



- 289** Standardizirana kratkotrajna zmerna obremenitev kot orodje za določanje sposobnosti prilagajanja telesa na napor – *Matic Špenko, Nejka Potačnik*
- 307** Prekinitveni post – moder ali zgolj moderen? – *Luka Petravič, Ana Rojs, Lidija Križančič Bombek, Jurij Dolenšek*
- 325** Abernethyjeva malformacija – *Luka Pušnik, Domen Plut*
- 333** Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije in COVID-19 – *Tom Cvetkovič, Nuška Pečarič Meglič*
- 355** Sodobne metode za analizo nuklearno medicinskih slik bolnikov z nevrodegenerativnimi boleznimi – *Petra Tomše, Matej Perovnik*
- 377** Nove strategije obvladovanja pooperativne slabosti in bruhanja – *Meta Gradišar, Jasmina Markovič Božič, Alenka Spindler Vesel*
- 385** Vpliv jemanja petih najpogosteje uporabljenih psihoaktivnih snovi v Sloveniji na nosečnost in dojenje – *Nika Žagar, Ksenija Geršak*
- 401** Medicina na podeželju v svetu in Sloveniji – *Anita Meglič, Marija Petek Šter*
- 415** Diagnostični izziv
- 421** Seznam diplomantov
- 423** Navodila avtorjem
- 429** Guidelines for Authors

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

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

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Gašper Tonin

ODGOVORNA UREDNICA

Gaja Markovič

TEHNIČNI UREDNIKI

Manca Bregar, Anamarija Hribar, Jurij
Martinčič, Hana Rakuša, Živa Šubic

UREDNIŠKI ODBOR

Manca Bregar, Pina Držan, Lucia
Jankovski, Tamara Jarm, Julija Kalcher,
Lucija Kobal, Tilen Kristanc, Naneta
Legan Kokol, Maja Osojnik, Zala Roš,
Jera Aideen Schiffrer, Uroš Tršan,
David Vidmar, Ines Žabkar, Larisa
Žerovnik

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Jera Aideen Schiffrer

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL

Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS

Revija izhaja štirikrat letno v 1.650 izvodih.

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

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2022

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

- 289** Standardizirana kratkotrajna zmerna obremenitev kot orodje za določanje sposobnosti prilagajanja telesa na napor – *Matic Špenko, Nejka Potočnik*
- 307** Prekinitveni post – moder ali zgolj moderen? – *Luka Petravič, Ana Rojs, Lidija Križančič Bombek, Jurij Dolenšek*
- 325** Abernethyjeva malformacija – *Luka Pušnik, Domen Plut*
- 333** Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije in COVID-19 – *Tom Cvetkovič, Nuška Pečarič Meglič*
- 355** Sodobne metode za analizo nuklearno medicinskih slik bolnikov z nevrodegenerativnimi boleznimi – *Petra Tomše, Matej Perovnik*
- 377** Nove strategije obvladovanja pooperativne slabosti in bruhanja – *Meta Gradišar, Jasmina Markovič Božič, Alenka Spindler Vesel*
- 385** Vpliv jemanja petih najpogosteje uporabljenih psihoaktivnih snovi v Sloveniji na nosečnost in dojenje – *Nika Žagar, Ksenija Geršak*
- 401** Medicina na podeželju v svetu in Sloveniji – *Anita Meglič, Marija Petek Šter*
- 415** Diagnostični izziv
- 421** Seznam diplomantov
- 423** Navodila avtorjem
- 429** Guidelines for Authors

Matic Špenko¹, Nejka Potočnik²

Standardizirana kratkotrajna zmerna obremenitev kot orodje za določanje sposobnosti prilagajanja telesa na napor

Standardized Short-lasting Submaximal Exercise as a Tool to Determine the Physiological Response to Exercise

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vegetativni živčni sistem, vzdržljivostna telesna aktivnost, variabilnost srčne frekvenca, okrevanje srčne frekvenca, kazalci telesne pripravljenosti, pretreniranost

IZHODIŠČA. V športu se za spremljanje učinkovitosti treninga uporabljajo srčna frekvenca, njena variabilnost ter hitrost vračanja k vrednosti v mirovanju, ni pa smernic, ki bi določale, kako najbolje spremljati fiziološki odziv na vadbo. Naša raziskava namerava opredeliti, ali je ponavljajoča standardizirana kratkotrajna zmerna telesna vadba dobro orodje za ugotavljanje najugodnejše fiziološke prilagoditve telesa na napor. **METODE.** Preiskovanci (N = 19) so zaporedoma en teden izvajali standardizirano kratkotrajno zmerno telesno vadbo, med prvo in drugo ponovitvijo so izvedli daljši tek kot model vzdržljivostne vadbe. Pred, med in po standardizirani kratkotrajni zmerni telesni vadbi smo spremljali srčno frekvenco, njeno variabilnost in hitrost vračanja k mirovni vrednosti, arterijski krvni tlak ter subjektivno oceno napora. **REZULTATI.** Ugotovili smo, da se fiziološki odziv na standardizirano kratkotrajno zmerno telesno vadbo statistično značilno spreminja s časom po vzdržljivostni vadbi v primerjavi s kontrolnim odzivom. Spremembe so bolj kot v mirovanju vidne v fazi okrevanja po standardizirani kratkotrajni zmerni telesni vadbi. Vzdržljivostna vadba sproži dvofazni odgovor srčne frekvenca po vadbi in hitrosti vračanja k vrednosti v mirovanju glede na kontrolno obremenitev. Takoj po vzdržljivostni vadbi nastopi faza neustreznega fiziološkega odziva na ponovno vadbo, ki se kaže z višjo srčno frekvenco, manjšo variabilnostjo srčne frekvenca in počasnejšim vračanjem srčne frekvenca k vrednosti v mirovanju. Nasprotno pa en dan po vzdržljivostni vadbi nastopi faza najugodnejše prilagoditve z nižjo srčno frekvenco, vendar le po ponavljajoči standardizirani kratkotrajni zmerni obremenitvi, ter hitrejšim vračanjem srčne frekvenca k vrednosti v mirovanju. **RAZPRAVA.** Zaključimo lahko, da je ponavljajoča standardizirana zmerna telesna vadba dobro orodje za opredelitev fiziološkega odziva na napor, najbolj občutljiva kazalca srčno-žilnega delovanja v povezavi z naporom pa sta srčna frekvenca in vračanje srčne frekvenca k vrednosti v mirovanju, saj odražata vpliv zgodovine vadbe. Uporaba našega modela bi lahko pripomogla k hitrejšemu odkrivanju simptomov pretreniranosti.

¹ Matic Špenko, dipl. fiziot., mag. kin., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; matic.spenko@gmail.com

² Doc. dr. Nejka Potočnik, univ. dipl. fiz., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: autonomic nervous system, endurance exercise, heart rate variability, heart rate recovery, indicators of aerobic fitness, overtraining

BACKGROUNDS. Heart rate, its variability and recovery after exercise are often used to trace training efficiency in sport, however, there are no guidelines for the optimal assessment of physiologic response to exercise. Therefore, our study aimed to determine the usefulness of repeated standardized short-lasting submaximal exercise as a tool to detect optimal physiologic response to repeated standardized short-lasting submaximal exercise. **METHODS.** The subjects (N = 19) performed repeated standardized short-lasting submaximal exercise subsequently five times in one week. Prolonged running was performed between the first and second repetition of standardized short-lasting submaximal exercise as a model of prolonged exertion to mimic an often used training schedule. Before and after repeated standardized short-lasting submaximal exercise, heart rate, its variability and its recovery after exercise, arterial blood pressure and the rate of perceived exertion were measured. **RESULTS.** A significant time effect was found regarding measured parameters with respect to prolonged exertion throughout the study. The effect of prolonged exertion on the physiologic response was augmented when measured in response to repeated standardized short-lasting submaximal exercise rather than at rest. A biphasic pattern in heart rate after repeated standardized short-lasting submaximal exercise and heart rate recovery was exhibited: autonomic dysfunction characterised by increased heart rate and decreased heart rate recovery on the same day yet parasympathetic rebound with decreased heart rate and increased heart rate recovery one day after prolonged exertion compared to baseline. **DISCUSSION.** In conclusion, repeated standardized short-lasting submaximal exercise is a convenient tool to trace physiological adaptations to exercise. The effect of training history on cardiovascular response is best reflected in the heart rate after exercise and in heart rate recovery. Our model could be potentially used to determine the early symptoms of overtraining in sport.

UVOD

Športniki in njihovi trenerji že dolgo vedo, da je za spremljanje učinkovitosti telesne vadbe pri športniku smiselno spremljati frekvenco srčnega utripa (FSU) in iz nje izpeljane parametre, kot sta denimo variabilnost srčne frekvence (angl. *heart rate variability*, HRV) in hitrost vračanja srčne frekvence k vrednostim v mirovanju po koncu napora (angl. *heart rate recovery*, HRR), ni pa še smernic, katere od vrednosti najboljše opisujejo fiziološko prilagoditev telesa na napor in v katerih fazah treninga oz. počitka jih je smiselno spremljati, da bodo te čim bolj povedne (1, 2). Vse bolj se namreč pojavljajo negativni učinki treninga, ki vodijo v pre-

treniranost, zlasti pri vrhunskih športnikih, vendar tudi pri rekreativnih športnikih (3, 4). Številnim bolnikom z oslABLJENIM srčno-žilnim sistemom se svetuje ukvarjanje s športom, a ni dovolj raziskano, kako spremljati, koliko aktivnosti je dovolj, lahko pa najdemo številne vzporednice med pretreniranostjo športnikov in odzivom srčno-žilnih bolnikov na pretirano telesno obremenitev. Tako se kaže potreba določiti parametre, ki se enostavno merijo in hkrati dobro odražajo sposobnost telesa, da se prilagodi stresu, ki ga predstavlja telesni napor. Analize HRV v povezavi s telesnim naporom ovrednotijo aktivnost vegetativnega živčnega sistema (VŽS) in posle-

dično služijo kot kazalec srčno-žilne prilagoditve.

Spremljanje aktivnosti VŽS pri športnikih nam poda vpogled v homeostatsko stanje telesa in neposredno predstavlja označevalec športnikovega okrevanja po vadbi in pripravljenosti na nov trening (1, 4). VŽS s svojim delovanjem uravnava notranje okolje in delovanje organov ter organskih sistemov in s tem prilagaja organizem na spreminjajoče se zunanje okolje (5–8). Telesna aktivnost je eden izmed stresnih dejavnikov, ki pomembno spremenijo delovanje VŽS (7, 9). Med stopnjevano aerobno vadbo pride do zavrtja parasimpatičnega živčnega sistema (PŽS) in aktivacije simpatičnega živčnega sistema (SŽS) z namenom priprave organizma na premagovanje telesnega napora (4, 10–14). V fazi okrevanja po telesni aktivnosti pride do zavrtja delovanja SŽS in reaktivacije PŽS, kar pripomore k povrnitvi fizioloških parametrov k vrednostim v mirovanju (6, 15).

Spremembe v aktivnosti VŽS po končani vadbi ne izzvenijo takoj, temveč postopoma, govorimo lahko o okrevanju VŽS po telesni aktivnosti (4, 13, 16). Fiziološke spremembe, ki so posledica spremenjenega delovanja VŽS in so opazne po aerobni telesni vadbi, so (7, 11, 12, 14, 17–20):

- povišana FSU v primerjavi z vrednostjo v mirovanju,
- dinamika zmanjševanja FSU po končani vadbi,
- spremenjena HRV,
- spremenjena občutljivost barorefleksa in
- znižan arterijski krvni tlak (AKT).

Večje spremembe v aktivaciji VŽS se pojavijo akutno, v fazi kratkoročnega okrevanja po aerobni vadbi, lahko pa izzvenijo šele čez nekaj dni, v fazi dolgoročnega okrevanja (4, 14, 17, 18, 20, 21). Okrevanje VŽS je pomembno povezano z intenzivnostjo in trajanjem telesne vadbe in tudi s kratkoročno zgodovino treningov. Večja intenzivnost telesne vadbe naj bi bila povezana s počas-

nejšim okrevanjem VŽS (1, 4, 20, 22, 23). Vpliv intenzivnosti vadbe na spremembe VŽS naj bi bil močnejši kot vpliv njene dolžine, vendar naj bi tudi dovolj dolga vadba (nad 20–30 minut) povzročila počasnejše okrevanje VŽS (24–27). Na hitrost okrevanja VŽS naj bi pomembno vplivala tudi vrsta telesne aktivnosti. Cunha, Midgley, Gonçalves in sodelavci so namreč v svoji raziskavi ugotovili pomembno počasnejše okrevanje FSU in HRV pri vadbah, ki vključujejo večjo mišično maso oz. pri katerih je poraba energije večja (28). Na hitrost obnove VŽS po vadbi pomembno vpliva tudi telesna pripravljenost posameznika. Številne raziskave so ugotovile hitrejšo obnovo VŽS po vadbi pri posameznikih, ki so bili telesno bolj pripravljeni (4, 17, 22, 29). Na aktivnost VŽS lahko vplivajo tudi starost, spol, zadosten vnos tekočine, dihanje (med vdihom se aktivnost PŽS zniža in med izdihom zviša) in položaj telesa (v ležečem položaju je aktivnost PŽS višja kot v navpičnih položajih – sede, stoje), psihološki stres, periferna in centralna utrujenost, temperatura okolja in drugi okoljski parametri (npr. zračna vlažnost, nadmorska višina, hipoksija, osvetljenost) (1, 4, 30–35).

Merjenje aktivnosti vegetativnega živčnega sistema

Aktivnost VŽS lahko ocenjujemo posredno in neinvazivno s spremljanjem časovnega spreminjanja fizioloških odzivov, ki so odraz njegovega delovanja (14, 15). Delovanje VŽS na srce ocenjujemo s FSU, HRR in HRV, delovanje na srčno-žilni sistem pa z AKT in občutljivostjo barorefleksa (7, 13, 14, 18, 29).

Prilagodljivost VŽS je njegova sposobnost, da na isti dražljaj v različnih pogojih drugače odzove. Tudi če so kazalci aktivnosti VŽS v mirovnem stanju enaki, je odziv na enak dražljaj lahko spremenjen. To nam nudi vpogled v spremembe delovanja VŽS, ki se pojavijo šele v odgovoru na dražljaj. Primer takega dražljaja je lahko standardizirana telesna vadba, pri kateri se prilagodljivost

VŽS kaže med samim naporom in v okrevanju po njem (6, 36).

Merjenje aktivnosti vegetativnega živčnega sistema z variabilnostjo srčne frekvence

Ena izmed najpogosteje uporabljenih neinvazivnih metod za spremljanje aktivnosti VŽS je merjenje HRV (1, 14, 37). HRV lahko analiziramo z linearnimi in nelinearnimi metodami, pri obojih z različnimi matematičnimi postopki analiziramo spreminjanje trajanja intervalov med sosednjima zobcema R na EKG-posnetku (RR) (37). Linearne metode HRV-analize vključujejo časovne in frekvenčne domene, pri čemer so opredelitve znotraj časovnih domen odraz velikosti spreminjanja RR, opredelitve znotraj frekvenčnih domen pa odraz hitrosti spreminjanja (1, 37). Eden izmed najpogosteje uporabljenih časovnih parametrov je kvadratni koren povprečnega kvadrata razlike med sosednjima zobcema R (angl. *root mean square of successive differences*, RMSSD). Znotraj frekvenčnih domen ločimo visokofrekvenčni del (angl. *high frequency*, HF) (0,15–0,40 Hz), ki naj bi bil kazalnik aktivnosti PŽS, nizkofrekvenčni del (angl. *low frequency*, LF) (0,04–0,15 Hz), na katerega naj bi poleg PŽS delno vplival tudi SŽS, in zelo nizkofrekvenčni del (angl. *very low frequency*, VLF) (0,01–0,04 Hz), ki naj bi bil delno povezan z aktiviranjem renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema. Pogosto opazujemo tudi razmerje med LF in HF (LF/HF), ki odraža simpatično-vagalno ravnovesje (37). Ker je pri vzdržljivostnih športnikih aktivnost PŽS v mirovanju v primerjavi z nešportniki večja, imajo vzdržljivostni športniki v mirovanju višje vrednosti tistih kazalnikov HRV, ki odslkavajo aktivnost PŽS (vsi časovni kazalniki, HF) (1, 15). Višje vrednosti omenjenih kazalnikov HRV lahko tako odražajo tudi boljšo telesno pripravljenost posameznika (1). Skladno s spremembami VŽS se ob aerobni vadbi spremeni tudi HRV.

V primerjavi z vrednostmi v mirovanju med aerobno vadbo pride do enakomerne upada HRV (1, 4, 37). Upadejo vsi linearni kazalniki, ki odslkavajo aktivnost PŽS (vsi časovni kazalniki, HF) (1, 37).

Merjenje aktivnosti vegetativnega živčnega sistema z okrevanjem srčne frekvence

HRV je za oceno aktivnosti VŽS v svoji osnovni obliki uporabna le, kadar se srčna frekvenca ne spreminja preveč (15, 37). Aktivnost VŽS neposredno po telesni aktivnosti lahko tako ocenimo s HRR (1, 14). Takoj po koncu vadbe nastopi intenzivna reaktivacija PŽS, kar se izrazi v takojšnjem upadu FSU (15, 29). Največkrat merimo absolutno zmanjšanje FSU, tj. okrevanje srčne frekvence 30 sekund po končani vadbi (angl. *heart rate recovery in 30 seconds*, HRR30), okrevanje srčne frekvence v eni minuti po končani vadbi (angl. *heart rate recovery in 60 seconds*, HRR60) ali v dveh minutah po končani vadbi (15). Ker je HRR po koncu napora povezana z reaktivacijo PŽS, je HRR dobro merilo aktivnosti le-tega (15, 29, 38). HRR je večja, kadar je reaktivacija PŽS hitrejša (3). Raziskave ugotavljajo, da je HRR povezana tudi s fazo aktivacije PŽS v mirovanju. Kadar je ta višja, je HRR po telesni dejavnosti hitrejša (29).

Aktivnost vegetativnega živčnega sistema med okrevanjem

Tako obdobje okrevanja po vadbi imenujemo zgodnja faza okrevanja. Aktivnost SŽS se zmanjšuje bistveno počasneje od reaktivacije PŽS (1, 14). Ker se FSU v tem obdobju prehitro spreminja, je osnovna metoda HRV v tej zgodnji fazi okrevanja neuporabna, zato reaktivacijo PŽS v tej fazi okrevanja lahko ovrednotimo s HRR (1, 14). Ko se hiter padec FSU po vadbi umiri, govorimo o pozni fazi okrevanja, v kateri se FSU s časom ne spreminja več tako hitro, temveč se ustali na višji FSU kot pred vadbo; tedaj je HRV dobro merilo aktivnosti VŽS

(15, 29). Za pozno fazo okrevanja je značilno, da niti zaviranje delovanja SŽS niti reaktivacija PŽS še nista zaključena, njeno trajanje pa je odvisno od načina vadbe, njenega trajanja, intenzitete in stopnje telesne pripravljenosti vadečega, pa tudi od kratkoročne vadbene zgodovine. To je še posebej pomembno pri elitnih športnikih, pri katerih običajno nov trening sledi, še preden je okrevanje po predhodnem treningu zaključeno. Glede intenzitete vadbe velja, da je za popolno obnovo VŽS po aerobni vadbi potrebnih do 24 ur, če gre za nizke intenzivnosti ($< 70\% V_{O_{2max}}$), 24–48 ur po vadbi zmerne intenzivnosti ($70\text{--}82\% V_{O_{2max}}$) in vsaj 48 ur po vadbi visoke intenzivnosti ($> 82\% V_{O_{2max}}$) (4).

Reaktivacija PŽS in zmanjšanje aktivacije SŽS po vadbi se odražata tudi v spremembah krvnega tlaka. Krvni tlak naj bi neposredno po koncu vzdržljivostne vadbe padel pod vrednosti v mirovanju, saj zaradi zavrtja SŽS po vadbi nastopi intenzivna dilatacija krvnih žil, ki so bile zaradi potrebe po razporeditvi krvnega pretoka med vadbo zožene (16, 39–42).

Telesna aktivnost v fazi okrevanja po intenzivni vzdržljivostni vadbi

Izčrpavajoča, dolgotrajna vzdržljivostna vadba lahko pomembno vpliva na aktivnost VŽS tudi še več dni po končani vadbi (4). Če začnemo novo telesno aktivnost pred koncem okrevanja po predhodni telesni aktivnosti, pričakujemo, da se bo telo nanjo odzvalo drugače, kot to velja tudi v splošni teoriji stresa (36). Spremenjen odziv na ponovne telesne obremenitve bi lahko pomenil slabšo zmogljivost med telesno aktivnostjo, ki jo opravljamo v stanju nepopolnega okrevanja VŽS. Prav to je značilno tudi za pretreniranost, ki se kaže v zmanjšani odzivnosti VŽS na vadbo, tako da je stopnja prilagajanja telesa večjim potrebam po energiji zmanjšana ter faza okrevanja podaljšana (15).

Že več raziskav je ugotavljalo vpliv daljše, večurne vzdržljivostne vadbe na spremembo VŽS in s svojimi ugotovitvami ocenilo čas, ki je potreben za okrevanje oz. povrnitev VŽS na vrednosti, značilne za mirovanje. Primanjkuje raziskav, ki bi ovrednotile sposobnost ponovne aktivacije VŽS v fazi okrevanja po predhodni vzdržljivostni vadbi. Ni še raziskano, kako spremenjena aktivnost VŽS pred začetkom vadbe vpliva na njen potek in na okrevanje po njej.

Razumevanje odziva telesa na kratkotrajno zmerno telesno vadbo po daljši, izčrpavajoči aerobni vadbi bi imelo pomembno vlogo pri načrtovanju pogostosti, trajanja in intenzivnosti treningov pri športnikih in bi nam lahko podalo vpogled v to, kako pogosto je smiselno izvajati telesno aktivnost, da športnika ne vodimo v pretreniranost oz. da rekreativni športniki zaradi pogostosti vadbe niso izpostavljeni večji verjetnosti za pojav neljubega srčno-žilnega dogodka med vadbo.

Naša raziskava namerava opredeliti, ali je ponavljajoča standardizirana kratkotrajna zmerna telesna vadba (ZTV) dobro orodje za ugotavljanje najugodnejše fiziološke prilagoditve telesa na napor. Spremljali smo spremembe v fiziološkem odzivu telesa na ZTV pred in v fazi poznega okrevanja po izčrpavajoči vzdržljivostni telesni vadbi (VTV), teku na 21 km pri rekreativnih tekačih. Spremenjen fiziološki odziv smo spremljali en teden po VTV, in sicer isti dan ter prvi, drugi in sedmi dan po VTV. Merili smo FSU, njeno variabilnost ter AKT pred in po kratkotrajni zmerni telesni vadbi na sobnem kolesu ter HRR. Zapisovali smo tudi subjektivne ocene stopnje telesne obremenitve. Z raziskavo smo želeli ugotoviti, če je ponavljanje standardiziranega zmerne kolesarjenja dobro orodje za spremljanje dnevnih sprememb v fiziološkem odzivu na napor, ki so posledica spremenjene aktivnosti VŽS zaradi predhodne vadbene zgodovine, ter potrditi, da ponavljanje takih zmernih

obremenitev odraža sposobnost ponovne aktivacije VŽS na srce in žile.

METODE

Protokol raziskave je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. 0120-126/2021/10). Vse meritve in testiranja so potekali v Laboratoriju za obremenitveno testiranje Inštituta za fiziologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. V raziskavo smo vključili 19 prostovoljcev. Vzorec populacije so predstavljali zdravi, polnoletni posamezniki, ki se rekreativno ukvarjajo s tekom ali drugo obliko aerobne rekreativne dejavnosti.

Merilni postopki in namestitve merilnih senzorjev

V raziskavi smo uporabljali standardne, neinvazivne postopke za merjenje FSU in AKT. Preiskovanci so ZTV opravljali na sobnem kolesu Ergoselect 100 (Ergoline, Nemčija) po predhodno izbranem protokolu stopnjevanje telesne vadbe, kriterij za doseženo submaksimalno stopnjo telesnega nabora je bila FSU. Vadba na kolesu je bila zaključena, ko je preiskovanec dosegel 85 % svoje pričakovane maksimalne FSU (FSU_{max}), ki smo jo izračunali po naslednji enačbi (29):

$$FSU_{max} = 205,8 - (0,685 \times starost) \quad (1).$$

AKT in EKG v II. standardnem ekstremitetnem odvodu smo merili z napravo Finapres Finometer model 2 (Amsterdam, Nizozemska) s frekvenco vzorčenja 500 Hz. AKT smo neprekinjeno merili s pomočjo prstne manšete na kazalcu desne roke. Analizo smo opravili s pomočjo programskih paketov WinDataQ (DATAQ Instruments Inc., Ohio, ZDA) in Nevrokard (Izola, Slovenija).

Potek raziskave

Vse meritve so se izvajale v Laboratoriju za obremenitveno testiranje Inštituta za fiziologijo Medicinske fakultete Univerze

v Ljubljani. Pred pričetkom raziskave so bili preiskovanci v pisni in ustni obliki seznanjeni s potekom in namenom raziskave.

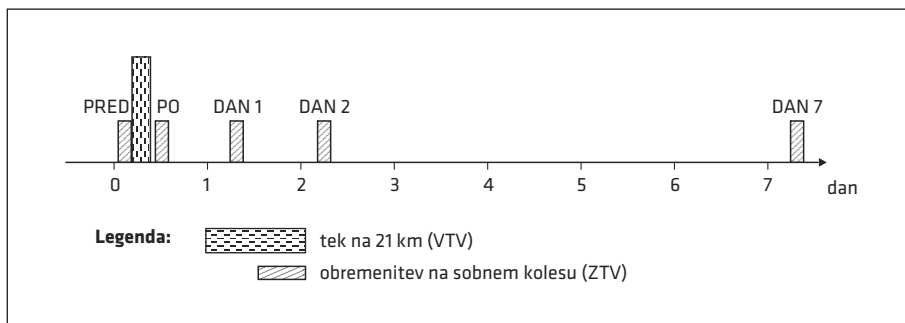
Na podlagi ocene FSU_{max} smo določili preiskovančevu ciljno FSU, pri kateri smo končali ZTV. Preiskovance smo prosili, da tri dni pred vstopom v raziskavo in vse do zadnje meritve ne izvajajo dodatnih telesnih dejavnosti. Prav tako smo jih prosili, da vsaj tri ure pred meritvami ne uživajo kave, pravega čaja in alkohola in ne kadijo.

Preiskovanci so laboratorij obiskali štirikrat v enem tednu. Osnovni protokol raziskave je predstavljen na sliki 1 in sliki 2. Med 30-minutnim umirjanjem pred začetkom meritve smo preiskovancem namestili vse potrebne merilne senzorje. Na dan prvega obiska laboratorija smo opravili prvo ZTV (PRED), ki ji je sledila VTV, to je bilo 21 km teka po začrtani ravninski trasi. Pol ure po koncu VTV smo izvedli še eno ZTV (PO) (slika 1). Meritev PRED predstavlja kontrolno meritev. ZTV smo v nadaljevanju ponavljali še en dan (DAN 1), dva dni (DAN 2) in sedem dni (DAN 7) po teku na 21 km, vselej ob istem času, kot je bila izvedena meritev PO (slika 1).

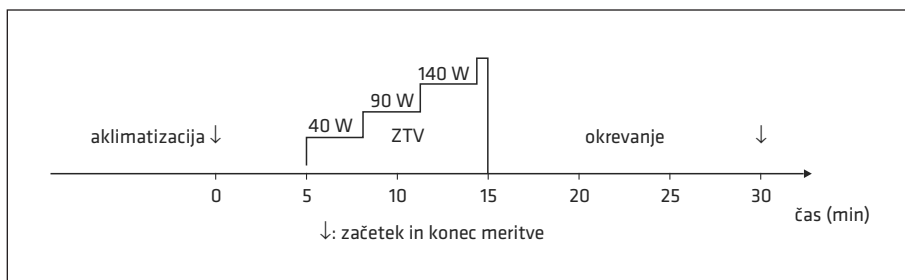
Kot model ZTV smo uporabili zmerno kratkotrajno obremenitev na sobnem kolesu: začetna obremenitev 40 W se je nato vsake tri minute zviševala za 50 W (slika 2). Ko je preiskovanec dosegel svojo ciljno FSU, smo vadbo prekinili, preiskovanec pa je miroval na sobnem kolesu še 15 minut za spremljanje hitre in pozne faze okrevanja po ZTV. Vrednosti fizioloških parametrov smo spremljali pred, med in 15 minut po ZTV. Vse zaporedne meritve ZTV (PRED, PO, DAN 1, DAN 2 in DAN 7) so potekale enako. Po koncu meritve je preiskovanec subjektivno ocenil občuten napor med ZTV s pomočjo Borgove lestvice.

Obdelava podatkov

FSU, njeno variabilnost in AKT smo analizirali v dveh obdobjih: v fazi mirovanja in v fazi okrevanja po ZTV. Kot predstavitevni



Slika 1. Časovna shema telesnih obremenitev. PRED – pred 21 km teka, PO – takoj po 21 km teka, DAN 1 – en dan po 21 km teka, DAN 2 – dva dni po 21 km teka, DAN 7 – sedem dni po 21 km teka, VTV – vzdržljivostna telesna vadba, ZTV – zmerna telesna vadba.



Slika 2. Standardizirana zmerna telesna vadba na sobnem kolesu. ZTV – zmerna telesna vadba.

vzorec smo izbrali časovni interval zadnjih treh minut mirovanja pred ZTV ter zadnjih treh minut meritve, tj. od 12. do 15. minute po koncu napora. V zgoraj opredeljenih časovnih intervalih smo določili povprečne vrednosti FSU in AKT ter časovne (RMSSD) in frekvenčne (HF, LF/HF) parametre HRV. Frekvenčne parametre HRV smo določali z avtoregresijsko metodo. Poleg omenjenih dveh merilnih intervalov smo analizirali še padanje srčne frekvence takoj po koncu napora (HRR30 in HRR60) ter zbrali podatke o subjektivni oceni napora po Borgovi lestvici. Zabeležili smo tudi najvišje doseženo obremenitev med ZTV.

Za urejanje podatkov smo uporabili program MS Excel (različica 2019), za statistično obdelavo podatkov pa računalniški program IMB SPSS v22 (IMB, New York, ZDA). Izvedli smo statistično primerjavo

med posameznimi meritvami, pri čemer smo med seboj primerjali rezultate meritve, zajete v mirovanju pred ZTV, in rezultate meritve, zajete v okrevanju po ZTV. Preverili smo normalnost porazdelitve pridobljenih podatkov (Shapiro-Wilkov test) ter za prvo raven analize uporabili enosmerno analizo variance (angl. *analysis of variance*, ANOVA) za ponovljene meritve. V primeru statističnih značilnosti smo izvedli *post hoc* parne, dvorepe t-teste z Bonferronijevim popravkom in primerjali vrednost s kontrolnimi vrednostmi. Rezultati so predstavljeni kot povprečne vrednosti s pripadajočimi standardnimi odkloni (angl. *standard deviations*, SD) (povprečna vrednost SD) ter grafično prikazani kot povprečje s standardno napako povprečja. Prag statistične značilnosti za vse analize smo postavili na vrednost $\alpha = 0,05$.

REZULTATI

V raziskavi je sodelovalo 19 rekreativnih tekačev (13 moških, 6 žensk). Povprečno starost preiskovancev, njihove antropometrične značilnosti in športne oz. tekaške navade prikazujeta tabeli 1 in 2.

Vsi spremljani fiziološki dejavniki kažejo časovno spreminjanje glede na VTV. Večina jih je spremenjenih le glede na izvajanje ZTV takoj po VTV, FSU v pozni fazi okrevanja, HRR30 in HRR60 po ZTV pa kažejo statistično značilno dvofazno kinetiko glede na kontrolne vrednosti.

Vrednosti spremljanih fizioloških parametrov pred in po ZTV ter subjektivna ocena težavnosti ob koncu ZTV so s povprečnimi vrednostmi, pripadajočimi SD ter rezultati statistične analize predstavljeni v tabeli 3. Rezultati, pri katerih smo na drugi ravni analize s *post hoc* t-testi ugotovili statistično značilno razliko glede na kontrolne vrednosti, so v tabeli 3 označeni z nadpisano črko a ^(a).

FSU v fazi poznega okrevanja po ZTV je bila statistično značilno višja glede na vrednosti pred ZTV v vseh merilnih točkah (PRED, PO, DAN 1, DAN 2 in DAN 7). Takoj po VTV je bila FSU statistično zna-

čilno višja glede na kontrolne vrednosti tako v mirovanju pred kot v poznem okrevanju po ZTV. Prvi in drugi dan po VTV se FSU v mirovanju ni statistično značilno razlikovala od kontrolnih vrednosti, je pa bila statistično značilno nižja v poznem okrevanju po koncu ZTV. Sedmi dan ni bilo sprememb FSU niti pred niti po ZTV glede na kontrolne vrednosti. Značilen dvofazni odgovor v odzivu FSU po ZTV, ne pa pred ZTV, prikazuje slika 3, kjer so zapisane tudi posamezne p-vrednosti.

Tako HRR30 kot HRR60 kažeta dvofazni časovni odgovor po VTV glede na kontrolne vrednosti in sta prikazana na sliki 4: statistično značilno zmanjšanje takoj po VTV ter statistično značilno zvečanje en dan po VTV.

Glede HRV v časovni domeni smo izmerili statistično značilno zmanjšanje RMSSD tako v mirovanju kot v poznem okrevanju le takoj po VTV glede na kontrolne vrednosti. Sedmi dan po VTV je bil RMSSD v mirovanju statistično značilno znižan glede na meritve pred VTV. Kazalniki HRV v frekvenčni domeni (HF in LF/HF) v pozni fazi okrevanja niso bili statistično značilno različni

Tabela 1. Osnovne značilnosti vključenih preiskovancev. SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*), ITM – indeks telesne mase.

| Spol | Št. oseb | Starost (leta (SD)) | Telesna masa (kg (SD)) | Višina (cm (SD)) | ITM (kg/m ² (SD)) |
|--------|----------|---------------------|------------------------|------------------|------------------------------|
| Moški | 13 | 42,1 (15,2) | 78,8 (14,5) | 181,8 (8,0) | 23,7 (2,9) |
| Ženske | 6 | 36,8 (14,8) | 59,4 (5,5) | 165,8 (6,5) | 21,6 (1,3) |
| Skupaj | 19 | 40,4 (15,2) | 72,7 (15,3) | 176,8 (10,6) | 23,0 (2,7) |

Tabela 2. Športne in tekaške navade vključenih preiskovancev ter čas teka na 21 km. SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*).

| Spol | Telesna aktivnost na teden (št. dni (SD)) | Tekaški treningi na teden (št. dni (SD)) | Povprečna pretečena razdalja na posameznem treningu (km (SD)) | Največja do sedaj pretečena razdalja (km (SD)) | Čas teka na 21 km (min (SD)) |
|--------|---|--|---|--|------------------------------|
| Moški | 4,1 (1,7) | 2,5 (1,4) | 11,0 (4,2) | 33,8 (12,3) | 122,2 (19,7) |
| Ženske | 4,7 (0,9) | 2,7 (0,5) | 11,7 (2,6) | 44,5 (19,1) | 136,2 (11,1) |
| Skupaj | 4,3 (1,6) | 2,5 (1,2) | 11,2 (3,8) | 37,2 (15,6) | 126,6 (19,1) |

v nobeni merilni točki glede na kontrolne vrednosti. Časovno spreminjanje odražajo le vrednosti v mirovanju pred ZTV, in sicer je bil HF takoj po VTV statistično značilno manjši, LF/HF pa statistično značilno večji glede na kontrolne vrednosti.

Srednji arterijski tlak (SAT) po ZTV ni bil statistično značilno različen od SAT pred

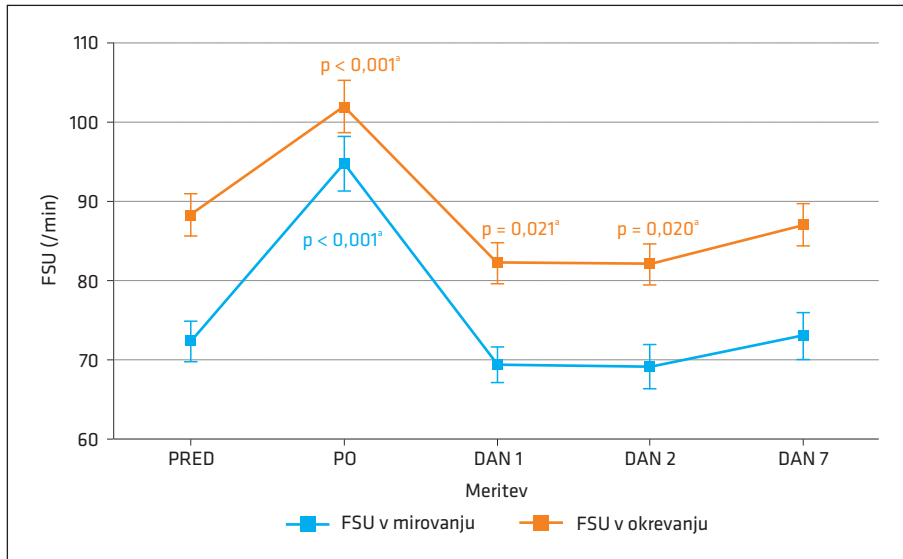
ZTV v nobeni merilni točki. V primerjavi s kontrolnimi vrednostmi je bil SAT pred ZTV statistično značilno nižji v vseh meritvah, po ZTV pa samo takoj po VTV (slika 5).

Preiskovanci so napor pri ZTV ocenili kot statistično značilno večji glede na kontrolne vrednosti le takoj po VTV, ko je bila tudi njihova dosežena obremenitev najmanjša.

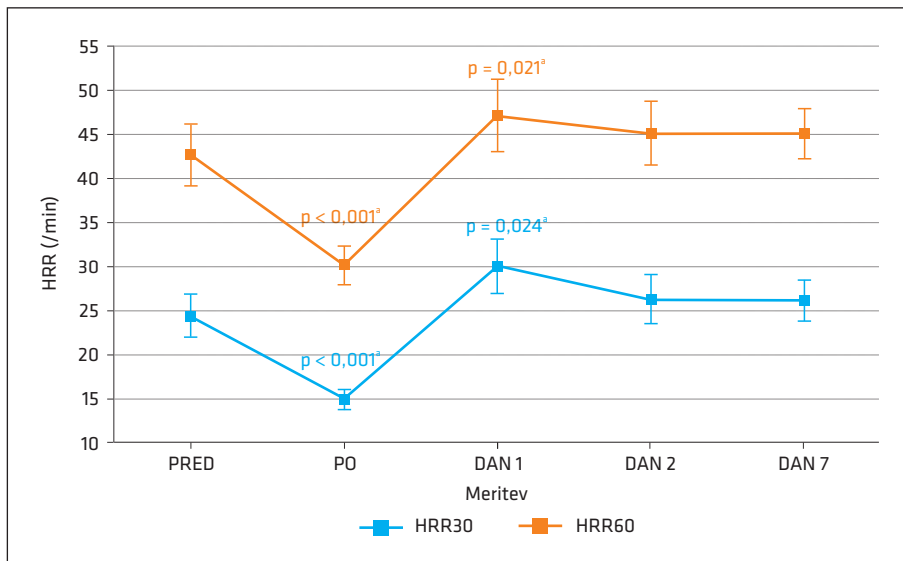
Tabela 3. Vrednosti merjenih parametrov srčne akcije pred in po vadbi na sobnem kolesu, ki je bila izvedena pred in štirikrat po vzdržljivostni telesni vadbi (VTV) z analizo razlik. PRED – pred vzdržljivostno telesno vadbo, PO – takoj po vzdržljivostni telesni vadbi, DAN 1 – en dan po vzdržljivostni telesni vadbi, DAN 2 – dva dni po vzdržljivostni telesni vadbi, DAN 7 – sedem dni po vzdržljivostni telesni vadbi, F – F-vrednost testa analize variance za ponovljive meritve, FSU – frekvenca srčnega utripa, HRR30 – okrevanje srčne frekvence v prvih 30 sekundah po končani vadbi (angl. *heart rate recovery in 30 seconds*), HRR60 – okrevanje srčne frekvence v prvih 60 sekundah po končani vadbi (angl. *heart rate recovery in 60 seconds*), RMSSD – kvadratni koren povprečnega kvadrata razlike med sosednjima zobcema R (angl. *root mean square of successive differences*), HF – visokofrekvenčni del močnostnega spektra variabilnosti intervalov RR v frekvenčni domeni (angl. *high frequency*), NU – normalizirana enota (angl. *normalized unit*), LF/HF – razmerje med nizko- in visokofrekvenčnim delom močnostnega spektra variabilnosti intervalov RR v frekvenčni domeni (angl. *low frequency/high frequency*), SAT – srednji arterijski tlak, ZTV – zmerna telesna vadba.

| | PRED | PO | DAN 1 | DAN 2 | DAN 7 | F | p-vrednost |
|--|--------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|------|------------|
| FSU v mirovanju (/min (SD)) | 73,5 (12,9) | 94,8 (14,9) ^a | 69,5 (9,8) | 69,2 (12,3) | 73,1 (12,7) | 60,3 | < 0,001 |
| FSU v okrevanju (/min (SD)) | 88,4 (11,6) | 102,1 (14,3) ^a | 82,3 (11,2) ^a | 82,2 (11,4) ^a | 87,1 (11,9) | 45,6 | < 0,001 |
| HRR30 (/min (SD)) | 24,4 (10,8) | 14,9 (4,9) ^a | 30,1 (13,3) ^a | 26,4 (12,1) | 26,2 (10,1) | 16,2 | < 0,001 |
| HRR60 (/min (SD)) | 42,7 (15,3) | 30,2 (9,7) ^a | 47,3 (17,9) ^a | 45,2 (15,7) | 45,2 (12,5) | 19,6 | < 0,001 |
| RMSSD v mirovanju (ms (SD)) | 32,2 (17,7) | 15,5 (12,3) ^a | 33,0 (22,4) | 35,1 (20,1) | 26,4 (14,8) | 11,6 | < 0,001 |
| RMSSD v okrevanju (ms (SD)) | 16,3 (9,5) | 8,6 (5,2) ^a | 21,1 (13,3) | 20,3 (11,0) | 14,4 (7,2) | 10,1 | < 0,001 |
| HF v mirovanju (NU (SD)) | 37,5 (18,9) | 23,9 (16,2) ^a | 42,6 (20,7) | 45,3 (23,6) | 40,8 (21,2) | 7,3 | < 0,001 |
| HF v okrevanju (NU (SD)) | 24,6 (14,9) | 21,6 (13,7) | 26,7 (19,5) | 32,1 (20,4) | 31,3 (20,5) | 2,4 | 0,061 |
| LF/HF v mirovanju | 3,3 | 7,1 ^a | 3,1 | 2,5 | 3,6 | 13,1 | 0,011 |
| LF/HF v okrevanju | 7,6 | 10,6 | 6,8 | 4,0 | 6,2 | 9,1 | 0,058 |
| SAT v mirovanju (mmHg (SD)) | 100,9 (11,9) | 91,0 (9,4) ^a | 93,8 (10,9) | 93,7 (7,8) | 92,9 (11,8) | 3,1 | 0,021 |
| SAT v okrevanju (mmHg (SD)) | 99,3 (11,3) | 88,9 (11,2) ^a | 95,2 (14,2) | 97,9 (10,9) | 96,5 (14,5) | 2,8 | 0,030 |
| Ocena napora ob koncu ZTV po Borgovi lestvici (SD) | 13,16 (2,4) | 14,4 (3,0) ^a | 14,2 (3,0) | 13,0 (3,0) | 12,7 (2,6) | 7,0 | < 0,001 |

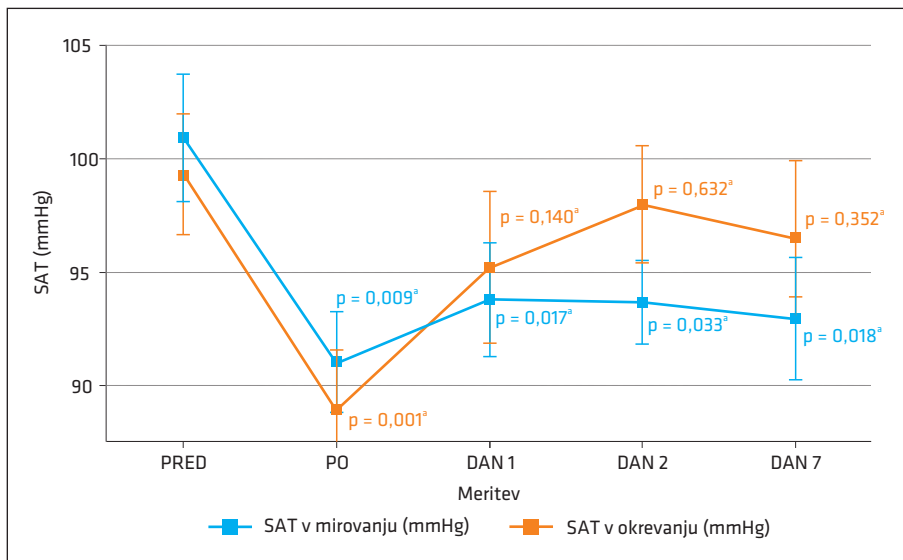
^a – p < 0,05; pri primerjavi meritve po VTV (21 km teka) (PO, DAN 1, DAN 2, DAN 7) s kontrolno meritvijo (PRED).



Slika 3. Spreminjanje frekvence srčnega utripa (FSU) v mirovanju in v okrevanju po zmerni telesni vadbi (ZTV). FSU – frekvenca srčnega utripa, PRED – pred vzdržljivostno telesno vadbo, PO – takoj po vzdržljivostni telesni vadbi, DAN 1 – en dan po vzdržljivostni telesni vadbi, DAN 2 – dva dni po vzdržljivostni telesni vadbi, DAN 7 – sedem dni po vzdržljivostni telesni vadbi. ^a – statistično značilna razlika ($p < 0,05$) glede na kontrolno meritev (PRED).



Slika 4. Časovni potek hitrosti vračanja srčne frekvence k vrednostim v mirovanju po koncu napora (angl. *heart rate recovery*, HRR) 30 in 60 sekund po zmerni telesni vadbi (ZTV) na sobnem kolesu. HRR – hitrost vračanja srčne frekvence k vrednostim v mirovanju po koncu napora (angl. *heart rate recovery*), HRR30 – okrevanje srčne frekvence 30 sekund po končani vadbi (angl. *heart rate recovery in 30 seconds*), HRR60 – okrevanje srčne frekvence 60 sekund po končani vadbi (angl. *heart rate recovery in 60 seconds*), PRED – pred vzdržljivostno telesno vadbo, PO – takoj po vzdržljivostni telesni vadbi, DAN 1 – en dan po vzdržljivostni telesni vadbi, DAN 2 – dva dni po vzdržljivostni telesni vadbi, DAN 7 – sedem dni po vzdržljivostni telesni vadbi. ^a – statistično značilna razlika ($p < 0,05$) glede na kontrolno meritev (PRED).



Slika 5. Časovno spreminjanje srednjega arterijskega tlaka (SAT) v mirovanju in v okrevanju po zmerni telesni vadbi (ZTV) na sobnem kolesu. SAT – srednji arterijski tlak, PRED – pred vzdržljivostno telesno vadbo, PO – takoj po vzdržljivostni telesni vadbi, DAN 1 – en dan po vzdržljivostni telesni vadbi, DAN 2 – dva dni po vzdržljivostni telesni vadbi, DAN 7 – sedem dni po vzdržljivostni telesni vadbi. ^a – statistično značilna razlika ($p < 0,05$) glede na kontrolno meritev (PRED).

RAZPRAVA

S to raziskavo smo želeli ugotoviti učinek VTV (21 km teka) na aktivnost in odzivnost VŽS, ocenjeno s fiziološkim odzivom na standardizirano kratkotrajno ZTV. Dokazali smo pomemben vpliv VTV na okrevanje po standardizirani zmerni aerobni telesni vadbi. Fiziološki odziv telesa na ZTV je bil v vseh parametrih drugačen takoj po VTV, viden pa je bil tudi prvi in drugi dan po VTV, a ne v mirovanju, temveč samo po končanem ZTV in le v HRR30, HRR60 ter FSU v poznem okrevanju po ZTV.

V tem kontekstu lahko glede na izsledke naše raziskave sklenemo:

- da je v proces rednega treniranja smiselno vpeljati izvajanje standardiziranih kratkotrajnih zmernih vadb, saj sta FSU in HRR po taki vadbi jasen kazalec sposobnosti prilagajanja telesa na napor, pogojena s trenutnim stanjem avtonomnega živčnega sistema,

- da je spremljanje FSU, HRV in HRR med telesno vadbo smiselno,
- da je ocenjevanje HRV v časovni domeni bolj povedno kot spremljanje v frekvenčni domeni, saj je HRV v frekvenčni domeni neobčutljiv na zgodovino treningov,
- da je FSU v okrevanju po zmerni kratkotrajni vadbi bolj povedna kot FSU v mirovanju, saj je vpliv zgodovine treningov povezan s srčno frekvenco po taki vadbi,
- znižana FSU v okrevanju po ZTV lahko nakazuje tudi možnost parasimpatičnega pretreniranja,
- da stanje znižane FSU v okrevanju po ZTV brez povečanja HRV pomeni varno treniranje, ne moremo pa potrditi, da tako treniranje vodi v izboljšanje telesne pripravljenosti.

Zgornje ugotovitve so podkrepljene z ustreznimi spremembami v aktivaciji avtonomnega živčnega sistema:

- Učinek reaktivacije PŽS na srce, ki se odraža v HRR, kaže dvofazno časovno kinetiko po VTV, saj je takoj po njej statistično značilno zmanjšana, dan za tem pa statistično značilno povečana glede na vrednost pred tekom.
- Okrevanje VŽS po zmerni telesni vadbi je odvisno tudi od zgodovine predhodnih telesnih aktivnosti.
- Vrednosti HRR in FSU po zmerni telesni aktivnosti so boljši kazalec aktivnosti VŽS na srcu kot vrednosti v mirovanju, saj odražajo tudi zgodovino predhodne telesne aktivnosti.
- VTV zniža SAT v mirovanju, SAT po ZTV pa le, če je ZTV izvedena takoj po VTV.

Takoj po VTV nastopi faza neustreznega odziva na ZTV, povezanega z zmanjšano aktivnostjo PŽS na srce, ki se kaže z višjo FSU ter manjšo HRV in HRR. Nasprotno pa en dan po VTV nastopi faza najugodnejše prilagoditve s povečano aktivnostjo PŽS: nižjo FSU (vendar le po ZTV) ter hitrejšo HRR. VTV vpliva na najvišjo doseženo obremenitev med zmernim telesnim naporom ter subjektivni občutek napora, a le, kadar ZTV izvedemo takoj po teku, kar potrjuje, da takoj po vzdržljivostni obremenitvi sledi faza nepravilnega delovanja avtonomnega živčnega sistema.

Kar nekaj raziskav doslej je raziskovalo vpliv VTV na FSU do enega tedna po vadbi, vendar so njihove ugotovitve zelo različne. Slednje lahko utemeljujemo s tem, da izbrani tip VTV, njena intenzivnost, trajanje in način izvedbe vadbe ter tudi treniranost preiskovancev, starost in spol pomembno vplivajo na okrevanje (1, 26, 27). Naša raziskava je prva, ki opredeljuje vpliv predhodne kratkoročne zgodovine telesnih aktivnosti na okrevanje po vadbi, saj se v praksi mnogokrat zgodi, da smo ponovno telesno aktivni, še preden je končan proces okrevanja po predhodni vadbi, zlasti če je ta dolgotrajna in izčrpavajoča.

V naši raziskavi izmerjena statistično značilno višja FSU v mirovanju pol ure po VTV je skladna z rezultati raziskav Paecha in sodelavcev ter Hautala in sodelavcev, ki so prav tako izmerili statistično značilno višjo FSU neposredno po vzdržljivostni vadbi (17, 43). Rezultati naše raziskave kažejo, da že prvi dan po VTV FSU ni več povišana glede na kontrolno vrednost, kar je prav tako v skladu z raziskavo Hautala in sodelavcev, ki ugotavlja, da se prvi dan po izvedeni vzdržljivostni vadbi FSU povrne k vrednosti v mirovanju (17). Na drugi strani so naše ugotovitve v nasprotju z ugotovitvami raziskave Zazackerleya in sodelavcev, ki kažejo statistično značilno višjo FSU še en dan po izvedeni vzdržljivostni vadbi, vendar je bil v njihovi raziskavi kot model vzdržljivostne vadbe uporabljen tek na 64 km, ki je v primerjavi s tekom na 21 km dolgotrajnejši in bolj izčrpavajoč, kar pomembno vpliva na čas, potreben za popolno obnovo VŽS, ki ima neposreden vpliv na FSU (1, 26, 27, 44).

Posebno zanimiv rezultat naše raziskave je statistično značilno nižja FSU v pozni fazi okrevanja po zmerni vadbi prvi in drugi dan po VTV v primerjavi s kontrolno meritvijo (slika 3). Omenjeni rezultati nakazujejo na pojav superkompensacije s povečano aktivnostjo PŽS en do dva dni po VTV, ki pa se izrazi le, če je VŽS ponovno aktiviran z zmerno telesno aktivnostjo. To je izviren rezultat naše raziskave, zato tu primerjave z literaturo nimamo. Povrnitev FSU k vrednostim v mirovanju po ZTV je posledica zavrtja aktivnosti SŽS in/ali reaktivacije PŽS ter s tem povezanih učinkov na srčno akcijo. Spremembe HRR in parametrov HRV kot kazalcev aktivacije avtonomnega živčnega sistema, ki smo jih hkrati merili v naši raziskavi, teh sprememb v FSU ne potrjujejo enolično. Z rezultati HRR lahko utemeljimo padec FSU po ZTV en dan po VTV, saj sta tako HRR30 kot tudi HRR60 statistično značilno večja glede na kontrolne vrednosti, medtem ko z rezul-

tati HRV padca FSU po ZTV en dan po VTV ne moremo utemeljiti, saj v fazi okrevanja po ZTV en in dva dni po VTV statistično značilnih sprememb ni.

Ta pojav bi lahko pojasnili z baroreceptorskim refleksom: kadar AKT pade, se FSU poveča (6, 45). Ker SAT en dan po ZTV in dva dni po VTV ne pade pod vrednost pred ZTV, kar bi bil sicer normalen odziv SAT na aerobno vadbo, to ne aktivira baroreceptorjev in posledično ne zvišuje FSU. Omenjene spremembe bi lahko označili tudi kot parasimpatično pretreniranost, ki se v našem primeru izrazi kot povečana aktivnost PŽS v okrevanju po ZTV.

HRR je tesno povezan z reaktivacijo PŽS po koncu vadbe in je v povezavi s stopnjo aktivacije PŽS v mirovanju (3, 15, 29). Dvofazna kinetika HRR tako 30 kot tudi 60 sekund po koncu napora kaže na to, da je reaktivacija PŽS po zmerni vadbi neposredno po VTV počasnejša, prvi dan po VTV pa hitrejša kot pred VTV, kar potrjuje vpliv zgodovine predhodnih telesnih obremenitev na potek okrevanja PŽS. Sklepamo lahko, da takoj po vzdržljivostni vadbi nastopi nepravilen vpliv VŽS na srce, en dan po njej pa pride do hiperaktivacije, preobrata v aktivnosti PŽS.

Takoj po končani VTV se zmanjšana aktivnost PŽS na srce kaže tudi z zvišano FSU ter zmanjšano vrednostjo RMSSD in HF v mirovanju, kar je v skladu s tem, da HRR odraža učinek aktivacije PŽS na srce v mirovanju. Zmanjšana HRR je eden od glavnih napovednih dejavnikov za nastanek neljubega srčno-žilnega dogodka, zato fazo takoj po končani vzdržljivostni vadbi lahko imenujemo tudi ranljivo obdobje. Izvajanje zmernih telesnih aktivnosti v tem obdobju bi lahko pomenilo večje tveganje za omenjene dogodke. Svetujemo lahko, da se je smiselno izogibati telesni aktivnosti v tem ranljivem obdobju, če pa je zaradi narave treningov ali tekem nujna, je smiselno uporabljati metode za hitrejšo okrevanje, kot so npr. masaže, ohlajevanje in električna stimulacija.

To pa ne velja za prvi dan po VTV, saj je HRR povečan, kazalci aktivacije PŽS na srce v mirovanju (FSU, RMSSD in HF) pa niso statistično značilno spremenjeni. To bi lahko pomenilo, da se vpliv vzdržljivostne vadbe na delovanje PŽS na srce en dan po njej ne kaže več v mirovanju, pač pa le ob ponovni aktivaciji VŽS z zmerno vadbo. Hiperaktivacijo PŽS po vzdržljivostni vadbi opisujejo tudi drugi avtorji: Hautala in sodelavci so v svoji raziskavi dva dni po 75 km teka na smučeh nakazali povečano delovanje PŽS in to imenovali povratni učinek (angl. *rebound effect*) (17). Isti avtorji ugotavljajo, da zmerna vadba v tem obdobju po vzdržljivostni vadbi povzroči koristne spremembe srčno-žilnega sistema. Podobno se je morda zgodilo v našem primeru, le da smo zaradi krajše in manj intenzivne vadbe (tek na 21 km) omenjeni učinek dosegli že en dan po teku. V tem primeru bi lahko šlo tudi za t. i. parasimpatično pretreniranost, obliko pretreniranosti, ki se kaže s povečano aktivnostjo PŽS, paradoksalno povezano z zmanjšano telesno zmogljivostjo ter povečanim občutkom obremenitve pri naporu (6). V naši raziskavi telesna zmogljivost prvi dan po pretečenem maratonu ni bila zmanjšana in tudi občutek napora ni bil povečan glede na kontrolne vrednosti, zato lahko sklepamo, da gre v tem obdobju za koristne vplive vzdržljivostne vadbe na srce. Praktičen vidik teh rezultatov je, da se telesna vadba v fazi parasimpatične hiperaktivacije priporoča, saj vodi v izboljšanje srčne funkcije.

Vpliv vzdržljivostne telesne vadbe na variabilnost srčne frekvenca pred in po zmerni telesni vadbi

O mehanizmih nastanka teh sprememb lahko le sklepamo. Med ranljivo fazo bi šlo lahko za nezmožnost ponovne aktivacije PŽS in s tem učinka na srce, ki bi bila lahko povezana s prevladujočim vplivom SŽS na srce, ki se kaže v povečanem razmerju LF/HF,

izmerjenem v tem obdobju. Opisani so tudi primeri nezmožnosti ponovne aktivacije PŽS, kadar je aktivnost PŽS prenizka (17, 22, 43, 44). Možna razlaga je tudi zakasnjeno zavrtje SŽS po vzdržljivostni vadbi.

Podobne spremembe po vzdržljivostni vadbi so v svojih raziskavah dokazali tudi Paech in sodelavci, Fazackerley in sodelavci, Hautala in sodelavci ter Furlan in sodelavci, vendar so si rezultati glede na trajanje te faze različni, kar lahko povežemo z različnimi uporabljenimi modeli vzdržljivostne vadbe, kot so različno trajanje, intenziteta in tip vadbe (17, 22, 43, 44).

Z izjemo Paecha in sodelavcev večina avtorjev dva dni po izvedeni vzdržljivostni vadbi ni več zasledila statistično značilno spremenjenih vrednosti HRV v mirovanju v primerjavi z vrednostmi pred izvedbo aerobne vadbe ne glede na model vadbe, kar je v skladu z našimi ugotovitvami (17, 22, 43, 44, 46).

Vpliv vzdržljivostne telesne vadbe na srednji arterijski tlak pred in po zmerni telesni vadbi

Naši rezultati potrjujejo, da ima telesna vadba vpliv na AKT po njej, saj je bil v mirovanju v vseh merilnih točkah po VTV nižji v primerjavi s kontrolno vrednostjo. Po drugi strani je bil AKT v pozni fazi okrevanja po zmerni vadbi glede na vrednosti pred vadbo nespremenjen v vseh merilnih točkah razen pri zmerni vadbi takoj po VTV. Pri izvajanju zmerne telesne obremenitve po večdnevni prekinitvi telesne aktivnosti je bilo pokazano, da povadbena hipotenzija po enakem vadbenem protokolu, kot je bil uporabljen v naši raziskavi, izzveni že pet minut po koncu kratkotrajne aerobne vadbe, kar je v skladu z našimi rezultati (47). Hipotenzija v povezavi s kratkotrajno zmerno vadbo takoj po VTV bi bila lahko posledica vazodilatacije v koži zaradi uravnavanja telesne temperature v povezavi z vzdržljivostno vadbo, a te trditve na podlagi naših rezultatov ne moremo potrditi.

Statistično značilno nižje vrednosti SAT v mirovanju po VTV so skladni z rezultati Müllerja in sodelavcev ter Vlachopoulou in sodelavcev, ki so prav tako izmerili statistično značilno nižje vrednosti krvnega tlaka po pretečenem teku na 3 km oz. 42 km, in v nasprotju z rezultati Staniszewska in sodelavcev, ko že pol ure po polmaratonu AKT ni bil več statistično značilno znižan (39, 40, 48). Glede na hipotenzijo po vadbi raziskave navajajo velik vpliv spola, saj Mourot in sodelavci navajajo hipotenzijo po vadbi le pri moških, pri ženskah pa ne (49).

Spremembe SAT lahko povežemo s številnimi dejavniki, ki se spreminjajo med in po telesni aktivnosti: z aktivnostjo VŽS, vazodilatatorji v krvi, podajnostjo žil, aktivnostjo barorefleksa, s prostornino in viskoznostjo krvi (vnašanjem tekočine) (6, 50). Ker vseh teh parametrov pri naši meritvi nismo spremljali, izmerjenih sprememb SAT ne moremo neposredno pojasniti.

Uporabnost rezultatov v športni praksi

Glede na pridobljene in predstavljene rezultate lahko povzamemo, da zgodovina predhodnih telesnih obremenitev vpliva na okrevanje po kratkotrajni aerobni telesni vadbi. V športu se je s pojavom enostavnih načinov merjenja za spremljanje FSU in njene variabilnosti uveljavilo sprotno spremljanje kazalcev srčne akcije, kot so FSU, iz nje izpeljani parametri HRV ter HRR. Spremljanje omenjenih dejavnikov je postalo stalnica tako pri vrhunskih atletih in rekreativnih športnikih za namen sledenja telesni pripravljenosti, pojavom morebitnih simptomov pretreniranosti in načrtovanja treningov kot tudi pri bolnikih, ki jim je svetovana telesna aktivnost z namenom nadzora med in po vadbi. Mnenja o tem, kateri dejavniki so najbolj povedni in kdaj jih izmeriti, so deljena. Nekateri svetujejo merjenje vsak dan, zjutraj, v mirovanju, drugi po naporu; nekateri prisegajo na FSU, drugi na novejšje kazalce (HRV in HRR). Glede na

rezultate naše raziskave bi priporočali, da poklicni in rekreativni športniki med rednimi treningi izvajajo standardni protokol aerobne kratkotrajne obremenitve ter spremljajo omenjene parametre v fazi okrevanja po tej standardizirani obremenitvi, saj tako lahko ocenijo vpliv zgodovine treningov, ki velikokrat ne vpliva na kazalce v mirovanju. Najbolj zanesljiv in občutljiv kazalec je FSU, merjena v pozni fazi okrevanja (15 min) po standardizirani obremenitvi ter HRR.

Znotraj časovnega okna 24 ur po izčrpavajočem treningu pride do dvofazne spremembe aktivnosti VŽS: zmanjšani aktivaciji PŽS takoj po vzdržljivostni vadbi sledi t. i. superaktivacija PŽS, ki je najbolj izražena en dan po njej. Preiskovanci so zmanjšano aktivacijo PŽS povezovali s subjektivno težjo izvedbo vadbe.

Glede na naše rezultate submaksimalne aerobne vadbe po izčrpavajoči vadbi ni priporočljivo izvajati prehitro: vsekakor ne, dokler je FSU v mirovanju še povišana, saj se aktivnost PŽS še ni reaktivirala in je hkrati aktivnost SŽS še povečana. Trening v tem obdobju vodi v počasnejše okrevanje, pri enaki FSU je intenziteta vadbe nižja, vadba je subjektivno težka in bi ob rednem ponavljanju najverjetneje pripeljala do popolne izčrpanosti adrenergične rezerve.

Obdobje okoli 24 ur po izčrpavajočem treningu bi lahko opisali kot stanje superkompensacije PŽS, torej povečane aktivnosti PŽS (večja HRR in nižja FSU), saj se aktivnost PŽS povrne hitreje, kot se zmanjša aktivnost SŽS (1, 4).

Naše rezultate, da je zmerna aerobna vadba dobra strategija za pospešitev okrevanja po vzdržljivostni vadbi, potrjujejo tudi druge raziskave (4, 24, 51). Glede na nakazano superkompensacijo PŽS okoli 24 ur po izčrpavajočem treningu bi lahko sklepali, da je izvedba submaksimalne aerobne vadbe v tem obdobju najverjetneje

najugodnejša za doseganje najboljših srčnožilnih prilagoditev in izboljšanje telesne zmogljivosti. Trend superkompensacije znižano FSU po submaksimalnem naporu je še vedno viden 48 ur po izčrpavajočem treningu. Sklepamo lahko, da je načrtovanje novega treninga v tem obdobju zagotovo varno, vendar še ne vemo, če izboljša telesno zmogljivost. Kadar je telesna vadba povezana s subjektivnimi občutki težjega izvajanja vadbe, to lahko pomeni, da vadba poteka v ranljivi fazi.

Omejitve raziskave in predlogi za nadaljnje raziskave

Treba je izpostaviti tudi omejitve naše raziskave, ki hkrati ponujajo možnosti za izboljšave pri nadaljnjih raziskavah. Skupina naših preiskovancev je bila raznovrstna tako glede na spol in starost kot tudi glede na telesno pripravljenost. Ker preiskovanci niso bili trenirani športniki, je prenos naših ugotovitev z gotovostjo možen zgolj na rekreativne športnike in le morebitno tudi na poklicne športnike ali nešportnike. Za večjo verodostojnost rezultatov bi bilo v raziskavo smiselno vključiti tudi kontrolno skupino, ki ne bi opravila 21 km teka. Pri vsakem preiskovancu bi bilo smotno predhodno izvesti tudi poskusno meritev, s čimer bi izključili morebiten vpliv preiskovančeve živčnosti in tesnobe na rezultate prve meritve.

Da bi lahko ocenili, če je ZTV učinkovita tudi pri zaznavanju sindroma pretreniranosti, bi bilo v prihodnjih raziskavah smiselno opraviti enako raziskavo na dveh skupinah vrhunskih športnikov: v prvi skupini bi bili športniki, ki so najverjetneje že pretrenirani, in v drugi tisti, ki niso. Če bi ugotovili, da se tisti, ki so vstopili v raziskavo kot pretrenirani, odzovejo drugače kot tisti, ki niso pretrenirani, bi naš protokol lahko služil kot orodje za ugotavljanje pretreniranosti.

FINANCIRANJE

Raziskavo je finančno podprla Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike

Slovenije v okviru raziskovalnega programa Aplicirana in bazična fiziologija (P3-0019).

LITERATURA

1. Michael S, Graham KS, Davis Oam GM. Cardiac autonomic responses during exercise and post-exercise recovery using heart rate variability and systolic time intervals-a review. *Front Physiol.* 2017; 8: 301.
2. Risk M, Bril V, Broadbridge C, et. al. Heart rate variability measurement in diabetic neuropathy: Review of methods. *Diabetes Technol Ther.* 2001; 3 (1): 63–76.
3. Bellenger CR, Fuller JT, Thomson RL, et. al. Monitoring athletic training status through autonomic heart rate regulation: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2016; 46 (10): 1461–86.
4. Stanley J, Peake JM, Buchheit M. Cardiac parasympathetic reactivation following exercise: Implications for training prescription. *Sports Med.* 2013; 43 (12): 1259–77.
5. Bresjanac M. Temelji patofiziologije s fiziologijo za študente zdravstvenih ved. In: Bajrovič FF, ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2014. p. 165–9.
6. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. Physiology of sport and exercise with web study guide. In: Tocco AN, Park J, Lan Seaman A, et al., eds. Champaign: Human Kinetics; 2019. p. 642.
7. Vieluf S, Hasija T, Jakobsmeier R, et. al. Exercise-induced changes of multimodal interactions within the autonomic nervous network. *Front Physiol.* 2019; 10: 240.
8. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system. *Compr Physiol.* 2016; 6 (3): 1239–78.
9. Tulppo MP, Kiviniemi AM, Hautala AJ, et. al. Sympatho-vagal interaction in the recovery phase of exercise. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2011; 31 (4): 272–81.
10. Almeida MB, Araújo CGS. Effects of aerobic training on heart rate. *Rev Bras Med Esporte.* 2003; 9 (2): 113–20.
11. Kliszczewicz BM, Esco MR, Quindry JC, et. al. Autonomic responses to an acute bout of high-intensity body weight resistance exercise vs. treadmill running. *J Strength Cond Res.* 2016; 30 (4): 1050–8.
12. Kliszczewicz B, Williamson C, Bechke E, et. al. Autonomic response to a short and long bout of high-intensity functional training. *J Sports Sci.* 2018; 36 (16): 1872–9.
13. Soares AHG, Oliveira TP, Cavalcante BR, et. al. Effects of active recovery on autonomic and haemodynamic responses after aerobic exercise. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2017; 37 (1): 62–7.
14. Coote JH. Recovery of heart rate following intense dynamic exercise. *Exp Physiol.* 2010; 95 (3): 431–40.
15. Potočnik N. Aktivnost avtonomnega živčevja med telesno vadbo. *Med Razgl.* 2014; 53 (4): 485–501.
16. Halliwill JR, Buck TM, Laceywell AN, et. al. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: What happens after we exercise? *Exp Physiol.* 2013; 98 (1): 7–18.
17. Hautala A, Tulppo MP, Mäkkilä TH, et. al. Changes in cardiac autonomic regulation after prolonged maximal exercise. *Clin Physiol.* 2001; 21 (2): 238–45.
18. Murrell C, Wilson L, Cotter JD, et. al. Alterations in autonomic function and cerebral hemodynamics to orthostatic challenge following a mountain marathon. *J Appl Physiol.* 2007; 103 (1): 88–96.
19. Buchheit M, Laursen PB, Ahmadi S. Parasympathetic reactivation after repeated sprint exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 293 (1): H133–41.
20. Mourot L, Bouhaddi M, Tordi N, et. al. Short- and long-term effects of a single bout of exercise on heart rate variability: Comparison between constant and interval training exercises. *Eur J Appl Physiol.* 2004; 92 (4–5): 508–17.

21. Gratzke G, Rudnicki R, Urban W, et. al. Hemodynamic and autonomic changes induced by Ironman: Prediction of competition time by blood pressure variability. *J Appl Physiol.* 2005; 99 (5): 1728–35.
22. Furlan R, Piazza S, Dell’Orto S, et. al. Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovasc Res.* 1993; 27 (3): 482–8.
23. Kaikkonen P, Nummela A, Rusko H. Heart rate variability dynamics during early recovery after different endurance exercises. *Eur J Appl Physiol.* 2007; 102 (1): 79–86.
24. Seiler S, Haugen O, Kuffel E. Autonomic recovery after exercise in trained athletes: Intensity and duration effects. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39 (8): 1366–73.
25. Casonatto J, Tinucci T, Dourado AC, et. al. Cardiovascular and autonomic responses after exercise sessions with different intensities and durations. *Clinics.* 2011; 66 (3): 453–8.
26. Kaikkonen P, Hynynen E, Mann T, et. al. Can HRV be used to evaluate training load in constant load exercises? *Eur J Appl Physiol.* 2010; 108 (3): 435–42.
27. Michael S, Jay O, Graham KS, et. al. Longer exercise duration delays post-exercise recovery of cardiac parasympathetic but not sympathetic indices. *Eur J Appl Physiol.* 2017; 117 (9): 1897–906.
28. Cunha FA, Midgley AW, Gonçalves T, et. al. Parasympathetic reactivation after maximal CPET depends on exercise modality and resting vagal activity in healthy men. *Springerplus.* 2015; 4: 100.
29. Danieli A, Lusa L, Potočník N, et. al. Resting heart rate variability and heart rate recovery after submaximal exercise. *Clin Auton Res.* 2014; 24 (2): 53–61.
30. Sandercock GRH, Bromley PD, Brodie DA. Effects of exercise on heart rate variability: Inferences from meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37 (3): 433–9.
31. Mendonca GV, Heffernan KS, Rossow L, et. al. Sex differences in linear and nonlinear heart rate variability during early recovery from supramaximal exercise. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2010; 35 (4): 439–46.
32. Barak OF, Jakovljevic DG, Popadic Gacesa JZ, et. al. Heart rate variability before and after cycle exercise in relation to different body positions. *J Sports Sci Med.* 2010; 9 (2): 176–82.
33. Watanabe N, Reece J, Polus BI. Effects of body position on autonomic regulation of cardiovascular function in young, healthy adults. *Chiropr Osteopat.* 2007; 15: 19.
34. Hjortskov N, Rissén D, Blangsted AK, et. al. The effect of mental stress on heart rate variability and blood pressure during computer work. *Eur J Appl Physiol.* 2004; 92 (1–2): 84–9.
35. Tanaka M, Mizuno K, Tajima S, et. al. Central nervous system fatigue alters autonomic nerve activity. *Life Sci.* 2009; 84 (7–8): 235–9.
36. Oken BS, Chamine I, Wakeland W. A systems approach to stress, stressors and resilience in humans. *Behav Brain Res.* 2015; 282: 144–54.
37. Kšela J. Variabilnost srčne frekvence – iz kardioloških laboratorijev v svet rekreativnega in profesionalnega športa. *Zdrav Vestn.* 2020; 89 (5–6): 287–300.
38. Malik M. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996; 93 (5): 1043–65.
39. Müller J, Wilms M, Oberhoffer R. Acute effects of submaximal endurance training on arterial stiffness in healthy middle- and long-distance runners. *J Clin Hypertens.* 2015; 17 (5): 371–4.
40. Vlachopoulos C, Kardara D, Anastasakis A, et. al. Arterial stiffness and wave reflections in marathon runners. *Am J Hypertens.* 2010; 23 (9): 974–9.
41. Weberruss H, Maucher J, Oberhoffer R, et. al. Recovery of the cardiac autonomic nervous and vascular system after maximal cardiopulmonary exercise testing in recreational athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2018; 118 (1): 205–11.
42. Wilkins BW, Minson CT, Halliwill JR. Regional hemodynamics during postexercise hypotension. II. Cutaneous circulation. *J Appl Physiol.* 2004; 97 (6): 2071–6.
43. Paech C, Schriber S, Daehnert I, et. al. Influence of a 100-mile ultramarathon on heart rate and heart rate variability. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2021; 7 (2): e001005.
44. Fazackerley LA, Fell JW, Kitic CM. The effect of an ultra-endurance running race on heart rate variability. *Eur J Appl Physiol.* 2019; 119 (9): 2001–9.
45. Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. *Handb Clin Neurol.* 2019; 160: 407–18.
46. Daniłowicz-Szymanowicz L, Raczak G, Pinna GD, et. al. The effects of an extreme endurance exercise event on autonomic nervous system activity. *Pol Merkur Lekarski.* 2005; 19 (109): 28–31.
47. Potočník N, Lenasi H. The responses of glabrous and nonglabrous skin microcirculation to graded dynamic exercise and its recovery. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016; 64 (1): 65–75.

48. Staniszewska M, Pudło A, Pawlik A. Influence of half marathon race on aortic stiffness in amateur runners. *Arch Med Sci.* 2017; 13 (4): 962–4.
49. Mourot L, Fornasiero A, Rakobowchuk M, et. al. Post-exercise hypotension and reduced cardiac baroreflex after half-marathon run: In men, but not in women. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (17): 6337.
50. Kulics JM, Collins HL, DiCarlo SE. Postexercise hypotension is mediated by reductions in sympathetic nerve activity. *Am J Physiol.* 1999; 276 (1): H27–32.
51. Laursen PB. Training for intense exercise performance: High-intensity or high-volume training? *Scand J Med Sci Sports.* 2010; 20 (Suppl 2): 1–10.

Prispelo 23. 6. 2022

Luka Petravič¹, Ana Rojs², Lidija Križančič Bombek³, Jurij Dolensek⁴

Prekinitveni post – moder ali zgolj moderen?

Intermittent Fasting – Wise or a Whim?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prekinitveni post, srčno-žilne bolezni, sladkorna bolezen tipa 2, prehrana, hipertenzija, kognicija, mikrobiota

Prekinitveni post je način prehranjevanja, katerega začetki segajo že tisočletja v preteklost. Za mnoga zdravstvena stanja, ki ne le otežujejo vsakdanjika posameznika, temveč predstavljajo tudi veliko javnozdravstveno težavo, se poleg farmakološkega zdravljenja v zadnjih letih raziskuje tudi druge vrste manj invazivnih ukrepov, ki bi pripomogle k zdravljenju. Stradanje predstavlja poceni in učinkovit ukrep za izboljšanje mnogih bolezenskih stanj, kot so povišan krvni tlak in druga srčno-žilna obolenja, sladkorna bolezen, s stresom povezana psihopatologija in druge. Poznamo več režimov prekinitvenega posta, ki so manj (enodnevi) ali bolj (večdnevni) skrajni. Nedvomno je z leti vedno več dokazov o pozitivnih učinkih prekinitvenega posta tako na celični kot na tkivni ravni, vendar v veliko primerih mehanizmi prekinitvenega posta niso v celoti pojasnjeni. V veliko škodo razumevanju učinkov prekinitvenega posta predvsem v splošni populaciji pa so številni nepreverjeni podatki, ki v marsikaterem pogledu bralca zavajajo ali pa so celo napačni v celoti. Slednje je bila glavna spodbuda za na znanstvenih dokazih podprt pregled učinkov prekinitvenega posta v slovenskem jeziku, ki bo razumljiv tudi ljudem, ki nimajo potrebnega predznanja. V prispevku so opisani različni tipi prekinitvenega posta, vpliv posta na različne organske sisteme in vpliv prekinitvenega posta pri različnih bolezenskih stanjih.

ABSTRACT

KEY WORDS: intermittent fasting, cardiovascular diseases, diabetes mellitus type 2, food consumption, hypertension, cognition, microbiota

The beginnings of intermittent fasting reach thousands of years ago. Many health conditions that not only complicate an individual's daily life but also pose a major public health problem are addressed with pharmacological interventions; in addition to that, other types of less invasive interventions that would aid treatment have also been explored in recent years. Fasting presents an economical and efficient intervention for the improvement of many pathological states, including, but not limited to, hypertension and

¹ Luka Petravič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

² Ana Rojs, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

³ Doc. dr. Lidija Križančič Bombek, univ. dipl. biol., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

⁴ Doc. dr. Jurij Dolensek, univ. dipl. biol., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; Fakulteta za naravoslovje in matematiko, Univerza v Mariboru, Koroška cesta 160, 2000 Maribor; jurij.dolensek@um.si

other cardiovascular diseases, diabetes, stress related psychopathology, etc. There are many regimes of intermittent fasting, which are more (multiday) or less (one day) radical. In recent years, a lot of evidence has accumulated about the positive effect of intermittent fasting. This has been done at the basic research level (cells and tissues), even though many intermittent fasting mechanisms are yet to be completely uncovered. A lot of damage has been done, especially to the general population, due to misinformation that are completely wrong and not in the readers' best interest. This has been the greatest motivation for this review of intermittent fasting in the Slovenian language. Its aim is to be understandable to people who want to know more but lack advanced education to properly review the literature themselves. We present different styles of intermittent fasting, their effects on individual organs, and potential use of intermittent fasting in disease.

UVOD

Prekinitveni post (PP) (angl. *intermittent fasting*) je vzorec prehranjevanja, kjer se izmenjujeta obdobji posta in hranjenja, kar telesu omogoča, da za vir energije občasno uporablja energijo iz lastnih zalog (1, 2). Ker dosedanje raziskave na tem področju niso primerljive med seboj, vključuje ta pregled literature pojasnitev različnih režimov PP. PP je v večini primerov povezan z omejevanjem vnosa kalorij, ki v telesu sproži zapleteno zaporedje dogodkov, od sprožitve celičnega stresnega odgovora do izboljšanja avtofagije, preoblikovanja apoptoze in spremembe hormonskega ravnovesja (slika 1) (3).

Mehanizmi delovanja PP in omejevanja kalorij niso popolnoma znani. Raziskave na živalih kažejo, da so posledice izboljšanje zdravja, podaljšanje življenjske dobe in zmanjšanje obolevnosti. Daljša obdobja režimov zdravijo in preprečujejo bolezni, povezane s prekomerno telesno maso, hkrati pa podaljšajo mediano in najvišjo življenjsko dobo tako nižjih vrst, kot so glive in črvi, kakor tudi višje razvitih živali, kot so ribe, podgane, miši in primati (4–6). Učinki so vidni tudi pri ljudeh, saj najstarejše podatke o blagodejnih vplivih PP poznamo že dolgo, ker je PP sestavni del mnogih verstev (7). Pri zdravih osebah se po 30 dneh

Slika 1. Povzetek posledic prekinitvenega posta (PP). LDL – lipoprotein majhne gostote (angl. *low density lipoprotein*), HOMA-IR – ocena homeostaze glukoze v telesu (angl. *homeostatic model assessment of insulin resistance*), BDNF – iz možganov izvirajoči nevrotrofični dejavnik (angl. *brain-derived neurotrophic factor*), Akt – Akt serinska/teoninska kinaza, AMPK – z adenzin-5'-monofosfatom aktivirana beljakovinska kinaza (angl. *5' adenosine monophosphate-activated protein kinase*), IL-17 – interleukin 17, CREB – vezavna beljakovina odzivnega elementa na ciklični adenzin-5'-monofosfat (angl. *cyclic 5' adenosine monophosphate response element-binding protein*), Egr-1 – odzivna beljakovina zgodnje rasti 1 (angl. *early growth response protein 1*), IGF-1 – inzulinu podobni rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*), mTOR – tarča rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*), GABA – γ -aminomaslena kislina (angl. *gamma-aminobutyric acid*), PPAR- α – protivnetni agonist proliferacije peroksisomov α (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor α*), Fasn – sintaza maščobnih kislin (angl. *fatty acid synthase*), PPAR- γ – protivnetni agonist proliferacije peroksisomov γ (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor γ*), SOD1 – superoksidna dismutaza 1 (angl. *superoxide dismutase 1*), SIRT1 – sirutin 1, SIRT4 – sirutin 4, CaMKII – od Ca^{2+} /kalm modulina odvisna beljakovinska kinaza 2 (angl. *Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II*), FOXO1 – beljakovina zaporedja *forkhead box 1* (angl. *forkhead box protein 1*), FOXO3 – beljakovina zaporedja *forkhead box 3* (angl. *forkhead box protein 3*), PGC-1 α – s peroksisomskim proliferatorjem aktivirani receptorski gama koaktivator 1 α (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α*), CLOCK – angl. *clock circadian regulator*, BMAL1 – angl. *brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1*, PDX1 – beljakovina zaporedja *homeobox* trebušne slinavke in dvanaajstnika 1 (angl. *pancreatic and duodenal homeobox 1*). ► (str. 309)



prehranjevanja s PP spremeni vzorec serumskih beljakovin (8). Pozitivne učinke na telo ima tudi dolgoročno omejitev vnosa kalorij, kar nam posredno dokazuje raziskava ljudi v mestu Okinawa na Japonskem, kjer živi štiri- do petkrat več prebivalcev, starih nad 100 let (50/100.000 prebivalcev), kot kjerkoli drugje na svetu (9). Raziskovalci so pokazali pozitivno soodvisnost med njihovim dolgim življenjem in zmanjšanim vnosom kalorij (10). Pojejo veliko zelenjave, soje, srednje veliko količino rib, malo mesa in mleka, srednjo količino alkohola; hrana vsebuje veliko omega-3 maščob, nasičenih maščob in ogljikove hidrate z nizkim glikemičnim indeksom (10).

Spremembe življenjskega sloga in načinov prehranjevanja so za mnoge posameznike zelo zahtevne, zato je veliko raziskav usmerjenih v proučevanje prehranskih dopolnil, ki bi posamezniku omogočila nespremenjen življenjski slog in hkrati imela na telo podobne pozitivne lastnosti kot PP ali omejevanje energijskega vnosa. Število raziskav na to temo hitro narašča, saj so zelo zanimive za farmacevtsko industrijo, hkrati pa naredijo pozitivne učinke prehranskih ukrepov dostopnejše vsakemu posamezniku (11).

REŽIMI PREKINITVENIH POSTOV

Režimi PP so načini prehranjevanja, ki vključujejo obdobja zavestnega posta. V teh

obdobjih se omeji energijski vnos ali pa se v telo sploh ne vnaša energije. V tem času se odsvetuje uživanje hrane in pitje sokov, dovoljeno je pitje vode in zeliščnih čajev, brez dodatkov, kot so mleko, sladkor in umetna sladila (12). Večina avtorjev v režimih PP dovoljuje uživanje kofeina (v kavi) in teina (v čaju), kljub temu da obe snovi vplivata na presnovo. Nekatere raziskave so pokazale, da kofein in tein povečata občutljivost na inzulin, nižata vrednosti glukoze na tešče, upočasnita naraščanje glukoze po obroku zaradi upočasnjenega privzema glukoze v črevesju in povečata oksidacijo prostih maščobnih kislin (13). Po drugi strani pa nekatere raziskave nakazujejo nasproten učinek, da kofein ne vpliva na presnovo in ne spreminja hitrosti prebave in privzema živil, bogatih z ogljikovimi hidrati (14). Tako ne preseneča, da ni enotnega mnenja o učinkih uživanja kave, in glede na pomanjkanje znanstveno potrjenih učinkov na presnovo nekateri avtorji priporočajo izogibanje kavi in pravemu čaju v času posta (15). Kljub temu da se vadba pogosto priporoča skupaj s PP, ni prepričljive znanstvene potrditve o vzajemnem učinku vadbe in PP. Le nekaj raziskav na živalih je dokazalo, da izvajanje visokointenzivne vadbe in PP hkrati zmanjša telesno maso in izboljša glukozno toleranco, bolj kot vadba in PP ločeno, vendar vpliv na presnovo ni v celoti pojasnjen (16).

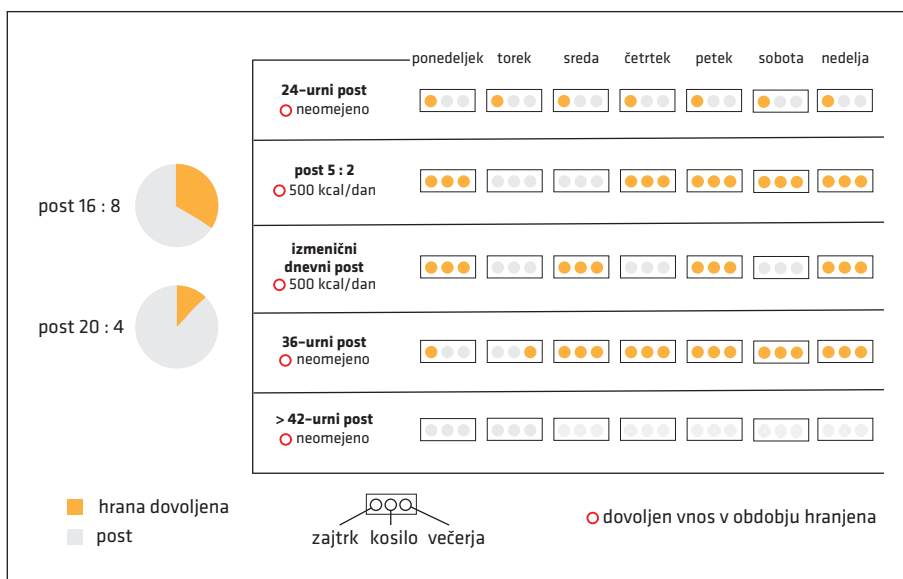
Tabela 1. Najpogostejši režimi izvajanja prekinitvenega posta (PP).

| | Ime režima | Povzetek načina prehrane |
|-----------------------|-----------------------|--|
| Krajši post (< 24 ur) | post 16 : 8 | post 16 ur, energijski vnos dovoljen 8 ur v dnevno |
| | post 20 : 4 | post 20 ur, energijski vnos dovoljen 4 ure v dnevno |
| Daljši post (≥ 24 ur) | 24-urni post | post 24 ur (od kosila do kosila ali od večerje do večerje) |
| | post 5 : 2 | na dva zaporedna ali naključno izbrana dneva v tednu velja energijska omejitev 500 kalorij na dan, pet dni na teden brez energijske omejitve, čas prehranjevanja ni pomemben |
| | izmenični dnevni post | omejitev energijskega vnosa na 500 kalorij na dan, vsak drugi dan v tednu |
| | 36-urni post | post 36 ur (od večerje do zajtrka jutrišnjem) |
| | podaljšani post | post, ki je daljši od 42 ur |

Tabela 1 in slika 2 povzemata najpogostejše režime krajših in daljših PP. Več ljudi upošteva krajše poste. V režimu posta 16 : 8 obdobje hranjenja omejimo na osem ur dnevno (17). V primerjavi z drugimi režimi je obdobje hranjenja relativno dolgo in ne predvideva omejitve kaloričnega vnosa v intervalu dovoljenega vnosa hrane, kar pomaga pri vztrajanju. Režim 20 : 4, imenovan tudi prehrana bojevnikov, omeji dnevno hranjenje na interval štirih ur, v katerih ni omejitve kalorijskega vnosa. Režim je razmeroma skrajšen zaradi relativno kratkega časovnega obdobja hranjenja (18).

Režimi z dolgotrajnejšim postom so učinkovitejši od tistih s kratkotrajnim, vendar pa je vztrajanje pri njih manjše zaradi skupno manjše količine zaužitih kalorij. 24-urni post vključuje popolno omejitev energijskega vnosa za 24 ur, navadno po obroku, naslednji vnos hrane je isti obrok naslednji dan. Ker v tem režimu zaužijemo vsaj

en obrok dnevno, je režim primeren tudi za bolnike, ki jemljejo zdravila, ki jih ne smejo jemati na prazen želodec (npr. metformin, aspirin). 24-urni post je v primerjavi z drugimi dolgotrajnimi posti lažje načrtovati, saj ni potrebe po vodenju pregleda nad obroki. Izvajanje 24-urnega posta se povprečno izvaja trikrat na teden, nekateri pa ga izvajajo tudi do petkrat na teden (19). Pri režimu 5 : 2 dva dni na teden omejimo energijski vnos na 500 kalorij na dan, ki jih lahko poljubno razporedimo med obroke (2, 20). Pri izmeničnem dnevnem postu (IDP) (angl. *alternate day fasting*) dnevni interval brez energijskega vnosa nastopi vsak drugi dan. V dnevih hranjenja ni omejitev kalorijskega vnosa, kar omogoča, da lahko pri postu ljudje vztrajajo dlje. Od vseh režimov ima ravno ta največ znanstvene podlage, kar je tudi ena izmed njegovih glavnih prednosti (20–23). Režim 36-urnega posta zahteva neprekinjen dan in pol brez zaužite hrane



Slika 2. Najpogostejši režimi izvajanja prekinitvenega posta (PP). Leva stran shematsko opisuje krajše poste (režima 16 : 8 in 20 : 4). Oranžna barva v sivem krogu opisuje interval dovoljenega kaloričnega vnosa. Na desni so naštetni daljši posti (režimi 24-urni post, post 5 : 2, izmenični dnevni post (IDP), 36-urni post in posti, ki trajajo več kot 42 ur). Shematsko so prikazani dnevi v tednu, kjer so v vsakem dnevu označeni trije obroki, vsak s svojim krogom. Če je krog obarvan oranžno, je hranjenje dovoljeno, če pa je obarvan sivo, obrok spustimo in se v tem obdobju postimo.

in je bolj zahteven kot ostali do sedaj opisani režimi. Post, ki traja več kot 42 ur (podaljšan post), je priporočljivo uvesti postopoma preko režima 16 : 8 in 36-urnega režima (2, 24). Ni raziskav, ki bi neposredno primerjale režime in podale, koliko dni posta tedensko je najbolj učinkovitih, kar predstavlja velik primanjkljaj v literaturi in razumevanju učinkov PP (25).

Režimi PP naj se uvajajo postopoma (tabela 2) (26). Režim 16 : 8 lahko uvajamo postopoma tako, da začnemo z razmerjem 14 : 10 (14 ur posta in 10 ur hranjenja) do pet dni na teden, nato v štirih mesecih stopnjujemo število ur in dni posta (26). Režim 5 : 2 lahko uvajamo tako, da v prvem mesecu omejimo vnos kalorij na 1.000 kalorij v enem dnevu tedna. Omejevanje v času štirih mesecev stopnjujemo do želenega cilja

in upoštevamo, da se že po štirih tednih stradanja občutek lakote zmanjša (26).

PREKINITVENI POST IN IZGUBA TELESNE MASE

Skupna vsem režimom je izguba telesne mase (tabela 3). Izgube pri režimih 16 : 8 in 20 : 4 so po 4–12 tednih znašale do 3, največ 4 % telesne mase (27–30). Z daljšanjem trajanja posta se delež izgubljenega telesne mase večja. Pri IDP in postu 5 : 2 so preiskovanci v 8–12 tednih izgubili 5–6 % telesne mase, pri daljših ukrepah (od pol leta do enega leta) pa celo do približno 7–8 % (21, 22, 31–36). Plato v izgubi telesne mase lahko pripišemo predvsem temu, da preiskovanci niso tako dosledno upoštevali režimov kot na začetku (37). Primerjavo izgube telesne mase pri različnih režimih

Tabela 2. Primer časovnega stopnjevanja prekinitvenega posta (PP) pri režimu 16 : 8 in 5 : 2 za začetnike (26).

| Čas | Režim 16 : 8 | Režim 5 : 2 |
|----------------|--|------------------------------|
| Mesec 1 | 10 ur hranjenja/14 ur posta, 5 dni/teden | 1.000 kalorij, 1 dan/teden |
| Mesec 2 | 8 ur hranjenja/16 ur posta, 5 dni/teden | 1.000 kalorij, 2 dneva/teden |
| Mesec 3 | 6 ur hranjenja/18 ur posta, 5 dni/teden | 750 kalorij, 2 dneva/teden |
| Mesec 4 (cilj) | 6 ur hranjenja/18 ur posta, 7 dni/teden | 500 kalorij 2 dneva/teden |

Tabela 3. Povprečna izguba telesne mase pri režimih prekinitvenega posta (PP) (21, 22, 27–29, 31–36). TM – izgubljena telesna masa, MD – morbidno debeli, SB2 – sladkorna bolezen tipa 2, ITM – indeks telesne mase.

| Režim | TM (%) | Trajanje posta (tedni) | Populacija |
|------------------|--------|------------------------|----------------|
| 16 : 8 | 2,2 | 4 | MD, nad 65 let |
| | 3,2 | 12 | MD |
| | 3,9 | 12 | MD, SB2 |
| 20 : 4 | 3,2 | 8 | MD |
| Izmenjujoči post | 5,2 | 12 | ITM 20–30 |
| | 5,8 | 8 | MD |
| | 6,5 | 12 | MD |
| 5 : 2 | 5,9 | 12 | MD, SB2 |
| | 6,8 | 52 | MD, SB2 |
| | 6,4 | 12 | MD |
| | 8,4 | 26 | MD |

otežuje neprimerljivost trajanj posta v raziskavah (38, 39).

UČINEK PREKINITVENEGA POSTA NA SRČNO-ŽILNI SISTEM

Srčno-žilnemu sistemu in preprečevanju njegovih najpogostejših kroničnih bolezni je posvečen velik del pozornosti moderne medicine. S PP lahko zmanjšamo dejavnike tveganja in izboljšamo življenje bolnikov, ki bi brez spremembe življenjskega sloga zboleli za srčno-žilnimi boleznimi. Pozitivne učinke so izmerili tudi pri zdravih ljudeh po večletnem režimu PP, npr. po IDP ali po postu iz verskih razlogov (26, 40, 41). Pri ljudeh z normalno telesno maso je PP znižal vrednosti sistoličnega in diastoličnega arterijskega tlaka, znižal koncentraciji lipoproteinov nizke gostote (angl. *low density lipoproteins*, LDL) in celokupnega holesterola, občutljivost na inzulin pa se je bistveno izboljšala, kar manjša verjetnost za nastanek srčno-žilnih bolezni in sladkorne bolezni (4, 40, 42–44). V raziskavi CALERIE-2 (Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy Phase 2) so ugotovili znižanje sistoličnega tlaka za 8 ± 3 mmHg, diastoličnega tlaka za 6 ± 2 mmHg, celokupnega holesterola za $13,5 \pm 5,3$ mg/dl, znižanje LDL za $12,9 \pm 4,4$ mg/dl, namesto merjenja serumske glukoze pa so izračunali oceno homeostaze glukoze v telesu (angl. *homeostatic model assessment of insulin resistance*, HOMA-IR), ki se je zmanjšala za $0,46 \pm 0,15$ (43). Živalski modeli srčne okvare so nam dali vpogled v mehanizme, ki bi razložili pozitivne zaščitne učinke PP na srčno-žilni sistem. Do danes je odkritih več takšnih mehanizmov oz. molekularnih poti, kot npr. manjšanje oksidativnega stresa, izboljšanje endotelijskega delovanja, povečan priliv holinergičnih živčnih celic (živčne celice z acetilholinskim živčnim prenašalcem) in aktivacija iz možganov izvirojočega nevrotrofičnega dejavnika (angl. *brain-derived-neurotrophic factor*, BDNF), ki

razložijo nižanje arterijskega tlaka in manjšo verjetnost nastajanja ateroskleroze po PP (26, 40, 45). Verjetno pa pri zaščitnih učinkih na srčno-žilni sistem sodelujejo tudi prebavni hormoni: PP zvišuje plazemsko koncentracijo prebavnega hormona adiponektina, ki deluje zaščitno na srčno-žilni sistem preko aktivacije Akt serinsko/treoninsko kinazne (Akt) in z adenozin-5'-monofosfatom aktivirane beljakovinsko kinazne (angl. *5' adenosine monophosphate-activated protein kinase*, AMPK) signalne poti (45–47).

UČINEK PREKINITVNEGA POSTA NA ODZIV TELESA NA STRES

Pozitivni učinki PP na zdravje so posledica vsaj dveh mehanizmov. Zmanjšajo se oksidativne poškodbe in poveča se odpornost celic na stres (48). Celice na stres odgovorijo tako, da povečajo izražanje molekul, vključenih v antioksidativne obrambne mehanizme pri popravljanju DNA, nadzoru kakovosti beljakovin, biogenezi mitohondrijev in avtofagiji ter zmanjšajo izražanje vnetnih dejavnikov. Na ta način postanejo celične naloge učinkovitejše, celice pa odporne na širok nabor negativnih dejavnikov, ki so posledica presnovnega, oksidativnega, ionskega, travmatskega stresa in poškodbe beljakovin (26). PP izboljša odgovor organizma na stres preko povečanja aktivnosti BDNF, fibroblastnega rastnega dejavnika 2, hem oksigenaze 1 ter z glukozo uravnavane beljakovine 78 in mu ob ponovni izpostavljenosti pomaga pri hitrejšem ter učinkovitejšem spopadanju z njim (49). Izpostavljenost obdobjem PP omogoči razvoj dolgoročnih celičnih prilagoditev, ki izboljšajo odziv na ishemične okoliščine, ki poškodujejo beljakovine. PP sproži nevroendokrine celične odgovore in prilagoditve, za katere je značilna nizka raven aminokislin, glukoze in inzulina. Zaradi manjše aktivnosti signalne poti z inzulinu podobnim rastnim dejavnikom 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) in manjšanja ravni aminokislin pride do zaviranja

dejavnosti beljakovine, imenovane tarča rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR), kar pa povzroči zaviranje tvorbe beljakovin in spodbudi avtofagijo. To celicam omogoča, da odstranijo lastne škodljive sestavine (26). Dodatno je stresna odpornost živčnih celic povečana z višanjem delovanja mitohondrijev, izdelovanjem nevrofličnega dejavnika, izdelavo antioksidativnih molekul in popravljanjem DNA (med drugim tudi zaviranjem s starostjo povzročene metilacije). Poveča se tudi zaviralno prenašanje γ -aminomaslene kisline (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA), ki preprečuje epileptične napade in ekscitotoksičnost (26).

UČINEK PREKINITVENEGA POSTA NA MIKROBIOTO

Številne raziskave potrjujejo vlogo črevesne mikrobiote v homeostazi telesa in le posredni dokazi nakazujejo, da se pozitivni učinki PP odražajo preko sprememb mikrobiote, vendar o mehanizmih vemo malo. Vemo, da mikrobiota neposredno vpliva na debelost, presaditev mikrobiote debelih posameznikov pri glodavcih povzroči debelost pri sicer zdravih posameznikih (50). Tako pri ljudeh kot pri glodavcih sestava mikrobiote, njeno delovanje in izdelava presnovkov ni vedno enaka, ampak se ciklično spreminja prek dneva (51). Te ciklične spremembe v sestavi mikrobiote imajo velik pomen, saj je s prehrano povzročena sladkorna bolezen v mišjem modelu sladkorne bolezni tipa 2 (SB2) zmanjšala razpon cikličnih nihanj mikrobiote (51). To dejstvo ne pojasni vzročno-posledičnega razmerja in ne pojasni, ali spremembe v mikrobioti poslabšajo SB2 in ali razvoj SB2 spremeni dinamiko mikrobiote. Raziskave pa so pokazale, da je PP pri miših vsaj delno povrnil ciklične spremembe v mikrobioti, verjetno zaradi povečanja raznolikosti ali ojačanja antioksidativnih presnovnih poti mikrobiote, kar potrjuje vlogo mikrobiote v uravnavanju hranil (51, 52).

Po 28 dneh prehranjevanja z načinom prehrane PP se je mikrobiota miši pomembno preoblikovala in izboljšali so se plazemski presnovki (serotonin, 3-indolepropionska kislina, prišlo je do porasta tavroursodeoksiholne žolčne kisline, ki zaščitno deluje na živčne celice) (53, 54). Povečala se tudi količina črevesnega mucina, številčnost peharnih celic in dolžina črevesnih resic, količina plazemskih peptidoglikanov pa se je zmanjšala (56). Zaradi spremembe v mikrobioti se poveča tudi tvorba ketonov in pospeši glutationska presnova, kar vodi v ojačanje antioksidativnih celičnih poti. To neposredno vpliva na sestavo limfocitov T v črevesni lamini propriji – povečalo se je število regulatornih in zmanjšalo število tistih, ki izločajo interleukin 17 (IL-17) (52).

Vključenost mikrobiote v spremembe zaradi PP je najverjetneje izjemno zapletena, najverjetneje gre za več različic povezav, ki se dopolnjujejo z ostalimi vplivi v telesu.

UČINEK PREKINITVENEGA POSTA NA KOGNICIJO

Raziskave na živalih so pokazale, da PP izboljša kognitivne sposobnosti na področjih prostorskega, asociativnega in delovnega spomina (26, 55). V kliničnih raziskavah na odraslih je omejitev energijskega vnosa izboljšala besedni spomin, pri tistih z blažjo kognitivno prizadetostjo pa je vodila tudi v izboljšanje izvršilnih sposobnosti in splošne kognicije (56, 57). Naključna klinična raziskava je pokazala, da dvoletni dnevni režim PP vodi v pomembno izboljšanje delovnega spomina (58). Nasprotno so kot neželeni učinek načinov prehranjevanja z omejevanjem energijskega vnosa nekatere raziskave poročale o zmanjšanju pozornosti in zbranosti (59, 60). Poslabšanja slednjih in drugih kognitivnih sposobnosti ter slabšanja razpoloženja raziskave niso pripisale zmanjšanemu vnosu kalorij, temveč povečanemu posvečanju pozornosti samim režimom (60, 61).

KLINIČNA UPORABA PREKINITVENEGA POSTA Depresija

Depresija ne predstavlja zgolj najpogostejše postavljene diagnoze med nevropsihiatričnimi motnjami, temveč spada tudi v sam vrh vseh ostalih bolezni in predstavlja velik dejavnik tveganja za samomor. Prav tako je to ena izmed motenj, ki posameznika močno onesposobi pri vsakodnevni zadolžitvah in izzivih, hkrati pa predstavlja veliko javnozdravstveno težavo. Kljub velikemu številu antidepresivov, ki so na voljo, njihova omejena učinkovitost poleg resnih neželenih učinkov ostaja težava, ki zahteva nadaljnje iskanje in preizkušanje dodatnih terapevtskih posredovanj, ki bi imela blagodejen učinek na zdravljenje depresije (61). Pozornost je treba usmeriti v prehrano posameznika. Obstajajo namreč skupne bolezenske molekularne poti, ki vodijo v depresijo in debelost, kar nakazuje na možno povezavo med geni, ki sodelujejo pri uravnavanju vnosa hrane in depresijo (62, 63). Tako pri depresiji kot pri debelosti so prisotna neravnovesja in nepravilnosti v delovanju živčnih prenašalcev, neuropeptidov, citokinov, receptorskih molekul in encimskih sistemov, kar ima za posledico nepravilno delovanje hipotalamus-hipofizno-suprarenalne osi (64–67). Huda depresija je povezana z okvarjenim delovanjem glukokortikoidnih receptorjev in znatnim povišanjem ravni kortizola ter posledično atrofijo živčnih celic in okvarjeno nevroogenezo. Normalna raven glukokortikoidov med drugim uravnava nevroogenezo in preživetje živčnih celic. Dolgotrajno povišane ravni teh hormonov povzročijo spremembe v morfologiji dendritov in sčasoma zavrejo izločanje iz možganov izvirajočega nevrotrofičnega dejavnika (angl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) ter nevroogenezo (58–72). V zadnjih letih je v porastu število raziskav, ki proučujejo hranila z antidepresivnimi učinki, pa tudi vpliv kalorične omejitve in

PP na zdravljenje depresije. S temi neinvazivnimi ukrepi lahko vplivamo na delovanje molekularnih mehanizmov, ki podpirajo delovanje in plastičnost živčnih celic, ter spodbudimo antidepresivne učinke (73–75). Med antidepresivne učinke, povzročene s kalorično omejitvijo, štejemo aktivacijo signalnih poti oreksina in vezavne beljakovine odzivnega elementa na ciklični adenozin-5'-monofosfat/iz možganov izvirajočega nevrotrofičnega dejavnika (angl. *cyclic 5' adenosine monophosphate response element-binding protein/brain-derived neurotrophic factor*, CREB/BDNF), sproščanje endorfinov in tvorbo ketonov (76). Post nenadno zviša raven oreksigenega gastrointestinalnega hormona acil-grelina, ki je ligand receptorja za pospeševalec izločanja rastnega hormona v hipokampusu, ta pa zviša raven nevrogenega prepisovalnega dejavnika odzivne beljakovine zgodnje rasti 1 (angl. *early growth response protein 1*, Egr-1) v dentatnih girusih in krepi nevroogenezo hipokampusa pri odraslih (77). Akutni post pri živalskih modelih povzroča antidepresivom podobne učinke, ki jih spremlja zvišanje ravni kateholaminov in glukokortikoidov (78). Da bi se zaščitili pred možnimi škodljivimi učinki teh hormonov, se aktivirajo možganski celični mehanizmi odpornosti proti stresu, ki spodbujajo nevroogenezo, tvorbo nevrotrofičnih dejavnikov in aktivirajo receptorje za živčne prenašalce (67). Kratkotrajni post pospeši tudi celično autofagijo, prav tako pa se poviša raven razpoložljivih živčnih prenašalcev triptofana in serotonina, za katera je znano, da imata ključno vlogo pri nastanku depresije (79). Občasni post povzroči porast BDNF, ki sodeluje v signalnih poteh, sproženih s strani antidepresivov (80). Kljub pozitivnim antidepresivnim učinkom, ki jih lahko dosežemo s PP, zgolj sprememba prehranjevalnega sloga ne more biti edina rešitev za osebo, ki trpi za hujšo obliko depresije. Kljub učinkovitosti prehranskih ukrepov pri živalskih modelih prevajanje in

uporaba teh ugotovitev pri osebah z duševnimi motnjami nista enostavna. Združevanje ustrezne psihiatrične obravnave in zdravljenja z antidepresivi z izbranimi prehranjevalnimi navadami ali režimi ima pozitivne učinke. Določene raziskave so celo pokazale, da post povzroča dodatne oz. sinergistične učinke skupaj z antidepresivi (61, 78).

Sladkorna bolezen tipa 2

Režimi PP so morebitno učinkoviti za preprečevanje SB2 pri bolnikih z visokim tveganjem za njen razvoj, saj zmanjšajo odpornost na inzulin (81). Povečanje občutljivosti na inzulin so pokazali pri režimu PP 16 : 8, kljub normalni celokupni energijski bilanci in nespremenjeni telesni masi (82). Podoben učinek so pokazali tudi pri režimu IDP, kjer se je glikemični nadzor izboljšal že po 5–18 dneh od začetka prehranjevalnega režima (83). Tako je tudi raziskava CALERIE-2 pokazala znižanje serumske koncentracije inzulina za 20–30 % (84). PP povzroči izboljšanje HOMA-IR, ki ovrednoti delovanje β -celic in odpornost tkiv na inzulin na podlagi osnovnih koncentracij glukoze in inzulina ali koncentracije C-peptida, za 23–27 % (81, 85).

PP na telo deluje preko različnih mehanizmov, ki v veliki meri še niso pojasnjeni in jih je treba raziskati. Na splošno je nakazanih kar nekaj značilnih poti, ki verjetno vsaka v nekem delu prispeva k izboljšavi SB2. V jetrih je vpliv na gen *PPAR- γ* (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor α*), ki sproži izražanje genov, ki uravnavajo presnovo maščobnih kislin. V miših so ugotovili spremembo genov, kot so *Fasn* (angl. *fatty acid synthase*), ki skrbi za presnovo maščobnih kislin, *PPAR- γ* (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor γ*), ki skrbi za β -oksidacijo, in *SOD1* (angl. *superoxide dismutase 1*), ki skrbi za antioksidantno dejavnost telesa. V mišicah se zavi-
ra mTOR, spodbudi avtofagija in poveča mitohondrijska biogeneza. Hkrati v poti sodelujejo tudi sirutin 1 (*SIRT1*) in sirutin 4 (*SIRT4*), od Ca^{2+} /kalmulina odvisna belja-

kovinska kinaza 2 (angl. *Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II*, CaMKII), CREB, beljakovina zaporedja *forkhead box 1* (angl. *forkhead box protein 1*, FOXO1), beljakovina zaporedja *forkhead box 3* (angl. *forkhead box protein 3*, FOXO3) in s peroksisomskim proliferatorjem aktivirani receptorski gama koaktivator 1 α (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α* , PGC-1 α) (49). Značilno pa je bila izpeljana tudi asociacijska raziskava po celotnem genomu (angl. *genome-wide association study*, GWA), ki je kot pomembna prepisovalna dejavnika pokazala uravnavalca cirkadiane ure (angl. *clock circadian regulator*, CLOCK) in možganski in mišični aril hidrokarbonatnemu receptorju podoben jedrni prenašalec 1 (angl. *brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1*, BMAL1), ki nadzirata cikliranje genov v β -celicah trebušne slinavke, pomembno vlogo pa naj bi imel tudi prepisovalni dejavnik beljakovina zaporedja *homeobox* trebušne slinavke in dvanajstnika 1 (angl. *pancreatic and duodenal homeobox 1*, PDX1) (86).

Izboljšanje občutljivosti na inzulin po režimih PP je bilo večje pri ljudeh, ki so s PP izgubili več telesne mase (87). Količina visceralnega maščevja se je znižala za $0,50 \pm 0,01$ kg, subkutanega za $1,9 \pm 0,2$ kg, intramuskularnega za $0,11 \pm 0,05$ % (44). Kljub nedvomnemu učinku na občutljivost na inzulin režimi PP ne nižajo plazemske koncentracije glukoze na tešče (88). Po drugi strani pa izboljšana glukozna toleranca ni povezana s hipoglikemijo oz. je tveganje za hipoglikemijo pri PP minimalno (89). Če povzamemo, je PP učinkovit protokol in učinkovita druga možnost ali dodatek farmakološkemu zdravljenju, vendar se kljub temu uporabljata premalo (83).

PREHRANSKA DOPOLNILA NAMESTO PREKINITVENE POSTA?

Mnogo posameznikov se namesto ustreznega omejevanja energijskega vnosa raje

posluhuje uživanja mimetikov omejitve kaloričnega vnosa, snovi s podobnim učinkom na izgubo telesne mase, kot jo ima PP (90). Nekateri mimetiki v celicah vplivajo na procese avtofagije, ki vključuje številne sprožitvene biokemijske poti in elemente (npr. beclin 1, fosfatazni in tenzinski homolog (angl. *phosphatase and tensin homolog*, PTEN), beljakovina 53 (angl. *protein 53*, p53)), ne da bi zares izvajali PP ali omejevali energijski vnos (91). Avtofagijo lahko sprožimo tudi z zaviralci acetiltransferaze, kot so spermidin (SPD), anakardična kislina, kurkumin in garcinol (92).

SPD je naravni poliamin, ki je v telesu pomemben za rast, proliferacijo, obnovitev in preprečevanje nekroze tkiv (90). Igra ključno vlogo v vzdrževanju in uravnavanju celične homeostaze, saj deluje protivnetno, antioksidativno, ojača presnovo mitohondrijev in delovanje dihal, izboljša proteostazo in šaperonsko aktivnost encimov (90). V telesu se v največji meri nahaja v jetrih, sledijo možgani in ledvice, vraniča, srce ter skeletne mišice (93). Prisoten je v različnih živilih (tabela 4) in nima

stranskih učinkov, tudi če ga vnašamo v telo kot prehranski dodatek (90, 92, 94). Redno uživanje prehranskih dopolnil s SPD pomembno podaljša življenjsko dobo nižjih organizmov, miši, primatov, človeških celic in ljudi (90, 92, 95–98). Pozitivno pa učinkuje le na organizme, ki vsebujejo gen za avtofagijo *Atg5* (angl. *autophagy related 5*) in v primeru izbrisa tega gena SPD ne deluje, kar močno nakazuje na to, da so njegove pozitivne lastnosti prisotne zaradi sprožitve mehanizma avtofagije (90, 96, 98–100). Avtofagijo lahko sproži zaviranje ene izmed dveh proteaz – na adenovirusno zgodnje območje vezavne beljakovine p300 (angl. *adenovirus early region 1A binding protein p300*, EP300) ali N- γ -acetiltransferaze 20 (angl. *N- α -acetyltransferase 20*, NAA20) s SPD (92, 96, 97).

SPD ugodno vpliva tako na stare kot mlade miši, pri katerih močno zavira oksidativni stres (94, 98). Je dobra profilaksa za boj proti s starostjo povezanim patologijam telesa. Priporočena minimalna doza, ki naj bi imela pozitivne učinke, je 78,4 mg/dan (tabela 4) (101).

Tabela 4. Vrednosti spermidina (SPD) v različni hrani, povzeto po raziskavi Alija in sodelavcev (101). SPD – spermidin.

| Hrana | SPD (mg/100 g) |
|--------------------------|----------------|
| Grah | 6,54 |
| Soja | 4,76 |
| Ledvičasti fižol | 1,95 |
| Cvetača | 2,48 |
| Gobe | 3,75 |
| Enolončnica z jagnjetino | 0,86 |
| Enolončnica s svinjino | 0,70 |
| Perutnina | 0,93 |
| Inčuni | 0,81 |
| Rdeče vino | 0,16 |
| Pivo | 0,04 |
| Indijski oreščki | 3,81 |
| Mešana semena rastlin | 9,59 |

Resveratrol je naravni polifenol, ki se nahaja v sadežu grenivke, borovnic in v koreninah nekaterih rastlin (tabela 5). Njegova pomembna učinka sta zmanjšanje vnetja in proženje smrti rakavih celic, saj lahko sproži avtofagijo (102). Je antioksidant, zaradi blagodejnih učinkov predvsem na srčno-žilni sistem pa naj bi bil povezan s podaljšanjem življenjske dobe. Zaradi vsega naštetega sodi med zelo priljubljena prehranska dopolnila (103). Dnevni odmerek, ki naj bi zagotavljal pozitiven zaščitni učinek na človeško telo, znaša že že 5 mg (104, 105). Lahko sproži avtofagijo – njegova pomembna učinka sta zmanjšanje vnetja in proženje smrti rakavih celic (102).

Kurkumin veže proste radikale, deluje protivnetno in ščiti celice. Pozitiven vpliv na človeka naj bi imel tudi zaradi proženja avtofagije po več celičnih poteh, ki vključujejo pot fosfatidilinozitol kinaze 3/Akt serinske/treoninske kinaze/tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/5' mammalian target of rapamycin*, PI3K-Akt-mTOR), AMPK, zunajcelične kinaze, uravnavane s signalom 1/2 (angl. *extracellular signal-regulated kinase 1/2*, ERK1/2), tvorbo reaktivnih kisikovih radikalov, sprožitev stresa endoplazmatskega retikuluma, B-celično limfomsko (angl. *B-cell lymphoma 2*, Bcl-2) in GTP-azno pot. Jakost proženja avtofagije je odvisna od

vrste celic in njihovega okolja ter velikosti stresa (112).

Monoterpeni so široka skupina snovi, ki se pojavljajo v naravi. So sestavni deli okusov in feromonov. Imajo antioksidativno, protivnetno, antidiabetično, jetrno-varovalno in protitumorsko aktivnost (113).

Prehranska dopolnila so tako relativno dostopna oblika ukrepanja, s katero lahko sprožimo avtofagijo, poleg tega pa imajo tudi druge blagodejne učinke na mnogo organskih sistemov. Predstavljajo lažjo možnost, s katero sprožimo avtofagijo, saj ob jemanju prehranskih dopolnil ni potrebna sprememba prehranjevanja, prav tako so stranski učinki neobstoječi oz. zanemarljivi. V prihodnosti bi bilo smiselno opraviti raziskave, ki bi primerjale učinke avtofagije, sprožene s strani PP in prehranskih dopolnil.

ZAKLJUČEK

O vplivih PP na telo je opravljenih mnogo raziskav, kljub temu pa je to področje še vedno relativno neraziskano (23, 114, 115). Največji raziskovalni poudarki so o vplivih PP na srčno-žilni sistem, SB2, na mikrobioto in na kognitivne sposobnosti, kar povzemamo in združujemo v pričujočem članku. Kljub predstavljenim pozitivnim učinkom pa se moramo zavedati pomanjkljivosti v literaturi. Manjkajo npr. raziskave dolgoročnih učinkov na telo pri postu (114).

Tabela 5. Vsebnost resveratrola v različni hrani (106–111).

| Hrana | Vsebnost resveratrola |
|--|-----------------------|
| Navadna brogovita (lat. <i>Viburnum opulus</i>) | 1,92 mg/100 g |
| Brusnica (lat. <i>Vaccinium vitis-idaea</i>) | 3,00 mg/100 g |
| Rdeči ribez (lat. <i>Ribes rubrum</i>) | 1,57 mg/100 g |
| Arašidi (lat. <i>Arachis hypogaea</i> L.) | 1,12 mg/100 g |
| Pistacija (lat. <i>Pistacia vera</i> L.) | 0,11 mg/100 g |
| Temna čokolada | 0,04 mg/100 g |
| Rdeče vino | 0,27 mg/100 ml |
| Muskandinsko grozdje, rdeče vino (lat. <i>Vitis rotundifolia</i>) | 3,02 mg/100 ml |

Tako so lahko neželeni dogodki premalo sporočani oz. v kratkih intervalih sledenja skoraj neobstoječi, obstaja pa možnost, da se pojavijo na dolgi rok. Večina raziskav, ki so bile opravljene, temelji na lastnem opisovanju, ki nam sporoča subjektivne izkušnje, in ne na neposredno merljivih opazovanjih. Podatki o prehranjevanju sodelujočih pred vstopom v raziskavo so slabi oz. sploh niso opredeljeni (23). Na tem področju bi prav prišla sistematizacija raziskovanja v prehranski znanosti, ki bi bila del omrežja spodbujanja kakovosti in jasnosti raziskovanja v zdravstvu (angl. Enhancing the QUALity and Transparency of Health Research, EQUATOR). Nenazadnje ne smemo pozabiti, da se populacije pomembno razlikujejo v dejavnih, kot so kajenje, socialna podpora, frekvenca posta, uživanje alkohola, čaja in kave. Genotipske razlike med posamezniki in s tem povezanim vplivom PP na posameznika prav tako niso raziskane (23). Zaradi vse večjega pomena mikrobiote je pomembno, da spremljamo tudi njen odziv na režime PP. Avtorji poudarjajo, da je premalo opravljenih raziskav o vplivu režimov PP na psihologijo človeka, čemur naj bi se v prihodnosti namenila še dodatna pozornost (23).

PP je glede na trenutno dostopno literaturo varen in učinkovit prehranski poseg na ravni načina življenja. Ima številne pozitivne lastnosti in malo negativnih, ki izzvenijo skozi čas. Gre za izjemno umsko intenzivno spremembo, saj smo ljudje navajeni na stalno dovajanje hranil, večina težav pri upoštevanju navodil zdravljenja je tako v tem, da se zavemo, da toliko hrane ne potrebujemo, ter se držimo opisanih režimov. Drugo možnost PP-programom, ki jim je težko slediti, predstavljajo prehranska dopolnila, ki pozitivno vplivajo na telo

in prav tako nimajo veliko neželenih učinkov. Zbrano znanje o učinkih PP na različne mehanizme v telesu tako na ravni celic in molekul ter medsebojno delovanje med njimi daje upanje, da bomo sčasoma bolje razumeli in uporabili PP v vsakdanjem življenju.

FINANCIRANJE

Programa Javne agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije P3-0396 in IO-0029 in projekti Javne agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije N3-0133, J3-9289, N3-0048 in N3-170.

ZAHVALA

Avtorji bi se radi zahvalili vsem našim bližnjim, ki so z veliko mero potrpežljivosti prenašali naše dolge noči, posvečene pisanju tega članka, saj jih ni bilo malo. Hvala Dori Rupčić, ki je pripravila grafike za ta članek. Zahvaljujemo se Andražu Stožerju, brez njegove spodbude se tako podrobne nadgradnje seminarja ne bi lotili. Hvala vsem kolegom, ki so s pridom čakali na izid tega članka in nas vmes podpirali. Hvala Terminološki sekciji Inštituta za slovenski jezik Frana Ramovša Znanstveno-raziskovalnega centra Slovenske akademije znanosti in umetnosti, Fitnes zvezi Slovenije ter Službi bolniške prehrane in dietoterapije Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, ki so nam pomagali pri pravilnem prevodu prekinitvenega posta v slovenski jezik. Nazadnje bi se radi zahvalili tudi Sebastianku Karcherju iz skupnosti Citation Style Language na GitHubu, ki nam je pomagal potrditi pravilnost sloga navajanja literature v programu Zotero za revijo Medicinski razgledi, saj smo ga pripravili sami ter naredili odprtodostopnega (116, 117).

LITERATURA

1. Redman LM, Martin CK, Williamson DA, et al. Effect of caloric restriction in non-obese humans on physiological, psychological and behavioral outcomes. *Physiol Behav.* 2008; 94 (5): 643–8.
2. Patterson RE, Laughlin GA, Sears DD, et al. Intermittent fasting and human metabolic health. *J Acad Nutr Diet.* 2015; 115 (8): 1203–12.
3. Golbidi S, Daiber A, Korac B, et al. Health benefits of fasting and caloric restriction. *Curr Diab Rep.* 2017; 17 (12): 123.
4. Cava E, Fontana L. Will caloric restriction work in humans? *Aging.* 2013; 5 (7): 507–14.
5. Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: Review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78 (3): 361–9.
6. Bodkin NL, Alexander TM, Ortmeier HK, et al. Mortality and morbidity in laboratory-maintained Rhesus monkeys and effects of long-term dietary restriction. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci.* 2003; 58 (3): 212–9.
7. Persynaki A, Karras S, Pichard C. Unraveling the metabolic health benefits of fasting related to religious beliefs: A narrative review. *Nutrition.* 2017; 35: 14–20.
8. Mindikoglu AL, Abdulsada MM, Jain A, et al. Intermittent fasting from dawn to sunset for 30 consecutive days is associated with anticancer proteomic signature and upregulates key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism, circadian clock, DNA repair, cytoskeleton remodeling, immune system and cognitive function in healthy subjects. *J Proteomics.* 2020; 217: 103645.
9. Suzuki M, Wilcox BJ, Wilcox CD. Implications from and for food cultures for cardiovascular disease: Longevity. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2001; 10 (2): 165–71.
10. Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, et al. The Okinawan diet: Health implications of a low-calorie, nutrient-dense, antioxidant-rich dietary pattern low in glycemic load. *J Am Coll Nutr.* 2009; 28 (Suppl): 500S–16.
11. Ingram DK, Roth GS. Calorie restriction mimetics: Can you have your cake and eat it, too? *Ageing Res Rev.* 2015; 20: 46–62.
12. Wilhelmi de Toledo F, Buchinger A, Burggrave H, et al. Fasting therapy – An expert panel update of the 2002 consensus guidelines. *Forsch Komplementmed.* 2013; 20 (6): 434–43.
13. Grosso G, Godos J, Galvano F, et al. Coffee, caffeine, and health outcomes: An umbrella review. *Annu Rev Nutr.* 2017; 37: 131–56.
14. Aldughpassi A, Wolever TMS. Effect of coffee and tea on the glycaemic index of foods: No effect on mean but reduced variability. *Br J Nutr.* 2009; 101 (9): 1282–5.
15. Bidel S, Tuomilehto J. The emerging health benefits of coffee with an emphasis on type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Eur Endocrinol.* 2013; 9 (2): 99–106.
16. Wilson RA, Deasy W, Stathis CG, et al. Intermittent fasting with or without exercise prevents weight gain and improves lipids in diet-induced obese mice. *Nutrients.* 2018; 10 (3): 346.
17. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, et al. Intermittent fasting in cardiovascular disorders – An overview. *Nutrients.* 2019; 11 (3): 673.
18. Hofmekler O. Warrior diet: Switch on your biological powerhouse for high energy, explosive strength, and a leaner, harder body. Berkeley: Blue Snake Books; 2007.
19. Lichtash C, Fung J, Ostoich KC, et al. Therapeutic use of intermittent fasting and ketogenic diet as an alternative treatment for type 2 diabetes in a normal weight woman: A 14-month case study. *BMJ Case Rep.* 2020; 13 (7): e234223.
20. Templeman I, Gonzalez JT, Thompson D, et al. The role of intermittent fasting and meal timing in weight management and metabolic health. *Proc Nutr Soc.* 2020; 79 (1): 76–87.
21. Klempel MC, Bhutani S, Fitzgibbon M, et al. Dietary and physical activity adaptations to alternate day modified fasting: Implications for optimal weight loss. *Nutr J.* 2010; 9: 35.
22. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: A randomized controlled trial. *Nutr J.* 2013; 12 (1): 146.
23. Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: Hormesis or harm? A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102 (2): 464–70.
24. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Bergouignan A, et al. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLoS One.* 2019; 14 (1): e0209353.
25. Liu K, Liu B, Heilbronn LK. Intermittent fasting: What questions should we be asking? *Physiol Behav.* 2020; 218: 112827.

26. de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med.* 2019; 381 (26): 2541–51.
27. Anton SD, Lee SA, Donahoo WT, et al. The effects of time restricted feeding on overweight, older adults: A pilot study. *Nutrients.* 2019; 11 (7): 1500.
28. Gabel K, Hoddy K, Haggerty N, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Healthy Aging.* 2018; 4 (4): 345–53.
29. Kahleova H, Belinova L, Malinska H, et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: A randomised crossover study. *Diabetologia.* 2014; 57 (8): 1552–60.
30. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, et al. Effects of 4- and 6-h time-restricted feeding on weight and cardiometabolic health: A randomized controlled trial in adults with obesity. *Cell Metab.* 2020; 32 (3): 366–78.e3.
31. Varady KA, Bhutani S, Church EC, et al. Short-term modified alternate-day fasting: A novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90 (5): 1138–43.
32. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; A pragmatic pilot trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 122: 106–12.
33. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effect of intermittent compared with continuous energy restriction on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: 24-month follow-up of a randomised noninferiority trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 151: 11–9.
34. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized noninferiority trial. *JAMA Netw Open.* 2018; 1 (3): e180756.
35. Schübel R, Nattenmüller J, Sookthai D, et al. Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2018; 108 (5): 933–45.
36. Sundfør TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28 (7): 698–706.
37. Sainsbury A, Wood RE, Seimon RV, et al. Rationale for novel intermittent dieting strategies to attenuate adaptive responses to energy restriction. *Obes Rev.* 2018; 19 (Suppl 1): 47–60.
38. Johnstone A. Fasting for weight loss: An effective strategy or latest dieting trend?. *Int J Obes.* 2015; 39 (5): 727–33.
39. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, et al. Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. *Nutrients.* 2019; 11 (10): 2442.
40. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017; 39: 46–58.
41. Stockman MC, Thomas D, Burke J, et al. Intermittent fasting: Is the wait worth the weight? *Curr Obes Rep.* 2018; 7 (2): 172–85.
42. Lefevre M, Redman LM, Heilbronn LK, et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis.* 2009; 203 (1): 206–13.
43. Most J, Gilmore LA, Smith SR, et al. Significant improvement in cardiometabolic health in healthy nonobese individuals during caloric restriction-induced weight loss and weight loss maintenance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018; 314 (4): E396–405.
44. Horne BD, May HT, Anderson JL, et al. Usefulness of routine periodic fasting to lower risk of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. 2008; 102 (7): 814–9.
45. Wan R, Weigand LA, Bateman R, et al. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability. *J Neurochem.* 2014; 129 (4): 573–80.
46. Gonon AT, Widegren U, Bulhak A, et al. Adiponectin protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury via AMP-activated protein kinase, Akt, and nitric oxide. *Cardiovasc Res.* 2008; 78 (1): 116–22.
47. Castello L, Maina M, Testa G, et al. Alternate-day fasting reverses the age-associated hypertrophy phenotype in rat heart by influencing the ERK and PI3K signaling pathways. *Mech Ageing Dev.* 2011; 132 (6–7): 305–14.
48. Mattson MP, Wan R. Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *J Nutr Biochem.* 2005; 16 (3): 129–37.
49. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, et al. Flipping the metabolic switch: Understanding and applying health benefits of fasting. *Obesity.* 2018; 26 (2): 254–68.
50. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444 (7122): 1027–31.

51. Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, et al. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab.* 2014; 20 (6): 1006–17.
52. Cignarella F, Cantoni C, Ghezzi L, et al. Intermittent fasting confers protection in CNS autoimmunity by altering the gut microbiota. *Cell Metab.* 2018; 27 (6): 1222–35.e6.
53. Liu Z, Yuan T, Dai X, et al. Intermittent fasting alleviates diabetes-induced cognitive decline via gut microbiota-metabolites-brain axis (OR32-04-19). *Curr Dev Nutr.* 2019; 3 (Suppl 1): nzz052.
54. Beli E, Yan Y, Moldovan L, et al. Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in *db/db* mice. *Diabetes.* 2018; 67 (9): 1867–79.
55. Wahl D, Coogan SC, Solon-Biet SM, et al. Cognitive and behavioral evaluation of nutritional interventions in rodent models of brain aging and dementia. *Clin Interv Aging.* 2017; 12: 1419–28.
56. Witte AV, Fobker M, Gellner R, et al. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106 (4): 1255–60.
57. Horie NC, Serrao VT, Simon SS, et al. Cognitive effects of intentional weight loss in elderly obese individuals with mild cognitive impairment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101 (3): 1104–12.
58. Leclerc E, Trevizol AP, Grigolon RB, et al. The effect of caloric restriction on working memory in healthy non-obese adults. *CNS Spectr.* 2020; 25 (1): 2–8.
59. Martin CK, Anton SD, Han H, et al. Examination of cognitive function during six months of calorie restriction: Results of a randomized controlled trial. *Rejuvenation Res* [internet]. 2007 [citirano 2022 Sep 16]; 10 (2): 179–90. Dosegljivo na: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/rej.2006.0502>
60. Appleton KM, Baker S. Distraction, not hunger, is associated with lower mood and lower perceived work performance on fast compared to non-fast days during intermittent fasting. *J Health Psychol.* 2015; 20 (6): 702–11.
61. Manchishi SM, Cui RJ, Zou XH, et al. Effect of caloric restriction on depression. *J Cell Mol Med.* 2018; 22 (5): 2528–35.
62. Kurhe Y, Mahesh R. Mechanisms linking depression co-morbid with obesity: An approach for serotonergic type 3 receptor antagonist as novel therapeutic intervention. *Asian J Psychiatry.* 2015; 17: 3–9.
63. Qiu ZK, He JL, Liu X, et al. The antidepressant-like activity of AC-5216, a ligand for 18kDa translocator protein (TSPO), in an animal model of diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2016; 6: 37345.
64. Bornstein SR, Schuppenies A, Wong ML, et al. Approaching the shared biology of obesity and depression: The stress axis as the locus of gene–environment interactions. *Mol Psychiatry.* 2006; 11 (10): 892–902.
65. Andréasson A, Arborelius L, Erlanson-Albertsson C, et al. A putative role for cytokines in the impaired appetite in depression. *Brain Behav Immun.* 2007; 21 (2): 147–52.
66. Faith MS, Butryn M, Wadden TA, et al. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obes Rev.* 2011; 12 (5): e438–53.
67. Fond G, Macgregor A, Leboyer M, et al. Fasting in mood disorders: Neurobiology and effectiveness. A review of the literature. *Psychiatry Res.* 2013; 209 (3): 253–58.
68. Yu S, Holsboer F, Almeida OFX. Neuronal actions of glucocorticoids: Focus on depression. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 108 (3–5): 300–9.
69. Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, et al. Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC- γ signaling for glutamate release via a glutamate transporter. *Proc Natl Acad Sci.* 2009; 106 (2): 647–52.
70. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, et al. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35 (3): 722–9.
71. Schoenfeld TJ, Gould E. Differential effects of stress and glucocorticoids on adult neurogenesis. In: Belzung C, Wigmore P, eds. Springer-Verlag: Heidelberg; 2013. p. 139–64.
72. Chetty S, Friedman AR, Taravosh-Lahn K, et al. Stress and glucocorticoids promote oligodendrogenesis in the adult hippocampus. *Mol Psychiatry.* 2014; 19 (12): 1275–83.
73. Lee HC, Ko HK, Huang BETG, et al. Antidepressant-like effects of *Perilla frutescens* seed oil during a forced swimming test. *Food Funct.* 2014; 5 (5): 990–6.
74. Nakamichi N, Nakayama K, Ishimoto T, et al. Food-derived hydrophilic antioxidant ergothioneine is distributed to the brain and exerts antidepressant effect in mice. *Brain Behav.* 2016; 6 (6): e00477.
75. Liu W, Ge T, Leng Y, et al. The role of neural plasticity in depression: From hippocampus to prefrontal cortex. *Neural Plast.* 2017; 2017: 6871089.
76. Zhang Y, Liu C, Zhao Y, et al. The effects of calorie restriction in depression and potential mechanisms. *Curr Neuropharmacol.* 2015; 13 (4): 536–42.

77. Hornsby AKE, Redhead YT, Rees DJ, et al. Short-term calorie restriction enhances adult hippocampal neurogenesis and remote fear memory in a Ghr- dependent manner. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 63: 198–207.
78. Li B, Zhao J, Lv J, et al. Additive antidepressant-like effects of fasting with imipramine via modulation of 5-HT₂ receptors in the mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014; 48: 199–206.
79. Alirezai M, Kembal CC, Flynn CT, et al. Short-term fasting induces profound neuronal autophagy. *Autophagy*. 2010; 6 (6): 702–10.
80. Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7(5): 493–503.
81. Barnosky AR, Hoddy KK, Unterman TG, et al. Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: A review of human findings. *Transl Res J Lab Clin Med*. 2014; 164 (4): 302–11.
82. Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab*. 2018; 27 (6): 1212–21.e3.
83. Furmli S, Elmasry R, Ramos M, et al. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Rep*. 2018; 2018: bcr2017221854.
84. Dorling JL, van Vliet S, Huffman KM, et al. Effects of caloric restriction on human physiological, psychological, and behavioral outcomes: Highlights from CALERIE phase 2. *Nutr Rev*. 2021; 79 (1): 98–113.
85. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004; 27 (6): 1487–95.
86. Perelis M, Marcheva B, Ramsey KM, et al. Pancreatic β cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion. *Science*. 2015; 350 (6261): aac4250.
87. Wing RR, Blair EH, Bononi P, et al. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1994; 17 (1): 30–6.
88. Prasetya G, Sapwarobol S. Intermittent fasting during Ramadan improves insulin sensitivity and anthropometric parameters in healthy young Muslim men. *Am J Lifestyle Med*. 2021; 15 (2): 200–6.
89. Arnason TG, Bowen MW, Mansell KD. Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World J Diabetes*. 2017; 8 (4): 154–64.
90. Madeo F, Eisenberg T, Pietrocola F, et al. Spermidine in health and disease. *Science*. 2018; 359 (6374): eaan2788.
91. Kondo Y, Kondo S. Autophagy and cancer therapy. *Autophagy*. 2006; 2 (2): 85–90.
92. Pietrocola F, Lachkar S, Enot DP, et al. Spermidine induces autophagy by inhibiting the acetyltransferase EP300. *Cell Death Differ*. 2015; 22 (3): 509–16.
93. Schwarz C, Stekovic S, Wirth M, et al. Safety and tolerability of spermidine supplementation in mice and older adults with subjective cognitive decline. *Aging*. 2018; 10 (1): 19–33.
94. Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nat Med*. 2016; 22 (12): 1428–38.
95. Morselli E, Galluzzi L, Kepp O, et al. Autophagy mediates pharmacological lifespan extension by spermidine and resveratrol. *Aging*. 2009; 1 (12): 961–70.
96. Madeo F, Bauer MA, Carmona-Gutierrez D, et al. Spermidine: A physiological autophagy inducer acting as an anti-aging vitamin in humans? *Autophagy*. 2019; 15 (1): 165–8.
97. Pietrocola F, Castoldi F, Kepp O, et al. Spermidine reduces cancer-related mortality in humans. *Autophagy*. 2019; 15 (2): 362–5.
98. Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, et al. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat Cell Biol*. 2009; 11 (11): 1305–14.
99. Lee IH, Cao L, Mostoslavsky R, et al. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (9): 3374–9.
100. Bhukel A, Madeo F, Sigrist SJ. Spermidine boosts autophagy to protect from synapse aging. *Autophagy*. 2017; 13 (2): 444–5.
101. Ali MA, Poortvliet E, Strömberg R, et al. Polyamines: Total daily intake in adolescents compared to the intake estimated from the Swedish Nutrition Recommendations Objectified (SNO). *Food Nutr Res*. 2011; 55.
102. Park D, Jeong H, Lee MN, et al. Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition. *Sci Rep*. 2016; 6: 21772.
103. Qu X, Chen X, Shi Q, et al. Resveratrol alleviates ischemia/reperfusion injury of diabetic myocardium via inducing autophagy. *Exp Ther Med*. 2019; 18: 2719–25.
104. Zhu W, Qin W, Zhang K, et al. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr Cancer*. 2012; 64 (3): 393–400.
105. Novelle MG, Wahl D, Diéguez C, et al. Resveratrol supplementation: Where are we now and where should we go? *Ageing Res Rev*. 2015: 1–15.

106. Ehala S, Vaher M, Kaljurand M. Characterization of phenolic profiles of Northern European berries by capillary electrophoresis and determination of their antioxidant activity. *J Agric Food Chem.* 2005; 53 (16): 6484–90.
107. Chukwumah YC, Walker LT, Verghese M, et al. Comparison of extraction methods for the quantification of selected phytochemicals in peanuts (*Arachis hypogaea*). *J Agric Food Chem.* 2007; 55 (2): 285–90.
108. Tokuşoğlu O, Unal MK, Yemiş F. Determination of the phytoalexin resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) in peanuts and pistachios by high-performance liquid chromatographic diode array (HPLC-DAD) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *J Agric Food Chem.* 2005; 53 (12): 5003–9.
109. Counet-Kersch C, Callemien D, Collin S. Chocolate and cocoa: New sources of trans-resveratrol and trans-piceid. *Food Chem.* 2006; 98 (4): 649–57.
110. Burns J, Gardner PT, O'Neil J, et al. Relationship among antioxidant activity, vasodilation capacity, and phenolic content of red wines. *J Agric Food Chem.* 2000; 48 (2): 220–30.
111. Lamikanra O, Grimm CC, Rodin JB, et al. Hydroxylated stilbenes in selected American wines. *J Agric Food Chem.* 1996; 44 (4): 1111–5.
112. Shakeri A, Cicero AFG, Panahi Y, et al. Curcumin: A naturally occurring autophagy modulator. *J Cell Physiol.* 2018; 234 (5): 5643–54.
113. Ashrafizadeh M, Ahmadi Z, Mohammadinejad R, et al. Monoterpenes modulating autophagy: A review study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020; 126 (1): 9–20.
114. Ganesan K, Habboush Y, Sultan S. Intermittent fasting: The choice for a healthier lifestyle. *Cureus.* 2018; 10 (7): e2947.
115. Cho Y, Hong N, Kim KW, et al. The effectiveness of intermittent fasting to reduce body mass index and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2019; 8 (10): 1645.
116. Citation style language [internet]. GitHub; c2022 [citirano 2022 Sep 16]. Dosegljivo na: <https://github.com/citation-style-language/styles>
117. Zotero style repository [internet]. [citirano 2022 Sep 16]. Dosegljivo na: <https://www.zotero.org/styles?q=id%3Amedicinski-razgledi>

Prispelo 19. 9. 2021

Luka Pušnik¹, Domen Plut²

Abernethyjeva malformacija

Abernethy Malformation

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prirojeni zunajjetrni portosistemski venski obvod, pediatrična radiologija, žariščna nodularna hiperplazija, portalna vena, presaditev jeter, UZ-diagnostika, CT-angiografija

Abernethyjeva malformacija oz. prirojeni zunajjetrni portosistemski venski obvod je prirojena nepravilnost, pri kateri se portalna vena izliva v spodnjo votlo veno. Drobovna kri tako zaobide presnovo v jetrih. Malformacijo podrobneje delimo v tip 1, pri katerem gre za popolno odsotnost znotrajjetrnega portalnega venskega žilja, in tip 2, pri katerem je portalna vena prisotna, vendar hipoplastična. Prisotnost zunajjetrnega portosistemskega obvoda se odraža na različnih organskih sistemih, med drugim povzroča pljučno hipertenzijo in jetrno encefalopatijo. Hkrati je za bolnike značilen nepravilen razvoj jeter, povečana pojavnost benignih in malignih jetrnih novotvorb in številne druge pridružene razvojne nepravilnosti. V prispevku predstavljamo primer 14-letnega dekleta, pri katerem je UZ-preiskava pokazala dve novotvorbi v jetrih, hkrati pa z njo ni bilo mogoče prikazati portalne vene. CT-angiografija je pokazala kratko portalno veno, ki se je izlivala neposredno v spodnjo votlo veno. Biopsija obeh jetrnih sprememb je pokazala žariščno nodularno hiperplazijo in izključila možnost raka jeter. Bolnica trenutno čaka na presaditev jeter, saj je to edini terapevtski poseg, ki omogoča vzročno zdravljenje Abernethyjeve malformacije tipa 1.

ABSTRACT

KEY WORDS: congenital extrahepatic portosystemic venous shunt, pediatric radiology, focal nodular hyperplasia, portal vein, liver transplantation, ultrasonography, CT-angiography

Abernethy's malformation or congenital extrahepatic portosystemic venous shunt is a congenital anomaly in which the portal vein bypasses the liver and drains into the inferior vena cava. The malformation is divided into type 1, in which there is a complete absence of intrahepatic portal venous vessel, and type 2, where the portal vein is present but hypoplastic. The presence of portosystemic shunt shows in various organ systems and can manifest as pulmonary hypertension or hepatic encephalopathy. At the same time, patients have abnormal liver development, including an increased incidence of benign and malignant liver neoplasms and other associated developmental abnormalities. Herein, we present the case of a 14-year-old girl in whom an ultrasound examination showed two neoplasms in the liver, but at the same time it was not possible to show the

¹ Luka Pušnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Doc. dr. Domen Plut, dr. med., Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; plut.domen@gmail.com

portal vein. CT-angiography further showed a short branch of the portal vein draining directly into the inferior vena cava. Biopsy of both liver changes showed focal nodular hyperplasia and excluded the possibility of liver cancer. The patient is currently waiting for a liver transplant, as this is the only therapeutic procedure used for treatment of Abernethy's malformation type 1.

UVOD

Prirojeni zunajjetrni portosistemski venski obvodi (angl. *congenital extrahepatic portosystemic venous shunts*, CEPVS) sodijo med izredno redke nepravilnosti portalnega venskega sistema in so občasno dlje časa brez izraženih simptomov, lahko pa povzročajo hudo pljučno hipertenzijo, jetrno encefalopatijo ali različne novotvorbe v jetrih. Postavitve diagnoze je mogoča z uporabo UZ, CT ali MRI. Zaradi poznih posledic nezdravljene bolezni je pomembno zgodnje odkrivanje nepravilnosti tudi pri bolnikih brez izraženih simptomov (1, 2).

V prispevku predstavljamo primer 14-letnega dekleta, pri katerem smo zaradi patoloških jetrnih testov opravili UZ, ki je pokazal dve novotvorbi v jetrih, hkrati pa s preiskavo ni bilo mogoče prikazati portalne vene. CT-angiografija je dodatno pokazala kratko portalno veno, povezano s spodnjo votlo veno (SVV), kar je značilno za Abernethyjevo malformacijo tipa 1b.

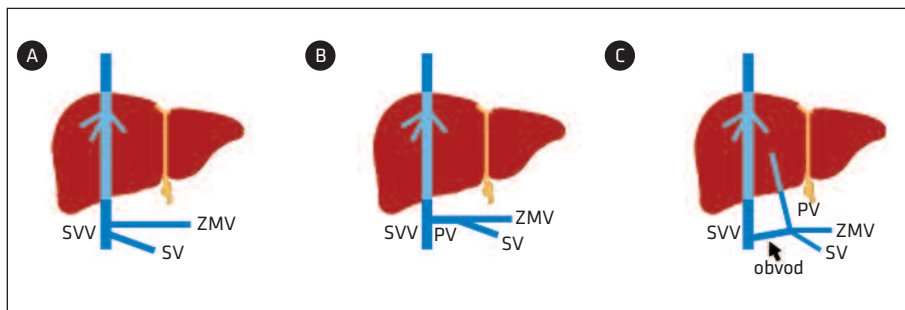
EMBRIONALNI RAZVOJ

Jetra so organ, ki leži znotraj trebušnice v desnem zgornjem kvadrantu trebušne votline in dobiva kri preko systemskega in portalnega krvnega obtoka. Razvoj jeter se začne v četrtem embrionalnem tednu, ko se iz dna prednjega črevesja oblikuje jetrni divertikel, ki vraste v mezenhimsko tkivo prečnega pretina (lat. *septum transversum*). Iz jetrnega divertikla se razvije jetrno tkivo, iz prečnega pretina pa znotrajjetrno žilje, vključno s sinusoidi in portalnim žiljem, ter Glissonova vezivna ovojnica, ki obdaja jetra. Razvoj portalne vene, po kateri kasneje potuje drobovna kri iz prebavil v jetra,

se iz dveh parnih vitelinskih ven prav tako začne v četrtem tednu embrionalnega razvoja. Vitelinski veni, ki vodita kri od rumenjakevega mehurčka do srca, tečeta skozi prečni pretin, kjer se prepletata z jetrnimi povezki. Veni imata v bližini dvanajstnika med seboj tri pomembne prečne povezave. Izbrina involucija posameznih povezav med vitelinskima venama vodi do končnega razvoja portalne vene, nepravilnosti v procesu pa lahko vodijo do nastanka različnih patoloških povezav, med drugim do Abernethyjeve malformacije (3–5).

ABERNETHYJEVA MALFORMACIJA

Prvi primer CEPVS je pri desetmesečnem dekletu leta 1793 opisal John Abernethy, po katerem je malformacija tudi poimenovana (6). Abernethyjeva malformacija je redko stanje, za katero je značilen obvod krvi portalne vene neposredno v SVV. V literaturi je do sedaj opisanih približno 300 primerov omenjenega stanja, večina bolnikov pa je mlajših od 18 let (7, 8). Abernethyjeva malformacija se deli v dve skupini – tip 1, pri katerem venska kri popolnoma obide jetra, saj je zanj značilna popolna odsotnost znotrajjetrnega portalnega venskega žilja, ter tip 2, pri katerem je portalna vena prisotna, vendar hipoplastična, hkrati pa je prisoten obvod, ki vodi do SVV (slika 1). Tip 1 se pogosteje pojavlja pri deklicah, medtem ko je tip 2 enako pogost pri obeh spolih (tabela 1). Tip 1 je mogoče razdeliti v tip 1a, pri katerem se zgornja mezenterična vena in splenična vena ločeno izlivata v SVV, ter tip 1b, pri katerem se omenjeni veni izlivata v SVV preko skupnega debla (9).



Slika 1. Delitev Abernethyjeve malformacije. Slika A prikazuje Abernethyjevo malformacijo tipa 1a, pri kateri se v spodnjo votlo veno (SVV) ločeno izlivata zgornja mezenterična vena (ZMV) ter splenična vena (SV). Na sliki B, ki prikazuje Abernethyjevo malformacijo tipa 1b, se ZMV in SV ponovno izlivata v SVV, vendar preko skupnega debla portalne vene (PV). Slika C prikazuje Abernethyjevo malformacijo tipa 2, pri kateri je prisotna hipoplastična PV, ki ima hkrati obvod do SVV. SVV – spodnja votla vena, ZMV – zgornja mezenterična vena, SV – splenična vena, PV – portalna vena.

Tabela 1. Razlike med Abernethyjevo malformacijo tipa 1 in tipa 2 (2). SVV – spodnja votla vena.

| | Tip 1 | Tip 2 |
|------------------------|---|--|
| Pojavnost | pogostejši pri deklicah | oba spola enako prizadeta |
| Začetek klinične slike | pri mlajših otrocih | pri starejših otrocih, najstnikih |
| Portalna vena | portalna vena se izliva neposredno v SVV | znotrajjetrna portalna vena je hipoplastična |
| Novotvorbe v jetrih | pogoste | pogoste |
| Tip anastomoze | konec s stranjo (angl. <i>end-to-side</i>) | stran s stranjo (angl. <i>side-to-side</i>) |

KLINIČNA SLIKA

Bolniki z Abernethyjevo malformacijo so lahko sprva asimptomatski ali pa imajo prisotne različne simptome, ki so posledica portosistemskega obkroga, nepravilnega razvoja jeter ali drugih razvojnih nepravilnosti (8). Portosistemski obvod lahko zaradi številnih vazoaktivnih presnovkov povzroča pljučno hipertenzijo in dispnejo. Jetrna encefalopatija, ki jo povzročajo povišane krvne koncentracije amonijaka in drugih toksičnih presnovkov, se kaže z znaki okvare živčevja in je prav tako posledica obkroga krvi mimo jeter. Dodatno lahko portosistemski obvod povzroči nepravilen razvoj jeter in povišane ravni krvne koncentracije galaktoze, kar v nekaterih državah izkoriščajo za presejanje (10). Bolniki imajo večjo pojavnost benignih jetrnih

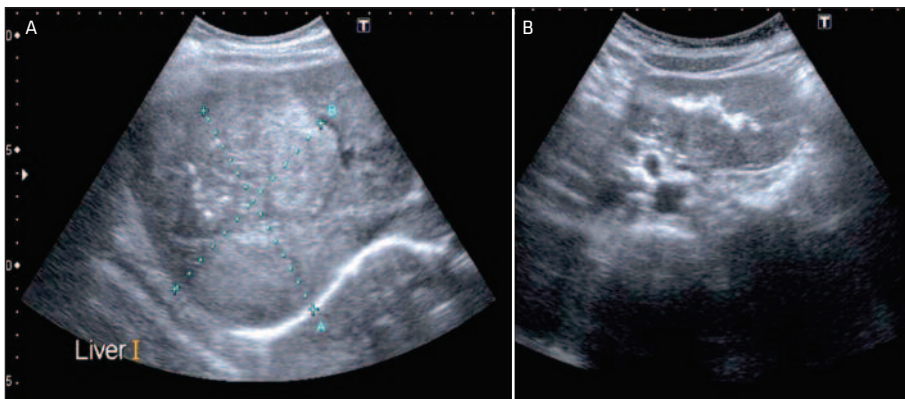
novotvorb, kot so žariščna nodularna hiperplazija, nodularna regenerativna hiperplazija in adenomi, ki lahko tudi mehansko pritiskajo na žolčevode in povzročajo zlatenico ter srbečico (11). Hipoteze predvidevajo, da omenjene spremembe v razvoju, delovanju in sposobnosti obnove jetrnega tkiva povzročajo preusmeritev hormonov (kot sta inzulin in glukagon) mimo jeter (12). Posamezni avtorji poročajo tudi o občasnih hiperplazijah jeter, do katere pride zaradi nezadostne preskrbe jeter s krvjo. V spremenjenih jetrih se pogosteje razvije tudi jetrnocelični rak (13, 14). Pri tipu 1 Abernethyjeve malformacije se pogosteje pojavljajo sočasne razvojne nepravilnosti, predvsem v srčno-žilnem sistemu. Najpogosteje so pridružene nepravilnosti preddvornega ali prekatnega pretina, odprto ovalno okno ali

odprti arteriozni vod (odprti Botallov vod). Malformaciji so lahko pridružene tudi številne nepravilnosti v drugih organskih sistemih, med drugimi več kot ena vranica (polisplenija), atrezija žolčevodov ali dvanajstnika, znotrajjetrni žolčnik ter *situs inversus* (8–10).

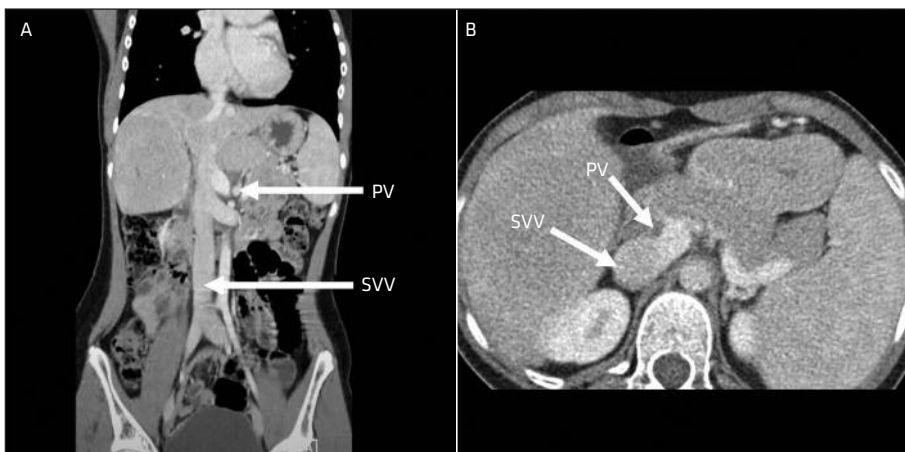
PRIKAZ PRIMERA

Pri 14-letnem dekletu so na sistematskem pregledu opazili povišane vrednosti jetrnih encimov ter blago zvišano koncentracijo amonijaka v krvi, vendar nobenih simptomov okvare živčevja, ki so značilni za

jetrno encefalopatijo. V preteklosti je bila obravnavana zaradi okvare preddvornega pretina tipa sekundum. Deklica je bila napotena na UZ, ki je pokazal novotvorbo v desnem jetrnem režnju ter novotvorbo z osrednjo brazgotino v epigastriju (slika 2), hkrati pa z UZ ni bilo mogoče prikazati portalne vene. Z namenom nadaljnje diagnostike je bila opravljena CT-angiografija, ki je pokazala kratko portalno veno, povezano neposredno s SVV, kar je potrdilo diagnozo Abernethyjeve malformacije tipa 1b (slika 3). Opravljena je bila tudi biopsija



Slika 2. UZ-preiskava sprememb v jetrih. Slika A prikazuje nehomogeno tvorbo v desnem jetrnem režnju, slika B pa tvorbo v epigastričnem predelu z osrednjo brazgotino, kar je značilno za žariščno nodularno hiperplazijo.



Slika 3. CT-angiografija abdomena, na sliki A v čelni in na sliki B v prečni ravnini. Sliki prikazujeta portalno veno (PV), ki se izliva neposredno v spodnjo votlo veno (SVV) tik nad renalno veno, kar je značilno za Abernethyjevo malformacijo tipa 1b. PV – portalna vena, SVV – spodnja votla vena.

dveh jetrnih sprememb, ki je pokazala, da gre za žariščno nodularno hiperplazijo. Bolnica trenutno čaka na presaditev jeter.

RAZPRAVA

Slikovna diagnostika ima zaradi odsotne ali neznačilne klinične slike pomembno mesto pri prepoznavi Abernethyjeve malformacije. Nanjo je treba pomisliti pri mlajših bolnikih, ki imajo patološke jetrne teste, vključno s povišanimi vrednostmi amonijaka in galaktoze v krvi, ter pri mlajših bolnikih z jetrno-pljučnim sindromom (4). Čeprav Abernethyjevo malformacijo zaradi jetrnega obkroga pogosto spremlja blago povišana koncentracija amonijaka v krvi, se jetrna encefalopatija razvije zgolj pri nekaterih mlajših bolnikih (15). Verjetnost razvoja jetrne encefalopatije narašča s starostjo, zato avtorji predvidevajo, da postanejo možgani z naraščajočo starostjo bolj občutljivi na amonijak in druge toksične presnovke (2, 16). Kamiya in sodelavci predvidevajo, da se pri bolnikih z Abernethyjevo malformacijo kot protiutež povišani koncentraciji amonijaka spremeni tudi črevesna flora. Poveča se število bakterij, ki izločajo ureazo, kar naj bi zmanjšalo količino amonijaka v krvi in prispevalo k poznejšemu pojavu simptomov (17). Avtorji sicer domnevajo, da postanejo vsi bolniki na neki točki simptomatični (16). Pri diagnostiki CEPVS je UZ pogosto prva opravljena preiskava, saj omogoča varno in neinvazivno diagnostiko. Pri UZ nam dodatno pomaga doplerski način, ki prikaže smer in hitrost toka krvi. UZ ima slabšo občutljivost pri zaznavi Abernethyjeve malformacije tipa 1a, hkrati pa ne omogoča natančne diagnostike sprememb v jetrnem tkivu, pljučih ali srcu (2). MRI in CT sta natančnejša pri postavitvi diagnoze ter iskanju pridruženih patoloških sprememb (4, 18, 19). CT omogoča hitro ter neinvazivno diagnostiko portosistemskega obkroga in hkrati dobro prikaže tudi jetrno tkivo in pljučno žilje, kar je pomembno pri bolnikih z jetrno-pljučnim

sindromom. Z namenom izogibanja sevanju ga lahko nadomesti MRI, pri čemer je pri mlajših otrocih potrebna splošna anestezija, hkrati pa ima tudi nižjo prostorsko ločljivost v primerjavi s CT. CT-angiografija, ki je bila opravljena v našem primeru, ali MRI-angiografija omogočata še boljši prikaz portosistemskega obkroga in identifikacijo manjkajočega venskega žilja (2, 4). CT in MRI sta v pomoč tudi pri prepoznavi jetrnih novotvorb. Te so bile prisotne tudi pri naši bolnici. Grazioli in sodelavci so pri skoraj 50 % bolnikov z Abernethyjevo malformacijo opazili jetrne tvorbe, ki so bile najpogosteje benigne (npr. žariščna nodularna hiperplazija, nodularna regenerativna hiperplazija, adenom ali hemangiom), redkeje pa tudi maligne (20). Naša bolnica je imela v epigastriju spremembo z osrednjo brazgotino, kar je značilnost žariščne nodularne hiperplazije. Vse novotvorbe, ki ne dajejo prepričljive slike s slikovno diagnostiko, je treba opredeliti histopatološko (20–22). Zaradi možnosti pretvorbe benignih sprememb v maligne je priporočeno dolgoročno klinično spremljanje bolnikov, predvsem tistih s tipom 2. Za spremljanje je zaradi odsotnosti ionizirajočega sevanja priporočena uporaba MRI (23).

Pred dokončno diagnozo CEPVS je treba izključiti morebitne pridobljene vzroke portosistemskega obkroga, npr. jetrno cirozo in morebitne iatrogene, z operacijami povzročene portosistemske obkroge. Poleg tega je treba razlikovati odsotnost portalne vene od tromboze portalne vene, do katere lahko pride zaradi različnih vzrokov, npr. jetrne ciroze, hiperkoagulabilnih stanj ali novotvorbe (4). Natančna opredelitev portosistemskega obkroga je pomembna predvsem za nadaljnje načrtovanje zdravljenja. Presaditev jeter je zaradi odsotnosti znotrajjetrnega portalnega venskega sistema edini terapevtski poseg, uporaben za vzročno zdravljenje Abernethyjeve malformacije tipa 1. Pri Abernethyjevi malformaciji tipa 2 se lahko opravi kirurško

podvezovanje ali transkateterski poseg zapore portosistemskega obvoda, če je portalna vena dovolj široka. Pri večini bolnikov se simptomi po posegu izboljšajo. Zgodnje odkrivanje malformacije vključno z zdravljenjem ostaja osrednjega pomena, saj lahko jetrna encefalopatija vodi do nepopravljivih motenj v razvoju (16, 20, 24). Dodatno se pri posameznih bolnikih dispneja ter znaki pljučne hipertenzije (vključno s cianozo in dispnejo ob naporu) ob zakasnelem zdravljenju zgolj delno izboljšajo (21, 25).

ZAKLJUČEK

CEPVS sodijo med redke razvojne nepravilnosti. Zaradi pomembnih sočasnih motenj morajo biti pravočasno prepoznani in ustrezno zdravljeni. Slikovna diagnostika ima pomembno mesto pri odkrivanju Abernethyjeve malformacije. Uporaba UZ skupaj s CT in MRI, ki ju običajno združujemo z angiografijo, omogoča natančno opredelitev tipa Abernethyjeve malformacije, od katerega je odvisno nadaljnje zdravljenje. Zaradi pogostejših malignih novotvorb pri bolnikih z Abernethyjevo malformacijo je sumljive jetrne spremembe treba opredeliti tudi s histopatološkim pregledom tkiva.

LITERATURA

1. Azad S, Arya A, Sitaraman R, et al. Abernethy malformation: Our experience from a tertiary cardiac care center and review of literature. *Ann Pediatr Cardiol.* 2019; 12 (3): 240–7.
2. Ghuman SS, Gupta S, Buxi TBS, et al. The Abernethy malformation – Myriad imaging manifestations of a single entity. *Indian J Radiol Imaging.* 2016; 26 (3): 364–72.
3. Collardeau-Frachon S, Scoazec JY. Vascular development and differentiation during human liver organogenesis. *Anat Rec.* 2008; 291 (6): 614–27.
4. Alonso-Gamarra E, Parrón M, Pérez A, et al. Clinical and radiologic manifestations of congenital extrahepatic portosystemic shunts: A comprehensive review. *Radiographics.* 2011; 31 (3): 707–23.
5. Petrovič D. Razvoj žil. In: Petrovič D, Milutinović Živin A, eds. *Embriologija.* Ljubljana: Medicinska fakulteta. 2012. p. 50.
6. Abernethy J. Account of two instances of uncommon formation in the viscera of the human body: From the *Philosophical Transactions of the Royal Society of London.* Med Facts Obs. 1797; 7: 100–8.
7. Baiges A, Turon F, Simón-Talero M, et al. Congenital extrahepatic portosystemic shunts (Abernethy malformation): An international observational study. *Hepatology.* 2020; 71 (2): 658–69.
8. Kwapisz L, Wells MM, Al Judaibi B. Abernethy malformation: Congenital absence of the portal vein. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 28 (11): 587–8.
9. Hu GH, Shen LG, Yang J, et al. Insight into congenital absence of the portal vein: Is it rare? *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (39): 5969–79.
10. Nam HD. Living-donor liver transplantation for Abernethy malformation – Case report and review of literature. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2020; 24 (2): 203–8.
11. Collard B, Maleux G, Heye S, et al. Value of carbon dioxide wedged venography and transvenous liver biopsy in the definitive diagnosis of Abernethy malformation. *Abdom Imaging.* 2006; 31 (3): 315–9.
12. Chandrashekhara SH, Bhalla A, Gupta A, et al. Abernethy malformation with portal vein aneurysm in a child. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2011; 16 (1): 21–3.
13. Goo HW. Extrahepatic portosystemic shunt in congenital absence of the portal vein depicted by time – Resolved contrast-enhanced MR angiography. *Pediatr Radiol.* 2007; 37 (7): 706–9.
14. Yam MKH, Cheung KO, Sim SW, et al. An adolescent girl in Hong Kong with type Ib Abernethy malformation complicated by multiple focal nodular hyperplasia. *Radiol Case Rep.* 2020; 15 (11): 2477–81.
15. Wakamoto H, Manabe K, Kobayashi H, et al. Subclinical portal-systemic encephalopathy in a child with congenital absence of the portal vein. *Brain Dev.* 1999; 21 (6): 425–8.
16. Duarte Mesquita R, Sousa M, Vilaverde F, et al. Abernethy malformation: Beware in cases of unexplained hepatic encephalopathy in adults – Case report and review of the relevant literature. *BJR Case Rep.* 2018; 4 (2): 20170054.
17. Kamiya S, Taniguchi I, Yamamoto T, et al. Analysis of intestinal flora of a patient with congenital absence of the portal vein. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1993; 7 (1): 73–80.
18. Guo C, Zhong YM, Wang Q, et al. Diagnostic accuracy of multi-slice computed tomography in children with Abernethy malformation. *BMC Med Imaging.* 2019; 19 (1): 97.
19. Witjes CDM, Ijzermans JNM, Vonk Noordegraaf A, et al. Management strategy after diagnosis of Abernethy malformation: A case report. *J Med Case Rep.* 2012; 6: 167.
20. Grazioli L, Alberti D, Olivetti L, et al. Congenital absence of portal vein with nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Eur Radiol.* 2000; 10 (5): 820–5.
21. Jain V, Sangdup T, Agarwala S, et al. Abernethy malformation type 2: Varied presentation, management and outcome. *J Pediatr Surg.* 2019; 54 (4): 760–5.
22. Kumar A, Kumar J, Aggarwal R, et al. Abernethy malformation with portal vein aneurysm. *Diagn Interv Radiol.* 2008; 14 (3): 143–6.
23. Taydas O, Danisan G, Ogul H, et al. A rare cause of congenital portosystemic shunt: Type 2 Abernethy malformation. *Folia Morphol.* 2020; 79 (1): 172–5.
24. Nacif LS, Paranaguá-Vezozzo DC, Ferreira Galvão FH, et al. Significance of CT scan and color Doppler duplex ultrasound in the assessment of Abernethy malformation. *BMC Med Imaging.* 2015; 15 (1): 37.
25. Lin Y, Li X, Li S, et al. Treatment option for Abernethy malformation – Two cases report and review of the literature. *Front Pediatr.* 2020; 8: 497447.

Tom Cvetkovič¹, Nuška Pečarič Meglič²

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije in COVID-19

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and COVID-19

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, možganska avtoregulacija, bolezn osrednjega živčevja, radiološki vzorci, COVID-19

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) je bil prvič opisan že leta 1996 in se klinično najpogosteje kaže kot glavobol, motnje vida, slabost in bruhanje, motnje zavesti in epileptični napadi. Patofiziološki mehanizem še ni docela pojasnjen, najpogosteje se omenjata nenaden dvig arterijskega tlaka in okvara endotelija, kar privede do hiperperfuzije in vazogenega edema možganov, ki pa se po odstranitvi sprožilnih dejavnikov večinoma povsem resorbira. V diagnostiki PRES je zlati standard MRI, pri kateri najpogosteje vidimo vazogeni edem v subkortikalni in globoki beli možganovini obojestransko parietookcipitalno. Med glavne radiološke vzorce spadajo primarni parietookcipitalni vzorec, holohemisferični vzorec mejnih povirij in vzorec zgornjega frontalnega sulkusa. Neredko se spremembe pojavljajo na atipičnih mestih, npr. v možganski skorji, bazalnih ganglijah ali malih možganih. Zdravljenje je vzročno, prognoza pa večinoma dobra. Simptomatika okvare živčevja se pri okužbi s koronavirusom hudega akutnega respiratornega sindroma 2 pojavlja pogosto, encefalopatija je znan zaplet okužbe. Opisanih je več primerov bolnikov s koronavirusno boleznijo 2019, ki so razvili sliko PRES. Predvideva se, da so vzrok za to podobni patofiziološki mehanizmi nastanka obeh entitet.

ABSTRACT

KEY WORDS: posterior reversible encephalopathy syndrome, cerebral autoregulation, diseases of the central neural system, radiological patterns, COVID-19

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) was first described in 1996. It is clinically manifested as a headache, visual disturbance, emesis, altered consciousness, and epileptic seizures. Pathophysiology is not yet fully understood. Sudden hypertension and endothelial dysfunction are commonly mentioned, they lead to hyperperfusion and vasogenic brain edema, which is usually reversible after the removal of the potential causes. MRI is the gold standard in the diagnostics of PRES, which is usually presented as a bilateral vasogenic edema in the subcortical and deep white matter of the

¹ Tom Cvetkovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; tom.cvetkovic@gmail.com

² Nuška Pečarič Meglič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

parietal and occipital brain parenchyma. Main radiological recognition patterns include the holo-hemispheric watershed pattern, superior frontal sulcus pattern, and parietal-occipital pattern. In some cases, we can see changes in atypical locations, such as the cerebral cortex, basal ganglia, and the cerebellum. Treatment is etiologic, the prognosis is usually good. Neurological symptoms are a common presentation of a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, encephalopathy is known to be a complication of the infection. There are various cases when patients have developed PRES after contracting coronavirus disease 2019. Similar pathophysiological mechanisms of both entities are thought to be the cause for that.

UVOD

Sindrom posterorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) je klinično-radiološki sindrom, ki so ga prvič opisali Hinchey in sodelavci leta 1996 (1). Pri 15 bolnikih so takrat opisovali glavobol, spremenjeno zavest, epileptične napade in motnje vida skupaj z značilno sliko sprememb v posteriorni beli možganovini na slikovnih preiskavah. Od takrat je bil sindrom večkrat opisan v literaturi, ne vselej z izvornim poimenovanjem, saj ne prizadene vedno le bele možganovine posteriornih področij, zajeti so lahko tudi anteriorna področja in možganska skorja. Opisani so tudi primeri ireverzibilnih okvar. Ime, ki se pojavlja največkrat, je PRES. Kratica spominja na krvni tlak (angl. *pressure*), ki naj bi bil eden izmed najpomembnejših sprožilcev sindroma (1, 2). Incidenca PRES ni znana, opisan je bil pri obeh spolih in v različnih starostnih skupinah (3–5). Patofiziologija tega sindroma še vedno ni docela pojasnjena (6, 7). V literaturi najdemo več opisov pojava PRES pri bolnikih z okužbo s koronavirusom hudega akutnega respiratornega sindroma 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2). Zaradi nekaterih podobnih patofizioloških mehanizmov nastanka obeh kliničnih entitet se pojavljajo vprašanja o povezavi med boleznima.

PATOFIZIOLOGIJA SINDROMA POSTERIORNE REVERZIBILNE ENCEFALOPATIJE

Obstaja več teorij o patofiziologiji nastanka PRES. Najpogosteje se kot mehanizem omenja nenaden dvig arterijskega tlaka, ki presega zgornjo mejo možganske avtoregulacije (8). Slednja s prilagajanjem upora predkapilarnih arteriol na fiziološke spremembe v telesu skrbi za vzdrževanje pretoka krvi v možganih in lahko učinkovito deluje v območju srednjega arterijskega tlaka 60–150 mmHg. Če se sistemski krvni tlak poviša nad to mejo, so se kontrahirane arteriole prisiljene dilatirati. Posledično pride do hiperperfuzije, okvare krvno-možganske pregrade in prehoda vode in beljakovin v intersticij, kar privede do vazogenega edema (1, 3, 7, 9, 10). Spremembe najdemo predvsem v posteriornem obtoku zaradi relativno manjšega simpatičnega oživčenja in s tem manjših možnosti avtoregulacije. S tem si lahko pojasnimo tudi obratno sorazmerje med simpatičnim oživčenjem in obsegom hiperperfuzije med anteriornim in posteriornim delom možganovine (10). K okvari krvno-možganske pregrade vodi več dejavnikov: višina povprečnega krvnega tlaka, spremenljivost krvnega tlaka in hitrost spremembe oz. dviga tlaka. Ta teorija ne pojasni, zakaj je krvni tlak le malo povišan ali celo normalen v do 30 % primerov in zakaj krvni tlak

pri pojavu sindroma pogosto ne doseže zgornje meje možganske avtoregulacije (11). Obenem so nekatere raziskave pokazale manjšo količino vazogenega edema pri bolnikih z močno povišanim krvnim tlakom v primerjavi z bolniki z normalnim krvnim tlakom (12).

Kot druga možna teorija se omenja nepravilno delovanje endotelija zaradi toksinov in vnetnih dejavnikov, ki krožijo po krvi in povzročijo okvaro ter povečano prepustnost krvno-možganske pregrade, kar vodi v vazogeni edem. To bi lahko veljalo predvsem za bolnike na imunosupresivnih zdravilih, pri sepsi, avtoimunskih boleznih, preeklampsiji ter koronavirusni bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) (7, 10, 13–15).

Tretja teorija govori o vazospazmu, ki ob sicer že prisotnem vazogenem edemu vodi v zmanjšan pretok in posledično ishemijo, ki se kaže s področji citotoksičnega edema in že ireverzibilne okvare možganskega parenhima (7, 16). Obsežen vazogeni edem naj bi povečal tlak v tkivih, okvaril mikrocirkulacijo in vodil v ishemijo, kar bi pojasnilo pojav citotoksičnega edema (10).

Spremembe možganskega krvnega pretoka pri PRES še vedno niso povsem pojasnjene, večina raziskav kaže zmanjšan pretok v prizadetih področjih možganov pri bolnikih s PRES, kljub temu pa so nekatere raziskave pokazale povečan pretok v možganskem krvnem obtoku prizadetih področij. Vazokonstrikcija na katetrski angiografiji bi lahko kazala na zmanjšan pretok, vendar so raziskave na živalih ob umetno povišanem krvnem tlaku nad pragom avtoregulacije pokazale povečan pretok (12). Pri bolniku s PRES in Wegenerjevo granulomatozo so na enofotonski izsevni računalniški tomografiji (angl. *single-photon emission computed tomography*, SPECT) s tehnejem dokazali hiperperfuzijo, po drugi strani pa je raziskava na vzorcu žensk z eklampsijo pokazala žariščno zmanjšan možganski pretok (17, 18). Na SPECT in

MRI-perfuzijskem slikanju je bila v nekaterih raziskavah ugotovljena zmanjšana prekrvitev (19, 20). Tudi Brubaker in sodelavci so v primerjavi med anteriornim in posteriornim krvnim obtokom z MRI-perfuzijskim slikanjem pokazali zmanjšano prekrvitev v posteriornih delih z znižano prostornino krvi (angl. *cerebral blood volume*, CBV) ter upočasnjem pretokom (angl. *cerebral blood flow*, CBF) (21).

SPROŽILNI DEJAVNIKI

Roth in Ferbert sta v raziskavi ugotovila, da bi lahko nastanek PRES sprožil skupek dejavnikov, ki vodijo v okvaro krvno-možganske pregrade in vazogeni edem (22). Najpogosteje se v literaturi omenja akutno povišan krvi tlak oz. hipertenzivna encefalopatija kot posledica akutno ali kronično okvarjenega delovanja ledvic (lahko v okviru sistemskega lupusa eritematozusa ali kot primarna ledvična bolezen, zožitev renalne arterije, hemolitično-uremični sindrom, hepatorenalni sindrom, glomerulonefritis ali nefrotski sindrom), lahko kot posledica vaskulitsov, endokrinih motenj (feokromocitom, primarni aldosteronizem), vročinske poškodbe, pika škorpiona in zlorabe kokaina oz. amfetaminov. Nastanek PRES povezujejo tudi z uporabo imunosupresivnih zdravil (npr. zaviralcev kalcinevrina in določenih kemoterapevtikov, npr. citarabina, cisplatina in bevacizumaba), preeklampsijo in eklampsijo, presaditvijo (predvsem alogeno presaditvijo kostnega mozga, čvrstih organov in matičnih celic), avtoimunskimi boleznimi (npr. sistemskim lupusom eritematozom, Wegenerjevo granulomatozo, sistemsko sklerozo in nodoznim poliarteritisom), okužbami (pogosto s po Gramu pozitivnimi organizmi), Sheenanovim sindromom, pitjem alkohola, malignomom (npr. feokromocitomom), presnovnimi motnjami (npr. hipomagneziemijo, hiperkalcemijo, hipoholesterolemijo), transfuzijo krvi, izpostavljenostjo kontrastnim sredstvom in sindromom hitrega razpada tumorja (3, 4, 7–10).

HISTOPATOLOGIJA

Histopatološko v akutni stopnji najdemo vazogeni edem ter posamezne makrofage in limfocite brez znakov vnetja, ishemije ali poškodbe živčnih celic. Pogoste najdbe pri avtopsijah so demielinizacija, anoksične poškodbe živčnih celic ter laminarne nekroze in starejše krvavitve v beli možganovini in v možganski skorji. Obenem so našli dokaze akutne in kronične poškodbe žil z zadebelitvijo intimne, zoženjem posameznih odsekov ter disekcijo intimne in organiziranimi trombi (12).

KLINIČNA SLIKA

Značilna klinična slika vključuje glavobol, motnje vida, slabost in bruhanje, spremenjeno zavest v smislu razdražljivosti, zmedenosti in vedenjskih sprememb ter epileptične napade. Pogosto sta prva znaka letargija in somnolenca (10). Simptomi se razvijejo hitro (v roku nekaj ur) in so najhujši od 12 do 48 ur po začetku. Pogosto minejo v roku enega tedna, opisani so tudi primeri, ko trajajo dlje (6). V večini primerov se pojavljajo skupaj, osamljen pojav posameznega simptoma je redek. Epileptični napadi so pogosti, neredko se pojavijo pred drugimi simptomi. Po navadi so splošni tonično-klonični, lahko delni, pride lahko tudi do epileptičnega statusa. V raziskavi Kozaka in sodelavcev se je epileptični status pojavil kot prvi simptom pri 10 od 77 bolnikov (v 13 %) (23). Od tega je osem preiskovancev imelo nekonvulzivni status v obliki mežikanja ali drugih avtomatizmov. Pogosto se pojavijo tudi motnje vida (v do 60 %), predvsem zaradi prizadetosti okcipitalnega režnja. Kažejo se lahko kot kortikalna slepota, izpad vidnega polja, hominimna hemianopsija, zamegljen vid in vidne halucinacije. Spremenjeno zavest opazimo v več kot 40 % primerov PRES in se lahko kaže kot zmedenost, letargija ali globok stupor in koma. Včasih motnjo zavesti težko ločimo od obdobja po epileptičnem napadu, običajno pa velja, da mot-

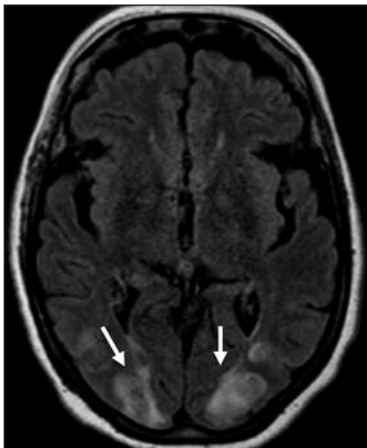
nja zavesti vztraja nekaj dni, medtem ko se zmedenost po epileptičnem napadu izboljša v nekaj urah. Glavobol je večinoma obojestranski in top, pojavlja se v več kot polovici primerov. Nekoliko redkeje v klinični sliki najdemo slabost in bruhanje (pojavi se v 20–30 %), v posameznih primerih sta opisana hemipareza in pozitiven znak Babinskega. Pri večini bolnikov s PRES je opisan akutno povišan krvni tlak, ki velja tudi za pomemben vzročni dejavnik (1, 3, 4, 7, 22). Fugate in sodelavci so ga v kohorti 113 bolnikov opisali pri 86 % primerov, od tega jih skoraj polovica (46 %) ni imela dokazane predhodne hipertenzije (7). Treba je poudariti, da je v približno 30 % primerov PRES krvni tlak normalen, klinični znaki pa niso dovolj značilni, da bi lahko z njihovo pomočjo potrdili diagnozo PRES (10).

DIAGNOSTIKA

Diagnostične preiskave

Prva slikovna preiskava pri bolnikih z akutno motnjo živčevja je običajno CT. Pri PRES CT-preiskava pokaže spremembe le v približno polovici primerov (22). Po navadi je zajeta bela možganovina obeh parietalnih in okcipitalnih režnjev, okvare so hipodenzne. Če so spremembe neizrazite, je izvid CT-preiskave pri bolnikih s PRES lahko celo normalen oz. neznačilen. Zmotno lahko pomislimo na sindrom bazilarne arterije in okcipitalni infarkt, vendar slednji običajno prizadene značilno povirje posteriornih možganskih arterij skupaj z možgansko skorjo.

Zlati standard diagnostike PRES je MRI. Tipične okvare se na MRI kažejo kot vazogeni edem oz. kot spremembe zvišanega signala na T2-poudarjeni sekvenci in na načinu slikanja z zasičenjem signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR), v subkortikalni in globoki beli možganovini pri večini (od 90 do 98 %) parietookcipitalno (slika 1) (3, 7, 19, 22, 24). Spremembe so večinoma razporejene obojestransko, občasno nesimetrično (3, 7).



Slika 1. Aksialni način zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR), obtežena sekvenca s hiperintenzivnimi spremembami obojestransko okcipitalno (beli puščici).

Povezava med težo klinične slike in obsegom vazogenega edema za zdaj ni dokazana (7). Možen je tudi pojav citotoksičnega edema, ki kaže na pojav ireverzibilnih ishemičnih sprememb ter slabšo prognozo, saj področja z zmanjšano difuzijo in krvavitvami preidejo v encefalomalacijo, medtem ko se predeli vazogenega edema po navadi klinično in radiološko normalizirajo (4, 25).

Okvare vidimo na sekvenci protonske gostote (angl. *proton density*, PD) in T2-obteženi sekvenci kot zvišan signal prizadete možganovine, ki se pojavi zaradi nastanka subkortikalnega vazogenega edema v beli možganovini. FLAIR-sekvenca z izničenjem signala možgansko-hrbtnjačne tekočine velja za občutljivejšo od PD-/T2-obtežene sekvence, sploh za majhne periferne subkortikalne in kortikalne okvare (10). Obenem s to sekvenco v do 94 % primerov vidimo tudi prizadetost možganske skorje in globoke sive možganovine, čeprav PRES primarno velja za levkoencefalopatijo. T2-sekvenca gradientnega odmeva (angl. *gradient-echo T2*) in z magnetno dovzetnostjo obtežena sekvenca (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI) lahko razkrijeta ptehalne krvavitve (2, 10). Z difuzijsko

obteženim magnetnoresonančnim slikanjem (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) in pripadajočo mapo navideznega difuzijskega koeficienta (angl. *apparent diffusion coefficient*, ADC) lahko ločimo med vazogenim in citotoksičnim edemom. Večina sprememb pri PRES je izo- ali nekoliko hipointenzivnih na DWI-slikah in hiperintenzivnih na ADC-mapah, ker imajo večjo prosto difuzijo vodikovih protonov in višji difuzijski koeficient, kar kaže na reverzibilni vazogeni edem. Citotoksični edem povzroča zmanjšanje difuzije vodikovih protonov v tkivu in ga prepoznamo kot hiperintenzivne spremembe na DWI-slikah in hipointenzivne spremembe na ADC-mapah – znak omejene difuzije. Na ADC-mapah svetlejša območja torej ustrezajo vazogenemu, temna področja pa citotoksičnemu edemu. Večina okvar pri PRES se na T1-obteženi sekvenci po intravenskem vnosu gadolinijevega kontrastnega sredstva (Gd-KS) ne okrepi (3, 4).

Bartynski in Boardman sta ugotovila, da se pri bolnikih s PRES na katetrski angiografiji pojavljajo žilne nenormalnosti v obliki vazokonstrikcij posameznih odsekov, vazodilatacij ali obojega (26). Opisane so tudi spremembe v obliki biserne ogrlice (angl. *string-of-beads*) (12). Na navadni in MRI-angiografiji so Trommer in sodelavci opisali vazospastične spremembe pri bolnikih z eklampsijo in preeklampsijo (27). Vazospazem je lahko difuzen, zajema več odsekov tako v anteriornem kot posteriornem obtoku. Na MRI-angiografiji s časom preleta ionov (angl. *time of flight*, TOF) so opisani vzorci vaskulopatije v smislu žariščnih vazokonstrikcij oz. vazodilatacij, ki so reverzibilne. Pri normotenzivnih bolnikih so žile lahko normalne, lahko pa najdemo znake regresije distalnih znotrajlobanjskih vej (angl. *pruning*), še zlasti posteriorne možganske arterije (12).

MRI-spektroskopija je pri dveh bolnikih pokazala znižano koncentracijo presnovkov, kar bi lahko pojasnili z redčilnim učinkom vazogenega edema (12).

Ena izmed preiskav, ki jo lahko uporabimo v sklopu diagnostike PRES, je elektroencefalografija (EEG), ki pogosto kaže neznačilno nenormalen vzorec možganske aktivnosti z difuzno upočasnjеним signalom ali žariščno izraženimi delta valovi (28). S kliničnim izboljšanjem tudi nenormalnosti na EEG izginejo. Opisani so tudi primeri sindroma z normalnim izvidom EEG (3).

Ostale preiskave uporabljamo predvsem za izključitev drugih diagnoz (4). Krvne preiskave niso značilne in predvsem lahko kažejo na sistemsko patologijo, povezano s PRES (npr. eklampsijo, okvaro ledvičnega delovanja, avtoimunske obolenje itd.). V sklopu okužbe, sepse ali šoka vidimo znake sistemskega vnetnega odziva in sindroma večorganske odpovedi, trombocitopenijo ter povišane vrednosti bilirubina in kreatinina (12). Pogosto je izvid normalen. V pregledu možgansko-hrbtenjačne tekočine lahko najdemo blago povišane beljakovine, izvid je lahko tudi normalen. To preiskavo uporabljamo za izključitev okužbe in vnetja (3).

Radiološki vzorci

Bartynski in sodelavci so opisali tri osnovne vzorce zajetosti možganovine mejnih povirij med arterijami drugega reda in distalnimi hemisferičnimi vejami lateralne prekrvitve, ki jo predstavljata srednji možganski arteriji, in medialne prekrvitve, ki jo sestavljata sprednji možganski arteriji in obe posteriorni možganski arteriji (19). To so primarni parietookcipitalni vzorec (sliki 2 in 3), holohemisferični vzorec mejnih povirij (slika 4) in vzorec zgornjega frontalnega sulkusa (slika 5) (12). Slednji se pojavlja v 22% primerov, vidimo prizadetost parietalne in okcipitalne skorje ter bele možganovine, lahko tudi s spremembami v temporalnih režnjih. Pri holohemisferičnem vzorcu mejnega povirja, ki ga opisujejo v 23% primerov, se pojavi vazogeni edem linearno vzdolž frontalnega, parietalnega in okcipitalnega režnja. Vzorec zgornjega frontalnega sulkusa so ugotovili v 27%, spre-

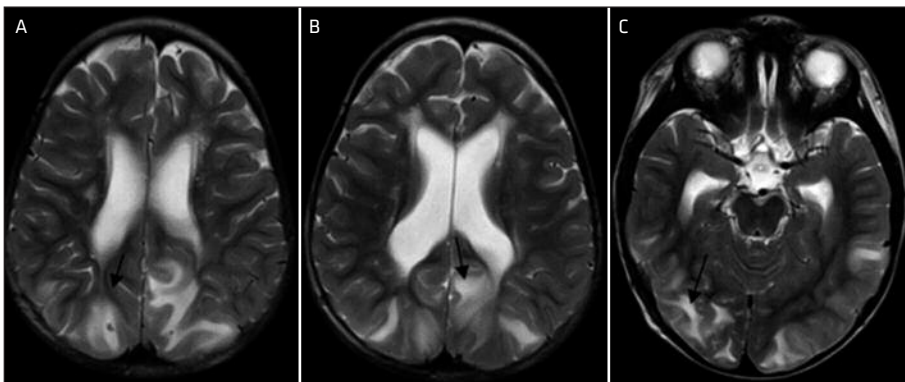
membe so linearne in se nahajajo ob medialnem ali posteriornem delu sulkusa.

Delna ali asimetrična izraženost opisanih primarnih vzorcev je opisana v 28%. Delna izraženost PRES je opredeljena kot obojestranska odsotnost nenormalnega signala na enem izmed tipičnih mest (parietalno ali okcipitalno). Nesimetrična izraženost PRES pomeni enostransko odsotnost nenormalnega signala bodisi v okcipitalnem bodisi v parietalnem režnju. Obstaja tudi sestavljena oblika – delna in asimetrična izraženost PRES (19).

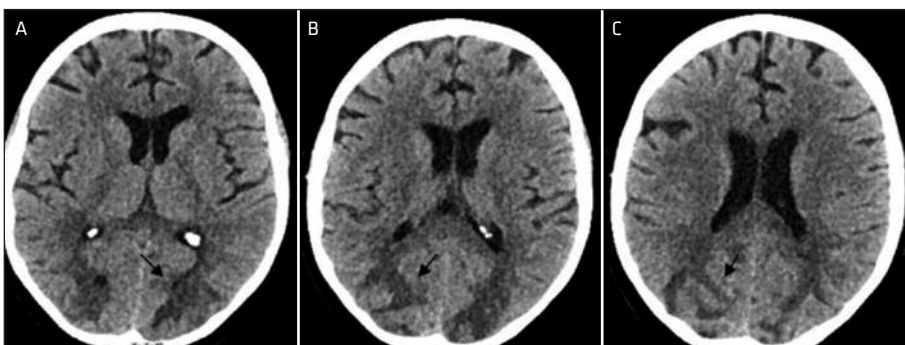
Pri bolnikih z delno oz. asimetrično izraženostjo primarnega vzorca je pogosto prizadet frontalni reženj, lahko kot linearen ali prekinjen, neenakomeren vzorec. Tak vzorec se pogosteje pojavi pri bolnikih po presaditvi in eklampsiji. Bartynski in sodelavci so ugotovili, da bi lahko razlike v vzorcih pojasnili tudi z edinstveno arterijsko anatomijo posameznika (19).

Več raziskav je dokazalo, da v do tretjini primerov najdemo spremembe tudi na atipičnih mestih, kot npr. v bazalnih ganglijah, malih možganih (slika 6), globoki beli možganovini (kapsula interna oz. eksterna) in v možganskem deblu ter preostalih možganskih režnjih (predvsem v frontalnem in temporalnem režnju) (3, 24, 29). Ahn in sodelavci so v svoji raziskavi ugotovili, da so pri atipičnem PRES najpogosteje prizadeti bazalni gangliji (29).

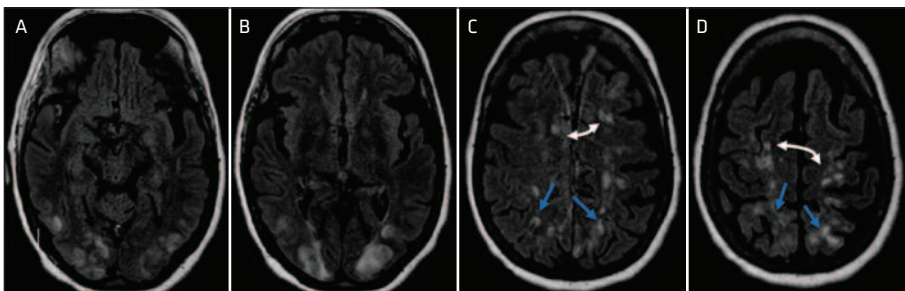
Med atipično sliko sindroma štejemo tudi enostranski pojav sprememb, krvavitve (sliki 7 in 8) ter pojav majhnih infarktov. V 15–20% se pojavi znotrajmožganska krvavitev v obliki petehialnih krvavitvev, večjega hematoma v parenhimu ali subarahnoidne krvavitve (12). Nekateri avtorji krvavitvev štejejo kot možni zaplet hipertenzivne encefalopatije, sploh ob hkratnih motnjah strjevanja krvi (4, 15, 30). Okvare na atipičnih mestih se osamljeno pojavljajo zelo redko, le v posameznih primerih, pridružene spremembe v anteriornem obtoku so med drugim povezane s težjo klinično sliko (3, 24, 31, 32).



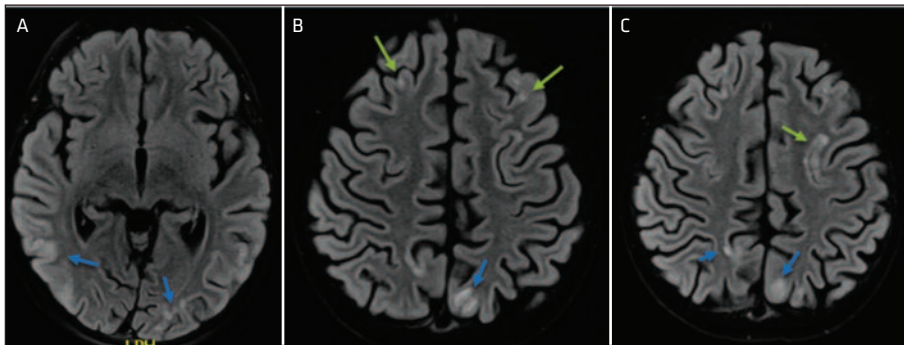
Slika 2. Parietookcipitalni vzorec. Na aksialni T2-sekvenci vidimo s črnimi puščicami označena simetrična področja hiperintenzivnega signala oz. vazogeni edem v možganski skorji in subkortikalni beli možganovini obeh parietalnih (A in B) in okcipitalnih režnjev (C).



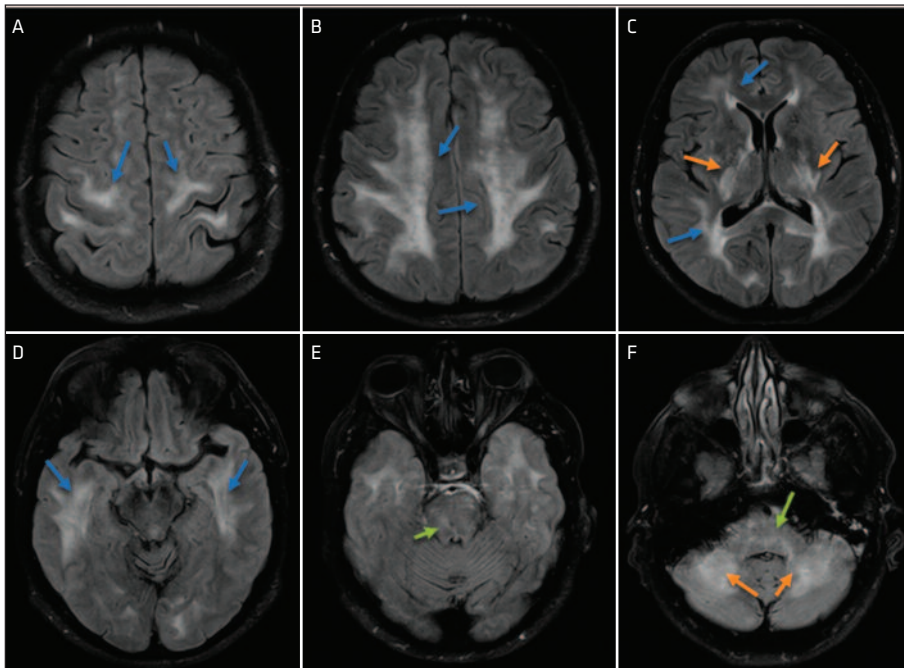
Slika 3. Parietookcipitalni vzorec, aksialne CT-rezine. Vazogeni edem simetrično v globoki in subkortikalni beli možganovini parietookcipitalno se kaže kot hipodenzno spremenjena bela možganovina (A–C, črne puščice).



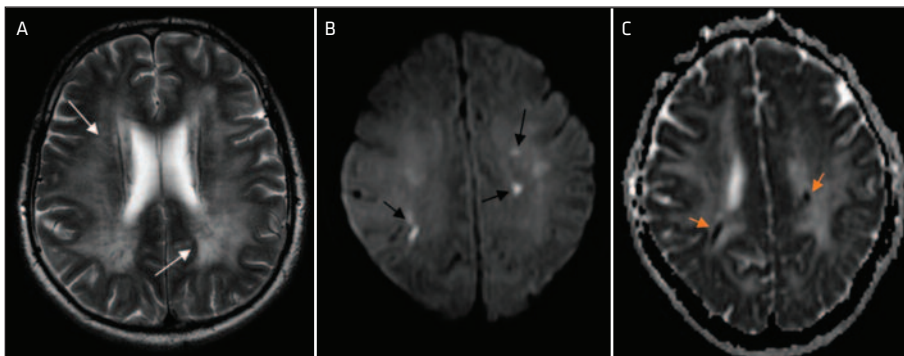
Slika 4. Holohemisferični vzorec. Na sekvenci aksialnega načina zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) vidimo dokaj simetrične hiperintenzivne spremembe vazogenega edema v obeh okcipitalnih (A in B, črne puščice), parietalnih (C in D, modre puščice) in frontalnih režnjih (C in D, beli krivi dvojni puščici).



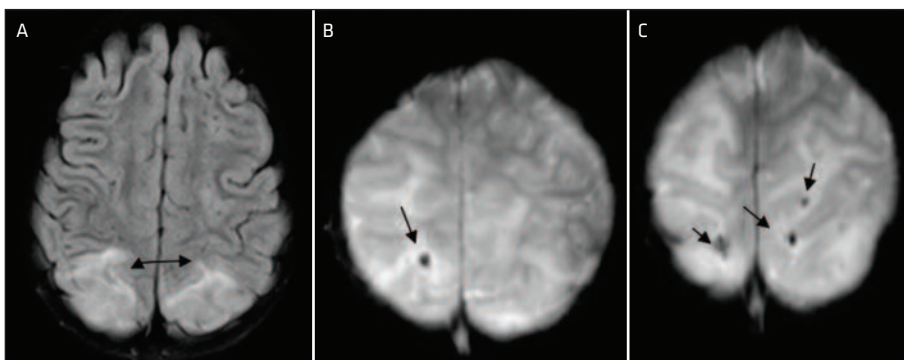
Slika 5. Vzorec zgornjega frontalnega sulkusa, način zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) v transverzalni ravnini. Nežen vazogeni edem po možganski skorji na običajnih, za sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) značilnih mestih okcipitalnih (A, modri puščici) in parietalnih režnjev (B in C, modri puščici) ter tudi v možganski skorji ob zgornjem frontalnem sulkusu (B in C, zelene puščice).



Slika 6. Atipična slika sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Z načinom zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) vidimo razsežne difuzne obojestranske dokaj simetrične hiperintenzivne spremembe v globoki beli možganovini semiovalnih centrov (B, modri puščici), v periventrikularni beli možganovini frontalno, parietalno (C, modri puščici) in temporalno (D, modri puščici), v kapsuli interni in v obeh talamusih (C, oranžni puščici), v beli možganovini obeh hemisfer malih možganov (F, oranžni puščici), v subkortikalni beli možganovini v Rolandovih področjih (A, modri puščici) in manj izrazito tudi v ponsu (E in F, zeleni puščici).



Slika 7. Atipična slika sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Na T2-sekvenci (A, beli puščici) vidimo razsežen edem globoke bele možganovine obojestransko. S pomočjo difuzijsko obteženega magnetnoresonančnega slikanja (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) (B, črne puščice) vidimo drobne omejene difuzije oz. infarkte kot hiperintenzivne okvare (bele pike), na mapi navideznega difuzijskega koeficienta (angl. *apparent diffusion coefficient*, ADC) (C, oranžni puščici) pa kot hipointenzivne okvare (črne pike). Drobni infarkti pomenijo nepovratno okvaro.



Slika 8. Atipična slika sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Z načinom zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) vidimo edem možganske skorje in bele možganovine obojestransko parietalno (A, dvojna črna puščica). Na z magnetno dovzetnostjo obteženi sekvenci (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI) vidimo drobne izpade signala v spremenjeni možganovini, ki pomenijo mikrokrvavitve (B in C, črne puščice).

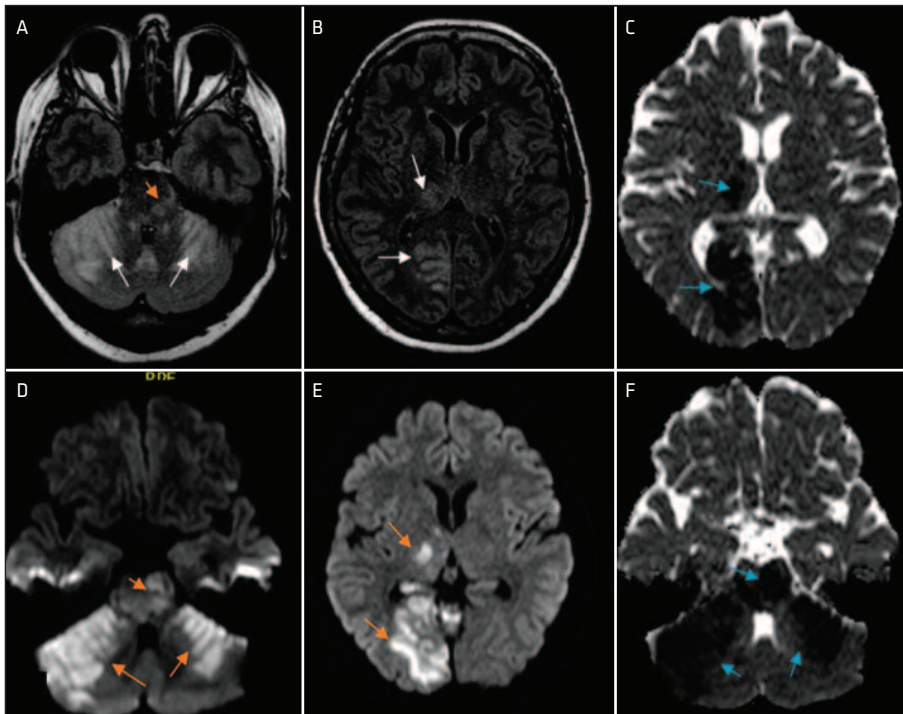
Diferencialne diagnoze

Kljub temu da klinična slika PRES ni značilna, nas MRI v zgodnji stopnji bolezni večinoma vodi do pravilne diagnoze. Obstaja pa več stanj, na katere moramo pri bolniku s klinično sliko PRES prav tako pomisliti (33). Infarkt v posteriornem obtoku se lahko kaže z izgubo vida, slabostjo, a običajno brez epileptičnih napadov. Tako PRES kot infarkt imata na FLAIR- in T2-sekvenci zvišan, hiperintenziven signal, vendar se slika

infarkta kaže z znaki zmanjšane difuzije ter močno zvišanim DWI- oz. znižanim ADC-signalom, medtem ko pri PRES vidimo povečano difuzijo s skoraj normalno DWI-sliko in zvišanim signalom na ADC-mapi (slika 7 in slika 9). Obenem spremembe pri PRES običajno presegajo območje oskrbe posamezne žile (8). Pri PRES kalkanini sulkus in paramediane strukture običajno niso prizadeti, kar nam pomaga pri ločevanju tega sindroma in obojestranskega infarkta

v področju posteriorne možganske arterije (10). Primarni vaskulitis osrednjega živčevja na MRI lahko pokaže več različno starih infarktov, analiza možgansko-hrbtenjačne tekočine pa kaže na pojav vnetnega odziva. Encefalitis (predvsem herpesni) se lahko kaže s podobno klinično sliko kot PRES, najpogosteje kot zmedenost, epileptični napadi in afazija, a tudi z znaki vnetja (vročina, vnetni kazalci v krvi), ki jih pri PRES ne najdemo. Epileptični status je tako kot PRES lahko vzrok reverzibilnih sprememb na MRI. Pri obeh stanjih vidimo hiperintenzivne spremembe na T2- in

FLAIR-obteženi sekvenci, a so pri epileptičnem statusu okvare v glavnem omejene na možgansko skorjo in na eno hemisfero (34). Diferencialno diagnostično lahko pomislimo tudi na akutni diseminirani encefalomiелitis (ADEM), mitohondrijsko miopatijo, Creutzfeldt-Jakobovo bolezen in hipoksično okvaro možganov (10). Radiološko bi se podobno kot atipični PRES s prizadetostjo osrednjih možganskih struktur lahko kazale anoksična encefalopatija, osrednja pontina mielinoliza, ekstrapontina mielinoliza, hipoglikemična encefalopatija in globoka venska tromboza (29).



Slika 9. Obojestranski sveži ishemični infarkti v povirjih vertebrobazilarnega obtoka. Z načinom zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) vidimo na sliki levo zgoraj hiperintenziven signal v lateralnih delih obeh hemisfer malih možganov, v povirju obeh zgornjih malomožganskih arterij (A, beli puščici) in v ponsu v povirju perforatorjev bazilarne arterije (A, oranžna puščica) ter zvišan signal okcipitalno paramedialno desno in v desnem talamusu, v povirju desne posteriorne možganske arterije (B, beli puščici). Na difuzijsko obteženem magnetnoresonančnem slikanju (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) (D in E, oranžne puščice) so spremembe izrazito zvišanega signala – znak omejene difuzije in citotoksičnega edema, značilnost svežega ishemičnega infarkta. Na difuzijskih mapah navideznega difuzijskega koeficienta (angl. *apparent diffusion coefficient*, ADC) so ista področja izrazito hipointenzivna – znak nižane vrednosti difuzijskega koeficienta (C in F, modre puščice).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je simptomatsko in vzročno, priporoča se popolna odstranitev sprožilnega dejavnika (npr. prekinitev kemoterapije, zdravljenje arterijske hipertenzije, carski rez in magnezijev sulfat pri eklampsiji itd.). V primeru povišanega tlaka ravnamo enako kot pri hipertenzivni encefalopatiji s čimprejšnjim znižanjem tlaka za približno 20–25 %. Morebiten večji padec krvnega tlaka lahko vodi v možgansko hipoperfuzijo. Najpogosteje uvedemo iv. nikardipin kot zdravljenje izbire, lahko tudi labetalol in nitroprusid. Po uvodnem ukrepanju v naslednjih 24 urah sledi nadaljnje zniževanje krvnega tlaka do normalizacije (8). Tudi Roth in Ferbert priporočata neprekinjeno spremljanje krvnega tlaka in iv. antihipertenzivno terapijo (22). Slednjo naj bolnik prejme, če se sistolni krvni tlak povzpne nad 160 mmHg. V literaturi je opisano poslabšanje klinične slike ob dodajanju nitroglicerina (35). Eklampsijo, ki je povzročila PRES, zdravimo z magnezijem, po potrebi izvedemo nujni carski rez (8). V teoriji bi za zdravljenje vazogenega edema lahko uporabili kortikosteroide, vendar za zdaj ni opisanih smernic takšnega zdravljenja PRES. Nasprotno so Kurahashi in sodelavci ugotovili razvoj PRES pri štiriletni deklici, ki je prejela steroide za zdravljenje astmatičnih napadov (36). Epileptične napade zdravimo z antiepileptiki, najpogosteje benzodiazepini in fenitoinom ter levetiracetamom. Le-teh naj bolnik ne bi prejemal več kot tri mesece, razen v primeru vztrajajoče epileptične aktivnosti na EEG ali ponavljajočih se epileptičnih napadov. V primeru epileptičnega statusa skupaj z antiepileptiki uporabimo propofol ali midazolam (8, 22). Večinoma ne pride do razvoja kronične epilepsije, je pa opisan primer, ko je do tega prišlo po popolni normalizaciji klinične in radiološke slike (4, 22, 23, 37).

PROGNOZA

Okvare pri PRES so večinoma reverzibilne, kot namiguje že ime sindroma. Kljub temu pa v literaturi najdemo primere, ko je vazogeni edem napredoval v citotoksičnega in ni prišlo do izboljšanja stanja (2, 38, 39). Slab izid je povezan predvsem z zapleti, kot so epileptični status, znotrajmožganska krvavitev in obsežni ishemični infarkt (7). Za zdaj dejavniki tveganja za slabo prognozo še niso znani (40). Roth in sodelavci so v svoji raziskavi sledili 25 bolnikom s PRES. Pri treh osebah ni prišlo do izboljšanja, verjetno zaradi pridruženih bolezni (sepsa in demenca) oz. znotrajmožganske krvavitve. Pri vseh ostalih je prišlo do izboljšanja stanja, večinoma v treh do osmih dneh. V 72 % primerov so opisali popolno normalizacijo na slikovnih preiskavah, pri ostalih so zabeležili občutno izboljšanje na kontroli po šestih tednih. Zaključili so, da se klinično izboljšanje zgodi pred normalizacijo na MRI, le-ta traja nekaj dni oz. tednov (22). Lee in sodelavci so v svoji raziskavi poročali o primeru radiološke normalizacije že po petih dneh (4). Tudi Fugate in sodelavci so prikazali radiološko izboljšanje po 20 dneh v 88 % primerov (7). V literaturi lahko zasledimo primere, ko se je sindrom ponovil pri isti osebi. Sweany in sodelavci so z retrospektivno analizo primerov med letoma 1998 in 2005 ugotovili, da do ponovitve sindroma pride v 4 % (41). Roth in sodelavci so v raziskavi s 25 bolniki dokazali ponovitev sindroma pri 8 % bolnikov (22). Ponovitev so med drugim povezali z alogeno presaditvijo kostnega mozga ob okužbi (12).

SINDROM POSTERIORNE REVERZIBILNE ENCEFALOPATIJE IN COVID-19

COVID-19 je nalezljiva bolezen, ki jo povzroča SARS-CoV-2. To je virus z novijačno, pozitivno polarno RNA in spada v družino koronavirusov ter rod betakoronavirusov,

ki naj bi bili zmožni okužbe živčevja. Mednje spadata tudi koronavirusa hudega akutnega respiratornega sindroma (angl. *severe acute respiratory syndrome*, SARS) in bližnjevzhodnega respiratornega sindroma (angl. *Middle East respiratory syndrome*, MERS), ki ju prav tako povezujemo s simptomatiko okvare živčevja in kažeta nagnjenost k okužbi živčevja (42). Po do sedaj znanih podatkih se virus prenaša prek respiratornih kapljic s kašljem in kihanjem ter prek aerosola. Asimptomatski in presimptomatski posamezniki naj bi prispevali do 80% primerov prenosa virusa (43, 44). Poleg prizadetosti dihal opazamo tudi izvenpljučne simptome in znake (45). Po doslej znanih podatkih prevladuje mnenje, da virus v gostitelja vstopi s pomočjo beljakovine bodice 1 (angl. *spike 1*, S1) prek receptorja angiotenzinske konvertaze 2 (angl. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2) in morebitno povzroči pretiran imunski odziv, raziskave pa kažejo, da je ena izmed glavnih tarč virusa endotelij (46). Slednji igra vlogo pri nadzoru vazomotornega tonusa, osmotskem ravnovesju, ohranjanju žilne pregrade ter naravnem imunskem odzivu. Nepravilno delovanje endotelija prispeva k prokoagulabilnemu stanju, povečani prepustnosti in ishemiji organov. Obenem podatki kažejo, da virus lahko z vezavo na receptor ACE2 na endoteliju slednjega poškoduje, kar pripomore k okvari krvno-možganske pregrade. Obenem lahko do poškodbe krvno-možganske pregrade pride zaradi obsežne koncentracije citokinov v krvi. Glavno vlogo naj bi imela provnetna dejavnika interlevkin (IL) 6 in dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α), ki sta v primeru citokinske nevihte v krvi povišana. Poškodba prepreke bi tako lahko pojasnila nastanek PRES pri teh bolnikih.

Histološka analiza poškodovanih pljuč kaže na kapilarno kongestijo, nekrozo pnevmocitov, nastanek hialinih membran ter intersticijski edem. Virus torej tako kot

SARS in MERS kaže zmožnost okvare pljuč v smislu difuzne alveolarne bolezni (44, 47). Čeprav je klinična slika po navadi blaga in se kaže kot vročina, kašelj, dispneja, driska in bolečine v mišicah, pa ob hujšem poteku bolezni lahko pride do pljučnice in posledično do sindroma dihalne stiske pri odraslih (angl. *adult respiratory distress syndrome*, ARDS) (42). Virus pa poleg pljuč prizadene tudi druge organe. Receptor ACE2, s katerim virus vstopi v naše telo, je izražen tudi na ledvicah, prebavnem traktu, jetrih, žilnih endotelijskih celicah in tudi v možganovini. Ledvice so organ, ki ga virus pogosto prizadene, sploh pri kritično bolnih. Pride do poškodbe tubulov ter povišanih koncentracij kreatinina in sečnine v serumu. Ledvična odpoved je pogost zaplet pri COVID-19. Nekateri podatki kažejo, da velja za največji napovedni dejavnik razvoja PRES (48). SARS-CoV-2 prizadene tudi srčno mišico, kar se kaže s povišano ravno N-terminalnega fragmenta pronatriuretičnega peptida tipa B (angl. *N-terminal fragment of proB-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) in troponina I. Opisani je tudi pojav srčnih aritmij ter nenadne srčne smrti. Prizadetost jeter se lahko kaže s patološkim hepatogramom (povišani so transaminaze, bilirubin, laktat dehidrogenaza (LDH), protrombinski čas). Simptomi prizadetosti prebavnega trakta najpogosteje vključujejo slabost, bruhanje in drisko. Ob sprejemu v bolnišnico imajo bolniki pogosto levkopenijo oz. limfopenijo. Predvsem pri hujše prizadetih bolnikih na enotah intenzivne nege lahko pride do difuzne mikrovaskularne poškodbe in posledične večorganske odpovedi v sklopu akutnega pretiranega imunskega odziva. Opisani so tudi primeri diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK).

COVID-19 in motnje živčevja

Simptome in znake okvare živčevja pri COVID-19 lahko delimo na motnje osrednjega živčevja (glavobol, omotica, motnje

zavesti, epilepsija, encefalopatija), motnje perifernega živčevja (bolečina v področju ožvičenja senzoričnega živca, izguba okusa in vonja) ter prizadetost skeletnih mišic. V retrospektivni raziskavi 214 bolnikov je simptome okvare živčevja imela dobra tretjina (36,4 %) (49). Sisniega in Reynolds med hude zaplete okvare živčevja pri okužbi s COVID-19 med drugim poleg PRES prištevata še ishemično kap, znotrajmožgansko krvavitev, mielitisa in Guillain-Barréjev sindrom (50). Encefalopatija je znan zaplet okužbe s SARS-CoV-2, vendar je vzrok po večini idiopatski. Znani so primeri levkoencefalopatij, povezanih s COVID-19, ki nimajo značilnosti PRES. Avtorji navajajo, da bi lahko šlo tudi za ADEM oz. akutni hemoragični encefalomielitis (AHM) (51). Agarwal in sodelavci so opisali primere t. i. z virusom povezane nekrotizirajoče diseminirane levkoencefalopatije (angl. *virus-associated necrotizing disseminated leukoencephalopathy*, VANDAL) (42, 52). Radmamesh in sodelavci so opisali pojav dveh patoloških vzorcev pri kritično bolnih bolnikih s COVID-19, in sicer vzorec difuzne levkoencefalopatije s simetričnimi, na T2-slikah hiperintenzivnimi vzorci bele možganovine ter z omejeno difuzijo (ki ne prizadene jukstakortikalne in infratentorialne bele možganovine), in vzorec mikrokrvavitev, predvsem v jukstakortikalni in kalosalni beli možganovini (53).

Sočasen pojav COVID-19 in sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije

V literaturi najdemo več primerov bolnikov s COVID-19 in sočasnim pojavom PRES. Kishfy in sodelavci navajajo, da so v bolnišnici med letoma 2015 in 2019 povprečno imeli 1,4 primera PRES, medtem ko so na vrhuncu epidemije COVID-19 v treh tednih sprejeli dva bolnika s PRES (54). Anand in sodelavci so v Bostonu opisali dva primera PRES v povezavi s COVID-19. Prvi bolnik je bil zdravljen z zaviralcem IL-1

anakinro, kar bi lahko igralo vlogo pri nepravilnem delovanju endotelija. Drugi je bil okužen s HIV. Ob tem so ugotovili, da je prognoza PRES ob okužbi s SARS-CoV-2 ugodna (55).

Parauda in sodelavci so opisali štiri primere bolnikov, okuženih s SARS-CoV-2, ki so razvili PRES. Vsi štirje so potrebovali intubacijo in umetno predihavanje, imeli so tudi akutno ledvično odpoved, povišan krvni tlak ter bili med drugim zdravljeni s hidroklorokinom. En bolnik je prejel tocilizumab. Vsi štirje bolniki so imeli povišan feritin, LDH in C-reaktivno beljakovino (angl. *C-reactive protein*, CRP), kar kaže na neznačilno vnetno dogajanje. Slednje naj bi prav tako igralo vlogo pri razvoju PRES. Vsi so opravili tako CT- kot MRI-preiskavo, na katerih je bil vzorec patoloških sprememb podoben. Na CT so bile vidne hipodenzne spremembe bele možganovine obojestransko okcipitalno oz. parietookcipitalno, na MRI pa na T2-obteženi sekvenci hiperintenzivne spremembe na istih področjih (47).

Kishfy in sodelavci so v svojem članku opisali dva primera PRES, povezana z okužbo s SARS-CoV-2. Oba bolnika sta potrebovala umetno predihavanje zaradi dihalne odpovedi, razvila sta tudi akutno ledvično odpoved ter nihajoče povišan krvni tlak, ki je bil zdravljen z iv. nikardipinom. Prvi bolnik je prejel tocilizumab zaradi suma na pojav sindroma citokinske nevihte, drugi je bil med drugim zdravljen s hidroklorokinom. PRES se je pri obeh osebah kazal kot sprememba zavesti. Pri obeh bolnikih so bile na T2-/FLAIR-sekvenci vidne hiperintenzivne spremembe v subkortikalni beli možganovini okcipitalno, na SWI so pri obeh ugotavljali subarahnoidno oz. petehialno krvavitev, ki je občasna najdba pri PRES. Opravila sta tudi T1-pokontrastno in DWI-slikanje, ki pa nista prikazala sprememb (54).

Cariddi in sodelavci navajajo primer 64-letne ženske z okužbo s SARS-CoV-2 in stafilokokno sepsa, ki je po prebuditvi iz

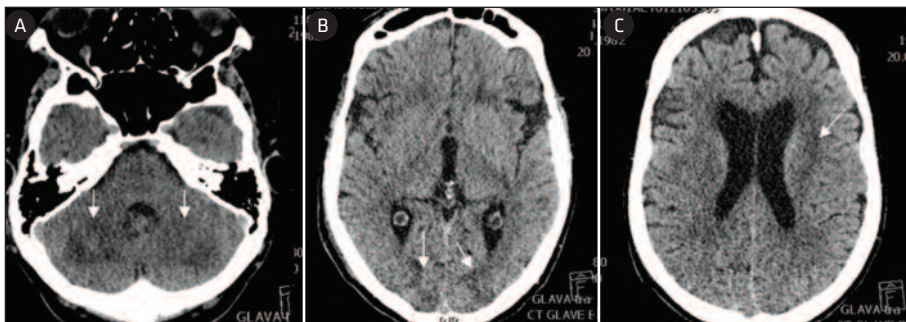
umetnega predihavanja navajala omotico in zamegljen vid. Na CT-preiskavi so bila obojestransko vidna hipodenzna področja v posteriornih delih bele možganovine frontalno in temporo-parietookcipitalno ter majhna parenhimska krvavitve v okcipitalnem režnju. CT-angiografija je pokazala spremembe premera žil v posteriornem področju, ki so nakazovale na vazokonstrikcijo. Na T2-/FLAIR- in DWI-sekvencah je bil viden vazogeni edem (56).

V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana smo obravnavali nekaj bolnikov s sočasnim pojavom COVID-19 in PRES. Eden izmed njih je 39-letni G. K., pri katerem je bil kot prvi simptom opisan glavobol. Naslednji dan je bil najden somnolenten in prepeljan na travmatološko kliniko, kjer je bil odvzet pozitiven bris na SARS-CoV-2. Postavljen je bil sum na PRES, ADEM ali akutno levkoencefalopatijo v sklopu COVID-19. Na CT-preiskavi glave (slika 10) so bile vidne rahle dokaj simetrične hipodenzne spremembe bele možganovine obojestransko okcipitalno in globoke bele možganovine obeh hemisfer malih možganov, sumljive za PRES, ter lisaste nesimetrične hipodenznosti korone radiate, videza bolj kronične vaskularne levko-

patije. Opravljeni sta bili tudi CT-perfuzija možganov (slika 11), ki je pokazala malo podaljšan čas perfuzije (angl. *time to peak*, TTP) v možganovini posteriornih povirij, in CT-angiografija vratnih in možganskih arterij (slika 12), ki je pokazala gracilne arterije Willisovega obroča in blage žariščne zožitve na obeh sprednjih možganskih arterijah (odsekih A1), na obeh posteriornih možganskih arterijah (odsekih P1) in na deblu desne srednje možganske arterije, videza spazmov.

MRI možganov naslednjega dne (slika 13) je pokazala obsežna področja zvišanega signala na T2-/FLAIR-sekvencah v globini obeh hemisfer velikih možganov, in sicer v koroni radiati vzdolž kortikospinalne proge, v področju perforatne snovi obojestransko, optičnih prog in hipotalamusa, obenem pa tudi zvišan signal kortiko-subkortikalno v obeh okcipitalnih režnjih. Infratentorialno so bili bolj robno zajeti oba crura cerebri in mezencefalon, v ponsu in meduli oblongati pa so bila robna in osrednja zvišanja signala. Izrazito dokaj difuzno je bil spremenjen signal tudi po folijah obeh hemisfer malih možganov.

Opisana področja spremenjene možganovine so imela na DWI-slikanju povečano

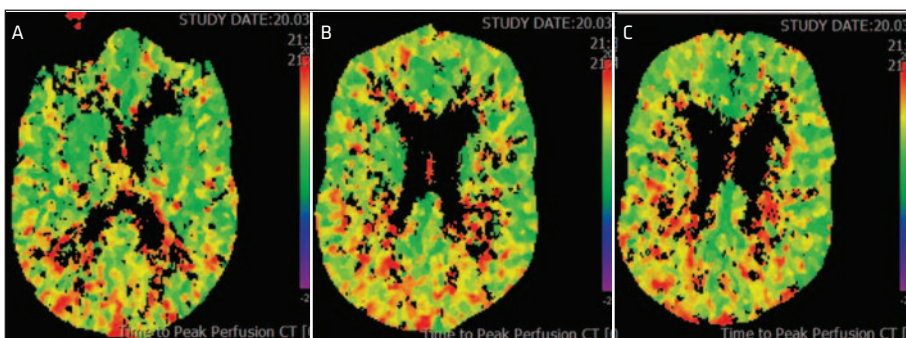


Slika 10. CT glave. 39-letni somnolenten moški s koronavirusno boleznijo 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Rahle hipodenzne spremembe v obeh hemisferah malih možganov (A, beli puščiči) in obojestransko okcipitalno (B, beli puščiči), sumljive za PRES, in hipodenzne spremembe globoke bele možganovine v koroni radiati, izraziteje desno (C, bela puščica), sumljivo za bolj kronično vaskularno levkopatijo.

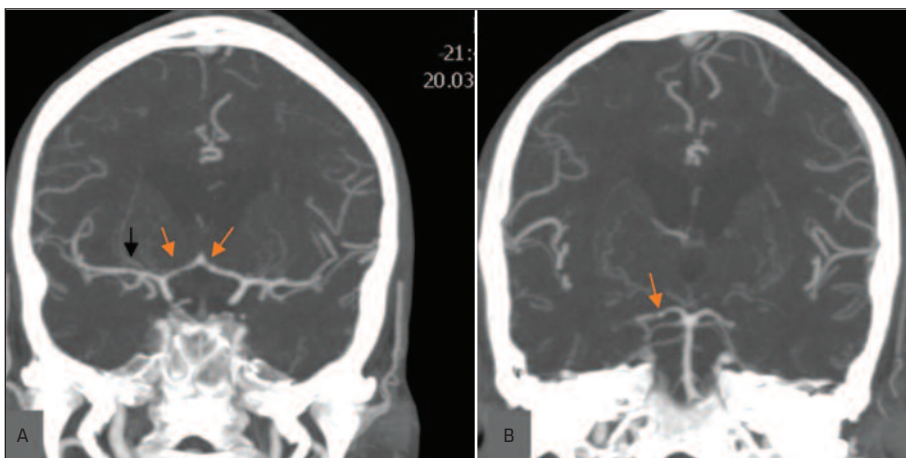
difuzijo, znak vazogenega edema, po intravenskem vnosu Gd-KS pa ni bilo videti kopičenja kontrastnega sredstva/obarvanj oz. znakov okvare krvno-možganske pregrade. Na DWI (slika 14) je bil viden en droben svež lakunaren infarkt v glavi levega kavdatnega jedra. Vse opisane spremembe na

DWI- in pripadajoči ADC-mapi (slika 15) so bile skladne z diagnozo osrednjega PRES.

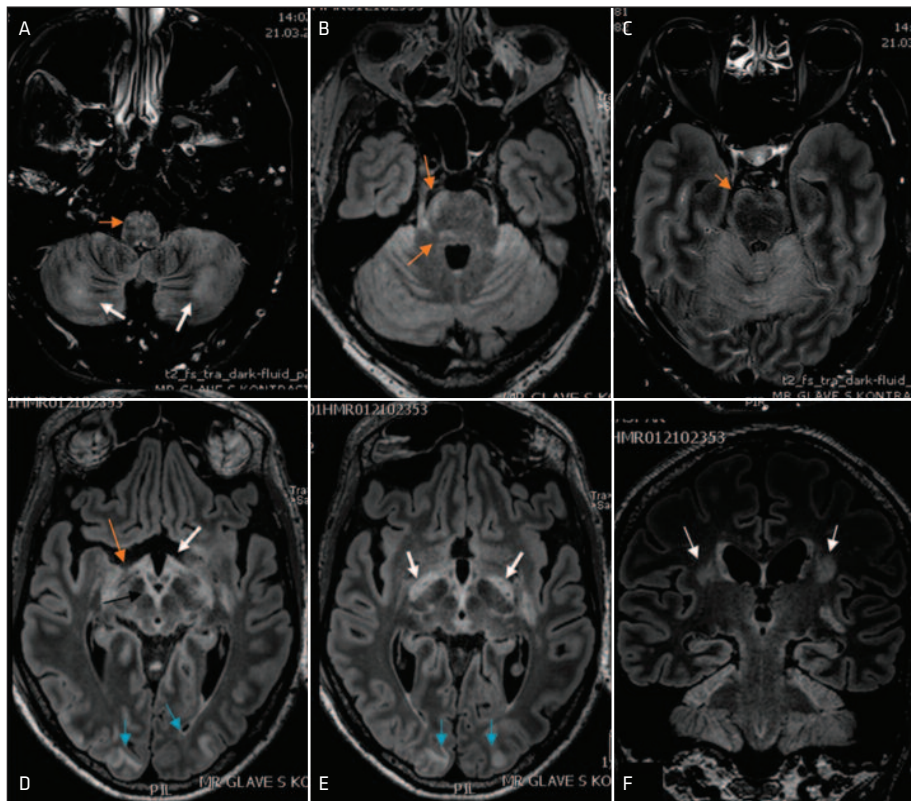
Spremembe so bile reverzibilne, na kontrolnih MRI-slikah čez dober mesec dni (slika 16) znakov sprememb signalov na FLAIR-sekvenci ni bilo več videti.



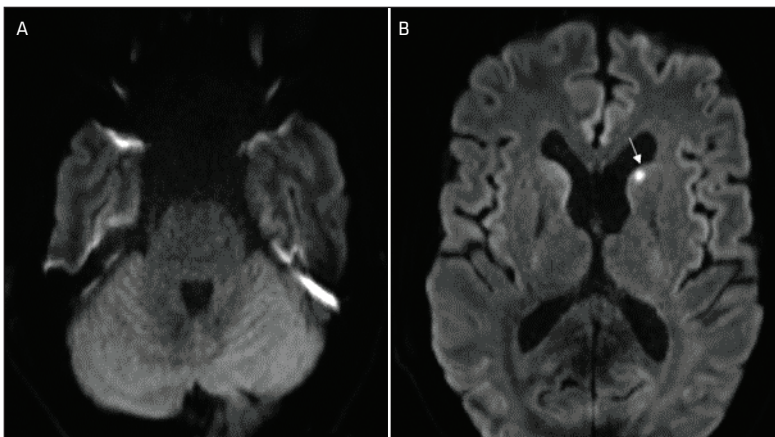
Slika 11. CT-perfuzija. 39-letni somnolentni moški s koronavirusno boleznijo 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Podaljšan čas perfuzije (angl. *time to peak*, TTP) v parietookcipitalnih predelih možganov (bolj rdečkasto obarvana področja).



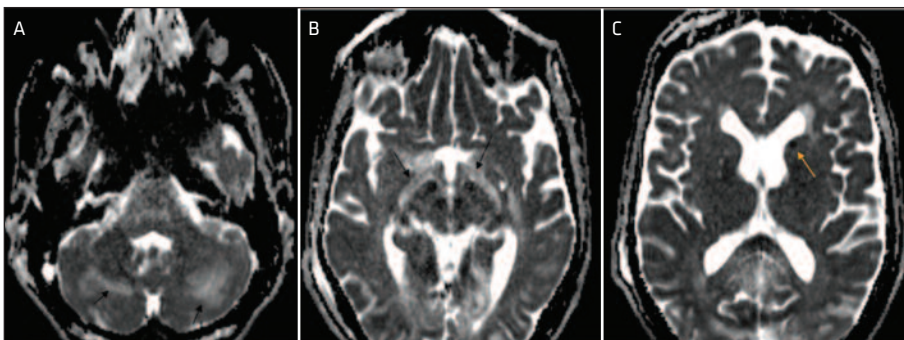
Slika 12. CT-angiografija možganskih arterij. 39-letni somnolentni moški s koronavirusno boleznijo 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Gracilne arterije Willisovega obroča. Blage žariščne zožitve na obeh sprednjih možganskih arterijah, odsekih A1 (A, oranžni puščici), na deblu desne srednje možganske arterije (A, črna puščica) in na desni posteriorni možganski arteriji, spazmi na odseku P1 (B, oranžna puščica).



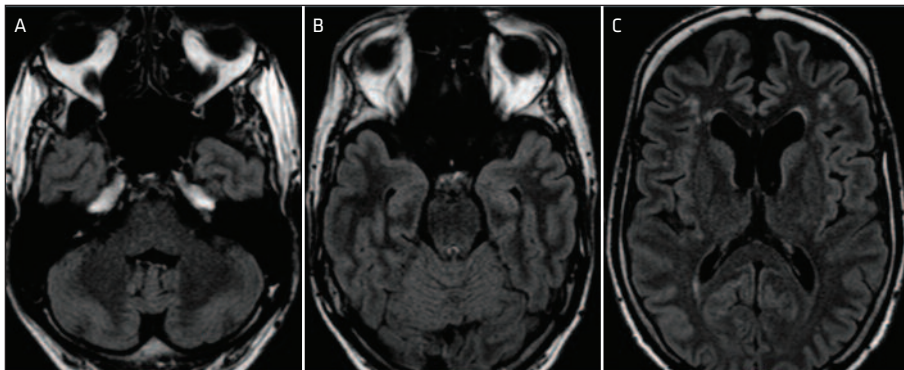
Slika 13. MRI možganov naslednjega dne. 39-letni somnolenten moški s koronavirusno boleznijo 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in osrednjim sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Razsežna področja zvišanega signala na sekvencah načina zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) po folijah obeh hemisfer malih možganov (A, beli puščici) ter robna in osrednja zvišanja signala v ponsu in meduli oblongati (A, B in C, oranžne puščice). Razsežne spremembe v globini obeh možganskih hemisfer, in sicer v robnih delih crura cerebri (D, črna puščica), v predelih optičnih prog (D, oranžna puščica), hipotalamusa (D, bela puščica), v področju perforatne snovi obojestransko (E, beli puščici) ter blago zvišanje signala kortiko-subkortikalno v obeh okcipitalnih režnjih (D in E, modre puščice). Edem v koroni radiati vzdolž kortikospinalne proge obojestransko, malo več levo (F, beli puščici).



Slika 14. Difuzijsko obteženo magnetnoresonančno slikanje (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI). 39-letni somnolenten moški s koronavirusno boleznijo 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in sindromom posteriorne reverezibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Razen drobne spremembe zvišanega signala omejene difuzije kot znak citotoksičnega edema in sveže ishemije v glavi levega kavdatnega jedra (B, bela puščica) ostala področja spremenjene možganovine na DWI-sliki niso razmejena.



Slika 15. Mapa navideznega difuzijskega koeficienta (angl. *apparent diffusion coefficient*, ADC). 39-letni somnolenten moški s koronavirusno boleznijo 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in sindromom posteriorne reverezibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Zvišan signal v prizadetih delih malih možganov in hipotalamusa (A in B, črne puščice) pomeni zvišane vrednosti difuzijskega koeficienta in povečano difuzijo, kar je značilnost vazogenega edema. Droben svež infarkt v glavi levega kavdatnega jedra ima na ADC-mapi znižan signal zaradi znižane vrednosti difuzijskega koeficienta oz. omejene difuzije ob citotoksičnem edemu (C, oranžna puščica).



Slika 16. Način zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR). 39-letni somnolenten moški s koronavirusno boleznijo 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Po dobrem mesecu predhodnih sprememb možganovine s slike 13 ni več videti.

MEHANIZMI NASTANKA SINDROMA POSTERIORNE REVERZIBILNE ENCEFALOPATIJE PRI BOLNIKI S COVID-19

Iz literature je razvidno, da je možnih mehanizmov in dejavnikov tveganja za nastanek PRES pri bolnikih s COVID-19 veliko.

Ena od pomembnih patofizioloških značilnosti COVID-19 je poškodba endotelija. Slednja je obenem povezana s PRES in stanji, povezanimi s PRES (npr. preeklampsijsijo) (58). Kishfy in sodelavci ter Cariddi in sodelavci so med drugim ugotovili, da bi lahko vezava virusa na receptor ACE2 neposredno ali posredno skupaj s pojavom citokinske nevihte oslabila endotelijske celice krvno-možganske pregrade ter povečala žilno prepustnost, kar bi vodilo v edem (54, 56). Obenem je znano, da tocilizumab, ki so ga prejeli nekateri bolniki, uravnava žilni endotelij (59).

Ena izmed možnih razlag endotelijske poškodbe je tudi nihanje krvnega tlaka (57). Kishfy in sodelavci so predpostavili, da bi lahko okužba s SARS-CoV-2 znižala prag krvnega tlaka, ob katerem se pojavi PRES, morda zaradi nepravilnega delovanja možganskega endotelija, ki ga povzroča virus (54). Tudi Colombo in sodelavci so kot

najpomembnejši dejavnik v patogenezi PRES izpostavili nihanja krvnega tlaka (57).

Še en znak kritičnega COVID-19 je t. i. citokinska nevihta, slednja bi bila lahko prav tako povezana z razvojem PRES. Vnetni dejavnik TNF- α je povezan z razvojem citokinske nevihte pri bolnikih s COVID-19. Vlogo naj bi igral tudi v razvoju PRES, saj poveča žilno prepustnost in spodbuja tvorbo žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) (57).

Znano je, da so vzročni dejavniki PRES tudi imunomodulatorna zdravila, kot npr. ciklosporin in takrolimus. Podobna zdravila (npr. tocilizumab) se občasno uporabljajo tudi pri zdravljenju COVID-19 (59). Hidroksiklorokin, ki so ga prejeli nekateri bolniki, je v literaturi prav tako omenjen v povezavi s PRES. Kljub temu za zdaj še ni znano, ali je to zdravilo samostojen dejavnik tveganja razvoja sindroma ali gre za posredno povezavo.

Colombo in sodelavci ugotavljajo, da se je klinična slika PRES pri večini bolnikov razvila med prehodom z zdravljenja s kisikom na normalno dihanje. Predvidevajo, da bi lahko obnova normalne možganske oskrbe s kisikom vodila do epileptogene aktiv-

nosti možganske skorje – podobno, kot lahko vidimo pri hiperpneji med EEG (57).

Raziskave zaključujejo, da bi lahko PRES uvrstili med izražene simptome okvare živčevja pri okužbi s COVID-19. Še vedno pa ni jasno, ali se je incidenca PRES resnično povečala med pandemijo (57).

ZAKLJUČEK

COVID-19 se kaže s pestro klinično sliko prizadetosti različnih organov, pogosta je simptomatika okvare živčevja. Slednja niha od enostavnih oblik (npr. izguba voaha, glavobol)

do pojava encefalopatije, ki je znan zaplet okužbe s SARS-CoV-2. V literaturi je opisanih več primerov pojava PRES pri bolniku s COVID-19. Vzrok temu bi lahko bilo dejstvo, da imata obe entiteti podobne patofiziološke mehanizme nastanka, npr. poškodbo endotelija in pojav citokin-ske nevihte. PRES tako že uvrščamo med morebitne zaplete okužbe s SARS-CoV-2, vendar še ni dovolj trdnih dokazov o tem, da se je incidenca sindroma med pandemijo COVID-19 povečala.

LITERATURA

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996; 334 (8): 494–500.
2. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21 (7): 1199–206.
3. Ni J, Zhou LX, Hao HL, et al. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: A retrospective series of 24 patients. *J Neuroimaging*. 2010; 21 (3): 219–24.
4. Lee VH, Wijidicks EFM, Manno EM, et al. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol*. 2008; 65 (2): 205–10.
5. Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Is there a difference between pregnant and non-pregnant patients? *Eur Neurol*. 2009; 62 (3): 142–8.
6. Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: What's certain, what's new? *Pract Neurol*. 2011; 11 (3): 136–44.
7. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85 (5): 427–32.
8. Miller JB, Suchdev K, Jayaprakash N, et al. New developments in hypertensive encephalopathy. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20 (2): 13.
9. Orjuela K, Ruland SD. Hypertensive encephalopathy, posterior reversible encephalopathy syndrome, and eclampsia. *Hypertens Stroke*. 2016; 163–78.
10. Lamy C, Oppenheim C, Meder JF, et al. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging*. 2004; 14 (2): 89–96.
11. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al. Hypertensive encephalopathy: Findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159 (2): 379–83.
12. Bartyński WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: Fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29 (6): 1036–42.
13. Bartyński WS, Boardman JF, Zeigler ZR, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27 (10): 2179–90.
14. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 159 (4): 908–14.
15. Franceschi AM, Ahmed O, Giliberto L, et al. Hemorrhagic posterior reversible encephalopathy syndrome as a manifestation of COVID-19 infection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020; 41 (7): 1173–6.
16. Lin JT, Wang SJ, Fuh JL, et al. Prolonged reversible vasospasm in cyclosporin AA-induced encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24 (1): 102–4.
17. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 165 (3): 627–31.
18. Naidu K, Moodley J, Corr P, et al. Single photon emission and cerebral computerized tomographic scan and transcranial Doppler sonographic findings in eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104 (10): 1165–72.
19. Bartyński WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28 (7): 1320–7.
20. Bartyński WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29 (3): 447–55.
21. Brubaker LM, Smith JK, Lee YZ, et al. Hemodynamic and permeability changes in posterior reversible encephalopathy syndrome measured by dynamic susceptibility perfusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26 (4): 825–30.
22. Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81 (7): 773–7.
23. Kozak OS, Wijidicks EFM, Manno EM, et al. Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology*. 2007; 69 (9): 894–7.
24. McKinney AM, Short J, Truwit CL, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189 (4): 904–12.
25. Schweitzer AD, Parikh NS, Askin G, et al. Imaging characteristics associated with clinical outcomes in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neuroradiology*. 2017; 59 (4): 379–86.

26. Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29 (3): 447–55.
27. Trommer BL, Homer D, Mikhael M. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke.* 1988; 19 (3): 326–9.
28. Onder AM, Lopez R, Teomete U, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22 (11): 1921–9.
29. Ahn KJ, You WJ, Jeong SL, et al. Atypical manifestations of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: Findings on diffusion imaging and ADC mapping. *Neuroradiology* 2004; 46 (12): 978–83.
30. Sharma A, Whitesell RT, Moran KJ. Imaging pattern of intracranial hemorrhage in the setting of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neuroradiology.* 2010; 52 (10): 855–63.
31. Kitaguchi H, Tomimoto H, Miki Y, et al. A brainstem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Neuroradiology.* 2005; 47 (9): 652–6.
32. El Maalouf G, Mitry E, Lacout A, et al. Isolated brainstem involvement in posterior reversible leukoencephalopathy induced by bevacizumab. *J Neurol.* 2008; 255 (2): 295–6.
33. Roth C, Hügens-Penzel M, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). A relevant disease in intensive care medicine. *Intensivmed.* 2010; 47: 520–5.
34. Szabo K, Poepel A, Pohlmann-Eden B, et al. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain.* 2005; 128 (6): 1369–76.
35. Finsterer J, Schlager T, Kopsa W, et al. Nitroglycerin-aggravated pre-eclamptic posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *Neurology.* 2003; 61 (5): 715–6.
36. Kurahashi H, Okumura A, Koide T, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with bronchial asthma. *Brain Dev.* 2006; 28 (8): 544–6.
37. Baldini M, Bartolini E, Gori S, et al. Epilepsy after neuroimaging normalization in a woman with tacrolimus-related posterior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsy Behav.* 2010; 17 (4): 558–60.
38. Antunes NL, Small TN, George D, et al. Posterior leukoencephalopathy syndrome may not be reversible. *Pediatr Neurol.* 1999; 20 (3): 241–3.
39. Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: Utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology.* 1998; 51 (5): 1369–76.
40. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23 (6): 1038–48.
41. Sweany JM, Bartynski WS, Boardman JF. 'Recurrent' posterior reversible encephalopathy syndrome: Report of 3 cases – PRES can strike twice! *J Comput Assist Tomogr.* 2007; 31 (1): 148–56.
42. Ducros A, Boussier MG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol.* 2009; 9 (5): 256–67.
43. Chan JFW, To KKW, Tse H, et al. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: Lessons from bats and birds. *Trends Microbiol.* 2013; 21 (10): 544–55.
44. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) [internet]. Treasure Island (FL): Statpearls; 2022 [citirano 2021 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
45. Zheng KI, Feng G, Liu WY, et al. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *J Med Virol.* 2021; 93 (1): 323–35.
46. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med.* 2020; 9 (5): 1417.
47. Parauda SC, Gao V, Gewirtz AN, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19. *J Neurol Sci.* 2020; 416: 117019.
48. Fugate JE, Rabinstein A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol.* 2015; 14 (9): 914–25.
49. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (6): 683–90.
50. Sisniega DC, Reynolds AS. Severe neurologic complications of SARS-CoV-2. *Curr Treat Options Neurol.* 2021; 23 (5): 14.
51. Sachs JR, Gibbs KW, Swor DE, et al. COVID-19-associated leukoencephalopathy. *Radiology.* 2020; 296 (3): E184–5.
52. Agarwal S, Conway J, Nguyen V, et al. Serial imaging of virus-associated necrotizing disseminated acute leukoencephalopathy (VANDAL) in COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021; 42 (2): 279–84.

53. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, et al. COVID-19-associated diffuse leukoencephalopathy and microhemorrhages. *Radiology*. 2020; 297 (1): E223–7.
54. Kishfy L, Casasola M, Banankhah P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) as a neurological association in severe Covid-19. *J Neurol Sci*. 2020; 414: 116943.
55. Anand P, Lau KHV, Chung DY, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with coronavirus disease 2019: Two cases and a review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020; 29 (11): 105212.
56. Princiotta Cariddi L, Tabae Damavandi P, Carimati F, et al. Reversible encephalopathy syndrome (PRES) in a COVID-19 patient. *J Neurol*. 2020; 267 (11): 3157–60.
57. Colombo A, Martinelli Boneschi F, Beretta S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome and COVID-19: A series of 6 cases from Lombardy, Italy. *eNeurologicalSci*. 2020; 22: 100306.
58. Wagner SJ, Acquah LA, Lindell EP, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome and eclampsia: Pressing the case for more aggressive blood pressure control. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86 (9): 851–6.
59. Júnior MR, Borges ÉI, Fonseca APA, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome during treatment with tocilizumab in juvenile idiopathic arthritis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018; 76 (10): 720–1.

Prispelo 30. 1. 2022

Petra Tomše^{1*}, Matej Perovnik^{2*}

Sodobne metode za analizo nuklearno medicinskih slik bolnikov z nevrodegenerativnimi boleznimi

Modern Methods for the Analysis of Nuclear Medicine Images of Patients with Neurodegenerative Diseases

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nevrodegenerativne bolezni, FDG-PET, SPECT, statistična parametrična kartografija, multivariatne metode, presnovna povezljivost, strojno učenje

Nevrodegenerativne bolezni predstavljajo veliko breme za bolnika in njegovo okolico, saj so to kronične, napredujoče in trenutno še vedno neozdravljive bolezni. Ključen korak pri razvoju novih zdravil je raziskovanje objektivnih bioloških označevalcev, s katerimi bi lahko bolezen prepoznali in spremljali učinke zdravljenja že zgodaj v poteku. Za identifikacijo slikovnih bioloških označevalcev lahko uporabimo različne funkcijske slikovne metode, s katerimi lahko zaznamo spremembe v živčnih celicah že pred njihovim odmrtnjem, primer sta slikanji s pozitronsko izsevno tomografijo z radiofarmakom [¹⁸F]fluorodeoksiglukoza in z enofotonsko izsevno tomografijo. Po zajemu slike možganov je zelo pomemben korak analiza pridobljenih podatkov, saj dobimo z enim samim slikanjem ogromno količino informacij oz. podatkov o dogajanju v možganih. Dandanes so najpogosteje v uporabi metode, ki temeljijo na množičnem univariatnem testiranju. Pri takih pristopih se za vsak osnovni element 3D-slike – voksel – ločeno zgradi linearni model in oceni parametre, nato pa ovrednoti modele z uporabo parametričnih statističnih testov, pri katerih se vsak voksel primerja med dvema skupinama neodvisno od preostalih vokselov v možganih. Drugo možnost pristopa k analizi slik predstavljajo multivariatne metode, ki v model vključijo zapletene povezave med posameznimi vokseli, obenem pa nam omogočajo prospektivno kvantifikacijo izraženosti vzorcev, ki so značilni za posamezno bolezen, pri posameznem preiskovancu. Identificirani vzorci lahko zaradi tega služijo kot presnovni biološki označevalci različnih nevrodegenerativnih bolezni. Novejši načini temeljijo na strojnem učenju, pri katerem uporabljamo algoritme, ki se naučijo sposobnosti izvajanja nalog na osnovi preteklih opažanj.

¹ dr. Petra Tomše, univ. dipl. fiz., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; petra.tomse@kclj.si

² Matej Perovnik, dr. med., Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

* Avtorja si delita mesto prvega avtorja.

ABSTRACT

KEY WORDS: neurodegenerative diseases, FDG-PET, SPECT, statistical parametric mapping, multivariate methods, metabolic connectivity, machine learning

Due to their chronic and progressive nature, neurodegenerative diseases are a large burden for patients and their caregivers with no cure currently available. Objectively determinable biomarkers are necessary for monitoring treatment success and identifying and treating patients already early in the disease course. Different functional neuroimaging modalities can be used for this purpose. Imaging of changes that are present before brain cell atrophy can be done with radiopharmaceutical [^{18}F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography or with single photon emission computed tomography. A key step after image acquisition is the proper analysis of data, especially since an imaging session yields plenty of data about brain activity. Different statistical analytical approaches can be used to properly analyze the data. Methods based on mass univariate testing are the most frequently used. They build a linear model for each unit element of a 3D image – voxel separately, estimate parameters and afterwards parametric statistical tests can be applied for analysis, in which each voxel is compared between two groups independently of other voxels. Alternatively, multivariate methods, which also model complex voxel-wise connections, can be used. Furthermore, the latter enable prospective quantification of specific disease-related patterns on an individual basis. The identified patterns can, therefore, be used as biomarkers for different neurodegenerative diseases. Modern techniques include machine learning with algorithms that learn the ability to execute tasks based on past observations.

UVOD

Med nevrodegenerativne bolezni uvrščamo Alzheimerjevo bolezen (angl. *Alzheimer's disease*, AD) in demenco ter druge demence, Parkinsonovo bolezen (PB) in njej podobne parkinsonizme ter druge, redkejšje bolezni, kot so Huntingtonova bolezen in amiotrofična lateralna skleroza. Za nevrodegenerativne bolezni je značilen postopen propad živčnih celic, katerega predstopnja so kopičenje napačno zviti beljakovin, motena krvni pretok in celična presnova ter motnje v delovanju različnih živčnih prenašalcev in v možganskih omrežjih. Demenca je klinični sindrom, ki prizadene višje živčne funkcije in ima različne vzroke za nastanek. Z izrazom višje živčne funkcije označujemo pet kognitivnih domen: pozornost, pomnjenje, izvrševanje nalog, vidno-prostorske sposobnosti in jezikovne sposobnosti. Najpogostejše nevro-

degenerativne demence so demenca zaradi AD, demenca z Lewyjevim telesci (DLT), demenca ob Parkinsonovi bolezni (PBD) in frontotemporalna demenca (FTD) (1).

PB zaznamuje propad dopaminergičnih živčnih celic globoko v možganih v substanciji nigri (2). Diagnostični kriteriji PB so še vedno popolnoma klinični in se postavijo ob prisotnosti tipičnega znaka akineze, ki pomeni upočasnjenost gibanja – bradikinezije in zmanjšane obsega gibov – ter ob prisotnosti tremorja v mirovanju ali okorelosti (3). Podobno klinično sliko imajo tudi drugi parkinsonizmi. V to skupino bolezni spadajo: multipla sistem-ska atrofija, progresivna supranuklearna paraliza in kortikobazalna degeneracija (4–6). V začetnih stopnjah bolezni se klinična slika tako med posameznimi demencami kot med parkinsonizmi pogosto prekriva, zaradi česar sta napačna diagno-

za, postavljena pri kliničnem pregledu, in napačno zdravljenje relativno pogosta pojava (7–9). Navkljub podobni klinični sliki omenjenih bolezni pa je potek in trenutni nabor terapije precej različen, zato se pojavlja potreba po objektivnem biološkem označevalcu, s katerim bi lahko že v začetnih stopnjah bolezni zagotovo potrdili določeno obliko parkinsonizma ali demence (9–11).

Pri tem igra pomembno vlogo nuklearna medicina. Značilne spremembe pri določenih nevrodegenerativnih boleznih slikamo z enofotonsko izsevno tomografijo (angl. *single photon emission computed tomography*, SPECT) in s [^{18}F]fluorodeoksiglukozo (FDG) in pozitronsko izsevno tomografijo (angl. *positron emission tomography*, PET), ki edina neposredno prikaže celično presnovo (12).

Nuklearno medicinske slike možganov vidno ovrednotijo specialisti nuklearne medicine v sodelovanju s specialisti nevrologije. V primeru začetnih oblik nevrodegenerativnih bolezni je diagnostika na podlagi slik zahtevna, saj so lahko prisotne le majhne spremembe v presnovi. Uporaba naprednih analitičnih metod ponuja dragoceno dopolnitev vidni analizi (13). Najbolj razširjene so univariatne analize, kot je statistična parametrična kartografija (angl. *statistical parametric mapping*, SPM). S to analizo primerjamo sliko možganov posameznega bolnika ali skupine bolnikov s skupino zdravih preiskovancev kontrolne skupine (14, 15). Pri tem primerjavo izvedemo na ravni neodvisnih osnovnih delov 3D-slike – vokslav. FDG-PET-slike analiziramo tudi z zapletenejšimi mrežnimi analizami, kot je skalirani subprofilni model, osnovan na analizi glavnih komponent (angl. *scaled subprofile model/principal component analysis*, SSM/PCA). Metoda nam omogoči, da iz skupine slik bolnikov z določeno boleznijo in skupine slik zdravih preiskovancev prepoznamo značilne vzorce kovariatne mrežne aktivnosti, ki so

povezani z boleznijo. Uporabljamo tudi novejša načina, ki jih je omogočil razvoj zmogljivejših računalnikov in temeljijo na strojnem učenju, pri katerem v naprednih programskih jezikih napišemo algoritme, ki se naučijo sposobnosti izvajanja nalog na osnovi preteklih opažanj. Namen tega članka je kratka predstavitev omenjenih pristopov, ki lahko služi kot uvod v analizo funkcijskih slik možganov.

FUNKCIJSKO SLIKANJE S POZITRONSKO IZSEVNO TOMOGRAFIJO IN Z ENOFOTONSKO IZSEVNO TOMOGRAFIJO Kaj je pozitronska izsevna tomografija?

Slikanje s PET je bilo razvito v 70. letih prejšnjega stoletja in prvič uporabljeno v 80. letih za prikaz možganske aktivnosti (16). Slikanje s PET spada med nuklearno medicinske preiskave, pri katerih bolniku v telo vbrizgamo radiofarmak, ki ima v molekuli vezan radioaktivni element. Jedro radioaktivnega elementa po določenem času razpade in izseva pozitiven delec – pozitron. Pozitron v svoji neposredni okolici (~1 mm) trči v svoj nasprotno nabit delec – elektron, pri čemer se delca anihilirata, lastni energiji delcev pa se sprostita v obliki para žarkov gama z energijo 511 keV. Žarka gama sta izsevana v nasprotnih smereh in ju zaznamo s kamero PET, ki ima detektorje, sestavljene iz scintilacijskih kristalov, sklopljenih s fotopomnoževalkami.

Iz podatkov, na katerih mestih na detektorskem obroču kamere smo zaznali dva žarka gama ob približno istem času, lahko omejimo lego razpadlega jedra na črto odziva. Pri kamerah, ki omogočajo tudi merjenje razlik časov zaznave preleta žarkov gama iz para (angl. *time of flight*, TOF), pa lahko tudi točneje določimo, kje vzdolž te črte se je zgodila anihilacija. Z obdelavo velikega števila podatkov o zaznanih pari žarkov gama, njihovi legi in času zaznave

lahko rekonstruiramo sliko porazdelitve molekul radiofarmaka v možganih (17).

Proizvodnja pozitronskih sevalcev za uporabo pri PET-preiskavah poteka v ciklotronu ali jedrskem reaktorju. Pri PET-slikanju se uporabljajo radioaktivni elementi ^{68}Ga , ^{11}C , ^{15}N , ^{15}O in ^{18}F , vezani na različne molekule, ki se bodo v telesu razporedile glede na svoje biološke lastnosti. Tako lahko z različnimi radiofarmaki *in vivo* opazujemo različne biološke značilnosti telesa. Npr. s slikanjem porazdelitve radioaktivno označenega analoga glukoze (FDG) lahko prikažemo zmanjšano presnovo glukoze v možganih, ki ji poenostavljeno pravimo presnovna aktivnost (18). FDG je tudi najpogosteje uporabljan radiofarmak pri PET-slikanju, saj je široko dostopen in ima dovolj dolg razpolovni čas (110 minut), da omogoča dostavo iz nekaj ur oddaljenih centrov s ciklotronom, ima pa tudi relativno ugodno ceno.

FDG-PET-signal odraža sinaptično aktivnost v živčnih celicah in astrocitih v možganih (19–21). Nepravilno delovanje sinaps pri parkinsonizmi in demencah nastopi pred pojavom strukturnih sprememb, zaradi česar je FDG-PET razširjena in priporočena metoda funkcijskega slikanja v klinični praksi pri teh boleznih (13, 22–27).

Kaj je enofotonska izsevna tomografija?

SPECT-slikanje je nuklearno medicinsko tomografsko slikanje, pri katerem uporabljamo predvsem izotopa $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in ^{123}I , ki pri radioaktivnem razpadu izsevata po en foton. Za diagnostiko pri slikanju možganov s tema izotopoma označimo perfuzijski radiofarmak $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -heksametilpropilen amin oksim (HMPAO) in ^{123}I -DaTscan (ioflupan). Pri SPECT-slikanju moramo v nasprotju s PET izsevane fotone zaznati skozi kolimatorje. Naprava je nekajkrat cenejša od PET-naprave in priprava SPECT-radiofarmakov je v primerjavi s PET-radiofarmaki enostavnejša, saj v veliki večini poteka v vsakem centru posebej, s pomočjo generatorjev $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ in posebnih radiofarmaceutskih kompletov. Izotopi za slikanje s SPECT imajo daljšo razpolovno dobo ($^{99\text{m}}\text{Tc}$: 6 ur in ^{123}I : 13 ur), kar pogosto olajša logistiko. Kljub temu pa ima PET-slikanje nekaj bistvenih prednosti:

- radiofarmaki so označeni s kemijskimi elementi, ki so naravno prisotni v človeškem organizmu,
- občutljivost detektorja in prostorska ločljivost slike sta boljši in



Slika 1. Napravi za pozitronsko izsevno tomografijo z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography computed tomography*, PET-CT) in enofotonsko izsevno tomografijo (angl. *single photon emission computed tomography*, SPECT) na Kliniki za nuklearno medicino v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana. Na levi strani je slika PET-CT-naprave Siemens Biograph mCT, ki se uporablja za slikanje z [^{18}F]fluorodeoksiglukozo (FDG). Na desni strani je slika naprave SPECT Siemens Symbia, ki se uporablja za slikanje z izotopoma $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in ^{123}I .

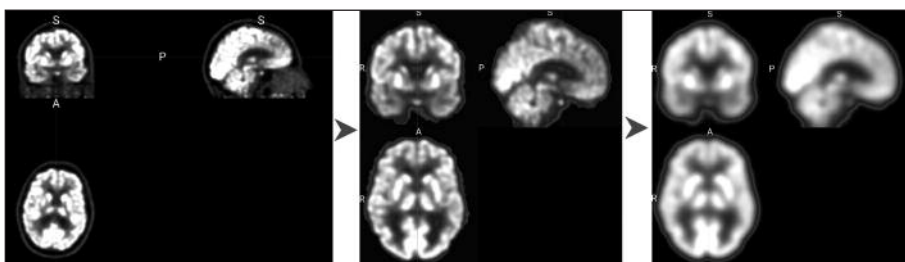
- iz PET-slik je mogoča absolutna kvantifikacija nakopičenega radiofarmaka v izbranih delih telesa.

Moderni PET- ali SPECT-detektorji so del hibridnih PET-CT- (v zadnjem času tudi PET-MRI-) ali SPECT-naprav, s katerimi ob PET- ali SPECT-slikanju posnamemo tudi strukturno CT- ali MRI-sliko, ki s popravkom oslabitve sevanja zaradi prehoda sevanja skozi tkivo omogoča boljše kakovost nuklearno medicinske slike in boljše umestitvijo opazovanih sprememb. Na sliki 1 sta predstavljeni kameri PET-CT in SPECT, ki ju uporabljamo na Kliniki za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana.

Predpriprava pozitronsko izsevno tomografske in enofotonsko izsevno tomografske slike

Pred statistično analizo je treba izvesti predpripravo slike (slika 2). Prvi korak je prostorska normalizacija, pri kateri sliko pretvorimo v standardni anatomski prostor, kot sta npr. Talairachov prostor ali prostor Montrealskega nevrološkega inštituta (28, 29). Možgani različnih preiskovancev imajo podobno anatomijo, vendarle pa se razlikujejo v velikosti, obliki, topografiji

možganske skorje in v položaju ter morfologiji globokih struktur. Cilj prostorske normalizacije je s translacijo, rotacijo, skaliranjem in nelinearnimi deformacijami poravnati funkcijsko enake možganske regije na slikah, ki so vključene v analizo. To nam omogoča, da lahko določen voksel ali regijo (z izrazom regija poimenujemo funkcijsko ali anatomsko opredeljeno področje, ki ga sestavlja več vokslov) primerjamo med preiskovanci, ter tudi, da o izsledkih raziskav poročamo s koordinatami (x, y in z) standardnega anatomskega prostora in s tem olajšamo sporazumevanje v znanstveni skupnosti. Za normalizacijo v standardni anatomski prostor lahko uporabimo predloge ali tkivne verjetnostne karte (angl. *tissue probability maps*, TPM), ki za postopek normalizacije uporabljajo znanje o tem, kako pogosto pričakujemo različna tkiva na določenem mestu standardnega prostora. Za normalizacijo v standardni prostor SPECT- in PET-slik navadno uporabimo predloge, ki so zgrajene iz večjega števila slik bolnikov in zdravih preiskovancev, TPM pa uporabimo za odstranitev motečih delov, ki niso bistveni za analizo, kot je npr. lobanja (30). Z normalizacijo popravimo večje razlike med možgani preiskovancev. Pri naslednjem koraku – glajenju (angl. *smoothing*) – odpravimo še manjše



Slika 2. Predpriprava slike, pridobljene s pozitronsko izsevno tomografijo in radiofarmakom [¹⁸F]fluorodeoksiglukozo (angl. *positron emission tomography and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose*, FDG-PET) slike (prostorska normalizacija v standardni anatomski prostor in glajenje). Na levi strani je FDG-PET-slika možganov. Na sredini je ista slika po prostorski normalizaciji v standardni anatomski prostor in odstranitvi lobanje. Viden je zamik sredine in poravnava slike ter ustrezen popravek nekaterih anatomskih značilnosti (npr. velikost in oblika možganov). Na desni je ista slika po glajenju z $10 \times 10 \times 10$ mm Gausovim jedrom, ki jo lahko uporabimo za statistično analizo.

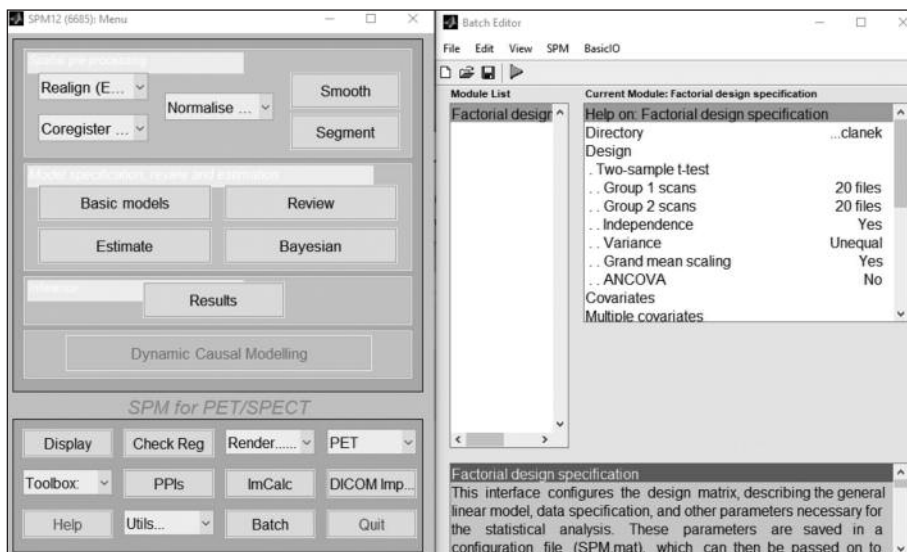
razlike med preiskovanci oz. napake v registraciji ter zmanjšamo šum. Slike gladimo s 3D-Gaussovimi jedrom (angl. *Gaussian kernel*) vnaprej izbrane širine na polovici višine (angl. *full width at half maximum*, FWHM), navadno uporabimo jedro dimenzij 8–10 mm. Izbor dimenzije jedra je pomemben tudi zato, ker povečamo občutljivost zaznavanja sprememb, ki ustrezajo širini filtra – t. i. teorem ujemaajočega se filtra (angl. *matched filter theorem*) (14). Tipično se pri analizi usmerimo na velikost signala v regiji, ki je večja od posameznega voksla. Ustrezni predpripravi sledi analiza slik. V raziskovalni in klinični rabi uporabljamo več različnih metod za analizo nuklearno medicinskih slik.

V vsakodnevni klinični praksi se zdravniki še vedno pogosto zanašajo na vidno oceno slike, brez uporabe statističnih analiz (31). Na raziskovalnem področju in vse pogosteje tudi v klinični rabi pa zdravniki bolnikove slike ocenijo šele potem, ko so le-te analizirane vsaj z eno izmed metod univariatnih analiz. Dva najpogosteje uporabljena primera takšne analize sta SPM in

tridimenzionalna ploskovna statistična projekcija (angl. *three-dimensional statistical surface projection*, Neurostat®) (32, 33). V zadnjem času se veliko raziskovalnega napora usmerja tudi v moderne multivariatne pristope (34).

STATISTIČNA PARAMETRIČNA KARTOGRAFIJA

SPM je statistična metoda za proučevanje slik možganov različnih modalitet, kot so funkcijska magnetna resonanca (angl. *functional magnetic resonance imaging*, fMRI), strukturna MRI, SPECT in PET (32). Poleg tega, da kratica SPM predstavlja postopek statistične analize, je to tudi oznaka za programski paket, ki ga v okviru programskega okolja Matlab uporabljamo za izvedbo te analize ter tudi za predpripravo slik, ki je opisana v poglavju Predpriprava pozitronsko izsevno tomografske in enofotonsko izsevno tomografske slike (35, 36). S programskim paketom SPM lahko izvajamo analize z uporabo preprostejšega, a manj prilagodljivega grafičnega vmesnika (slika 3) ali pa do funkcij za predpripravo



Slika 3. Zasnova analize z grafičnim vmesnikom programskega paketa statistične parametrične kartografije (angl. *statistical parametric mapping*, SPM).

slik dostopamo s skripto, napisano v Matlab okolju, za pripravo katere potrebujemo nekaj računalniškega predznanja.

Z metodo SPM najpogosteje iščemo razlike med dvema skupinama slik možganov in tako ugotavljamo področja v možganih s pomembno spremenjeno aktivnostjo. Primerjamo lahko skupino zdravih preiskovancev in skupino bolnikov z določeno boleznijo, preverjamo napredovanje bolezni pri isti skupini bolnikov ali pa primerjamo skupino bolnikov pred terapijo in po terapiji. Pri tem ugotavljamo področne razlike ali spremembe, ki so povezane z določeno funkcijo možganov, njihovo specializacijo ali boleznijo. Primerjamo lahko tudi skupini slik, ki sta pridobljeni iz istih osnovnih podatkov iz SPECT- ali PET-kamere, a pripravljene po dveh tehnično različnih postopkih, npr. z različnimi postopki rekonstrukcije podatkov, zajetih s kamero, z različnimi postopki prostorske normalizacije slik in z različnimi postopki glajenja slik. Rezultat primerjave so statistične parametrične karte (angl. *statistical parametric maps*).

Program SPM lahko uporabimo tudi za računske operacije na slikah možganov, kot npr. za odštevanje slik istega bolnika v dveh stanjih, za množenje ali deljenje slike z določenim številom in s tem skaliranje intenzitete na slikah ali za pripravo maske izbranih možganskih regij za dodatne analize slik.

Analiza slik s statistično parametrično kartografijo

Analizo slik z metodo SPM lahko z nekaj izkušnjami dokaj preprosto izvedemo preko grafičnega vmesnika (slika 3), v katerem izberemo glavne parametre analize. Razumevanje delovanja metode pa temelji na splošnem linearnem modelu, pri katerem zgradimo statistični model, ki opisuje signal v vsakem vokslu:

$$Y = X\beta + \varepsilon \quad (1).$$

V enačbi 1 je Y vektor, v katerem so zapisana vsa opažanja oz. meritve v določenem vokslu za vse preiskovance, ki vključujejo signal, povzročen s proučevanim stanjem preiskovanca, vpliv predpriprave slik ter druge nenadzorovane učinke, $X\beta$ predstavlja napoved aktivnosti glede na zasnovano raziskavo oz. poskus, ε je šum oz. napaka modela. Matrika X ima dimenzije $N \times p$, kjer vsaka vrstica (N) predstavlja eno sliko, vsak stolpec pa eno neodvisno spremenljivko (p) in opisuje naš model, hipotezo ter izbrane parametre analize. Matrika β ima dimenzije $p \times 1$ in vsebuje parametre modela, ki jih želimo oceniti. V primeru, da primerjamo dve skupini (neodvisna spremenljivka p je kategorična in vnaprej poznana), bo matrika X vsebovala vrednosti, ki odražajo, v katero skupino spada posamezna slika, npr. 0 za bolnike in 1 za zdrave preiskovance. Za oceno parametrov modela uporabimo metodo najmanjših kvadratov ostankov.

Model ovrednotimo z enim izmed univariatnih parametričnih statističnih testov, in ker test izvedemo na ravni vokslav in je izvedenih testov veliko, se tej metodi reče tudi množično univariatno testiranje. Pri ugotavljanju razlik med dvema skupinama pogosto uporabimo Studentov t-test za dva vzorca (angl. *two-sample t-test*). S t-testom na ravni vsakega voksla primerjamo razliko aritmetične povprečne aktivnosti in skupne variance med skupinama in izračunamo testno statistiko, ki sledi Studentovi porazdelitvi ob predpostavki, da ničelna hipoteza drži. Ničelna hipoteza v našem primeru pomeni, da med istoležnima voksloma iz dveh različnih skupin slik ni razlik. Testno statistiko (t -vrednost) lahko upodobimo na ravni vsakega voksla in taka slika predstavlja statistično parametrično karto. Pred izvedbo analize določimo prazno vrednost (α), pod katero bomo zavrnilo ničelno hipotezo in dva voksla sprejeli kot statistično značilna. Prazno vrednost in pripadajočo p -vrednost določimo glede na raziskovalno vprašanje (14).

Prikaz rezultatov analize slik s statistično parametrično kartografijo

Rezultat primerjave dveh skupin slik z metodo SPM navadno prikažemo na dva načina. S programom SPM lahko izpišemo tabelo s koordinatami vokslov, v katerih smo našli statistično najpomembnejše razlike med skupinama slik, ali pa izrišemo statistično parametrično karto, na kateri so na predlogi slike možganov obarvana področja, v katerih je razlika v aktivnosti med dvema skupinama slik statistično značilna, barvni toni pa pri tem odražajo številske vrednosti (npr. t-vrednosti) (14).

O vokslih, ki jih bomo izpisali ali izrišali, se odločimo s statističnim sklepanjem (angl. *statistical inference*), s tem da določimo α -prazno vrednost, ki predstavlja verjetnost, da bomo zavrnilni ničelno hipotezo, čeprav le-ta drži – zgodovinsko gledano se za α po navadi izbere 5% (37).

Statistično sklepanje lahko izvedemo na ravni vokslov in za statistično značilne sprejmemo vse voksle, ki so nad vnaprej določeno prazno vrednostjo, lahko pa tudi na ravni gruč, ko za statistično značilne sprejmemo le tiste voksle, ki so del večjih gruč vokslov (vnaprej postavljena prazna vrednost gruče). V obeh primerih pa za statistično značilne sprejmemo le voksle, pri katerih je izračunana p-vrednost manjša od vnaprej določene α -prazne vrednosti. Sklepanje na ravni vokslov je bolj prostorsko specifično, medtem ko je sklepanje na ravni gruč občutljivejše, prostorska specifičnost pa je pri tem slabša.

Tipična slika možganov je sestavljena iz več 100.000 vokslov, ki med seboj niso neodvisni, in ker v procesu SPM-analize prav vsak voxel primerjamo med skupinama slik, pri oceni statistične značilnosti naletimo na problem večkratnih primerjav. Pri velikem številu izvedenih statističnih testov se namreč močno poveča možnost napake prvega tipa, kar pomeni, da zavrne- mo ničelno hipotezo, čeprav ta drži – lažno

pozitivne najdbe. Kot že omenjeno, v primeru SPM ničelna hipoteza pravi, da med dvema anatomsko ujemaščima se vokslo- ma ni razlike med skupinama. Napaka prvega tipa ni odvisna od velikosti vzorca in je določena poljubno s strani raziskovalca kot α -prazna vrednost, na podlagi katere izračunane p-vrednosti ovrednotimo kot statistično značilne ali ne. Z večanjem števila spremenljivk, ki jih primerjamo, se poveča število lažno pozitivnih najdb ($k \times 0,05$, kjer k predstavlja število izvedenih testov). Pri testiranju 100.000 vokslov bomo tako imeli pri izboru $\alpha = 0,05$ kar 5.000 lažno pozitivnih vokslov, kar je lahko problematično pri ovrednotenju naših najdb. Napaka drugega tipa pa označuje verjetnost, da ne odkrijemo razlike, ko ta v resnici obstaja. Napaki prvega in drugega tipa sta soodvisni in z manjšanjem vrednosti α povečamo verjetnost, da zavrne- mo učinek, ki dejansko obstaja (38). Obstajajo različni pristopi za popravke napak večkratnih primerjav.

Stopnja družinske verjetnostne napake (angl. *family-wise error rate*, FWER) je verjetnost, da bomo zaradi uporabe večjega števila statističnih testov zagrešili napako prvega tipa. FWER lahko nadzorujemo z različnimi popravki p-vrednosti (39). Najbolj razširjen popravek je Bonferronijev popravek, s katerim določimo novo, popravljen p-vrednost, tako da začetno določeno vrednost α delimo s številom izvedenih testov. Bonferronijev popravek predpostavlja, da so izvedeni testi neodvisni, in je v primeru prostorsko koreliranih podatkov relativno konzervativen. Prostorska korelacija pomeni, da so si sosednji voksli med seboj podobni, zaradi česar tudi testne statistike korelirajo med seboj. Z Bonferronijevim popravkom kot statistično značilne prepoznamo le najbolj očitne razlike med skupinama.

Obstajajo tudi druge metode, ki se uporabljajo za popravke večkratnih primerjav. Ena izmed teh možnosti je, da nadzorujemo

stopnjo lažnega odkritja (angl. *false discovery rate*, FDR), ki predstavlja število lažno pozitivnih rezultatov. Glede na zasnovano raziskavo se nato raziskovalec odloči, koliko je najnižja še sprejemljiva vrednost lažno pozitivnih rezultatov. Najpogosteje se za nadzor FDR uporablja Benjamini-Hochbergov postopek, pri katerem p-vrednosti rangiramo od najmanjše proti največji ter za vsako določimo kritično vrednost q , po enačbi 2:

$$q = \frac{i}{m} \times Q \quad (2),$$

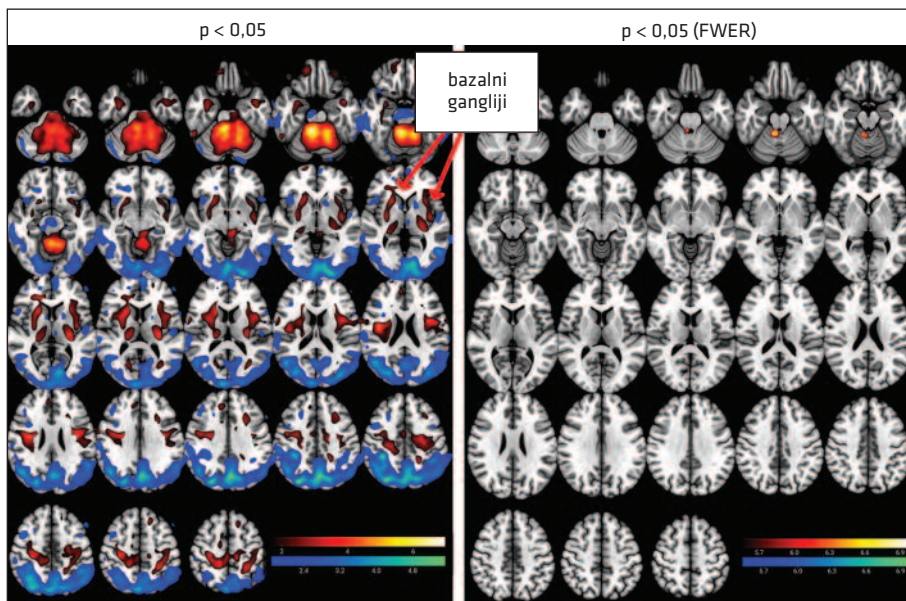
kjer je i rang p-vrednosti, m skupno število testov in Q stopnja lažnega odkritja. Glavna razlika med popravki, ki nadzorujejo FWER in FDR, je, da pri nadzoru FWER nadzorujemo verjetnost vsaj ene napake prvega tipa

(verjetnost, da bo vsaj en voksel ovrednoten kot lažno pozitiven), medtem ko pri nadzoru FDR nadzorujemo število napak prvega tipa (število lažno pozitivnih vokslov) (14).

Na sliki 4 je prikazan rezultat analize primerjave skupine FDG-PET-slik bolnikov s PB in skupine slik zdravih preiskovancev z metodo SPM z uporabljenim Bonferronijevim popravkom in brez.

Uporaba statistične parametrične kartografije v klinični praksi

Zaradi enostavne uporabe in relativno enostavnega ovrednotenja končnih rezultatov se SPM-analiza uporablja tudi v klinični praksi in programi, ki temeljijo na množičnem univariatnem testiranju, so danes del programske opreme, ki jo zagotavljajo



Slika 4. Primerjava slik, pridobljenih s pozitronsko izsevno tomografijo in radiofarmakom [^{18}F]fluorodeoksiglukoza (angl. *positron emission tomography and [^{18}F]fluorodeoxyglucose*, FDG-PET) 20 bolnikov s Parkinsonovo boleznijo (PB) in 20 zdravih preiskovancev s statistično parametrično kartografijo (angl. *statistical parametric mapping*, SPM). Z rumeno-rdečo barvno lestvico so označena področja relativno povečane presnove in z modro-zeleno barvno lestvico področja zmanjšane presnove pri bolnikih s PB pri $p < 0,05$, brez (levo) in z uporabo popravka stopnje družinske verjetnostne napake (angl. *family-wise error rate*, FWER) z Bonferronijevim popravkom (desno). Opazimo, da povečana presnova v bazalnih ganglijah (označeno z rdečo puščico), dobro poznana in raziskana značilnost PB, ne preživi strogega popravka FWER (2). FWER – stopnja družinske verjetnostne napake (angl. *family-wise error rate*).

proizvajalci PET-kamer, in tudi v Sloveniji si pri odčitavanju slik pomagamo s takimi pristopi (40). Osnovni namen SPM-analize je primerjava med dvema skupinama preiskovancev, vendar lahko postopek izvedemo tudi na ravni posameznega bolnika, s t. i. statistično parametrično kartografsko analizo posameznega primera (angl. *single case statistical parametric mapping*). Pri taki analizi sliko enega bolnika primerjamo s skupino zdravih preiskovancev kontrolne skupine. Končni rezultat je že prej opisana statistična parametrična karta, ki jo potem izkušen bralec ovrednoti v skladu z literaturo o tipičnih presnovnih spremembah, ki spremljajo različne nevrodegenerativne bolezni. Značilne statistične parametrične mape so bile že opisane za nevrodegenerativne demence in parkinsonizme (24, 41). V Sloveniji v klinični praksi pri ocenjevanju slik sodelujeta specialista nuklearne medicine in nevrologije, ki najprej ocenita surovo, neobdelano sliko, potem pa ovrednotita tudi rezultat univariatne analize. Slednja se trenutno najpogosteje izvede z uporabo Siemensovega programa Scenium, ki je del Syngo.via Neurology paketa, v mejnih primerih pa naredimo še SPM-analizo, pri kateri imamo več nadzora nad parametri (40, 42). Uporaba univariatnih analiz pri odčitavanju slik je natančnejša od vidne ocene, vendar še vedno podvržena subjektivnosti in variabilnosti med ocenjevalci, saj je končni rezultat karta, ki jo je treba ovrednotiti (43). Prav tako pri analizi naletimo na težavo večkratnih primerjav in za ustrezno natančnost potrebujemo večjo bazo slik zdravih preiskovancev (44, 45).

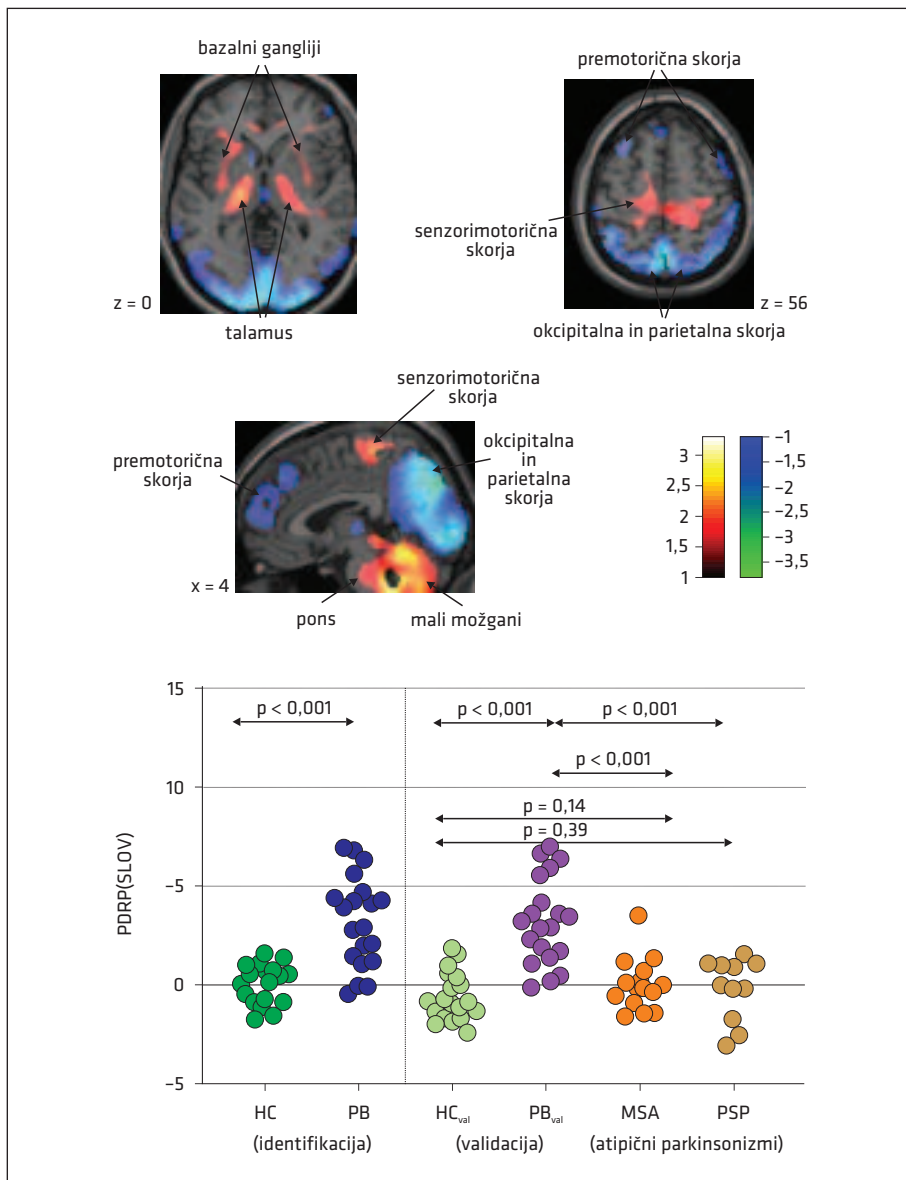
SKALIRANI SUBPROFILNI MODEL, OSNOVAN NA ANALIZI GLAVNIH KOMPONENT

Značilnost zgoraj opisane univariatne metode SPM je, da vsak vokal obravnava ločeno in ne upošteva funkcijske povezave med vokali. Vendarle pa raziskave potrjujejo, da so za nevrodegenerativne bolezni značilne ste-

reotipske spremembe v povezljivosti regij in zato nam boljši vpogled v patofiziološke mehanizme poda raziskovanje povezav, namesto le ločenih regij. V ta namen uporabljamo multivariatne metode in v zadnjem obdobju se na področju analize PET-slik možganov uveljavlja SSM/PCA, ki se že dolgo uporablja pri prepoznavanju vzorcev ali obrazov (34). S SSM/PCA-analizo identificiramo z boleznijo povezane (angl. *disease-related*) presnovne vzorce, ki vsebujejo funkcionalno povezane vokse ali možganska področja.

Kot prvi je bil določen značilen presnovni vzorec PB v ZDA, ki je bil kasneje repliciran in validiran na več različnih kohortah bolnikov, tudi v Sloveniji (slika 5), sledili pa so mu še številni drugi, npr. presnovni vzorci atipičnih parkinsonizmov, AD, PBD, blagega kognitivnega upada pri PB, motnje faze spanja s hitrimi gibi zrkla (angl. *rapid eye movement*, REM) (47–61). Tudi slovenski raziskovalci iz Nevrološke klinike UKC Ljubljana, Klinike za nuklearno medicino UKC Ljubljana in Fakultete za matematiko in fiziko Univerze v Ljubljani se aktivno ukvarjamo z identifikacijo, validacijo in proučevanjem presnovnih vzorcev. Identificirali smo presnovni vzorec za PB in raziskovali vpliv rekonstrukcijskih parametrov PET-slike na njegovo izraženost ter na njegovo topografijo. Potrdili smo povezavo med izraženostjo presnovnega vzorca za PB s patološkimi najdbami na ravni posameznega bolnika, pokazali pa smo tudi visoko specifičnost in napovedno vrednost avtomatskega algoritma, ki je na podlagi izraženosti presnovnih vzorcev razvrščal bolnike z različnimi vrstami parkinsonizmov (56, 62–65).

Pomembna lastnost analize SSM/PCA je, da lahko na slikah novih preiskovancev številsko ovrednotimo stopnjo izraženosti značilnega presnovnega vzorca. Dokazano je bilo, da stopnja izraženosti značilnega vzorca korelira s klinično sliko in napredovanjem bolezni pri preiskovancu ter koristi pri diferencialni diagnozi in merjenju učinkovitosti zdravljenja (13, 66, 67).

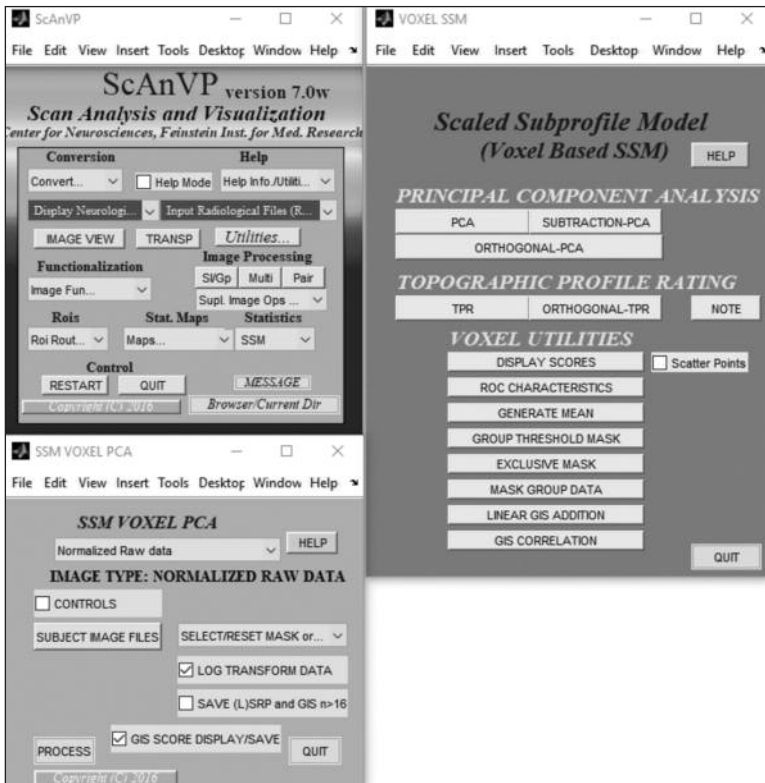


Slika 5. Z boleznijo povezan presnovni vzorec Parkinsonove bolezni (PB), identificiran na slikah, pridobljenih s pozitronsko izsevno tomografijo in radiofarmakom [^{18}F]fluorodeoksiglukoza (angl. *positron emission tomography and [^{18}F]fluorodeoxyglucose*, FDG-PET), slovenske kohorte 20 bolnikov s PB in 20 zdravih preiskovancev (spodaj), in izraženost vzorca pri različnih skupinah preiskovancev (zgoraj). Z rumeno-rdečo barvno lestvico so označena področja relativno povečane presnove, z modro-zeleno barvno lestvico pa področja relativno zmanjšane presnove pri bolnikih s PB. Glede na izraženost vzorca lahko dobro ločimo med skupino bolnikov s PB in skupino zdravih preiskovancev ter med skupino bolnikov s PB in skupino bolnikov z atipičnimi parkinsonizmi (56). PDRP(SLOV) – presnovni vzorec za Parkinsonovo bolezen (angl. *Parkinson's disease related pattern*), HC – zdravi preiskovanci (angl. *healthy controls*), PB – Parkinsonova bolezen, HC_{val} – validacijska skupina zdravih preiskovancev (angl. *validation of metabolic pattern for healthy controls*), PB_{val} – validacijska skupina bolnikov s Parkinsonovo boleznijo (angl. *validation of metabolic pattern for Parkinson's disease*), MSA – multipla sistemska atrofija, PSP – progresivna supranuklearna paraliza.

IDENTIFIKACIJA PRESNOVNEGA VZORCA

Za identifikacijo presnovnega vzorca uporabimo slike možganov skupine bolnikov, ki jo primerjamo s skupino zdravih preiskovancev podobne starosti. Predpriprava slik (prostorska normalizacija v standardni anatomske prostor in glajenje) je enaka kot pri zgoraj opisani analizi statističnega parametričnega kartografiranja. Po ustrezni predpripravi slik izvedemo SSM/PCA-analizo preko grafičnega vmesnika programa ScAnVP (angl. *scan analysis and visualization processor*), znotraj Matlab okolja (slika 6), v katerem izberemo glavne parametre analize (36, 68). Z ustreznim računalniškim znanjem pa lahko dostopamo tudi do osnovne kode in analize izvedemo preko avtomatizirane skripte.

Ključni začetni korak analize SSM/PCA, s katero izluščimo oz. identificiramo z boleznijo povezan značilni presnovni vzorec, je odstranitev splošnih značilnosti slik posameznikov in skupine, s čimer razkrijemo manjša, z boleznijo povezana odstopanja med slikami. Tako pripravljene signale nato s posebnimi matematičnimi postopki skrčimo na minimalno število linearno neodvisnih glavnih komponent, imenovanih vektorji nespremenljivih subprofilov skupine (angl. *group invariant subprofiles*, GIS), in tako zmanjšamo obseg podatkov. Linearna kombinacija vektorjev GIS je GIS-omrežje, ki predstavlja presnovni vzorec funkcionalno povezanih voksov ali možganskih področij in je značilno za določeno bolezen.



Slika 6. Identifikacija presnovnega vzorca z metodo skaliranega subprofilnega modela, osnovanega na analizi glavnih komponent (angl. *scaled subprofile model/principal component analysis*, SSM/PCA) z grafičnim vmesnikom programa ScAnVP (angl. *scan analysis and visualization processor*).

Rezultat analize so tudi uteži vokslov, to so Z-vrednosti, ki predstavljajo izraženost vzorca pri slikah, uporabljenih za identifikacijo. V nadaljevanju sledi osnovna matematična predstavitev metode SSM/PCA.

Za potrebe SSM/PCA-analize slike preiskovancev zapišemo v obliki vektorjev in matrik, katerih deli predstavljajo aktivnosti v posameznih vokslih slike. Vektor si lahko predstavljamo kot seznam števil, ki so zapisana v eni vrstici ali enem stolpcu, medtem ko ima matrika lahko več vrstic in stolpcev. V prvem koraku zapišemo vsako sliko, ki je 3D-matrika, kot vektor v eni sami vrstici. Vektorje vseh preiskovancev nato združimo v matriko P, kjer vsaka vrstica s predstavlja sliko preiskovanca, vsak stolpec v pa je vektor istoležnih vokslov. Element v matriki za preiskovanca s in vokal v imenujemo P_{sv} . Podatke v matriki nato maskiramo z masko, s katero izločimo voksele na določenih mestih, tako da se pri analizi omejimo na sivo možganovino in ne na predele, kjer ni možganske aktivnosti, npr. oči. Na ta način izboljšamo razmerje signal-šum. Kot drugo možnost lahko pri tem koraku določimo tudi prazno vrednost, ki odstrani vse voksele določene intenzitete. Podatke v matriki nato logaritmsko transformiramo in dvojno centriramo po vrsticah in stolpcih. Centriranje izvedemo tako, da najprej od logaritmsko transformirane vrednosti posameznega voksla ($\log P_{sv}$) odštejemo logaritmsko transformirano povprečno vrednost presnove (angl. *log-transformed global metabolic rate*, LGMR_s) posameznega preiskovanca, s čimer dobimo matriko Q_{sv} , ki je centrirana po vrstici (angl. *row-centered*). S tem odstranimo osnovno vrednost aktivnosti vsakega posameznika, ki se lahko pri preiskovancih razlikuje zaradi zunanjih dejavnikov, kot so npr. količina vbrizganega radiofarmaka, teža preiskovanca, čas slikanja po vbrizganju radiofarmaka in podobno. Podoben postopek ponovimo po stolpcih, kjer od prejšnje vrednosti odštejemo povprečno vrednost

skupine po istoležnih vokslih (angl. *group mean profile*, GMP_v). Dobimo dvojno centrirano matriko, ki jo poimenujemo profil ostankov subjekta (angl. *subject residual profile*, SRP). Elemente matrike SRP označimo SRP_{sv} in predstavljajo logaritmsko transformirane in dvojno centrirane vrednosti osnovne matrike P_{sv}. Za nadaljnjo analizo torej ne uporabimo surovih vrednosti posameznih vokslov na sliki, temveč logaritmsko razliko od povprečne vrednosti subjekta in posameznega voksla oz. z enačbo 3:

$$SRP_{sv} = \log P_{sv} - LGMR_s - GMP_v \quad (3).$$

S postopkom logaritmiranja in dvojne-centriranja smo poudarili majhne razlike med posameznimi voksli.

Naslednji korak je zmanjšanje dimenzionalnosti matrike SRP. To storimo tako, da tvorimo kovariančno matriko $\Sigma = SRP \times SRP^T$ in jo razcepimo (angl. *singular value decomposition*, SVD), da dobimo njene lastne vektorje in lastne vrednosti: $\Sigma e_k = \lambda_k e_k$. Lastne vektorje kovariančne matrike označimo GIS_k in predstavljajo glavne komponente (angl. *principal component*, PC) vzorca SSM/PCA-analize. Elemente matrike SRP izrazimo z vsoto zmnožka vektorjev GIS_k in osebnih V-vrednosti (angl. *subject V-score*) posameznikov, kot opisuje enačba 4:

$$SRP_s = \sum_k Vscore_{ks} GIS_k \quad (4).$$

Za vsak vektor GIS določimo tudi odstotek pojasnjene variance (angl. *variance accounted for*, VAF), ki je razmerje njegove lastne vrednosti in vsote vseh lastnih vrednosti, kar prikazuje enačba 5:

$$VAF_k = \frac{\lambda_k}{\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_M} \quad (5).$$

Za nadaljnjo analizo izberemo tiste PC (vektorje GIS), ki imajo visok VAF (kumulativni VAF naj bo 50 %, posamezna PC pa naj ima vsaj okoli 5 % VAF) in pri katerih so osebne vrednosti bolnikov in zdravih

preiskovancev statistično značilno različne. V ta namen izvedemo t-test za dva vzorca in preverimo, za katere PC je p-vrednost nizka (tipično $p \leq 0,001$). Kadar več kot ena PC loči med obema skupinama, sestavimo linearno kombinacijo PC, pri tem pa uporabimo logistično regresijo in Akaike informacijski kriterij.

Izbrane PC oz. linearna kombinacija PC je rezultat naše analize. Predstavlja z boleznijo povezan značilen vzorec, ki združuje področja v možganih s povišano in znižano aktivnostjo in katerega izraženost statistično značilno loči med bolniki in zdravimi preiskovanci.

Če posameznikov vektor SRP_s pomnožimo z vektorjem vzorca GIS_k , dobimo skalarno vrednost, ki predstavlja izraženost vzorca na sliki možganov. Ta način imenujemo ocena topografskega profila (angl. *topographic profile rating*, TPR). Izraženost vzorca pri posamezniku nato standardiziramo, tako da ga pretvorimo v t. i. Z-rezultat (angl. *Z-score*) (34).

$$Zscore_s = \frac{Vscore_s - povpr(Vscore_{zP})}{\sigma(Vscore_{zP})} \quad (6).$$

V enačbi 6 $povpr(Vscore_{zP})$ in $\sigma(Vscore_{zP})$ predstavljata srednjo vrednost in standardni odklon (angl. *standard deviation*, SD) osebnih vrednosti zdravih preiskovancev kontrolne skupine. Z Z-transformacijo lahko osebne vrednosti tolmačimo kot odmik od zdravih posameznikov kontrolne skupine in so primerljive med različnimi centri, če vsak center uporabi za skaliranje svojo kohorto zdravih preiskovancev.

VALIDACIJA PRESNOVNEGA VZORCA

Pred uporabo presnovnega možganskega vzorca v raziskovalne ali klinične namene ga je treba validirati z različnimi metodami.

Po navadi najprej izvedemo metodo t. i. zankanja (angl. *bootstrapping*), s katero določimo robustnost našega vzorca. Pri tej metodi identifikacijo presnovnega vzorca

s SSM/PCA-analizo ponovimo 500–2.000-krat, vsakokrat pa uporabimo različen nabor podatkov – slike, ki jih uporabimo za identifikacijo, vsakič naključno izberemo iz osnovne skupine slik (49). S primerjavo velikega števila tako identificiranih vzorcev nato določimo robustnost.

Presnovni vzorec validiramo tudi z nadaljnjimi validacijskimi skupinami zdravih in bolnih preiskovancev, ki niso bili vključeni v osnovni vzorec, tako da izračunamo izraženost vzorca pri vsakem posamezniku in potrdimo zmožnost vzorca za razlikovanje med skupinami. Preverimo lahko tudi korelacijo izraženosti vzorca pri posameznikih z merami stopnje bolezni, npr. s trajanjem bolezni ali s točkami na lestvicah, s katerimi ocenjujemo klinično prizadetost bolnika. Dodatno lahko primerjamo novo identificirani presnovni vzorec z morebitnimi predhodno določenimi vzorci tujih centrov.

DRUGE METODE ZA OCENO PRESNOVNE POVEZLJIVOSTI

Multivariatni pristopi, kot je zgoraj opisana metoda SSM/PCA, zaradi svojih prednosti v primerjavi z množičnim univariatnim testiranjem pridobivajo vedno več pozornosti v raziskovalnem in tudi kliničnem prostoru. Poleg SSM/PCA se uporabljajo in razvijajo tudi druge metode, s katerimi lahko ocenimo presnovno povezljivost (69). Spodnji odstavek predstavlja kratek opis teh metod, radovednega bralca pa usmerjava k pregledoma literature Yakusheva in sodelavcev ter Sale in Peranijeve za podrobno razlago (69, 70).

Zasnovno najbolj sorodna metoda je analiza neodvisnih komponent (angl. *independent component analysis*, ICA), ki signal razdeli na med seboj statistično neodvisne komponente. Za razliko od analize glavnih komponent (angl. *principal component analysis*, PCA), ki podatke (sto tisoče vokslov) združi v le nekaj PC, ki pojasnjujejo čim več variabilnosti, pa ICA vhodne podatke raz-

deli na več komponent. Nekateri izmed njih predstavljajo le šum, drugi pa določene dele možganov oz. cela možganska omrežja. V nasprotju s PCA pri ICA sestavnih delov ne moremo razvrstiti glede na odstotek pojasnjene variance in jih je treba najprej izrisati kot prikaz na možgansko predlogo in nato z vidnim pregledom izbrati ustrezne komponente za nadaljnjo analizo. Njihovo ovrednotenje pa je tako bolj podvrženo subjektivni izbiri raziskovalca. ICA se pogosteje kot pri analizah PET-slik uporablja pri analizah slik funkcijske magnetne resonance v mirovanju (angl. *resting-state functional magnetic resonance imaging*, rs-fMRI), kjer imamo opravka s slabšim razmerjem signal-šum in bi s PCA-analizo v nekaj PC vključili precej šuma (70). Drugačen in bolj usmerjen pristop je korelacijska analiza med regijami (angl. *seed correlation*). Pri tej metodi raziskovalec vnaprej, na podlagi prejšnjih poskusov, izbere regijo interesa (angl. *region of interest*, ROI), npr. motorična skorja, če nas zanima, s katerimi drugimi deli možganov se le-ta povezuje. Nato izračunamo aktivnost v ROI in tudi v vseh ostalih območjih v možganih in izračunamo korelacijske koeficiente med ROI in drugimi regijami. Za izračun korelacijskega koeficienta uporabimo podatke vseh preiskovancev v skupini. Visoka korelacija pomeni, da sta dve regiji tudi funkcijsko povezani (70). Tretja možnost je delna korelacijska analiza in izračun matrike povezljivosti med več vnaprej izbranimi regijami. Pri tej metodi se izračuna le korelacija med dvema regijama, potem ko smo matematično izključili doprinos ostalih regij. Prilagoditev tega pristopa je ocena redke negativne kovariance (angl. *sparse inverse covariance estimation*, SICE), ki omogoča izračun konektoma, ko imamo več regij kot preiskovancev, kar je pogosta težava v slikovni nevroznanosti (70–72). Potem ko pridobimo konektom celotnih možganov, lahko s teorijo grafov proučujemo različne značilnosti možganskega omrežja (73). Vse ome-

njene druge možnosti so trenutno, za razliko od metode SSM/PCA, omejene na oceno povezljivosti na ravni skupine in ne na ravni posameznika, ki je ključna lastnost za prenos v klinično prakso. Razvijajo pa se prilagoditve teh pristopov, da bi se lahko pričeli uporabljati tudi na ravni posameznika (74, 75).

STROJNO UČENJE

Strojno učenje postaja pomembno orodje za analizo bioloških označevalcev PET- in SPECT-slik možganov. V zadnjih letih strojno učenje prihaja v veljavo zaradi izboljšav v algoritmih, razvoja hardverske računalniške opreme, in hkrati z razpoložljivostjo velikih količin PET-slik možganov ter kliničnih podatkov v obširnih javno dostopnih standardiziranih bazah, npr. (76):

- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI),
- Harvard Aging Brain Study (HABS),
- Biomarkers for Identifying Neurodegenerative Disorders Early and Reliably (BioFINDER) in
- Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI).

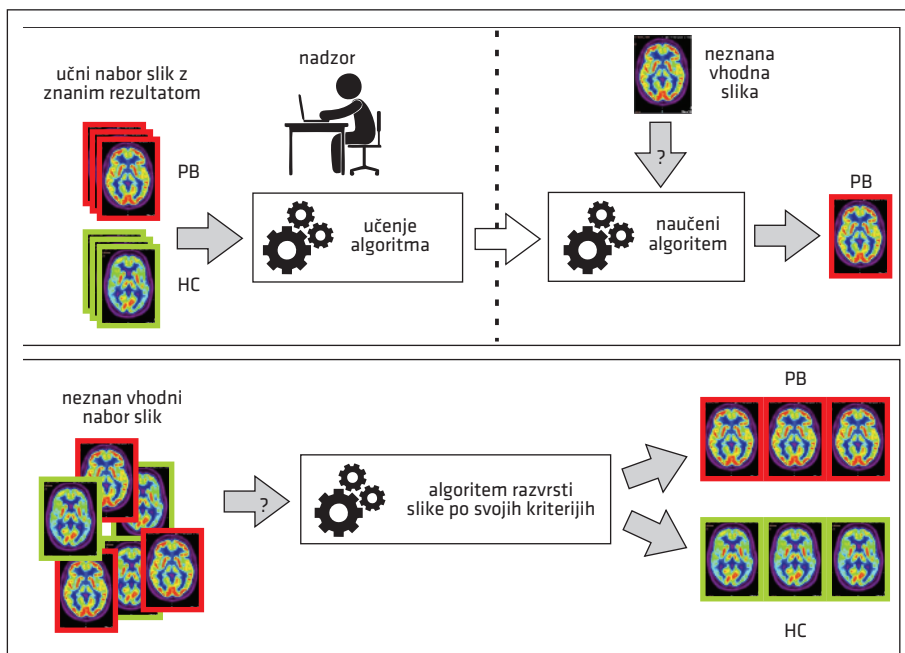
Za algoritme strojnega učenja navadno sestavimo računalniško kodo v jezikih, kot so R, Matlab in Python (76).

Načine strojnega učenja v grobem delimo v dve skupini: nadzorovano in nenadzorovano učenje. Pri nadzorovanem strojnem učenju v prvem koraku uporabimo skupino podatkov (npr. FDG-PET-slik možganov) z znanim rezultatom. Rezultat, ki ga napovedujemo, je lahko bodisi klasifikacijske (npr. diagnoza) ali regresijske (npr. mera prizadetosti bolnika) narave. Algoritem ali mreža živčnih celic (angl. *neural network*) poiščeta matematično funkcijo, ki preslika vhodne podatke v rezultat, in tako določita povezavo med naborom vhodnih spremenljivk in izhodnimi parametri (slika 7). Algoritem v drugem koraku preizkusimo na novi množici podatkov, tj. testni množici.

Pomembno je, da se algoritem ni preveč prilagodil (angl. *overfitting*) učnemu naboru podatkov. Da algoritem lahko zgradi dobro zmožnost razvrščanja in predvidevanja, mu moramo podati značilne primere FDG-PET-slik, iz katerih mora izluščiti primerne vrste bioloških označevalcev. Algoritmni strojnega učenja, ki jih uporabljamo za PET-slike, navadno izvajajo nadzorovano učenje z umetnimi mrežami živčnih celic ali z naključnimi gozdovi. Umetna mreža živčnih celic je sestavljena iz medsebojno povezanih umetnih živčnih celic, ki podobno kot človeški možgani v stopnji učenja nako-pičijo znanje, v drugi stopnji pa odgovarjajo na nove vhodne podatke, pri tem pa poleg izkušenj uporabijo tudi posploševanje in tolerantnost. Naključni gozd v procesu

učjenja razvije veliko število naključnih odločitvenih dreves, pri klasifikaciji pa nato spremenljivko uvrsti v tisto kategorijo, ki je rezultat pri največjem številu dreves (77).

Pri nenadzorovanem strojnem učenju ali t. i. načinih rojenja algoritem uporabimo na naboru podatkov, za katere je izhodni parameter oz. rezultat neznan. Cilj nenadzorovanih algoritmov je brez predhodnega znanja prepoznati skupne značilnosti znotraj nabora podatkov in tako razdeliti podatke v podskupine in s tem npr. razlikovati med stanjem bolezni in odsotnosti bolezni (slika 7). Pogosto uporabljena algoritma nenadzorovanega učenja sta rojenje s K-timi povprečji in hierarhično rojenje s srednjim premikom. Cilj rojenja s K-timi povprečji je vhodno skupino podatkov razdeliti na



Slika 7. Delovanje algoritmov strojnega učenja za razlikovanje med bolniki z diagnozo Parkinsonove bolezni (PB) in zdravimi preiskovanci (78). Zgoraj je shema nadzorovanega učenja: algoritmu v stopnji učenja podamo nabor slik, pridobljenih s pozitronsko izsevno tomografijo in radiofarmakom [^{18}F]fluorodeoksiglukoza (angl. *positron emission tomography and [^{18}F]fluorodeoxyglucose*, FDG-PET), z znano razvrstitvijo oz. rezultatom, da se nauči razlikovanja. Naučen algoritem v drugi stopnji uspešno razvršča nove slike z neznano diagnozo. Spodaj je shema nenadzorovanega učenja: algoritmu podamo skupino FDG-PET-slik brez podatkov o klasifikaciji. Algoritem poišče skupne lastnosti in po svojih kriterijih razvrsti slike v istovrstni podskupini. PB – Parkinsonova bolezen, HC – zdravi preiskovanci (angl. *healthy controls*).

K podskupin. Pri tem algoritem v začetku naključno izbere središča K-tih podskupin in glede na podobne lastnosti razvrsti vsak posamezen vhodni podatek v eno od njih. Razvrščanje iterativno ponavlja do želene natančnosti rezultata. Hierarhično rojenje s srednjim premikom pa deluje tako, da je v začetku vsaka posamezna točka svoja gruča, nato pa algoritem z vsako iteracijo združuje podobne gruče, dokler ne nastane izbrano število gruč (76).

Primer uporabe strojnega učenja pri Alzheimerjevi in Parkinsonovi bolezni

Z uporabo strojnega učenja lahko še okrepiamo moč PET- in SPECT-slikanja kot orodja, ki pomembno prispeva k točnejši diagnozi in diferencialni diagnozi AD in PB ter spremljanju napredovanja bolezni. Strojno učenje v tujini danes uporabljajo na raziskovalnem področju, pri izbiri primernih bolnikov za klinične raziskave ter tudi za podporo klinični praksi. V Sloveniji je za zdaj strojno učenje na področju analize slik možganov omejeno na raziskave.

Algoritme strojnega učenja so v preteklosti že uporabili za razlikovanje med PET-slikami možganov bolnikov z AD, blago kognitivno motnjo (BKM) in zdravimi preiskovanci (79). Uspeli so tudi prepoznati in razlikovati med posamezniki z BKM, ki se bo kasneje razvila v AD, in tistimi, pri katerih se ne bo, ter predvideti potek razvoja bolezni. Pri tem so uporabili veliko količino podatkov, pridobljenih iz ADNI-baze, in tako nadzorovano učenje – mrežo živčnih celic kot tudi nenadzorovano učenje – različne algoritme z rojenjem (79–81). Poleg FDG-PET-slik so poskusili uporabiti tudi PET-slike, posnete z drugimi radiofarmakami (npr. označevalec beljakovine Tau, označevalec amiloida β) (82). Algoritmi strojnega učenja se s pridom uporabljajo tudi za naloge razčlenitve FDG-PET-slike na primerne ROI, kot je npr. razčlenitev hipokampusa, vrste možganskega tkiva ali celo-

tnih možganov. Razčlenitev je pomembna za natančno umestitev in je časovno potratna, če se jo izvaja ročno (83).

S strojnimi učenjem na FDG-PET-slikah so v objavljenih raziskavah razlikovali med bolniki s PB, drugimi vrstami parkinsonizmov in zdravimi preiskovanci (84). Zanimivo je, da so diagnozo PB z uporabo mrež živčnih celic uspešno določali tudi iz SPECT-slik, ki imajo zaradi tehničnih omejitev slabšo prostorsko ločljivost, pri tem pa so metodo poskušali izboljšati tudi z utežitvijo posameznih ravnih mreže živčnih celic z značilnostmi posameznikove slike možganov (84, 85). Proces strojnega učenja na slikah bolnikov s PB in AD se je izkazal za uspešnejšega, če so hkrati s PET-slikami uporabili še MRI-slike (78, 84).

Nadzorovano strojno učenje je bilo z namenom točne diagnostike PB in AD tudi že uporabljeno na skupinah osebnih vrednosti oz. izraženosti presnovnega vzorca pri Parkinsonovi bolezni (angl. *Parkinson's disease related pattern*, PDRP) in presnovnega vzorca pri Alzheimerjevi bolezni (angl. *Alzheimer's disease related pattern*, ADRP), pridobljenih z metodo SSM/PCA v različnih raziskovalnih centrih, avtorji pa so med rezultati izpostavili težavo neželene prepoznavne značilnosti posameznih ustavnov (86).

ZAKLJUČEK

SPECT- in PET-slikanje nam omogočata vpogled v značilne spremembe možganske aktivnosti pri določenih nevrodegenerativnih boleznih. Pri slikanju preiskovanca dobimo veliko količino informacij, ki jih je treba ustrezno analizirati za nadaljnjo klinično ali raziskovalno uporabo. Pri analizi slik lahko uporabimo različne statistične pristope. Najpogosteje uporabljeno je množično univariatno testiranje, ki pa v osnovni model ne vključuje povezanosti med posameznimi voksli na sliki. V zadnjem času se v nevroznanosti razvijajo tudi drugačni pristopi za analizo možganskih slik. Eden

izmed takih je SSM/PCA, ki je metoda redukcije dimenzionalnosti, s katero iz podatkov izluščimo le ključne razlike med bolniki in zdravimi preiskovanci in dobimo z boleznijo povezane presnovne možganske vzorce. Izraženost slednjih je mogoče propektivno izračunati pri novih preiskovancih, zaradi česar lahko identificirani vzorci igrajo tudi vlogo bioloških označevalcev bolezni. Strojno učenje temelji na algoritmih, ki se naučijo sposobnosti izvajanja nalog na osnovi preteklih opažanj. Z naprednimi algoritmi, zmojljivo računalniško opremo in obširnimi javno dostop-

nimi standardiziranimi bazami slik možganov strojno učenje ponuja nove možnosti za analize v prihodnosti.

ZAHVALA

Avtorja se zahvaljujeva inž. Luku Jensterletu za pripravo slik.

FINANCIRANJE

Pisanje članka je bilo delno financirano s strani Javne agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije, raziskovalni program P1-0389, raziskovalna projekta J7-2600 in J7-3150.

LITERATURA

1. Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2018; 14 (3): 367–429.
2. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2017; 3: 17013.
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30 (12): 1591–601.
4. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008; 71 (9): 670–6.
5. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017; 32 (6): 853–64.
6. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013; 80 (5): 496–503.
7. Prince M, Bryce R, Ferri C. World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention. *Alzheimer's Dis Int.* 2011; 1–20.
8. Qian W, Schweizer T, Munoz D, et al. E. Misdiagnosis of Alzheimer's disease: Inconsistencies between clinical diagnosis and neuropathological confirmation. *Alzheimer's Dement.* 2016; 12 (7): P293.
9. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55 (3): 181–4.
10. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: A priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (5): 455–532.
11. Schlossmacher MG, Mollenhauer B. Biomarker research in Parkinson's disease: Objective measures needed for patient stratification in future cause-directed trials. *Biomark Med.* 2010; 4 (5): 647–50.
12. Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *Eur J Neurol.* 2018; 25 (10): 1201–17.
13. Meyer PT, Frings L, Rücker G, et al. 18F-FDG PET in Parkinsonism: Differential diagnosis and evaluation of cognitive impairment. *J Nucl Med.* 2017; 58 (12): 1888–98.
14. Friston K, Ashburner J, Kiebel S, et al. *Statistical parametric mapping: The analysis of functional brain images.* 1st ed. London: Elsevier; 2007.
15. Eckert T, Barnes A, Dhawan V, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage.* 2005; 26 (3): 912–21.
16. Posner MI, Petersen SE, Fox PT, et al. Localization of cognitive operations in the human brain. *Science.* 1988; 240 (4859): 1627–31.
17. Saha GB. *Basics of PET Imaging.* Cham: Springer International Publishing; 2016.
18. Sossi V. Advances in PET Methodology. *Int Rev Neurobiol.* 2018; 141: 3–30.
19. Lundgaard I, Li B, Xie L, et al. Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism. *Nat Commun.* 2015; 6 (1): 6807.
20. Zimmer ER, Parent MJ, Souza DG, et al. [18F]FDG PET signal is driven by astroglial glutamate transport. *Nat Neurosci.* 2017; 20 (3): 393–5.
21. Stoessl AJ. Glucose utilization: Still in the synapse. *Nat Neurosci.* 2017; 20 (3): 382–4.
22. Walker Z, Gandolfo F, Orini S, et al. Clinical utility of FDG PET in Parkinson's disease and atypical parkinsonism associated with dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45 (9): 1534–45.
23. González-Redondo R, García-García D, Clavero P, et al. Grey matter hypometabolism and atrophy in Parkinson's disease with cognitive impairment: A two-step process. *Brain.* 2014; 137 (8): 2356–67.
24. Perani D, Della Rosa PA, Cerami C, et al. Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting. *NeuroImage Clin.* 2014; 6: 445–54.
25. Chételat G, Desgranges B, Landeau B, et al. Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain.* 2008; 131 (1): 60–71.
26. Morbelli S, Brugnolo A, Bossert I, et al. Visual versus semi-quantitative analysis of 18F-FDG-PET in amnesic MCI: An European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) project. *J Alzheimer's Dis.* 2015; 44 (3): 815–26.
27. Garibotto V, Herholz K, Boccardi M, et al. Clinical validity of brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging.* 2017; 52: 183–95.

28. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp.* 2000; 10 (3): 120–31.
29. Collins DL, Neelin P, Peters TM, et al. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr.* 1994; 18 (2): 192–205.
30. Della Rosa PA, Cerami C, Gallivanone F, et al. A Standardized [18F]-FDG-PET template for spatial normalization in statistical parametric mapping of dementia. *Neuroinformatics.* 2014; 12 (4): 575–93.
31. Nobili F, Festari C, Altomare D, et al. Automated assessment of FDG-PET for differential diagnosis in patients with neurodegenerative disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45 (9): 1557–66.
32. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp.* 1995; 2 (4): 189–210.
33. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med.* 1995; 36 (7): 1238–48.
34. Spetsieris PG, Eidelberg D. Scaled subprofile modeling of resting state imaging data in Parkinson's disease: Methodological issues. *Neuroimage.* 2011; 54 (4): 2899–914.
35. Wellcome Trust for Neuroimaging: Statistical Parametric Mapping [internet]. London: Institute of Neurology; c1991 [citirano 2022 Feb 6]. Dosegljivo na: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
36. The MathWorks Inc. Matlab. Massachusetts, ZDA: Natick.
37. Field A. Discovering Statistics Using IBM SPSS. In: Seaman J, ed. 5th ed. London: SAGE Publications; 2018. p. 96–135.
38. Howell DC. Statistical methods for psychology. 7th ed. Belmont: Wadsworth; 2010.
39. Nichols T, Hayasaka S. Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: A comparative review. *Stat Methods Med Res.* 2003; 12 (5): 419–46.
40. Rus T, Jamšek J, Berlot R, et al. Nuklearnomedicinske preiskave v diagnostiki demence in parkinsonizmov. *Slov Med J.* 2020; 89 (3–4): 203–22.
41. Caminiti SP, Alongi P, Majno L, et al. Evaluation of an optimized [18F]fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography voxel-wise method to early support differential diagnosis in atypical Parkinsonian disorders. *Eur J Neurol.* 2017; 24 (5): 687–e26.
42. Siemens CT Molecular Imaging. Syngo.via: Neurology. Knoxville, TN, ZDA.
43. Yamane T, Ikari Y, Nishio T, et al. Visual-statistical interpretation of 18F-FDG-PET images for characteristic Alzheimer patterns in a multicenter study: Inter-rater concordance and relationship to automated quantitative evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35 (2): 244–9.
44. Caminiti SP, Sala A, Presotto L, et al. Validation of FDG-PET datasets of normal controls for the extraction of SPM-based brain metabolism maps. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48 (8): 2486–99.
45. Chen WP, Samuraki M, Yanase D, et al. Effect of sample size for normal database on diagnostic performance of brain FDG PET for the detection of Alzheimer's disease using automated image analysis. *Nucl Med Commun.* 2008; 29 (3): 270–6.
46. Ma Y, Tang C, Spetsieris PG, et al. Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: Test-retest reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27 (3): 597–605.
47. Wu P, Wang J, Peng S, et al. Metabolic brain network in the Chinese patients with Parkinson's disease based on 18F-FDG PET imaging. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19 (6): 622–7.
48. Teune LK, Renken RJ, Mudali D, et al. Validation of parkinsonian disease-related metabolic brain patterns. *Mov Disord.* 2013; 28 (4): 547–51.
49. Habeck C, Foster NL, Pernecky R, et al. Multivariate and univariate neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2008; 40 (4): 1503–15.
50. Ko JH, Katago A, Aljuaid M, et al. Distinct brain metabolic patterns separately associated with cognition, motor function, and aging in Parkinson's disease dementia. *Neurobiol Aging.* 2017; 60: 81–91.
51. Huang C, Mattis P, Tang C, et al. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2007; 34 (2): 714–23.
52. Wu P, Yu H, Peng S, et al. Consistent abnormalities in metabolic network activity in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain.* 2014; 137 (12): 3122–8.
53. Meles SK, Renken RJ, Janzen A, et al. The metabolic pattern of idiopathic REM sleep behavior disorder reflects early-stage Parkinson disease. *J Nucl Med.* 2018; 59 (9): 1437–44.
54. Meles SK, Renken RJ, Pagani M, et al. Abnormal pattern of brain glucose metabolism in Parkinson's disease: Replication in three European cohorts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020; 47 (2): 437–50.

55. Ge J, Wang M, Lin W, et al. Metabolic network as an objective biomarker in monitoring deep brain stimulation for Parkinson's disease: A longitudinal study. *EJNMMI Res.* 2020; 10 (1): 131.
56. Tomše P, Jensterle L, Grmek M, et al. Abnormal metabolic brain network associated with Parkinson's disease: Replication on a new European sample. *Neuroradiology.* 2017; 59 (5): 507–15.
57. Eckert T, Tang C, Ma Y, et al. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. *Mov Disord.* 2008; 23 (5): 727–33.
58. Poston KL, Tang CC, Eckert T, et al. Network correlates of disease severity in multiple system atrophy. *Neurology.* 2012; 78 (16): 1237–44.
59. Niethammer M, Tang CC, Feigin A, et al. A disease-specific metabolic brain network associated with corticobasal degeneration. *Brain.* 2014; 137 (11): 3036–46.
60. Mattis PJ, Niethammer M, Sako W, et al. Distinct brain networks underlie cognitive dysfunction in Parkinson and Alzheimer diseases. *Neurology.* 2016; 87 (18): 1925–33.
61. Teune LK, Strijkert F, Renken RJ, et al. The Alzheimer's disease-related glucose metabolic brain pattern. *Curr Alzheimer Res.* 2014; 11 (8): 725–32.
62. Tomše P, Jensterle L, Rep S, et al. The effect of 18F-FDG-PET image reconstruction algorithms on the expression of characteristic metabolic brain network in Parkinson's disease. *Phys Med.* 2017; 41: 129–35.
63. Tomše P, Peng S, Pirtošek Z, et al. The effects of image reconstruction algorithms on topographic characteristics, diagnostic performance and clinical correlation of metabolic brain networks in Parkinson's disease. *Phys Med.* 2018; 52: 104–12.
64. Rus T, Tomše P, Jensterle L, et al. Atypical clinical presentation of pathologically proven Parkinson's disease: The role of Parkinson's disease related metabolic pattern. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020; 78: 1–3.
65. Rus T, Tomše P, Jensterle L, et al. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes: A comparison of clinical and automated - metabolic brain patterns' based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Nov 27; 47 (12): 2901–10.
66. Huang C, Tang C, Feigin A, et al. Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease. *Brain.* 2007; 130 (7): 1834–46.
67. Asanuma K, Tang C, Ma Y, et al. Network modulation in the treatment of Parkinson's disease. *Brain.* 2006; 129 (10): 2667–78.
68. The Feinstein Institutes for Medical Research: ScAnVP Software [internet]. Manhasset: Center for Neuroscience; c2022 [citirano 2022 Feb 6]. Dosegljivo na: <https://feinsteinneuroscience.org/imaging-software/download-software>
69. Yakushev I, Drzezga A, Habeck C. Metabolic connectivity: Methods and applications. *Curr Opin Neurol.* 2017; 30 (6): 677–85.
70. Sala A, Perani D. Brain molecular connectivity in neurodegenerative diseases: Recent advances and new perspectives using positron emission tomography. *Front Neurosci.* 2019; 13: 617.
71. Spetsieris PG, Eidelberg D. Spectral guided sparse inverse covariance estimation of metabolic networks in Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2021; 226: 117568.
72. Huang S, Li J, Sun L, et al. Learning brain connectivity of Alzheimer's disease by sparse inverse covariance estimation. *Neuroimage.* 2010; 50 (3): 935–49.
73. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10 (3): 186–98.
74. Vo A, Sako W, Fujita K, et al. Parkinson's disease-related network topographies characterized with resting state functional MRI. *Hum Brain Mapp.* 2017; 38 (2): 617–30.
75. Franzmeier N, Frontzkowski L, Rubinski A, et al. Modeling patient-specific tau spreading patterns in Alzheimer's disease: Towards precision medicine. *Alzheimer's Dement.* 2020; 16 (S5): e040587.
76. Uribe CF, Mathotaarachchi S, Gaudet V, et al. Machine learning in nuclear medicine: Part 1 – Introduction. *J Nucl Med.* 2019; 60 (4): 451–8.
77. Zhu G, Jiang B, Tong L, et al. Applications of deep learning to neuro-imaging techniques. *Front Neurol.* 2019; 10: 869.
78. Duffy IR, Boyle AJ, Vasdev N. Improving PET Imaging acquisition and analysis with machine learning: A narrative review with focus on Alzheimer's disease and oncology. *Mol Imaging.* 2019; 18: 1536012119869070.
79. Liu X, Chen K, Wu T, et al. Use of multimodality imaging and artificial intelligence for diagnosis and prognosis of early stages of Alzheimer's disease. *Transl Res.* 2018; 194 (3): 56–67.
80. Ding Y, Sohn JH, Kawczynski MG, et al. A deep learning model to predict a diagnosis of Alzheimer disease by using 18 F-FDG PET of the brain. *Radiology.* 2019; 290 (2): 456–64.

81. Gamberger D, Lavrač N, Srivatsa S, et al. Identification of clusters of rapid and slow decliners among subjects at risk for Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 6763.
82. Whittington A, Seibyl J, Hesterman J, et al. TauIQ – An algorithm to quantify global and local tau accumulation. 13th Hum Amyloid Imaging Conf. 2019; 52.
83. Mirzaei G, Adeli A, Adeli H. Imaging and machine learning techniques for diagnosis of Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*. 2016; 27 (8): 857–70.
84. Zhang L, Wang M, Liu M, et al. A survey on deep learning for neuroimaging-based brain disorder analysis. *Front Neurosci*. 2020; 14: 779.
85. Martínez-Murcia FJ, Ortiz A, Górriz JM, et al. A 3D convolutional neural network approach for the diagnosis of Parkinson's disease. In: Ferrández Vicente JM, Álvarez-Sánchez JR, de la Paz López F, et al., eds. Cham: Springer International Publishing AG; 2017. p. 324–33.
86. van Veen R, Talavera Martínez L, Vered Kogan R, et al. Machine learning based analysis of FDG-PET image data for the diagnosis of neurodegenerative diseases. In: Petkov N, Strisciuglio N, Travieso-Gonzalez CM, eds. Applications of Intelligent Systems. 2018. p. 280–9.

Prispelo 9. 2. 2022

Meta Gradišar¹, Jasmina Markovič Božič², Alenka Spindler Vesel³

Nove strategije obvladovanja pooperativne slabosti in bruhanja

New Strategies for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pooperativna slabost in bruhanje, antiemetiki, zapleti anestezije, pooperativni zapleti, perioperativno obdobje

Pooperativna slabost z bruhanjem je eden najpogostejših zapletov v pooperativnem obdobju. Vodi lahko v številne druge zaplete, podaljša okrevanje in povzroča nezadovoljstvo bolnikov s posegom, v nekaterih primerih lahko ogrozi tudi bolnikovo življenje. Poznamo več dejavnikov tveganja za njegov nastanek, ki so lahko povezani z anestezijo, operacijo ali bolnikom. Na nekatere izmed njih lahko vplivamo s predoperativno pripravo bolnika, na druge z izbiro ustreznega načina anestezije in s farmakološko profilakso pri določenih skupinah bolnikov. Pomembno je, da znamo prepoznati bolnike z večjim tveganjem za pojav pooperativne slabosti in bruhanja, saj obstaja veliko načinov za zmanjšanje osnovnega tveganja in profilakso. Nove smernice poudarjajo preprečevalni pristop pri vseh bolnikih s predoperativno oceno tveganja, znižanjem osnovnega tveganja, kjer je to mogoče, in večstopenjsko farmakološko profilakso. Prav tako je pomembno zgodnje prepoznavanje pojava pooperativne slabosti in bruhanja ter ustrezno ukrepanje za preprečitev dodatnih zapletov. Z zmanjševanjem incidence in učinkovitim zdravljenjem pooperativne slabosti in bruhanja pomembno vplivamo na okrevanje bolnika po operaciji.

ABSTRACT

KEY WORDS: postoperative nausea and vomiting, antiemetics, anaesthesia-related complications, postoperative complications, perioperative period

Postoperative nausea and vomiting is one of the most common complications in the postoperative period. It can lead to numerous other complications; it prolongs recovery and causes patient dissatisfaction. Sometimes it can even be life threatening. There are many risk factors for its occurrence that are anaesthesia-related, surgery-related or patient-related. Some of them can be lessened with a preoperative assessment and patient preparation, others with the correct choice of an anaesthesia technique and pharmacological

¹ Meta Gradišar, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; meta.gradisar19@gmail.com

² Doc. dr. Jasmina Markovič Božič, dr. med, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Alenka Spindler Vesel, dr. med, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

prophylaxis. It is important to recognize high risk patients to reduce its occurrence. The new guidelines emphasize a preventive approach with all patients that includes preoperative risk assessment, lowering the baseline risk when possible, and multimodal pharmacologic prophylaxis. It is also important to quickly recognize the onset of postoperative nausea and vomiting and take measures to prevent additional complications. Reducing the incidence and effective treatment of postoperative nausea and vomiting greatly affects patient recovery after the surgical procedure.

UVOD

Pooperativna slabost z bruhanjem (POSB) sodi med najpogostejše perioperativne zaplete, saj se pojavi pri tretjini vseh kirurških bolnikov in lahko vodi v številne nadaljnje zaplete (1, 2). Slabost (navzea) je po Slovenskem medicinskem slovarju opredeljena kot občutek siljenja na bruhanje, bruhanje pa kot refleksno vračanje želodčne vsebine skozi usta navzven (3, 4). Skupaj predstavljata obrambni mehanizem, s katerim se človeško telo brani pred zaužitjem in prebavo morebitno strupenih snovi, vendar ju lahko sprožijo tudi številni drugi dražljaji, kot so npr. nekatera emetogena zdravila, ki so v uporabi med splošno anestezijo, poškodba tkiva zaradi same operacije, radioterapija, nekateri kemoterapevtiki in nosečnost (5–7). Ker je POSB lahko vzrok nelagodja in nezadovoljstva bolnikov, podaljšanega okrevanja, višjih stroškov zdravljenja, obolevnosti po operacijah in ponovnega sprejema v bolnišnico, je zelo pomembno, da ga znamo preprečevati in učinkovito zdraviti (1, 2, 6, 8).

EPIDEMIOLOGIJA

POSB spada med pogoste zaplete v pooperativnem obdobju, saj se pojavi pri 30 % kirurških bolnikov in pri kar 80 % bolnikov z vnaprej ocenjenim visokim tveganjem za nastanek POSB (1, 9). Večinoma se pojavi v prvih 24 urah po operaciji, največkrat v prvih nekaj urah po njej (10). Zaradi POSB lahko nastanejo številni zapleti, kot so dehiscenca operativne rane, aspiracija želodčne vsebine, raztrganje požiralnika,

podkožni emfizem in pnevmotoraks ter odstop mrežnice (1, 6, 11). Poleg tega podaljšuje pooperativno okrevanje, povečuje obolevnost po operacijah, je glavni vzrok za nepričakovane hospitalizacije po ambulantnih operacijah in zvišuje stroške zdravljenja (6, 12). Nekateri bolniki prenašajo POSB težje kot pooperativno bolečino – nasploh POSB predstavlja enega najpogostejših vzrokov nezadovoljstva bolnikov po operacijah (6, 12, 13). Zaradi vseh naštetih vzrokov sta preprečevanje in zdravljenje POSB zelo pomembni deli perioperativne obravnave (1).

ETIOPATOGENEZA Patofiziologija slabosti in bruhanja

Dražljaj za bruhanje nastane v osrednjem generatorju vzorcev (angl. *central pattern generator*, CPG), v preteklosti imenovanem center za bruhanje, ki se nahaja v dorzolateralnem delu podaljšane hrbtenjače. CPG predstavlja splet živčnih celic in njihovih sinaps, ki je sposoben tvoriti ritmične motorične vzorce, potrebne za nastanek bruhanja (2). Aktivirajo ga nekatera jedra retikularne formacije, med njimi jedro solitarnega trakta (lat. *nucleus tractus solitarius*, NTS) in respiratorna jedra (2, 14). NTS je s svojimi povezavami udeležen tudi pri nastanku slabosti, ki se običajno pojavi pred bruhanjem in večinoma nastane zaradi istih sprožilnih dejavnikov. Pri njenem nastanku so lahko udeležene tudi nekater druge živčne poti, predvsem ascendentna pot iz možganskega debla prek parabrachial-

nega jedra v hipotalamus, limbični sistem in nekatere dele možganske skorje (7, 8).

Refleks bruhanja se preko NTS sproži po aferentnih živčnih vlaknih, ki izvirajo na štirih različnih mestih, in sicer v prebavilih, vestibularnem sistemu, arei postremi (AP) in nekaterih delih prozencefalona (možganska skorja, talamus in hipotalamus). V zadnjih letih vedno več dokazov kaže, da ima največjo vlogo pri bruhanju, sproženem z zdravili, AP, v kateri se nahaja pomembna struktura, ki vsebuje veliko število kemoreceptorjev, imenovana kemoreceptorsko prožilno območje (angl. *chemoreceptor trigger zone*, CTZ). Nahaja se na dnu četrtega ventrikla, ki nima vzpostavljene krvno-možganske pregrade, zaradi česar so njeni kemoreceptorji zelo občutljivi na emetogene snovi v krvi in možgansko-hrbtnjenjačni tekočini, ki jih oblikata (14, 15). Do AP vodijo aferentne poti iz visceralnih živčnih vlaken po živcu vagusu in descendente aferentne poti iz hipotalamusa. Vestibularna jedra prejemajo aferentni priliv iz receptorjev v notranjem ušesu in jeder malih možganov. Vagalna aferentna vlakna, ki izvirajo iz prebavil, imajo na svoji površini različne receptorje, kot so serotoninski, histaminski, dopaminski, nevrokininski in drugi, na katere se vežejo določeni živčni prenašalci in uravnalci živčnih signalov, npr. serotonin. Ti se izločajo iz enteroendokrinih celic kot odgovor na strupe, zdravila in druge morebitno škodljive snovi v svetlini prebavnega trakta. Bruhanje prek NTS se lahko sproži tudi z aktivacijo descendntnih živčnih poti iz možganske skorje in drugih delov prozencefalona, npr. amigdale. Takšen mehanizem aktivacije CPG naj bi bil odgovoren za pojav bruhanja po epileptičnem napadu (postiktično bruhanje) in psihogeno sproženega bruhanja (2).

Dejavniki tveganja za nastanek pooperativne slabosti in bruhanja

Znanih je mnogo dejavnikov tveganja za nastanek POSB, ki jih delimo na več sku-

pin. Prva skupina so dejavniki tveganja, povezani z bolnikom, druga dejavniki tveganja, povezani z operacijo, in tretja dejavniki tveganja, povezani z anestezijo. Med dejavnike tveganja, povezane z bolnikom, spadajo ženski spol, nižja starost (otroci in odrasli, mlajši od 50 let), nekadilstvo, anamneza POSB in potovalna slabost (1). V skupino dejavnikov tveganja, povezanih z operacijo, sodijo naraščajoča dolžina posega in s tem same anestezije ter nekateri tipi operacij, kot so laparoscopske, bariatrične in ginekološke operacije ter holecistektomija (1). Zadnja skupina dejavnikov tveganja je povezana z anestezijo. Mednje spadajo uporaba splošne anestezije namesto področne, uporaba hlapnih anestetikov (sorazmerno z odmerkom), dušikovega oksidula (sorazmerno z odmerkom pri trajanju, daljšem od ene ure) ter perioperativna uporaba opioidnih analgetikov (10, 16, 17).

VEČSTOPENJSKI PRISTOP K OBVLADOVANJU POOPERATIVNE SLABOSTI IN BRUHANJA **Ocena tveganja in znižanje osnovnega tveganja**

Po najnovejših smernicah iz leta 2020 je prvi pristop pri obvladovanju POSB predoperativna ocena tveganja pri posamezniku s pomočjo točkovnikov (1). Najpogosteje se uporablja Poenostavljen Apflov točkovnik tveganja iz leta 1999, ki na podlagi prisotnosti ali odsotnosti štirih dejavnikov tveganja poda oceno tveganja za POSB v odstotkih (9). Ti dejavniki tveganja so ženski spol, nekadilstvo, anamneza POSB in/ali potovalne slabosti ter pooperativna uporaba opioidov. Točkovnik za vsak prisoten dejavnik tveganja dodeli eno točko, skupnemu seštevkju točk od nič do štiri pa priredi ustrezno oceno tveganja, podano v tabeli 1. Seštevek 0–1 pomeni majhno tveganje, 2 srednje tveganje in 3–4 visoko tveganje za pojav POSB.

Tabela 1. Ocena tveganja za pojav pooperativne slabosti in bruhanja (POSB) glede na skupni seštevek točk po Poenostavljenem Apflovem točkovniku (9).

| Skupni seštevek točk | Tveganje (%) |
|----------------------|--------------|
| 0 | 10 |
| 1 | 20 |
| 2 | 40 |
| 3 | 60 |
| 4 | 80 |

Znižanje osnovnega tveganja za POSB lahko dosežemo na več načinov (1). Tveganje močno zmanjšamo z uporabo področne namesto splošne anestezije (18). Pri uporabi splošne anestezije se priporoča uporaba popolne intravenske anestezije (19). Tveganje zmanjšamo tudi, če zmanjšamo perioperativno uporabo opioidov, bolniku dovajamo dovolj tekočine in za dekurarizacijo ne uporabljamo neostigmina (1, 20, 21).

Farmakološki ukrepi

Po smernicah je pri bolnikih z enim ali več dejavniki tveganja naslednji ukrep preprečevanje bruhanja z zdravili, tj. antiemetiki. Poznamo več skupin antiemetikov, njihova skupna lastnost pa je, da pogosto povzročijo medsebojno vplivanje z drugimi zdravili, zato je pri njihovi uporabi nujna previdnost (1). V nadaljevanju so navedene skupine antiemetikov z njihovimi predstavniki in osnovnimi značilnostmi.

Antagonisti 5-hidroksitriptaminskih receptorjev tipa 3

Zdravila iz te skupine se pri nas uporabljajo najpogosteje (11). Mednje spadajo ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron, ramosetron in palonosetron. Najpogosteje se za preprečevanje POSB uporablja ondansetron v odmerku 4 mg iv. 30 minut pred koncem operacije. Pomembnejši neželeni učinki te skupine antiemetikov so alergijske reakcije in spremembe v EKG (podaljševanje dobe QT in pojav vrste polimorfne

ventrikularne tahikardije, v francoščini imenovane *torsades de pointes*). Pri njihovi uporabi je potrebna previdnost tudi zaradi morebitnega medsebojnega vplivanja s številnimi drugimi zdravili (1, 11, 22, 23).

Deksametazon

Spada med glukokortikoide in ga uporabljamo ob začetku operacije v odmerku 0,15 mg/kg, kar v običajno pomeni 4–8 mg iv. Ima podobno učinkovitost kot antagonist 5-hidroksitriptaminskih receptorjev tipa 3, poleg tega pa so v nekaterih raziskavah opisovali, da njegova uporaba zmanjša potrebo po analgetikih. Uporabljamo ga zelo pogosto, po novih smernicah naj bi ga združevali s standardnim odmerkom ondansetrona. Poleg antiemetičnega učinka številne raziskave kažejo tudi na druge ugodne učinke deksametazona, saj izboljšuje vrednosti dihalnih parametrov med posegom, zmanjša utrujenost in pospeši okrevanje po operaciji ter skrajša dolžino hospitalizacije (1). Hujši neželeni sistemski učinki ob enkratni intravenozni uporabi v zgoraj opisanih odmerkih niso pogosti. Nedavna metaanaliza je pokazala, da deksametazon ne povečuje tveganja za nastanek pooperativnih okužb, v drugi večji raziskavi so ugotovili, da poleg tega njegova uporaba ne predstavlja tveganja za pojav dehiscence anastomoze, okužbe kirurške rane in krvavitve iz slednje ter klinično pomembne hiperglikemije (1).

Antagonisti nevrokininskih receptorjev

Za profilakso POSB sta registrirana aprepitant in fosaprepitant. Imata dolg razpolovni čas in sta primerna za preprečevanje pozne POSB. Fosaprepitant je predzdravilo aprepitanta, oba pa sta bolj učinkovita za preprečevanje pooperativnega bruhanja kot ondansetron. Sta tudi učinkovitejša od nekaterih zmesi antiemetikov, zato se njuna uporaba priporoča pri operacijah, pri katerih je nujno preprečiti POSB – take so npr. operacije v posteriorni možganski kotanji (1, 23).

Antagonisti dopaminskih receptorjev

Proti POSB se pri nas uporabljata droperidol in metoklopramid. Droperidol se uporablja v odmerku 0,625–1,250 mg iv. ob koncu operacije. Je učinkovitejši od ondansetrona, a lahko povzroči podaljšanje dobe QT in v višjih odmerkih (> 25 mg) nenadno srčno smrt. Metoklopramid dajemo v odmerku 10 mg iv. pred koncem operacije, vendar v tem odmerku ni zelo učinkovit. V višjih odmerkih dobro preprečuje POSB, a se hkrati z višanjem odmerkov povečuje verjetnost pojava neželenih učinkov, kot so ekstrapiramidni simptomi (1, 23).

Antihistaminiki

V to skupino spadajo tietilperazin, difenhidramin in prometazin. Pri nas se uporablja tietilperazin v odmerku 6,5 mg peroralno ali parenteralno pred koncem operacije. Podaljša lahko dobo QT, ob intravenski uporabi pa je potrebna previdnost, saj lahko povzroči hipotenzijo (11).

Druga zdravila z antiemetičnim delovanjem

Transdermalni obliži s skopolaminom, gabapentin, pregabalin, midazolam in efedrin se redkeje uporabljajo v preprečevanju POSB (1, 11).

V najnovejših smernicah za obvladovanje POSB American Society of Enhanced Recovery ter Society for Ambulatory Anesthesia iz leta 2020 po novem priporočata večstopenjski pristop z dvema antiemetikom iz različnih skupin. Pogosto se uporablja deksametazon skupaj z enim od antagonistov serotoninskih receptorjev, najpogostejši je skupek ondansetrona in deksametazona (1). Uporabo dveh antiemetikov hkrati se priporoča iz več razlogov. S točkovniki sicer pridobimo oceno tveganja za pojav POSB, vendar ti v svoji oceni ne upoštevajo vrste operacije, ki lahko vpliva na pojav POSB, poleg tega imajo antiemetiki pri različnih bolnikih različno izražen učinek. Raziskuje se že uporaba trotirne antiemetične terapije pri bolnikih z velikim

tveganjem za POSB (1, 20). Če se pri bolniku pojavi POSB, se ne glede na prejeto antiemetično profilakso priporoča uporaba antiemetika iz druge skupine, kot je bila uporabljena za profilakso, razen če je od zadnjega odmerka antiemetika minilo več kot šest ur. V tem primeru se priporoča uporaba zdravila iz skupine antagonistov serotoninskih receptorjev ali butirofenonov (1).

Nefarmakološki ukrepi

Poleg standardne farmakološke profilakse in terapije POSB poznamo tudi nefarmakološke ukrepe. Za nekatere izmed njih zaenkrat še ni zbranih dovolj trdnih dokazov o njihovi učinkovitosti, da bi lahko upravičili njihovo vsakdanjo rabo, a kljub temu obstaja vedno več dokazov, da bi bili nefarmakološki ukrepi lahko učinkoviti v profilaksi in terapiji POSB samostojno in še posebej skupaj z antiemetiki (1).

Tekočinsko zdravljenje

Zadostno dovajanje tekočine je učinkovita metoda preprečevanja POSB tako v prvih urah po operaciji kot kasneje. Dosežemo jo lahko s skrajšanjem trajanja teščosti pred operacijo in/ali z zadostnim nadomeščanjem tekočin med samo operacijo (1, 21).

Akupunktura

Tradicionalna kitajska medicina je celosten medicinski sistem, od katerega se je akupunktura kot medicinska panoga najbolj uveljavila v sodobni medicini. Akupunktura je proces zdravljenja, ki vključuje vbadanje tankih igel v akupunkturne točke. Slednje so mesta na površini telesa, ki imajo ob draženju zdravilen učinek. Ta mesta so stalna, večinoma se nahajajo na akupunkturnih kanalih, nekaj pa jih je tudi izven kanalov. Vsaka akupunkturna točka ima svojo natančno opredeljeno anatomsko lego, ki jo moramo natančno določiti, če hočemo doseči zdravilne učinke. Lego določimo glede na anatomске značilnosti, s sorazmernim merjenjem ali s prstnim merjenjem. Delovanje

akupunkturnih točk predstavlja značilne fiziološke učinke, ki nastanejo kot posledica draženja posamezne točke na kanalu. To vodi do večvrstnih učinkov, ki so področni, distalni, organski in posebni. Veliko točk ima svoje posebno pozitivno uravnavno delovanje, ki ga ne moremo neposredno razložiti z ostalimi učinki, izkušnje pa so pokazale, da uspešno odpravljajo najrazličnejše simptome in znake. Ena od takšnih točk je točka Neiguan oz. osrčnik 6 (angl. *pericardium 6*, PC6), ki poleg uravnavanja ritma srca vpliva tudi na zmanjšanje občutka slabosti. Leži na kanalu osrčnika, in sicer dve širini palca od upogiba zapestja med kitama mišice *palmaris longus* in mišice fleksor karpi *radialis* (24, 25). Nedavna metaanaliza je pokazala, da se ob draženju PC6 statistično značilno zmanjša tveganje za pojav POSB in uporaba antiemetikov, prav tako je tveganje za POSB enako, kot če uporabimo običajne antiemetike (26). Prednost metode je, da njena učinkovitost ni odvisna od časa vnosa, saj jo lahko uporabimo tako pred kot po uvodu v anestezijo (26, 27). Rezultati metaanalize iz leta 2013 so pokazali, da je istočasno akupunktorno spodbujanje več točk bolj učinkovito kot samo draženje PC6 (27).

Medicinska hipnoza

Medicinska hipnoza je opredeljena kot stanje zavesti z osredotočeno pozornostjo, zmanjšanim zavedanjem okolja in povečano sugestibilnostjo (28). Več raziskav je pokazalo, da uporaba te metode v perioperativnem obdobju zmanjša stres za bolnika, bolečino in porabo zdravil, skrajša čas okrevanja in dolžino operacije, izboljša celjenje kirurške rane in pospeši povrnitev delovanja črevesja (29, 30). Glede vpliva medicinske hipnoze in drugih oblik sugestije na pojav POSB si izsledki raziskav zaenkrat nasprotujejo (30, 31).

Aromaterapija

Eden od nefarmakoloških ukrepov, s katerimi so v preteklosti poskušali preprečiti ali

vsaj ublažiti POSB, je tudi aromaterapija, vendar je bila njena učinkovitost enaka placebo. Rezultati zadnje metaanalize učinkovitosti aromaterapije iz leta 2018 po besedah avtorjev temeljijo na raziskavah z rezultati slabe kakovosti, zato je pri njihovi razlagi potrebna previdnost (32).

Drugi ukrepi

Nizki odmerki naloksona intravensko učinkovito preprečijo POSB in potrebo po uporabi rešilnih antiemetikov. Učinkovitost ingverja in višje koncentracije kisika med operacijo z raziskavami še ni zadostno potrjena (1).

ZAKLJUČEK

POSB je eden najpogostejših perioperativnih zapletov, ki ga je mogoče z ustreznimi ukrepi predvideti in v veliko primerih tudi učinkovito preprečiti. Močno lahko poslabša kakovost pooperativne oskrbe bolnika, zato ga je pomembno čim bolj preprečevati in zdraviti. Z leti je vedno več raziskav na tem področju privedlo do bolj poglobljenega razumevanja mehanizmov nastanka POSB, odkritja mnogih dejavnikov tveganja za njegov nastanek in možnosti preprečevanja ter zdravljenja. Zadnje smernice za zdravljenje za razliko od prejšnjih še bolj poudarjajo ukrepe za preprečevanje POSB, torej določitev tveganja in predoperativno zmanjševanje osnovnega tveganja, in na novo priporočajo uporabo večstopenjske farmakološke profilakse pri bolnikih s tveganjem za pojav POSB. Ob tem težave pri uvedbi novih smernic predstavlja slabo upoštevanje novih profilaktičnih strategij, predvsem uporabe dvotirne antiemetične profilakse, pa tudi pomanjkanje raziskav primerjave učinkovitosti različnih zmesi antiemetikov. Novejše in obetavno, a zaenkrat še slabo raziskano, je tudi področje nefarmakološkega zdravljenja POSB, kjer bodo v prihodnosti potrebne dodatne raziskave za dokaz njegove učinkovitosti in morebitno uvedbo v vsakdanjo klinično prakso.

LITERATURA

1. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2020; 131 (2): 411–48.
2. Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, et al. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014; 722: 55–66.
3. Slabóšt [internet]. Termania: Slovenski medicinski slovar [citirano 2022 Mar 4]. Dosegljivo na: <https://www.termania.net/iskanje?Id=95&query=slabost&SearchIn=All>
4. Bruhanje [internet]. Termania: Slovenski medicinski slovar [citirano 2022 Mar 4]. Dosegljivo na: <https://www.termania.net/iskanje?Id=95&query=bruhanje&SearchIn=All>
5. Koivuranta M, Läärä E, Snäre L, et al. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1997; 52 (5): 443–9.
6. Apfel CC, Philip BK, Cakmakkaya OS, et al. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? *Anesthesiology*. 2012; 117 (3): 475–86.
7. Yates BJ, Catanzaro MF, Miller DJ, et al. Integration of vestibular and emetic gastrointestinal signals that produce nausea and vomiting: Potential contributions to motion sickness. *Exp Brain Res*. 2014; 232 (8): 2455–69.
8. Zhong W, Shahbaz O, Teskey G, et al. Mechanisms of nausea and vomiting: Current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (11): 5797.
9. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 1999; 91 (3): 693–700.
10. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: A randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth*. 2002; 88 (5): 659–68.
11. Novak-Jankovič V, Stecher A, Majerič-Kogler V, et al. Standardni operativni postopki kliničnega oddelka za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana. Ljubljana: Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center; 2019.
12. Weibel S, Rücker G, Eberhart LH, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 10 (10): CD012859.
13. Macario A, Weinger M, Truong P, et al. Which clinical anesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel of expert anesthesiologists. *Anesth Analg*. 1999; 88 (5): 1085–91.
14. Veiga-Gil L, Pueyo J, López-Olaondo L. Postoperative nausea and vomiting: Physiopathology, risk factors, prophylaxis and treatment. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2017; 64 (4): 223–32.
15. Shaikh SI, Nagarekha D, Hegade G, et al. Postoperative nausea and vomiting: A simple yet complex problem. *Anesth Essays Res*. 2016; 10 (3): 388–96.
16. Myles PS, Leslie K, Chan MTV, et al. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: A randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2007; 107 (2): 221–31.
17. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, et al. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. *Anesth Analg*. 2005; 101 (5): 1343–8.
18. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology*. 1999; 91 (1): 109–18.
19. Schraag S, Pradelli L, Alsaleh AJO, et al. Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: A systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2018; 18 (1): 162.
20. Jin Z, Gan TJ, Bergese SD. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting (PONV): A review of current recommendations and emerging therapies. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16: 1305–17.
21. Jewer JK, Wong MJ, Bird SJ, et al. Supplemental perioperative intravenous crystalloids for postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3 (3): CD012212.
22. Tricco AC, Soobiah C, Blondal E, et al. Comparative efficacy of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2015; 13: 136.
23. Ritter J, Flower R, Henderson G, et al. *Rang & Dale's Pharmacology*. 9th ed: Elsevier; 2019.
24. Rožman P, Osojnik, J. Tradicionalna kitajska medicina in akupunktura. Ljubljana: Slovensko društvo za orientarno medicino; 1993.
25. Lu Z, Dong H, Wang Q, et al. Perioperative acupuncture modulation: More than anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2015; 115 (2): 183–93.

26. Arnberger M, Stadelmann K, Alischer P, et al. Monitoring of meeting abstracts at the P6 acupuncture point reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2007; 107 (6): 903–8.
27. Cheong KB, Zhang JP, Huang Y, et al. The effectiveness of acupuncture in prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting – A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e82474.
28. Elkins GR, Barabasz AF, Council JR, et al. Advancing research and practice: The revised apa division 30 definition of hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn*. 2015; 63 (1): 1–9.
29. Markovič-Božič J, Spindler-Vesel A. Perioperative use of medical hypnosis. *Zdrav Vest*. 2021; 90 (3–4): 202–7.
30. Schnur JB, Kafer I, Marcus C, et al. Hypnosis to manage distress related to medical procedures: A meta-analysis. *Contemp Hypnosis*. 2008; 25 (3–4): 114–28.
31. Kekecs Z, Nagy T, Varga K. The effectiveness of suggestive techniques in reducing postoperative side effects: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2014; 119 (6): 1407–19.
32. Hines S, Steels E, Chang A, et al. Aromatherapy for treatment of postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 18 (3): CD007598.

Prispelo 7. 3. 2022

Nika Žagar¹, Ksenija Geršak²

Vpliv jemanja petih najpogosteje uporabljenih psihoaktivnih snovi v Sloveniji na nosečnost in dojenje

The Impact of the Five Most Frequently Used Psychoactive Substances in Slovenia on Pregnancy and Lactation

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nosečnost, dojenje, psihoaktivne snovi, razvojne nepravilnosti ploda, teratologija, teratogeni

Uživanje psihoaktivnih snovi (PAS) v času nosečnosti in dojenja predstavlja veliko klinično in javnozdravstveno težavo, ki negativno vpliva na nosečnico, plod, porodnico, novorojenčka in otroka med odraščanjem. Delovanje in učinki PAS se razlikujejo med posameznimi snovmi glede na učinkovine, ki jih vsebujejo, in so lahko tudi teratogeni. Občutljivost na teratogeno delovanje je odvisna od številnih dejavnikov, med njimi tudi od razvojne stopnje zarodka oz. ploda. Nosečnice, porodnice in ženske v obdobju dojenja se najpogosteje srečujejo s tobakom in njegovima učinkovinama nikotinom in ogljikovim monoksidom, sledijo jim alkohol, kofein, tetrahidrokanabinol in kokain. Pogosta je tudi sočasna uporaba več različnih PAS. Zapleti uživanja PAS se lahko izrazijo že med samo nosečnostjo, pri plodu, pri dojenčku ali v obdobju odraščanja. Posamezne PAS povečajo tveganje za spontani splav, prezgodnji porod, zastoj rasti ploda, prirojene razvojne nepravilnosti, duševno manjrazvitost, vedenjske in kognitivne motnje, večjo smrtnost ter pogostejše bolnišnične obravnave. Vplivajo tudi na psihomotorični in psihosocialni razvoj otroka. Pri hudi materini zlorabi alkohola med nosečnostjo se pri otroku pogosto opisuje fetalni alkoholni sindrom – trajna motnja, za katero so značilni zastoj rasti ploda in morfološke nepravilnosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: pregnancy, lactation, psychoactive substances, developmental abnormalities, teratology, teratogens

The consumption of psychoactive substances (PAS) during pregnancy and lactation represents a significant clinical and public health problem with negative impacts on the pregnant woman, the foetus, the post-partum woman, the newborn, and the developing child. The action and effects of PAS differ among various substances with regard to their active substances and may be teratogenic. Sensitivity to the teratogenic effect depends

¹ Nika Žagar, dr. med., Splošna bolnišnica Trbovlje, Rudarska cesta 9, 1420 Trbovlje; nika.zagar1@gmail.com

² Prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med., Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

on numerous factors, including the embryo's or the foetus' developmental stage. Pregnant women, post-partum women, and women who breastfeed are most frequently exposed to tobacco and its active ingredients, nicotine and carbon monoxide, followed by alcohol, caffeine, tetrahydrocannabinol, and cocaine. Concomitant use of several PAS is also frequent. Complications caused by PAS consumption may arise during gestation, in the foetus, in the baby, or during the child's later development. Individual PAS increase the risk of miscarriage, premature delivery, foetal growth restriction, congenital developmental abnormalities, mental retardation, behavioural and cognitive disorders, higher mortality, and more frequent hospital treatment. They also impact the child's psychomotor and psychosocial development. Severe alcohol abuse by a pregnant woman frequently leads to foetal alcohol syndrome in the child – a permanent disorder characterized by foetal growth restriction and morphological abnormalities.

UVOD

Uživanje psihoaktivnih snovi (PAS) v času nosečnosti in v poporodnem obdobju predstavlja veliko klinično in javnozdravstveno težavo. Povezan je s številnimi negativnimi posledicami za nosečnico, plod, porodnico, novorojenčka in tudi otroka med odraščanjem (1–3).

Pri nosečnicah je uporaba nedovoljenih drog manjša kot pri ostalih ženskah (3). Glede na podatke mednarodne raziskave iz leta 2020 v Evropi uživa nedovoljene PAS 4,87 % vseh nosečnic. Ta delež je v Severni Ameriki 2,70 %, v Južni Ameriki 2,30 %, v Aziji 5,94 % in v Avstraliji 1,19 % (4).

Ženske v reproduktivnem obdobju, ki se poslužujejo uporabe PAS, velikokrat poleg same odvisnosti trpijo še zaradi številnih zdravstvenih, psihičnih in socialnih težav. Kljub temu da je prevalenca uporabe PAS večja pri moških, se zadnja leta razlika med spoloma vztrajno manjša, ker so za samo napredovanje odvisnosti ženske bolj dovzetne kot moški (3).

PAS se delijo na zakonite oz. dovoljene (npr. tobak, kofein, alkohol) in nezakonite oz. nedovoljene (npr. marihuana, kokain, tetrahidrokanabinol (angl. *tetrahydrocannabinol*, THC)). Najpogosteje uporabljeni PAS pri nosečnicah sta tobak in alkohol, med nedovoljenimi drogami pa marihuana in kokain. Marihuana se pojavlja v obeh

skupinah zaradi različnih zakonskih ureditev v posameznih državah. Žal tudi uporaba več različnih PAS ni redka (1, 3).

Učinki in posledice uživanja PAS so odvisni od več dejavnikov; od vrste in odmerka, poti vnosa, stopnje izpostavljenosti, pogostosti in trajanja izpostavljenosti (2). PAS imajo negativen vpliv na razvoj ploda in tudi dojenega otroka, delovanje in učinek pa se razlikuje med posameznimi snovmi glede na učinkovine, ki jih vsebujejo (3).

Namen članka je predstaviti negativne vplive najpogosteje uporabljenih PAS v času nosečnosti in dojenja ter morebitne zaplete, ki se lahko pojavijo pri nosečnici, plodu ali dojenčku. Omejili se bomo na osnovni opis teratologije in opredelili vplive etanola, nikotina skupaj z ogljikovim monoksidom, THC, kokaina in kofeina na nosečnost in dojenje.

TERATOLOGIJA

Teratologija je področje medicine, ki proučuje prirojene razvojne nepravilnosti (PRN), njihove vzroke in morebitne možnosti zdravljenja le-teh (5, 6). PRN so opredeljene kot strukturne nepravilnosti ali nepravilnosti v delovanju, ki se pojavijo med nosečnostjo, odkrijemo pa jih lahko že pred rojstvom, ob rojstvu, v otroštvu ali šele kasneje v odraslosti (7).

PRN ima ob rojstvu 2–5 % otrok (8). Glede na oceno Svetovne zdravstvene organizacije (angl. *World Health Organization*, WHO) so bile PRN v letu 2015 četrta najpogostejši vzrok smrti v neonatalnem obdobju (za prezgodnjim porodom, perinatalno asfiksijo, porodnimi poškodbami/sepso) (7).

Teratogeni dejavniki

PRN so v 2–3 % povezane s teratogeni (8). Med teratogene uvrščamo genetske in zunanje dejavnike, lahko pa so PRN posledica skupnega delovanja vzročnih dejavnikov iz obeh skupin.

Med najpogostejše zunanje dejavnike uvrščamo hipoksijo, kemične in fizikalne dejavnike ter okužbe. Pomanjkanje preskrbe s kisikom v tkivih je predvsem posledica ishemijske (pomanjkanje krvi v tkivu ali delu organa zaradi stisnjenja ali zapore arterije), pogosto je vzrok tudi hipoksemija (znižana koncentracija kisika v plodovi arterijski krvi). Kemični in fizikalni dejavniki vplivajo na zgradbo in podvojevanje DNA-molekule. Nepravilnosti v zapisu pa lahko vodijo v izgubo delovanja posameznih genov, izrazijo se novi načini delovanja, moteno je nastajanje genskih proizvodov, spremenijo se njihovi medsebojni vplivi in mehanizmi uravnavanja ter tudi odzivnost na zunanje dejavnike (7).

Kemični dejavniki se vpletajo v vse stopnje biosinteznih poti, sprožajo povečano nastajanje prostih kisikovih radikalov, spreminjajo celično delitev, migracijo celic, ionski prenos in pH.

Med fizikalnimi dejavniki izstopajo ionizirajoča sevanja, ki delujejo mutageno že na zarodne spolne celice pred oploditvijo ali kasneje teratogeno na plod. Sevanja sprožijo nastanek kromosomskih nepravilnosti, predvsem pa se poveča delež točkovnih mutacij.

Pogosti zunanji teratogeni dejavniki so tudi povzročitelji okužb. Za nastanek razvojnih nepravilnosti so odgovorni virus

rdečk (lat. *rubella virus*), virus citomegalije (lat. *cytomegalovirus*, CMV), virus varicella zoster (lat. *varicella-zoster virus*, VZV), *Toxoplasma gondii* in *Treponema pallidum*.

Teratogeni učinek

O teratogenem učinku govorimo, kadar je posledica škodljivega delovanja okolja na zarodek (embriotoksično delovanje) ali na plod (fetotoksično delovanje) prirojena nepravilnost (8).

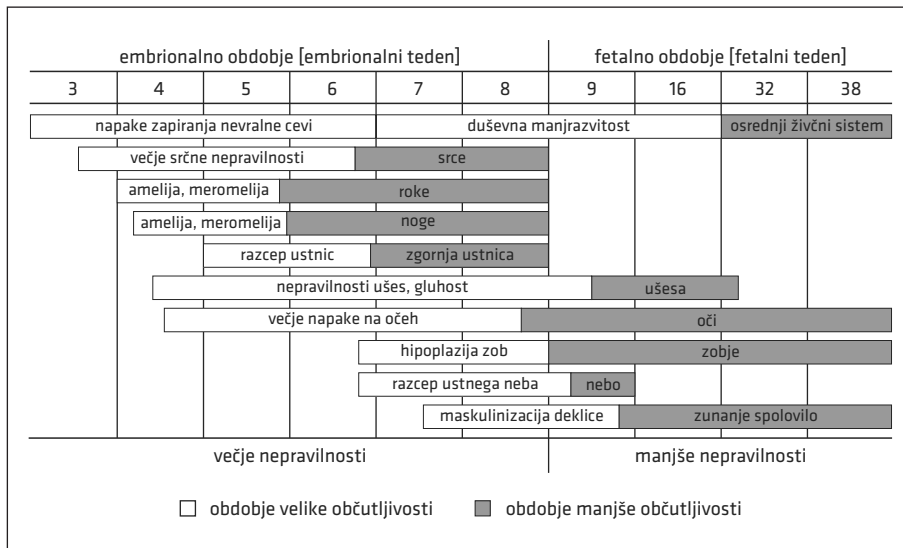
Zarodek oz. plod je v posameznem obdobju različno občutljiv na teratogene dejavnike (6). Glede na čas nastanka razvojnih nepravilnosti ločimo tri obdobja (8):

- obdobje oploditve z ugnezditvijo zarodka v maternično sluznico (prva dva embrionalna tedna (ET)),
- embrionalno obdobje (od tretjega do osmega ET) in
- fetalno obdobje (od devetega ET do poroda).

Učinek na plod je odvisen od starosti ploda, saj se med razvojem občutljivost celic in tkiv na teratogene spreminja (8, 9).

Če je nastanek PRN neposredno povezan z obdobjem oploditve in ugnezditve zarodka, so prizadete vse celice zarodka. Te poškodbe so za zarodek največkrat smrtno in zelo redko povzročijo PRN (6–8). Citotoksični učinek močnih teratogenov uniči zarodek kot celoto. Če pa je poškodovanih le nekaj celic, zdrave totipotentne celice lahko nadomestijo propadle. Preživeli zarodek oz. plod PRN ne kaže. Uničenje zarodka kot celote ali popolno obnovev imenujemo reakcija vse ali nič (7, 8).

Embrionalno obdobje je obdobje največje občutljivosti zarodka na teratogene dejavnike, zato so PRN, nastale v tem obdobju, ko poteka organogeneza, pomembnejše, velike (lat. *major*) ter pogosto tudi številne (6–8). Po koncu kritičnega obdobja začne občutljivost postopoma padati. Vsak organ ima različno kritično obdobje občutljivosti na teratogene dejavnike (slika 1) (6, 7).



Slika 1. Obdobja razvoja in občutljivosti tkiv na teratogene dejavnike (8). Prvotno objavljeno: Geršak K, Geršak BM. Prirojene razvojne nepravilnosti. Farm Vestn. 2008; 59 (4): 212–6.

V fetalnem obdobju, ko je organogeneza že zaključena, je verjetnost pomembnejših PRN bistveno manjša (6–8). Plod predvsem raste, delovanje posameznih organskih sistemov pa dozoreva. Nepravilnosti, nastale v tem obdobju, so manjše (lat. *minor*) ali pa omejene samo na delovanje posameznega organa, organskega sistema ali dela telesa (npr. nepravilnosti v razvoju delovanja možganov, kasnejša duševna manjrazvitost) (slika 1) (6–8).

TERATOGENI DEJAVNIKI IN NJIHOV VPLIV NA NOSEČNOST

Etanol

Opredelitev teratogena

Etanol ali etilni alkohol je psihoaktivna droga, njegovi učinki so najmočnejši v osrednjem živčnem sistemu, kjer deluje zaviralno (10, 11). Opredeljen je kot teratogeni dejavnik, ki poveča tveganje za spontani splav, fetalni alkoholni sindrom (FAS) (mednarodna klasifikacija bolezni (MKB) Q86.0) ali se izrazi kot klinična slika novorojenčka, prizadetega zaradi materinega uživanja alkohola (MKB P04.3). Etanol ima dolgo-

trajne negativne učinke tudi na kasnejši psihomotorični in psihosocialni razvoj otroka (1, 10).

Epidemiologija

Alkoholna pijača je opredeljena kot vsaka pijača, ki vsebuje več kot 1,2 prostorninska deleža alkohola (12). Poraba alkohola v Sloveniji trenutno dosega več kot 141 porabe čistega alkohola na prebivalca v enem letu (ena enota oz. merica alkoholne pijače, ki je enaka 2,5 dcl piva, 1 dcl vina ali 0,3 dcl žgane pijače, vsebuje približno 10 g čistega alkohola), kar uvršča Slovenijo v sam evropski vrh (11).

Glede na podatke Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS) o dejavnih življenjskega sloga porodnic je bilo v letu 2016 odvisnih od alkohola 0,2% vseh porodnic, v letu 2017 0,1% porodnic in v letu 2018 0,2% vseh porodnic v Sloveniji (13).

Leta 2013 je bila na Gorenjskem v okviru projekta Alkohol in nosečnost izvedena anketa, ki je pokazala, da je več kot tretjina žensk med nosečnostjo uživala alkoholne

pijače (večina le nekajkrat in največ eno standardno enoto, več kot 3 % nosečnic je popivalo). Avtorji so ugotovili, da se alkoholu med nosečnostjo ne odpove 35 % bodočih mater (14).

Incidenca FAS je ocenjena med 1/300 in 1/2.000 živorojenih otrok. Na Švedskem je njegova incidenca 1,6 ‰ in v Franciji 1–3 ‰ (9). S podobno incidenco se soočajo tudi v ZDA (0,2–1 ‰). Resnična incidenca je verjetno večja, saj se FAS večkrat prepozna šele z nekajletno zamudo (10). V Sloveniji se je, po podatkih NPIS, v obdobju od leta 2013 do 2020 rodilo 9 otrok od skupno 160.233, pri katerih je bila takoj ob rojstvu prepoznana diagnoza MKB Q86.0 – FAS ali MKB P04.3 – novorojenček, prizadet zaradi materinega uživanja alkohola (13).

Škodljivi odmerki in opis delovanja etanola na plod in otroka

Ker je alkohol teratogeni snov, ne obstaja varna meja uživanja med nosečnostjo (15). Učinki so premo sorazmerno povezani s količino zaužitega alkohola. Uživanje je pogostejše v prvih dveh mesecih po spočetju, ko ženske še ne vedo, da so zanosile (2, 10). Zato je smiselna popolna vzdržnost od alkohola od načrtovanja nosečnosti do poroda (9, 10).

Ocenjevanje vpliva alkohola na plodov razvoj je zapleteno zaradi številnih dejavnikov (razpolovna doba alkohola, obdobje razvoja, vzorec pitja, vpliv drugih PAS, genetski dejavniki) (2). Prehaja od matere k plodu preko posteljice z enostavno difuzijo zaradi koncentracijskega gradienta. Mehanizem teratogenega učinka ni dokončno opredeljen. Teratogenost je najverjetneje povezana z etanolovim presnovkom acetaldehidom. Etanol oz. njegovi presnovki na celični ravni motijo izgradnjo beljakovin, delitev celic in celično rast, ki se kaže predvsem pri rasti ploda kot celote oz. pri razvoju posameznih organov. Ostali teratogeni vplivi vključujejo tudi neustrezno materino prehrano, premajhen

vnos beljakovin in pomanjkanje vitaminov in esencialnih mikroelementov (10).

FAS je trajna motnja, za katero je značilen zastoj rasti ploda in morfološke nepravilnosti. Kasneje se pojavijo težave pri govoru, motnje v razvoju kognitivnega sistema, v procesih mišljenja, dojetanja samega sebe in v razumevanju okolja, ki otroka obdaja. FAS se razvije predvsem pri otroku, čigar mati je zaužila več kot 100 ml alkohola na dan skozi celotno nosečnost. Otroci mater, ki so med nosečnostjo zaužile 30–60 ml alkohola na dan, kažejo blažjo duševno manjrazvitost, zaostanek v rasti, prav tako pa vedenjske in kognitivne motnje (1, 9, 10, 15).

Pri majhnem in zmernem uživanju alkohola so si rezultati raziskav nasprotujoči ali neprepričljivi, predvsem glede majhnega tveganja za slab izid nosečnosti in neustrezen psihomotorični razvoj otroka (1).

Pri polno razvitem FAS opazimo trojico znakov in simptomov (10):

- skupek kraniofacialnih nepravilnosti,
- okvare in motnje v delovanju osrednjega živčnega sistema in
- zaostalost v rasti, ki se kaže v nižji telesni višini otroka in zmanjšanem obsegu glave.

V tabeli 1 so prikazani nekateri značilni simptomi in znaki FAS (10).

Dojenje

Ženskam, ki po porodu uživajo alkohol, se dojenje odsvetuje (10, 11). Dokazano je, da alkohol prosto prehaja v materino mleko, kjer v 30 do 60 minutah doseže skoraj enako koncentracijo, kot je v materini krvi (10, 16). Po zaužitju ima materino mleko vonj in okus po alkoholu, zaradi česar lahko dojenčki zaužijejo manj materinega mleka ali sesanje celo odklanjajo (10, 16, 17).

Toksični presnovek acetaldehid ne prehaja v materino mleko (10). Analize so pokazale, da so imeli otroci v starosti od šest do sedem let zmanjšano sposobnost

abstraktnega mišljenja, če je bil alkohol prisoten v materinem mleku. Zmanjšane kognitivne sposobnosti so bile neposredno povezane s količino popitega alkohola na dan (10, 16–18).

Prav tako so pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo in dojenjem uživale alkohol, ugotovili zmanjšanje živčnih celic hipokampusu in malih možganov ter povečanje apoptoze in nekroze celic možganske skorje. Podobno izgubo živčnih celic in zmanjšano mielinizacijo malih možganov so ugotovili tudi, če so bili otroci izpostavljeni alkoholu samo med dojenjem (18).

Zaradi nevarnosti, da bo alkohol, ki ga zaužije doječa mati, škodljivo vplival na otroka, bi bil najvarnejši način dojenja vsaj tri ure po zaužitju alkoholne pijače. Predviden čas, v katerem materino mleko ne bi več vsebovalo alkohola, je 175 minut po zaužitju alkoholne pijače (10, 17). Tudi smernice Akademije za dojenje (Academy of Breastfeeding Medicine) priporočajo dvourni zamik dojenja po zaužitju alkoholni pijači z opombo, da kljub spremenjenemu režimu dojenja še vedno obstajajo možni dolgoročni učinki na razvoj otrok.

Tabela 1. Značilni simptomi in znaki fetalnega alkoholnega sindroma (FAS) (kronološka razporeditev) (10). ADHD – motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. *attention deficit hyperactivity disorder*).

| | |
|-------------------------|--|
| Srce | <ul style="list-style-type: none"> • Srčni šumi, • prekatna in preddvorna okvara pretina, • nepravilnosti velikih žil in • Fallotova tetralogija. |
| Skeletni sistem | <ul style="list-style-type: none"> • Omejitev gibanja v sklepih, • skolioza, • udrt prsni koš (lat. <i>pectus excavatum</i>), • kurje prsi (lat. <i>pectus carinatum</i>) in • radioulnarna sinostoza. |
| Mišični sistem | <ul style="list-style-type: none"> • Diafragemska, umbilikalna in/ali ingvinalna kila. |
| Kraniofacialno področje | <ul style="list-style-type: none"> • Oči: kratke fisure vek, ptoza, škiljenje, kratkovidnost, mikroftalmija, blefarofimoza, epikantalne gubice, • ušesa: slabo razvita uhljeva školjka, posteriorna rotacija, nepravilnosti Evstahijeve cevi, • nos: kratek, obrnjen hipoplastični filtrum, • usta: retrognatija pri dojenčku, mikrognatija ali relativna prognatija v puberteti, zajčja ustnica, volčje nebo, majhni zobje z okvarjeno sklenino, slabša poravnost zob in • zgornja čeljust: hipoplazija. |
| Renogenitalni sistem | <ul style="list-style-type: none"> • Hipoplazija sramnih ustnic, • hipospadija in • okvare ledvic. |
| Koža | <ul style="list-style-type: none"> • Hemangiomi in • hirsutizem pri dojenčkih. |
| Osrednji živčni sistem | <ul style="list-style-type: none"> • Blaga do huda duševna manjrazvitost, • mikrocefalija, • slaba koordinacija, • hipotonija in • ADHD. |
| Rast | <ul style="list-style-type: none"> • Zastoj rasti ploda v maternici in • ponatalna manjša rast (vpliv na dolžino, težo in obseg glave). |

Nikotin in ogljikov monoksid (kajenje tobaka)

Opredelitev teratogena

Cigaretetni dim vsebuje več kot 3.000 različnih sestavin; med drugimi nikotin, ogljikov monoksid (CO), amonijak, policiklične ogljikovodike, vodikov cianid in vinilklorid (10). Kajenje cigaret med nosečnostjo negativno vpliva na zdravje matere, ploda, dojenčka in tudi na kasnejši psihomotorični razvoj otrok. Kljub temu da tveganje za zdravje predstavljajo tudi ostale kemične sestavine cigaret, se glavni pomisleki glede negativnega vpliva na zdravje nanašajo na nikotin in CO (10, 19).

Nikotin je alkaloidni nevtrotoksin, ki povzroča hudo zasvojenost in moti normalno delovanje živčnih prenašalcev. V dovolj veliki količini je teratogen (10, 20). Kot proizvod nepopolnega zgorevanja ogljika v tobaku pa nastaja CO, strupen plin, ki se pri vdihavanju veže na hemoglobin. Karboksihemoglobin škodljivo vpliva na mater in plod, saj zmanjša nosilnost kisika v krvi in povzroči hipoksijo ploda (20).

Epidemiologija

V Sloveniji kadi 25 % prebivalstva (21). Med splošnim prebivalstvom naj bi povprečno kadila vsaka peta ženska, med odvisnicami od prepovedanih drog pa je kadilk več kot 70 %. Tudi med nosečnostjo je kajenje pogostejše pri ženskah, ki se soočajo z odvisnostjo, socialnimi težavami in osebnimi stiskami (15). Negativen vpliv na plod in novorojenčka ima poleg aktivnega kajenja tudi pasivno kajenje nosečnice oz. porodnice (tj. posredno vdihavanje cigaretne dima zaradi človeka, ki kadi v njeni bližini) (47).

Glede na podatke NPIS o dejavnih življenjskega sloga porodnic je v letu 2016 kadilo skupaj 9,6 % porodnic, v letu 2017 9,7 % in v letu 2018 9,9 %. Med nosečimi kadilkami so prevladovala ženske z osnovnošolsko izobrazbo (29,3 %), sledile so jim ženske s poklicno (23,3 %), srednjo (13,5 %) in

visokošolsko izobrazbo (3,6 %). Glede na starost je bilo največ kadilk v skupini nosečnic, mlajših od 19 let, najmanj pa v skupini nosečnic, starih med 40 in 44 let (5,8 %) (13). Ker podatki o prevalenci in pogostosti kajenja med nosečnostjo temeljijo na samoprijavi nosečnic oz. porodnic, je resnično stanje veliko bolj zaskrbljujoče, kot kaže statistika (10).

Škodljivi odmerki in opis delovanja nikotina ter ogljikovega monoksida na plod in otroka
Vsaka pokajena cigareta predstavlja škodljivi odmerek, zato je kajenje med nosečnostjo ter dojenjem kontraindicirano (10).

Nikotin se primarno presnavlja s pomočjo jetrnega encima citokroma P450 (angl. *cytochrome P450, CYP*) 2A6. Njegov glavni presnovek je kotinin in v naslednji stopnji trans-3-hidroksikotinin, presnova pa je premo sorazmerna z encimsko aktivnostjo (22).

Zaradi pH-ja cigaretne dima se preko ustne sluznice vpijajo samo manjše količine nikotina. Na področju majhnih dihalnih poti in alveolov pa je vpijanje nikotina večje, kar povzroči hitro povišanje njegove koncentracije v krvi matere. Razpolovni čas nikotina v plazmi je približno 40 minut. Koncentracije zelo hitro dosežejo vrh (v manj kot 10 minutah) in nato počasi padejo na nižje vrednosti v naslednjih dveh urah. Nikotin iz materine krvi hitro prehaja skozi posteljico v plod (23). Koncentracije nikotina in karboksihemoglobina pri plodu so lahko 10–15 % višje kot koncentracije v materini krvi (10).

Škodljivi učinki kajenja so številni, tako na mater kot plod. Nikotin ima negativne posledice za žensko že pred samo nosečnostjo, saj zaradi povečanega razpona in tonusa maternice ter jajcevodov zmanjša žensko plodnost. S tem povezujejo tudi pogostejše pojave zunajmaterničnih nosečnosti. Za zmanjšanje plodnosti so delno odgovorni tudi vplivi na zorenje spolnih celic, zarodek pred ugnездitvijo in na samo

ugnezditvev (10). Zaradi anoreksogenega učinka nikotina je slabša prehranjenost matere. Njegova škodljivost pa je največja v tretjem trimesečju nosečnosti in vodi predvsem v zastoj rasti ploda (20).

Teža ploda se za vsak dodaten zavojček cigaret, pokajen med nosečnostjo, zmanjša za približno 2,8 g (od tega je za 0,7 g zmanjšanje maščobnega tkiva in za 2,1 g zmanjšanje nemaščobnega tkiva). Med kajenjem v nosečnosti oz. količino pokajenih zavojčkov in sestavo telesne mase novorojenčka obstaja premo sorazmerna povezava (24).

Nikotin povzroča sproščanje adrenalina, ki povzroči izrazito zmanjšanje pretoka krvi v maternici ter povečanje žilnega upora (10). Zmanjšanje krvnega pretoka vpliva na slabši prenos hranil in kisika do ploda (23). K temu dodatno prispeva CO, ki s pasivno difuzijo hitro prehaja skozi posteljico in se združi s plodovim hemoglobinom (25).

CO ima veliko afiniteto do hemoglobina, s čimer zvišuje raven karboksihemoglobina v umbilikalnih arterijah – s tem

zavira dostavo kisika celicam ter povzroča hipoksijo ploda (10, 24). CO ima veliko afiniteto tudi do drugih bioloških molekul, ki vežejo kisik, kot npr. mioglobin, CYP in citokrom C oksidaza ali mitohondrijska dihalna veriga IV (24). CO se od plodovega hemoglobina loči veliko počasneje kot od odraslega, kar je tudi razlog, da se iz plodovega telesa dlje časa odstranjuje (25).

Kajenje cigaret v nosečnosti je povezano z nekaj manj kot dvakratnim povečanjem pogostosti nastanka pomembnejših prirojenih nepravilnosti. V tabeli 2 so predstavljene posledice kajenja med nosečnostjo v različnih obdobjih (10, 18). Po podatkih NPIS se je v obdobju od leta 2013 do 2020 v Sloveniji rodilo 39 otrok od skupno 160.233, pri katerih je bila takoj ob rojstvu prepoznana diagnoza MKB P04.2 – novorojenček, prizadet zaradi materinega kajenja tobaka (13).

Dolgotrajno pasivno kajenje matere ima na plod prav tako negativen učinek, saj zmanjša plodovo rast in poveča tveganje za

Tabela 2. Zapleti med nosečnostjo pri plodu in dojenčku kot posledica kajenja (10, 18, 24). PROM – prezgodnji razpok plodovih ovojev (angl. *premature rupture of membrane*), PRN – prirojene razvojne nepravilnosti, ADHD – motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. *attention deficit hyperactivity disorder*), SIDS – sindrom nenadne smrti dojenčka (angl. *sudden infant death syndrome*).

| | |
|-------------------------|--|
| Zapleti med nosečnostjo | <ul style="list-style-type: none"> • Spontani splav, • prezgodnji porod, • prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice/predležeča posteljica in • PROM. |
| Zapleti pri plodu | <ul style="list-style-type: none"> • Zastoj rasti, • povečana perinatalna smrtnost, • PRN, • srčno-žilne okvare, • okvare nevralne cevi, • okvare okončin, • kraniosinostoza, • zajčja ustnica/volčje nebo, • genitourinarne okvare, • okvare stopal, • Polandov sindrom in • gastroshiza. |
| Zapleti pri dojenčku | <ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje na neonatalni intenzivni negi, • žilne nepravilnosti mrežnice, • ADHD, • SIDS in • večja smrtnost otrok. |

nizko porodno težo. Novorojenčki mater, ki so bile pasivne kadilke, so imeli statistično najslabše možnosti preživetja v primeru nedonošenosti (nižja telesna teža in večja neonatalna umrljivost kot med otroki nekadilk) (47).

Opustitev kajenja, kadar koli v nosečnosti, je povezana z izboljšanjem perinatalnih rezultatov. Ženske, ki so opustile kajenje pred 15. tednom nosečnosti, imajo dokazano manjše tveganje za zastoj rasti ploda in prezgodnji porod v primerjavi s kadilkami. Zaradi tega se svetuje čimprejšnja popolna opustitev kajenja (20).

Dojenje

V obdobju dojenja je kajenje cigaret kontraindicirano, saj se škodljivi učinki nikotina prenesejo tudi v materino mleko (10). Odvisni so od števila cigaret, ki jih mati pokadi na dan, ter od obdobja med zadnjo pokajeno cigareto in začetkom dojenja (24). Dojeni dojenčki mater kadilk so nikotinu izpostavljeni oralno in inhalatorno (10, 24). Nikotin hitro prehaja v materino mleko, kjer pa je koncentracija lahko celo dvakrat višja kot v materini krvi. Nikotin zmanjša tvorbo materinega mleka in spremeni njegov okus ter sestavo. Ugotovili so, da kajenje med dojenjem povzroči od odmerka odvisno zmanjšanje vsebnosti joda v mleku in poveča tveganje za njegovo pomanjkanje (18, 24).

Tetrahidrokanabinol

Opredelitev teratogena

THC, poznan tudi pod imenom delta-9-THC, je glavna psihoaktivna sestavina (imenovana tudi kanabinoid) rastlin rodu konoplje (lat. *Cannabis*). Uvrščamo jo med teratogene dejavnike. THC povzroča odvisnost in številna tveganja za zdravje. Pripravki (npr. marihuana, hašiš, hašiševo olje in tinkture), ki vsebujejo kanabinoid THC, spadajo med prepovedane droge (26). Uporaba THC med nosečnostjo in dojenjem negativno vpliva na plod. Žal so posledice

le delno poznane in velikokrat povezane z zlorabo drugih drog; najpogosteje nikotina in alkohola, nezakonitih drog ali zdravil na recept (10, 27).

Uporaba THC med nosečnostjo in dojenjem je kontraindicirana (10).

Epidemiologija

Med Slovenci je THC najbolj razširjena nedovoljena droga; še posebej med mladimi (28).

Kljub temu da večina žensk med nosečnostjo preneha z uporabo THC, približno 3–4 % nosečnic v južni Evropi in ZDA tudi med nosečnostjo uživa THC (29). Uporaba je največja v prvem trimesečju, ko ženske še ne vedo, da so noseče (10). Uporaba THC se je v zadnjem desetletju povečala; deloma zaradi družbene sprejemljivosti in legalizacije. Dejstvo je, da je delež zlorabe THC med nosečnostjo v resnici precej večji, saj podatki večinoma temeljijo na samoprijava uporabe nedovoljenih drog (27). Kakšna je prevalenca med slovenskimi nosečnicami, žal ni znano. Glede na znanstveno monografijo Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ), Duševno zdravje v obporodnem obdobju, pa je uporaba THC med nosečnostjo v Sloveniji po pogostosti na tretjem mestu (takoj za tobakom in alkoholom) – podobno kot v splošni slovenski populaciji (2).

Škodljivi odmerki in opis delovanja tetrahidrokanabinola na plod in otroka

THC in presnovek 9-karboksi-THC prehajata posteljico (10). THC se zaradi svoje lipofilne narave zelo hitro porazdeli v plodov predel ter prečka tudi plodovo krvno-možgansko pregrado. Izpostavljenost ploda je manjša od izpostavljenosti matere, saj je delno omejena z aktivnim prenosom v posteljici (30, 31).

Analize vzorcev mekonija in las monoter dizigotnih dvojčkov so pokazale, da se vrednosti THC pri dizigotnih dvojčkih lahko razlikujejo. Rezultati dokazujejo, da

so lastnosti posteljice ter značilnosti ploda prevladujoči dejavniki, ki vplivajo na izpostavljenost ploda THC (30). K temu prispeva tudi aktivnost kanabinoidnih receptorjev, ki so prisotni tako v posteljici kot tudi v plodovih možganih (32).

V nosečnosti je najpogostejša uporaba THC v obliki marihuane. Vendar nosečnice velikokrat zlorablajo več drog hkrati (zelo pogosta je hkratna uporaba THC in tobaka). Obstajajo dokazi, da THC okrepi učinke zaužitega alkohola na plod ali zniža prag za teratogene učinke ostalih PAS (10).

Kajenje marihuane, od dva do tri ali več zavrtkov na mesec, je značilno povezano s prezgodnjim porodom pred 37. tednom nosečnosti, predvsem pri belkah (10). Pogostejši je tudi zastoj rasti ploda. Materino uživanje THC najbolj prizadene plodov živčni sistem (31, 32).

Uporaba THC med nosečnostjo naj bi vplivala na nevrofiziološke mehanizme, ki nadzorujejo aktivnost ter vzorec budnosti

novorojenčka oz. malčka. Ta vedenjska sprememba lahko odraža rahlo kemično poškodbo možganskega debla (natančneje živčnih celic, ki sestavljajo jedro rafe). Raziskava vzorcev spanja novorojenčkov s pomočjo elektroencefalografije (EEG) je pokazala, da je bila redna znotrajmaternična izpostavljenost THC povezana s povečano količino gibov novorojenčka in s krajšim časom mirnega spanja. Podobni rezultati so bili ugotovljeni tudi pri starosti treh let (30).

Starejši otroci imajo zmanjšano sposobnost reševanja težav, motnje pozornosti, hiperaktivnost, impulzivnost ter večjo pojavnost prestopništva (10). V raziskavah so ugotovili, da so imeli otroci na standardiziranem testu inteligenčnega količnika (angl. *intelligence quotient*, IQ) pri starosti šest let nižje rezultate in manjšo zmogljivost obdelave kratkotrajnega spomina. Pri teh otrocih so med drugim dokazali tudi slabšo vidno analizo ter slabše učenje in

Tabela 3. Zapleti med nosečnostjo pri plodu in dojenčku kot posledica uživanja tetrahidrokanabinola (angl. *tetrahydrocannabinol*, THC) (10, 30). ADHD – motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. *attention deficit hyperactivity disorder*), TCH – tetrahidrokanabinol (angl. *tetrahydrocannabinol*).

| | |
|-------------------------|---|
| Zapleti med nosečnostjo | <ul style="list-style-type: none"> • Prezgodnji porod^a, • mekonijska plodovnica in • podaljšan porod. |
| Zapleti pri plodu | <ul style="list-style-type: none"> • Zastoj plodove rasti (manjša porodna teža in manjši obseg glave), • strukturne nepravilnosti^b, • okvara prekatnega pretina, • očesne nepravilnosti (kratkovidnost, škiljenje, nenormalno premikanje zrkel idr.). |
| Zapleti pri dojenčku | <ul style="list-style-type: none"> • Vedenjske motnje, • tresenje, • pretiran refleksni in motorični odziv (spontani ali/in kot odziv na minimalne dražljaje), • zmanjšan vidni odziv (slabši odziv na svetlobne dražljaje), • razdražljivost, • izrazit in značilen jok z visoko frekvenco (spominja na mačji krik), • simptomi, podobni simptomom pri blagi odtegnitvi od mamil (npr. fini tremor, prestrašenost), • ADHD, • težave z učenjem in spominom, • zmanjšana zmogljivost obdelave kratkotrajnega spomina in • levkemija. |

^a Dokazi glede prezgodnjega poroda še niso dokončni.

^b Dokazi glede strukturnih nepravilnosti še niso dokončni; nekatere raziskave strukturne nepravilnosti kot posledice uživanja THC med nosečnostjo zanikajo, spet druge jih potrjujejo.

spomin. Nekatere raziskave opisujejo tudi povezavo med izpostavljenostjo THC z levkemijo pri otrocih (10, 30).

Kljub temu da THC ni teratogen, se pri izpostavljenih plodovih lahko pokažejo tudi posamezne nepravilnosti, ki so, poleg zabletov v nosečnosti, predstavljene v tabeli 3.

Dojenje

THC in njegovi presnovki prehajajo v materino mleko in njegova uporaba je med dojenjem kontraindicirana (10). Če so matere nadaljevale s kajenjem marihuane več kot dva zavitka na teden tudi med dojenjem, so pri dojenčkih opazili tremor in slabše navajanje na vidne dražljaje (30).

Kokain

Opredelelitev teratogena

Kokain je alkaloid in ga uvrščamo med teratogene dejavnike. Je zelo močno poživilo in spada med simpatomimetike. Uporaba v času nosečnosti negativno vpliva na mater, plod in dojenčka. Zloraba kokaina je povezana z zlorabo drugih drog. Zato v večini raziskav podatki o škodljivem učinku na plod žal niso ločeni za kokain in ostale droge. Najpogosteje je z uporabo kokaina povezano uživanje heroina, metadona, metamfetamina, alkohola, THC in tobaka (10).

Sistemska uporaba kokaina med nosečnostjo in dojenjem je kontraindicirana za razliko od njegove topikalne uporabe (10).

Epidemiologija

Kokain je najpogosteje uporabljeno prepovedano poživilo v Evropski uniji. Ocena za leto 2017 je pokazala, da ga je zaužilo 2,6 milijona mladih odraslih, starih med 15 in 34 let. Raziskave ostankov drog v komunalnih odpadnih vodah govorijo o naraščanju uporabe kokaina tudi pri nas (28).

Glede na podatke NPIS o dejavnih življenjskega sloga porodnic je bilo v letu 2016 odvisnih od intravenskih drog 0,2 % vseh porodnic, v letu 2017 0,1 % in v letu 2018 0,2 % (13).

Škodljivi odmerki in opis delovanja kokaina na plod in otroka

Kokain je močan sistemski vazokonstriktor. Povzroča hipertenzijo in povečano aktivnost osrednjega živčnega sistema (evforijo). Neposredno vpliva na materine krvne žile, zmanjša pretok krvi skozi maternico in hkrati sproži krčenje miometrija. Vazokonstrikcija materinih žil posredno vpliva na plod; posledice so lahko zmanjšano delovanje posteljice, ki ji sledita acidoza in hipoksija ploda (10, 15, 33).

Ker je kokain topen v maščevju in v vodi, lahko do ploda prosto prehaja z difuzijo preko posteljice. Hitro prehaja tudi preko plodove krvno-možganske pregrade (10).

Kokain se presnavlja s pomočjo jetrnih in plazemskih holinesteraz. Aktivnost holinesteraz je pri plodu in novorojenčku manjša. Enako velja tudi za nosečnico, predvsem v prvem trimesečju. Vzrok je predvsem hemodilucija in hkrati spremenjeno delovanje jeter v nosečnosti. Presnova in izločanje kokaina iz organizma se upočasnita. Pogosto so njegovi presnovki prisotni v urinu novorojenčkov (10, 34, 35).

Nosečnice, ki uživajo kokain, imajo večje tveganje za spontani splav, zastoj rasti ploda, prezgodnji porod, predčasno luščenje posteljice in preeklampsijo. Zaradi uživanja kokaina v nosečnosti je pri materi zvečana pojavnost srčnega infarkta, motenj srčnega ritma in hipertenzije (2).

Uporaba kokaina zviša perinatalno umrljivost. Zaradi njegove teratogenosti je delež prirojenih nepravilnosti večji. Pojavljajo se srčne nepravilnosti, aritmije, mikrocefalija, več PRN oči in obraza, genitourinarnega trakta, črevesja in okončin. Večji je tudi delež infarktov črevesja (9, 10, 15).

Po porodu je novorojenček ogrožen zaradi odtegnitvenega sindroma, hudih nevroloških in nevrofizioloških nepravilnosti, ki lahko vztrajajo tudi več mesecev. V prvih mesecih po rojstvu ga ogroža tudi sindrom nenadne smrti dojenčka, ki je večkrat povezan tudi s slabimi socialnimi razmerami (10).

V tabeli 4 so zapisani zapleti med nosečnostjo pri plodu in dojenčku kot posledica uživanja kokaina.

Natančen mehanizem nastanka nepravilnosti zaradi uporabe kokaina med nosečnostjo žal še ni v celoti raziskan. Po vsej verjetnosti naj bi bil povezan z vazokonstrikcijo žil posteljice, plodovih žil in hipoksijo ploda (10).

Dojenje

Uporaba kokaina je med dojenjem kontraindicirana (10). Razmerje med njegovo koncentracijo v plazmi in mleku še ni opredeljeno. Zaradi kemijskih lastnosti je v materinem mleku lahko prisoten v visokih koncentracijah. Enako velja tudi za njegove presnovke. Novorojenčki, ki so bili izpostavljeni kokainu preko materinega

mleka, imajo resne neželene učinke (10, 36). Raziskave so pokazale, da se je pri otroku po treh urah po vnosu kokaina pokazala izrazita razdražljivost, bruhanje in driska. Ostali simptomi so bili še tremor, hiperaktiven Morojev refleks in povečani simetrični globoki tetivni refleksi (10). Materam, ki med dojenjem občasno uživajo kokain, svetujemo 24-urno vzdržnost pred pričetkom dojenja (36).

Kofein

Opredelitev teratogena

Kofein (1,3,7-trimetilksantin) je naravni alkaloid s poživitvenim delovanjem in ena najpogosteje zaužitih PAS. Nahaja se v zrnih kave in kakava ter listih čajevca, dodan pa je nekaterim energijskim in drugim pijačam (37–39). Vpliva na srčno-žilni in ledvični

Tabela 4. Zapleti med nosečnostjo, pri plodu in dojenčku kot posledica uživanja kokaina (2, 9, 10, 33). PROM – prezgodnji razpok plodovih ovojev (angl. *premature rupture of membrane*), PRN – prirojene razvojne nepravilnosti, ADHD – motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. *attention deficit hyperactivity disorder*).

| | |
|-------------------------|--|
| Zapleti med nosečnostjo | <ul style="list-style-type: none"> • Zastoj rasti ploda v maternici, • prezgodnji porod, • spontani splav, • PROM, • gestacijska hipertenzija, • prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice in • zunajmaternična nosečnost. |
| Zapleti pri plodu | <ul style="list-style-type: none"> • Distres ploda, • možganskožilni dogodki (npr. možganski infarkt, porencefalija, možganske krvavitve, atrofija, možganski edem), • PRN, • črevesni infarkti (atrezija ilealne arterije), • nekrotizirajoči enterokolitis, • nepravilnosti genitourinarnega trakta, • nepravilnosti srca (npr. prekatna okvara pretina, zožitev pulmonalne arterije), • okvare okončin (npr. manjše okončine), • okvare obraza (npr. blefarospazem, ptoza, obrazna diplegija, zajčja ustnica, volčje nebo), • možganske okvare (npr. mikrocefalija) in • očesne okvare (npr. izrazita dilatacija zenic, vijugavost žilnice). |
| Zapleti pri dojenčku | <ul style="list-style-type: none"> • Vedenjske motnje, • razdražljivost, • ADHD, • mišična okorelost, • gastrointestinalni simptomi (bruhanje, driska), • epileptični napadi, • tahipneja, • večja smrtnost in • pogostejše bolnišnične obravnave. |

sistem, dihala, gladke mišice, razpoloženje, spomin, budnost, fizične in kognitivne sposobnosti (40).

Uživanje velikih količin kofeina v času nosečnosti lahko vpliva na njen potek (39). Kofein v zmernih količinah ne predstavlja nevarnosti za zarodek oz. plod in ni teratogen. Prav tako ne vpliva na delež spontanih splavov, zastojev v rasti ploda in prezgodnjih porodov. Zmerno uživanje kofeina je združljivo tudi z dojenjem (10).

Epidemiologija

Več kot 85 % odraslih redno uživa kofein. Povprečni vnos je približno 180 mg/dan, kar sta dve skodelici kave (41). Na podlagi Evropskega poročila o kavi 2018/2019 (angl. European Coffee Report 2018/2019) se je uvoz kave v Sloveniji od leta 2016 do 2018 povečal za kar 83,1 % (13.310 ton v letu 2016, 17.616 ton v letu 2017 in 24.368 ton v letu 2018), kar govori o naraščajoči porabi kave v Sloveniji. Leta 2018 je bilo 84 % zaužite kave posledica malo-prodaje, 16 % pa gostinskih storitev (42).

Škodljivi odmerki in opis delovanja kofeina na plod in otroka

Škodljivi odmerek kofeina v času nosečnosti je nad 200 mg na dan (39). Povprečna vsebnost kofeina je v kofeinski kavi 66–146 mg, v nezeliščnem čaju 20–46 mg in 47 mg v kofeinskih brezalkoholnih pijačah. Pomembno je poudariti, da se količine kofeina v različnih pijačah pomembno razlikujejo (10).

Kofein in njegovi presnovki zaradi svoje lipofilne narave prosto prehajajo vse biološke membrane. Posteljica ne vsebuje encimov za presnovo kofeina (43). Zaradi nezrelosti plodovih jeter je upočasnjeno tudi njegovo izločanje (41). Koncentracija kofeina v plodovi krvi in tkivih je podobna koncentraciji pri materi (10).

Razpolovni čas kofeina je pri nosečnici pomembno podaljšan, v povprečju na 8,3 ure. Aktivnost jetrnih encimov, odgovornih

za presnovo kofeina (CYP oksidaza encimski sistem; predvsem encim CYP1A2), je v prvem trimesečju zmanjšana za eno tretjino in v drugem trimesečju celo za polovico. Daljši razpolovni čas pomeni daljši učinek kofeina na mater in na plod. Kofein povzroči povišanje koncentracije kateholaminov (adrenalin, dopamin in serotonin), to pa lahko ovira pretok krvi skozi posteljico in njeno presnovno delovanje. Za opredelitev kofeina kot dejavnika tveganja za plod je treba upoštevati skupni dnevni vnos ter hitrost materine presnove kofeina (39, 41).

Danski raziskovalci so ugotovili, da so otroci mater, ki so v drugem trimesečju zaužile več kot osem skodelic kave na dan, prekomerno razdražljivi (39). Rezultati norveške raziskave pa so pokazali, da se z dnevnim vnosom kofeina več kot 200 mg večja tveganje za prekomerno rast dojenčkov in prekomerno telesno težo v otroštvu (44).

Dojenje

Kofein se izloča v materino mleko, vendar je njegova količina po zaužitju kofeinskega napitka verjetno prenizka, da bi bila klinično pomembna. Vnos kofeina do 200 mg na dan je združljiv z dojenjem. Pri doječih materah, ki so uživale velike količine kofeina, pa so opazili zvečano razdražljivost dojenčkov in slabe vzorce spanja (10). Priporočil za uživanja kofeina za doječe matere je zelo malo in za zdaj niso poenotena (10, 45).

ZAKLJUČEK

PAS vplivajo na mater, plod, novorojenčka in doječega otroka. Med nosečnicami in doječimi materami prevladuje uporaba nikotina, uživanje alkohola, kofeina, THC in kokaina. Predvsem tiste ženske, ki v času nosečnosti in dojenja uživajo nedovoljene PAS, imajo pogosto tudi spremljajoče zdravstvene, psihične in socialne težave (3). Tako je nosečnost lahko vzrok za prvi stik z zdravstvenim sistemom in eden pomembnejših spodbujevalcev za zmanjšanje ali celo

prenehanje uporabe PAS (46). Naloga zdravstvenega osebja je, da ustvarjamo varen, empatičen in zaupen odnos z nosečnico, porodnico ali doječo materjo. Vsem ženskam v reproduktivnem obdobju, ki načrtujejo

zanositev, svetujemo, naj z uporabo PAS prenehajo, z vzdržnostjo vztrajajo med celotno nosečnostjo in tudi po porodu ali pa njihovo uživanje po porodu prilagodijo režimu dojenja in farmakološkim značilnostim (9).

LITERATURA

1. Forray A. Substance use during pregnancy. *F1000Res*. 2016; 5: F1000 Faculty Rev-887.
2. Jelenko Roth P, ed. Duševno zdravje v obporodnem obdobju [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2018 [citirano 2022 Feb 13]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/dusevno_zdravje_v_obporodnem_obdobju.pdf
3. McHugh RK, Wigderson S, Greenfield SF. Epidemiology of substance use in reproductive-age women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014; 41 (2): 177-89.
4. Tavella RA, De Abreu VOM, Muccillo-Baisch AL, et al. Prevalence of illicit drug use during pregnancy: A global perspective. *An Acad Bras Ciênc* [internet]. 2020 [citirano 2022 Feb 12]; 92 (4): e20200302. Dosegljivo na: <https://www.scielo.br/j/aabc/a/mVgntVCNYGCW84HWsKYkb6Q/?format=pdf&lang=en>
5. Belanger BG, Lui F. Embryology, Teratology TORCH. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 2022 Feb 12]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545148/>
6. Petrovič D, Zorc M, Zorc Pleskovič R, et al. Embriologija. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2012.
7. Geršak K. Vzroki in mehanizmi za nastanek razvojnih nepravilnosti. In: Tul Mandić N, ed. Ultrazvočne preiskave v ginekologiji in perinatologiji: 5 poglavij o magnetno-resonančni diagnostiki, genetskih testih in svetovanju. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino SZD; 2017. p. 257-61.
8. Geršak K, Geršak BM. Prirojene razvojne nepravilnosti. *Farm Vestn*. 2008; 59 (4): 212-6.
9. Hetea A, Cosconel C, Stanescu AAM, et al. Alcohol and psychoactive drugs in pregnancy. *Maedica*. 2019; 14 (4): 397-401.
10. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
11. NIJZ: Osnovna dejstva o alkoholu [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2014 [citirano 2022 Feb 14]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/osnovna-dejstva-o-alkoholu>
12. Zakon o omejevanju porabe alkohola 2003. Uradni list RS št. 15/2003.
13. Rudolf A, Mihevc Ponikvar B. Porodi in rojstva v Sloveniji 2016 - 2018: Perinatalni informacijski sistem Republike Slovenije [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020 [citirano 2022 Feb 13]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/porodi_in_rojstva_v_sloveniji_2007-2018.pdf
14. Hovnik-Keršmanc M, Rant Hafner S. Alkohol in nosečnost. In: Belović B, Čeh F, Kolšek M, eds. Alkohol in rak. Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2018. p. 60-9.
15. Velikonja Globevnik V, Geršak K, eds. Psihosomatika v ginekologiji in porodništvu: 1. slovenski simpozij, Ginekološka klinika, Ljubljana, 11. 3. 2016. Ljubljana: Slovensko društvo za psihosomatiko v ginekologiji in porodništvu; 2016, p. 16-34.
16. Jansson LM. Maternal alcohol use during lactation and child development. *Pediatrics*. 2018; 142 (2): e20181377.
17. May PA, Hasken JM, Blankenship J, et al. Breastfeeding and maternal alcohol use: Prevalence and effects on child outcomes and fetal alcohol spectrum disorders. *Reprod Toxicol*. 2016; 63: 13-21.

18. Gibson L, Porter M. Drinking or smoking while breastfeeding and later cognition in children. *Pediatrics*. 2018; 142 (2): e20174266.
19. Drake P, Driscoll AK, Mathews TJ. Cigarette smoking during pregnancy: United States, 2016. *NCHS Data Brief*. 2018; (305): 1–8.
20. Diamanti A, Papadakis S, Schoretsani S, et al. Smoking cessation in pregnancy: An update for maternity care practitioners. *Tob Induc Dis*. 2019; 17: 57.
21. NIJZ: 31. januar – Dan brez cigarete: Dan brez kajenja naj postane življenje brez kajenja [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020 [citirano 2022 Feb 12]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/31-januar-dan-brez-cigarete-dan-brez-kajenja-naj-postane-zivljenje-brez-kajenja>
22. Taghavi T, Arger CA, Heil SH, et al. Cigarette consumption and biomarkers of nicotine exposure during pregnancy and postpartum. *Addiction*. 2018; 113 (11): 2087–96.
23. Wickström R. Effects of nicotine during pregnancy: Human and experimental evidence. *Curr Neuropharmacol*. 2007; 5 (3): 213–22.
24. Banderali G, Martelli A, Landi M, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: A descriptive review. *J Transl Med*. 2015; 13: 327.
25. Delomenie M, Schneider F, Beaudet J, et al. Carbon monoxide poisoning during pregnancy: Presentation of a rare severe case with fetal bladder complications. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015; 2015: 687975.
26. NIJZ: Uporaba konoplje v medicini [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2014 [citirano 2022 Feb 12]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/poraba-konoplje-v-medicini>
27. Grant KS, Conover E, Chambers CD. Update on the developmental consequences of cannabis use during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res*. 2020; 112 (15): 1126–38.
28. NIJZ: v Evropi vse več kokaina, v Sloveniji prevladuje uporaba konoplje [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019 [citirano 2022 Feb 12]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/v-evropi-vse-vec-kokaina-v-sloveniji-prevladuje-uporaba-konoplje>
29. Gabrhelík R, Mahic M, Lund IO, et al. Cannabis use during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: A longitudinal cohort study. *Eur Addict Res*. 2021; 27 (2): 131–41.
30. Grant KS, Petroff R, Isoherranen N, et al. Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther*. 2018; 182: 133–51.
31. Smith A, Kaufman F, Sandy MS, et al. Cannabis exposure during critical windows of development: Epigenetic and molecular pathways implicated in neuropsychiatric disease. *Curr Environ Health Rep*. 2020; 7 (3): 325–42.
32. Thompson R, Dejong K, Lo J. Marijuana. Use in pregnancy: A review. *Obstet Gynecol Surv*. 2019; 74 (7): 415–28.
33. Smid MC, Metz TD, Gordon AJ. Stimulant use in pregnancy: An under-recognized epidemic among pregnant women. *Clin Obstet Gynecol*. 2019; 62 (1): 168–84.
34. Evans RT, Wroe JM. Plasma cholinesterase changes during pregnancy. Their interpretation as a cause of suxamethonium-induced apnoea. *Anaesthesia*. 1980; 35 (7): 651–4.
35. Pritchard JA. Plasma cholinesterase activity in normal pregnancy and in eclamptogenic toxemias. *Am J Obstet Gynecol* [internet]. 1955 [citirano 2022 Feb 13]; 70 (5): 1083–6. Dosegljivo na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/000293785590017X>
36. Drugs and Lactation Database (LactMed) [internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2006 [citirano 2022 Feb 13]; Cocaine. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501588/>
37. NIJZ: Razveseljivi rezultati: zelenjava bistveno bolj priljubljena, poseganje po sladkih pijačah močno upadlo [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020 [citirano 2022 Feb 12]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/razveseljivi-rezultati-zelenjava-bistveno-bolj-priljubljena-poseganje-po-sladkih-pijacah-mocno>
38. Turnbull D, Rodricks JV, Mariano GF, et al. Caffeine and cardiovascular health. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017; 89: 165–85.
39. Wierzejska R, Jarosz M, Wojda B. Caffeine intake during pregnancy and neonatal anthropometric parameters. *Nutrients*. 2019; 11 (4): 806.
40. Institute of Medicine (US) Committee on Military Nutrition Research. Caffeine for the sustainment of mental task performance: Formulations for military operations. Washington (DC): National Academies Press (US) [internet]. 2001 [citirano 2022 Feb 13]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223808/>
41. Temple JL, Bernard C, Lipshultz SE, et al. The safety of ingested caffeine: A comprehensive review. *Front Psychiatry*. 2017; 8: 80.

42. European Coffee Federation. European coffee report 2018/2019 [internet]. European Coffee Federation; 2019 [citirano 2022 Feb 14]. Dosegljivo na: <https://www.ecf-coffee.org/wp-content/uploads/2020/09/European-Coffee-Report-2018-2019.pdf>
43. Qian J, Chen Q, Ward SM, et al. Impacts of caffeine during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab.* 2020; 31 (3): 218–27.
44. Papadopoulou E, Botton J, Brantsæter AL, et al. Maternal caffeine intake during pregnancy and childhood growth and overweight: Results from a large Norwegian prospective observational cohort study. *BMJ Open.* 2018; 8 (3): e018895.
45. McCreedy A, Bird S, Brown LJ, et al. Effects of maternal caffeine consumption on the breastfed child: A systematic review. *Swiss Med Wkly.* 2018; 148: w14665.
46. Wilson CA, Finch E, Kerr C, et al. Alcohol, smoking, and other substance use in the perinatal period. *BMJ.* 2020; 369: m1627.
47. Bartol P. Učinki kajenja med nosečnostjo na plod [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2017.

Prispelo 10. 4. 2022

Anita Meglič¹, Marija Petek Šter²

Medicina na podeželju v svetu in Sloveniji

Rural Medicine Around the World and in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: medicina na podeželju, poučevanje medicine na podeželju, pomanjkanje zdravnikov na podeželju, izbirni predmet

Geografski položaj ambulate, oddaljenost od sekundarnih in terciarnih zdravstvenih centrov, socialne, ekonomske ter kulturne značilnosti podeželskega okolja in populacije oblikujejo delovno okolje zdravnika na podeželju ter vplivajo na njegovo delo. Pomanjkanje zdravnikov v podeželskih skupnostih je že več desetletij težava, do katere so predvsem Avstralija, Kanada in ZDA pristopile z oblikovanjem strategij za privabljanje zdravnikov na podeželje. Odraščanje na podeželju in opravljanje vaj v podeželskih ambulantah in klinikah med študijem sta dejavnika, ki najbolj vplivata na kasnejše poklicno delovanje v podeželskem okolju. Na ljubljanski Medicinski fakulteti je od študijskega leta 2017/2018 študentom na voljo izbirni predmet Medicina na podeželju in v oddaljenih krajih. Namen predmeta je študente seznaniti z medicino na podeželju in v njih vzbuditi zanimanje za delo zdravnika na podeželju. V prispevku želimo seznaniti bralca z medicino na podeželju v svetu in v Sloveniji ter predstaviti njeno poučevanje na Medicinski fakulteti v Ljubljani.

ABSTRACT

KEY WORDS: rural medicine, rural medicine education, rural physicians' shortage, elective course

The geographical location of the clinic, the distance from secondary and tertiary referral hospitals, the social, economic and cultural characteristics of the rural environment and the population all shape the working environment of rural physicians and influence their work. The shortage of physicians in rural communities has been a problem for decades. Australia, Canada and United States, in particular, have approached it by developing strategies to attract physicians to rural areas. Rural background and rural-based clinical experience during medical school are the two factors that influence subsequent rural practice. Beginning with the 2017/2018 academic year, the Faculty of Medicine at the University of Ljubljana offers students the elective course Medicine in rural areas and remote places. The aim of the course is to provide students exposure to rural practice and to arouse their interest in the work of a rural physician. In this paper, we want to acquaint the reader with rural medicine around the world and in Slovenia and also present how it is taught at the Faculty of Medicine in Ljubljana.

¹ Anita Meglič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; anitameglic@gmail.com

² Prof. dr. Marija Petek Šter, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

UVOD

V preteklih desetletjih se je na slovenskih televizijskih zaslonih zvrstilo nekaj nadaljevank, kjer je bil v središče zgodbe postavljen zdravnik na podežlju. Tako smo si lahko v devetdesetih letih najprej ogledali ameriško nadaljevanko Severna obzorja (angl. *Northern Exposure*), pred nekaj leti pa še Zdravnico malega mesta (angl. *Hart of Dixie*) in Gorskega zdravnika (nem. *Der Bergdoktor*), ki je v Sloveniji povzročil precejšnjo evforijo. Čeprav je medicinski vidik v omenjenih nadaljevanjih nemalokrat potisnjen v ozadje, pa si vse glavne osebe delijo podobne značilnosti. Prikazani so kot zdravniki z obilico medicinskega znanja in izjemno širino, poleg tega pa so tesno vključeni tudi v druge vidike podeželskega življenja in so za svojo okolico nepogrešljivi.

Na tem mestu lahko potegnemo nekaj vzporednic z resničnim življenjem. Zdravnika na podežlju namreč ne opredeljuje samo geografska lega njegove ordinacije, ampak je treba upoštevati tudi zgodovinske, socialne, kulturne in ekonomske dejavnike okolja, v katerem deluje in ki vplivajo na njegovo delo (1).

OPREDELITEV MEDICINE NA PODEŽLJU

Polovica svetovne populacije živi v podeželskih območjih, večina zdravstvenih centrov in medicinskega osebja pa je zgoščena v mestnih središčih. To neravnovesje je prisotno v večini držav, njegov vpliv pa je najbolj izražen v ekonomsko manj razvitih državah (2). Največ raziskav s področja medicine na podežlju prihaja iz razvitih držav z veliko površino in številnimi skupnostmi, ki so več sto kilometrov oddaljene od mestnih središč s sekundarnimi in terciarnimi medicinskimi centri. Avstralija, Kanada in ZDA so tako resno pristopile k izboljššanju medicinske oskrbe ljudi, ki živijo na podežlju (3, 4).

Opredelitev medicine na podežlju v svetu

Opredelitve podeželskega okolja in posledično medicine na podežlju se razlikujejo med državami in tudi znotraj posameznih držav (1). Stališče Organizacije združenih narodov je, da ni mogoče uvesti ene opredelitve podeželskega okolja, ki bi jo lahko uporabile vse države, predvsem zaradi velikih razlik v posebnostih, ki ločujejo mestna od podeželskih okolij v posamezni državi. Vsaka država naj zato podeželsko in mestno okolje opredeli sama glede na svoje potrebe (5).

Merila, ki se običajno uporabljajo za ločitev podeželskega od mestnega okolja, so število prebivalcev, gostota prebivalcev, bližina večjih mest, osnovne ekonomske aktivnosti in stopnja pomeščanja (6). Po merilih Organizacije za gospodarsko sodelovanje in razvoj (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) je neko območje lahko pretežno podeželsko, vmesno ali pretežno mestno glede na gostoto populacije, odstotek populacije določenega območja, ki živi v podeželskih skupnostih, in prisotnost večjih mestnih središč na tem območju (7). V ZDA obstaja več opredelitev podeželskega okolja, najbolj splošno sprejeti sta opredelitev Urada za ekonomijo in proračun (Office of Management and Budget) in opredelitev Statističnega urada (Census Bureau). Obema je skupno, da podeželsko območje opredeljujeta kot odsotnost mestnih središč (8). Tudi v Kanadi je prisotnih vsaj šest različnih opredelitev podeželskega okolja (9). Kanadsko združenje družinskih zdravnikov (The College of Family Physicians of Canada) je sprejelo opredelitev podeželskega okolja kot odsotnost mestnih središč z več kot 10.000 prebivalci (10).

Na ravni Evropske unije uporabljamo Eurostat tipologijo, ki je narejena po vzoru OECD. Podeželska območja so vsa območja zunaj mestnih središč (najmanj 5.000 prebivalcev in gostota populacije več kot 300

prebivalcev na km²). Več območij potem združimo v regije, ki so glede na delež populacije, ki živi v podeželskih območjih, lahko pretežno podeželske (> 50 % prebivalcev živi v podeželskih območjih), vmesne ali pretežno mestne (< 20 % prebivalcev živi v podeželskih območjih) (11, 12).

Določitev geografskega okvira je šele prvi korak k opredelitvi medicine na podeželju. Upoštevati moramo še druga merila, ki so značilna za področje medicine. To so oddaljenost ambulante od sekundarnih in terciarnih centrov, število drugih splošnih zdravnikov v okolici, čas potovanja do bivališča najbolj oddaljenega bolnika in omejen dostop do sodobne tehnologije (3, 6, 13).

Primer je opredelitev Kanadskega združenja urgentnih zdravnikov (Canadian Association of Emergency Physicians), ki medicino na podeželju deli na štiri področja. Podeželsko področje je vsako, kjer medicinsko oskrbo nudi splošni zdravnik ali drug zdravstveni delavec, pomoč kliničnih specialistov pa ni hitro dosegljiva. Osamljeno podeželsko področje je od bolnišnice oddaljeno več kot 400 km ali štiri ure vožnje. Odročno podeželsko področje je od bolnišnice oddaljeno od 80 do 400 km ali od ene do štiri ure vožnje. Bližnje podeželsko področje je od bolnišnice oddaljeno manj kot 80 km ali eno uro vožnje (14). Avstralsko združenje splošnih zdravnikov (Royal Australian College of General Practitioners, RACGP) medicino na podeželju opredeli kot zdravstveno oskrbo zunaj mestnih središč, kjer lega ambulante obveže splošnega oz. družinskega zdravnika, da izvaja posege, ki mu jih v mestni ambulanti ne bi bilo treba (13).

Kanadske in avstralske opredelitve medicine na podeželju je zaradi velike razlike v površini držav težko prenesti na evropske in še posebej slovenske razmere (15).

V Nemčiji so poizkušali medicino na podeželju opredeliti s pomočjo prirejene novozelandske lestvice podeželskih značilnosti (Rural Ranking Scale, RRS). Upoštevati so število zdravnikov, ki so na voljo za

dežurstvo, čas potovanja do bolnišnice, satelitske klinike, bivališča najbolj oddaljenega bolnika in sosednjega splošnega zdravnika ter čas do prihoda pomožne reševalne ekipe na kraj nesreče (15).

Opredelitev medicine na podeželju v Sloveniji

V Sloveniji je Sekcija zdravnikov družinske medicine v podeželskih in odmaknjenih ambulantah medicino na podeželju opredelila kot ambulante, ki se nahajajo na (16):

- podeželju, tj. izven večjih naselij (v krajih z manj kot 5.000 prebivalci in v krajih, ki so od večjih mest oddaljeni vsaj 15 km), ali
- v izrazito kmečkem, poljedelskem, hribovitem ali redko poseljenem okolju ali
- na odmaknjenih območjih (> 20 km do najbližje bolnišnice in/ali do enote stalne nujne medicinske pomoči).

Nadalje velja, da na isti legi oz. znotraj 10 km od lege ambulante zdravnik dela sam ali z največ še enim zdravnikom družinske medicine. Te ambulante so lahko del zdravstvenih in zasebnih zavodov ali ambulante samostojnih zdravstvenih delavcev (16).

POSEBNOSTI DELA IN DELOVNEGA OKOLJA ZDRAVNIKA NA PODEŽELJU

Posebnosti dela zdravnika na podeželju (angl. *rural generalist*) so v veliki meri posledica oddaljenosti sekundarnih in terciarnih centrov ter okolijskih, političnih, ekonomskih, kulturnih in socialnih posebnosti podeželskega okolja (1). Delo zdravnika na podeželju v veliki večini opravljajo specialisti splošne in družinske medicine (4). Tako za splošno kot za družinsko medicino velja, da je v ospredju v bolnika usmerjena zdravstvena oskrba, ki mora biti celostna in empatična, poseben poudarek pa je na dolgotrajnem odnosu med bolnikom in zdravnikom. Izraz družinska medicina se je uveljavil v 60. letih, najprej v ZDA, nato

pa se je razširil po svetu. Vendar v številnih državah še danes namesto izraza družinska medicina uporabljajo izraz splošna medicina. V Sloveniji od leta 2000 poznamo specializacijo iz družinske medicine. Tudi v našem okolju specialisti družinske medicine in specialisti splošne medicine opravljajo enako delo (17–20).

Medicinski vidik

Obseg dela zdravnika na podeželju je oblikovan tako, da zadosti potrebam skupnosti, v kateri deluje (4). Zdravniki, ki delajo v podeželskih skupnostih, morajo tako imeti dodatna znanja in veščine, ki jih v mestnih okoljih posedujejo samo specialisti določene stroke (21). Avstralija je leta 2007 pričela z izvajanjem programa The Queensland Health and Rural Generalist Pathway, preko katerega nudi specializantom, ki bi želeli delati kot zdravniki na podeželju, dodatna izobraževanja na področju ginekologije in porodništva, anesteziologije, kirurgije, pediatrije, psihatrije in urgentne medicine. Podobna znanja imajo pogosto tudi kanadski, ameriški in novozelandski zdravniki na podeželju, ki s tem podeželski populaciji omogočijo dostop do sekundarne ravni oskrbe (4, 21).

Tudi v Evropi obstajajo razlike med delom zdravnika na podeželju in zdravnika v mestnem okolju. Zaradi manjših razdalj med oddaljenimi podeželskimi področji in sekundarnimi medicinskimi centri pa so te razlike manjše (4, 22). Zdravniki na podeželju imajo v povprečju daljši delovnik, več opreme in opravijo več posegov, pogosteje delajo v strokovni osami in so pogosteje dežurni. Poleg tega imajo težave z organizacijo dopustov in obiskom strokovnih izobraževanj, saj težko najdejo zdravnika, ki bi jih nadomeščal v času odsotnosti (22–24).

Socialni vidik

V povprečju je v podeželskih skupnostih večji delež starejših in manj izobraženih ljudi, višja je stopnja brezposelnosti in večji je delež ljudi pod pragom revščine (6, 7).

V ZDA je bilo narejenih več raziskav, kjer so primerjali zdravje podeželske in mestne populacije. Ugotovili so, da imajo ljudje na podeželju več kroničnih bolezni, krajšo pričakovano življenjsko dobo, večjo incidenco delovnih in prometnih nesreč ter so redkeje deležni preprečevalne zdravstvene oskrbe (25–27). Več težav imajo tudi s prevozom do zdravnika, potovalni čas pa je daljši (26). Podobne izsledke imajo tudi raziskave, narejene v Kanadi in Avstraliji (10, 28). Na ravni Evropske unije in Združenega kraljestva so rezultati raziskav precej bolj raznovrstni in ne kažejo vedno v smer slabšega zdravja podeželske populacije (29–31).

Bolniki na podeželju večkrat osebno poznajo svojega zdravnika, so z njim v prijateljskih odnosih in je zato nekaterim težje poiskati pomoč, še posebej, če gre za zdravstveno težavo, ki je stigmatizirana (27). Tudi zdravniki, ki delajo v podeželskem okolju, navajajo, da do skupnosti, v kateri delajo, čutijo posebno odgovornost in povezanost ter da je mnogokrat težko popolnoma ločiti poklicno življenje od zasebnega. Nema lokrat bolniki k njim po pomoč pridejo tudi izven delovnega časa ali pa jim vprašanja, povezana z zdravstvenim stanjem, postavljajo kar med naključnim srečanjem v trgovini ali na ulici. Poleg tega bolniki pri njih pogosto iščejo nasvete v zvezi s socialnimi, ekonomskimi, osebnimi in družinskimi težavami (22, 24, 32).

Pomanjkanje zdravnikov na podeželju

Najbolj pereča težava na področju podeželske medicine je pomanjkanje zdravnikov, ki bi delali v podeželskih ambulantah (35). V ZDA približno 19,3 % ljudi živi na podeželju, za njih pa skrbi 8,9 % zdravnikov. V mestnih naseljih je za 100.000 prebivalcev v povprečju skrbelo 84 družinskih zdravnikov, v podeželskih pa samo 68. Zanimanje za delo zdravnika na podeželju med študenti je nizko (34, 35). Razmere so nekoliko boljše v Kanadi, kjer na podeželju živi 18 % ljudi,

tam pa dela 14 % družinskih zdravnikov (10). Za Avstralijo velja, da je pomanjkanje splošnih zdravnikov najbolj izrazito v najbolj odročnih področjih (28). Tudi evropske države se soočajo s pomanjkanjem zdravnikov na podeželju, vendar je to zaradi majhnosti držav manj očitno (33, 36, 37). V Nemčiji je pomanjkanje splošnih zdravnikov najbolj izrazito v podeželskih in ekonomsko šibkejših območjih (33, 38).

Tudi v Sloveniji je bilo v preteklosti pomanjkanje splošnih in družinskih zdravnikov najbolj izrazito na podeželju, danes pa se soočamo z vsesplošnim pomanjkanjem družinskih zdravnikov (39–41).

Leta 2016 je bila na vzorcu 21 študentov Medicinske fakultete v Mariboru opravljena raziskava na temo podeželskih ambulant v Sloveniji. Iz izsledkov te raziskave je moč razbrati, da študentje vidijo delo podeželskega zdravnika kot vsestransko, razgibano, naporno in odgovorno. Kot prednosti podeželskih ambulant so izpostavili manjše delovne skupine, boljše sporazumevanje in večjo hvaležnost bolnikov, kot slabosti pa veliko obremenjenost, neprimeren delovni čas, delo v strokovni osami ter premalo cenjeno in plačano delo. Večina študentov je izrazila željo, da bi bil v učnem načrtu večji poudarek na področju podeželske medicine (42).

NAČELA POUČEVANJE MEDICINE NA PODEŽELJU

K težavi pomanjkanja zdravnikov na podeželju so predvsem razvite države pristopile z razvojem strategij in programov, s pomočjo katerih bi to pomanjkanje zmanjšali oz. odpravili (43). Programi so usmerjeni na več različnih ravni, združeni v nepretrgano celoto pa tvorijo t. i. načelo cevovoda (angl. *the pipeline concept*), ki se je izkazalo kot učinkovito orodje pri pridobivanju zdravnikov na podeželska področja (43, 44). Programe lahko glede na raven posega delimo v naslednje skupine (44):

- programi, katerih cilj je vzbuditi zanimanje za študij medicine pri dijakih in študentih, ki izhajajo iz podeželskega okolja,
- programi, katerih cilj je pri študentih medicine in mladih zdravnikih vzbuditi zanimanje za delo zdravnika na podeželju,
- programi, katerih cilj je dati specializantom možnost izobraževanja in dela v podeželskem okolju, ter
- programi, katerih cilj je zadržati zdravnike v podeželskem okolju.

Vpliv odraščanja v podeželskem okolju

Študentje, ki izhajajo iz podeželskega okolja, se po končanem izobraževanju v večjem deležu odločijo, da svojo poklicno kariero nadaljujejo na podeželju, kot študentje, ki izhajajo iz mestnih okolij (35, 36, 45–48). Wendling in sodelavci so raziskovali, kateri dejavnik, povezan s podeželsko identiteto, najbolj predvidi željo po delu v podeželskem okolju pri študentih medicine v ZDA. Ugotovili so, da se za delo na podeželju v največjem deležu odločajo tisti študenti, ki sami zase pravijo, da so odraščali v podeželskem okolju. Dobro napovedno vrednost kasnejšega dela na podeželju ima še obiskovanje srednje šole na podeželju (46).

Poučevanje medicine na podeželju med dodiplomskim študijem

Poleg odraščanja v podeželskem okolju je izpostavljenost medicini na podeželju med študijem najpomembnejši napovedni dejavnik za kasnejše delo v podeželskem okolju (33, 35, 49–56). Po podatkih, ki jih je v svoji raziskavi objavil Holst, se študentje, ki se med študijem spoznajo z medicino na podeželju, v povprečju štirikrat pogosteje odločijo za delo na podeželju (36). Raziskave so pokazale tudi pozitivno povezavo med opravljanjem vaj na podeželju in izbiro specializacije iz družinske medicine (57). Pomen vpliva izpostavljenosti medicini na podeželju med študijem na odločitev študentov

za kasnejše delo v podeželskem okolju je težko točno oceniti zaradi pristranosti samoizbire. Študentje, ki jih delo v podeželskem okolju že v osnovi privlači, se bodo raje odločili za sodelovanje v programih, ki ponujajo možnost opravljanja vaj v podeželskem okolju (35, 55, 57, 58).

Pristop do vključevanja medicine na podeželju v program študija je v veliki meri odvisen od potreb posamezne države in usmerjenosti posameznih medicinskih fakultet (59). Tako države, ki potrebujejo večje število zdravnikov na podeželju, omogočajo, da izbrani, prizadevni študenti velik delež vaj opravijo v podeželskem okolju. S tem namenom so bile ustanovljene tudi nekatere medicinske fakultete (51, 59, 60). V številnih raziskavah so dokazali da se študentje, ki so več časa preživeli v podeželskih ambulantah in klinikah, v večjem deležu odločajo za delo v podeželskem okolju (35, 36, 48, 61, 62). Za najučinkovitejšega se je izkazal longitudinalni pristop, kjer študenti od prvega letnika naprej vsaj del obveznosti opravijo v ambulantah in klinikah na podeželju (44, 54, 63).

Medicinska fakulteta Univerze v Minnesoti je že konec 60. let pričela z izvajanjem dveh programov, katerih cilj je povečati število zdravnikov na podeželju. Najprej so pričeli z izvajanjem programa, v sklopu katerega študenti prvih dveh letnikov med večtedenskimi vajami v podeželskem okolju podrobno spoznajo delo zdravnika na podeželju. V sklopu drugega programa pa študentom omogočijo devetmesečne vaje v podeželskem okolju pod mentorstvom specialista družinske medicine. Izmed študentov, ki so sodelovali v obeh programih, se jih je 77 % odločilo za specializacijo iz družinske medicine, 54 % pa se jih je zaposlilo v podeželskem okolju (54).

Avstralska vlada je v začetku 90. let začela z uvajanjem vaj v podeželskem okolju v študijski program, leta 2001 pa se je odprla prva podeželska klinična šola (angl. *rural clinical school*, RCS). Namen RCS je

omogočiti študentom zaključnih letnikov dolgotrajne vaje v podeželskem okolju (49, 50). Tudi Kanada študentom že več desetletij omogoča opravljanje kliničnih vaj v podeželskem okolju (60). V Kanadi je bila z namenom zagotavljanja zdravnikov za oskrbo prebivalcev na podeželju ustanovljena North Ontario School of Medicine (NOSM). Študenti med celotnim študijem opravljajo vaje v ambulantah in klinikah na podeželju, poseben poudarek je na opravljanju vaj v staroselskih skupnostih. Celoten tretji letnik je posvečen vajam družinske medicine v 14 različnih podeželskih skupnostih. Med letoma 2009 in 2013 se je 62 % diplomantov NOSM odločilo za specializacijo iz družinske medicine (večinoma v podeželskih okoljih), kar je skoraj dvakrat več od kanadskega povprečja (60).

Tudi na Norveškem so kot odgovor na pomanjkanje zdravnikov na severu države leta 1972 ustanovili Medicinsko fakulteto v Tromsøju. Študenti, ki izhajajo iz lokalnega okolja (severa Norveške), imajo pri vpisu prednost, vaje pa v veliki meri potekajo v ambulantah in bolnišnicah na podeželju. Leta 2013 je 51 % zdravnikov, ki so na fakulteti v Tromsøju diplomirali med letoma 1979 in 2012, delalo na severu Norveške, delež pa znaša kar 59,7 %, če upoštevamo le kohorto zdravnikov, ki so diplomirali po letu 2004. V primarnem zdravstvenem varstvu je delalo 42,5 % diplomantov (47, 51, 52).

Po drugi strani pa številne medicinske fakultete študentom ponujajo možnost seznanitve z medicino na podeželju preko kratkotrajnih vaj v podeželskih ambulantah (33, 59, 64). Zaradi majhnega števila raziskav ni povsem jasno, kakšen vpliv imajo kratkotrajne vaje v podeželskem okolju na kasnejšo izbiro poklicne usmeritve (33, 59, 63, 65).

Na Medicinski fakulteti v Magdeburgu v Nemčiji so leta 2014 organizirali 14-dnevne klinične vaje v podeželskem okolju za izbrane študente četrtega in petega letnika.

Po končanih vajah so vsi sodelujoči študentje izkazali večje zanimanje za delo v podeželskem okolju kot pred začetkom vaj (33).

Vloga zdravnika na podeželju v procesu izobraževanja

Zdravnik na podeželju lahko na več načinov prispeva k pridobivanju novih zdravnikov v podeželsko okolje. Svoj poklic lahko preko obiska v vrtcih in šolah predstavi mlajšim otrokom, ki v njem lahko vidijo vzornika in se odločijo slediti njegovi poti. Lahko je mentor študentom medicine in kasneje specializantom družinske medicine (43, 50). Odnos mentor-varovanec se tako lahko začne graditi že v prvih letnikih študija preko predmetov Sporazumevanje in Stik z bolnikom in se med študijem samo še nadgrajuje (66). Vaje v podeželskem okolju študentom ponujajo dobro priložnost za učenje in izpopolnjevanje kliničnih veščin. Prednosti vaj v ambulantah na podeželju so več dela posameznika z mentorjem, več priložnosti za opravljanje posegov, delo na več različnih deloviščih (ambulantna, hišni obiski, urgencia, satelitske klinike) in bolj osebni odnos z bolniki (57, 63, 65). Dejstvo pa je tudi, da slabo organizirane vaje, slab odnos mentorjev in zahtevno delovno okolje (dolg delovnik, velika odgovornost, socialna izolacija itd.) negativno vplivajo na odločitve študentov za delo v podeželskem okolju (35, 37, 63).

POUČEVANJE MEDICINE NA PODEŽELJU V SLOVENIJI

Študenti obeh slovenskih medicinskih fakultet imajo možnost spoznati delo zdravnika na podeželju v okviru vaj pri predmetu Primarno zdravstveno varstvo na ljubljanski Medicinski fakulteti ter pri predmetih Družinska medicina 1 in 2 na mariborski Medicinski fakulteti (67, 68). V raziskavi, opravljeni na študentih mariborske Medicinske fakultete, je samo 14 % študentov vaje iz družinske medicine opravljal v podeželskem okolju, skupaj pa je med študijem

vaje oz. prostovoljno prakso v podeželskem okolju opravljal 29 % študentov (42).

Pred študijskim letom 2017/2018 na slovenskih medicinskih fakultetah ni bilo predmeta, ki bi bil primarno namenjen izobraževanju na področju podeželske medicine (42).

Izbirni predmet Medicina na podeželju in v odmaknjenih krajih

V študijskem letu 2017/2018 se je na ljubljanski Medicinski fakulteti začel izvajati izbirni predmet Medicina na podeželju in v odmaknjenih krajih. Namenjen je študentom tretjega in četrtega letnika in je vrednoten s šestimi kreditnimi točkami (69).

Namen in cilji

Namen izbirnega predmeta je študentom predstaviti delo in življenje zdravnika na podeželju in pomagati oblikovati stališča bodočih zdravnikov do dela zdravnika na podeželju. Študentje spoznajo posebnosti in omejitve dela zdravnika na podeželju ter se preko vaj naučijo nekaterih kliničnih veščin, ki so potrebne za njegovo delo (69).

Oblike in metode pouka

Teoretični uvod traja štiri šolske ure in je namenjen seznanitvi z delom zdravnika na podeželju ter predstavitvi značilnih primerov obravnav v podeželskem okolju. Izbrani mentorji študentom predstavijo lasten vidik dela podeželskega zdravnika in preko svojih izkušenj skušajo podeželsko medicino približati študentom (69). Sledi ura dela v skupinah, kjer študentje delijo svoje doseganje izkušnje z medicino na podeželju, povejo, zakaj so izbrali ta izbirni predmet, in zaupajo svoja pričakovanja in strahove (70).

Vaje v podeželski ambulanti izbranega mentorja so osrednji del izbirnega predmeta. Študent s seznama, ki ga pripravi Katedra za družinsko medicino, izbere mentorja, pri katerem bo opravljal vaje. Vaje trajajo 12 delovnih dni, urnik dela v ambulanti je stvar

dogovora med študentom in mentorjem. V času vaj mentor študenta čim bolj vključi v delo in mu predstavi različne vidike dela zdravnika na podeželju (69). Med delom v podeželski ambulanti mora študent spoznati (70):

- naloge zdravnika družinske medicine v podeželski ambulanti,
- skupinsko delo in sodelavce v ožji in širši delovni skupini zdravnika,
- sodelovanje z lokalno skupnostjo,
- opremo za delo v ambulanti in na terenu, vključno z zdravniško torbo,
- etična načela za delo z bolniki,
- načine dela, kot sta hišni obisk in delo v službi nujne medicinske pomoči,
- posege, ki jih zdravnik lahko opravi v ambulantsnem okolju,
- vlogo zdravnika kot javne osebnosti v lokalnem okolju ter
- večšine sporazumevanja z različnimi skupinami bolnikov.

Približno na sredini pouka študent in asistent opravita sestanek preko elektronskih medijev, npr. Skypa ali Zooma. Študent asistentu poroča o poteku vaj in od asistenta prejme navodila za izdelavo zaključnega seminarja. Asistenti so med potekom predmeta študentom na voljo za dodatne konzultacije (69).

Po končanih vajah mora študent pripraviti seminarsko nalogo v skladu z navodili, ki jih je prejel na uvodnem predavanju. Seminar je razdeljen na naslednje vsebine (69):

- Osnovni podatki o ambulanti, v kateri je študent opravljal vaje (lega, kratek opis pogojev dela in delovne skupine, število in struktura opredeljenih bolnikov, oddaljenost bolnikov od ambulante in njena dostopnost, oddaljenost ambulante od bolnišnice, druge posebnosti v organizaciji dela).
- Na primeru obravnave bolnika predstavi znanja in veščine ter načine dela (npr. hišni obisk, timski pristop), ki jih je zdravnik potreboval, da je bolniku pomagal v okolju, kjer bolnik živi.

- Predstavi vlogo zdravnika v lokalnem okolju in njegovo povezanost z ljudmi in ustanovami (kako se je zdravnik prilagodil na delo v podeželskem okolju in v čem vidi prednosti in slabosti dela v takem okolju).
- Opiše tudi lastne vtise z vaj v podeželski ambulanti (česa se je naučil, kaj mu je dalo misliti in kako zadovoljen je bil s svojim delom).
- Svoje izkušnje v podeželski ambulanti primerja s svojimi dosedanjimi kliničnimi izkušnjami.

Seminarsko nalogo študent pred zaključnim seminarjem odda asistentu.

Zaključni seminar poteka v skupini, ki jo vodi asistent. Študentje predstavijo svoje seminarske naloge (lahko s pomočjo video posnetka ali PowerPoint predstavitev) in s skupino delijo svoje izkušnje z delom v ambulanti na podeželju. Asistent študentu poda povratno informacijo in ostale študente spodbudi k sodelovanju v razpravi, na koncu pa poda predlog ocene na osnovi mentorjevega poročila in predstavitve seminarja (69, 70).

Ocenjevanje

Ocena je sestavljena iz mentorjeve ocene in ocene, ki jo oblikuje asistent na osnovi sodelovanja pri pouku in predstavitve seminarja. Pri oceni seminarja se upošteva primernost izbire teme, uporaba analitičnega pristopa in celostno razumevanje problematike in izzivov dela zdravnika na podeželju. Mentor oceno pripravi tako, da odgovori na vprašanja:

- Ali je študent izkazal navdušenost za delo?
- Kakšen je bil odnos študenta do mentorja in sodelavcev?
- Ali je študent spoštoval pravila, ki veljajo v ambulanti?

Na koncu pa poda še kratko utemeljitev ocene, v kateri študenta oceni kot odličnega, prav dobrega, dobrega, zadostnega ali

pa njegovo znanje, stališča in veščine oceni kot pomanjkljive. Končna ocena je številčna od 5 do 10, polovico k oceni prinese ocena mentorja, polovico pa ocena asistenta. Če je študent med oceno, se ta zaokroži navzgor (69).

Učna gradiva

Osnovno učno gradivo predstavlja poglavje Svetovanje v učbeniku Družinska medicina. Dodatno učno gradivo je prosto dostopna knjiga WONCA Rural Medicinal Educational Guidebook, v kateri so podrobno predstavljene različne vsebine s področja medicine na podeželju. Študentje po uvodnem predavanju prejmejo navodila za vaje, ki jih je pripravila Katedra za družinsko medicino. Navodila vsebujejo napotke, ki jih študent potrebuje pri izvedbi vaj in pripravi seminarja ter opisujejo organizacijo pouka. Ker pri izvedbi predavanj, vaj in seminarjev sodeluje več mentorjev in asistentov, je katedra pripravila tudi navodila za vodenje vaj in seminarjev (69, 70).

Nadzor kakovosti

Po koncu zaključnega seminarja vsak študent izpolni anketo, v kateri oceni vsebino in kakovost pouka. Študent stopnjo pridobljenih veščin in privzetih stališč oceni

po petstopenjski Likertovi lestvici. Na koncu sta dodani še vprašanji odprtega tipa, kjer študent lahko pove, kaj je pri izbirnem predmetu pogršel in kaj bi spremenil (69).

ZAKLJUČEK

Medicina na podeželju se je razvila zaradi potreb po zagotavljanju primerne zdravstvene oskrbe ljudem na podeželju. Zaradi številnih podeželskih, odmaknjenih in osamljenih področij največ raziskav na temo izvira iz Avstralije, Kanade in ZDA, ki so v preteklih desetletjih razvile številne strategije za pridobivanje zdravnikov v podeželska področja. V Sloveniji so izzivi, povezani z medicino na podeželju, že dolga leta pomaknjeni v ozadje, čeprav ima tudi pri nas podeželska populacija nekatere značilnosti in potrebe, ki so drugačne od prebivalcev mestnih področij. Da bi zmogli te potrebe nasloviti in poiskati ustrezne rešitve, so potrebne raziskave, s pomočjo katerih bi dobili podroben uvid v zdravje prebivalcev na podeželju in posebnosti dela zdravnikov v podeželskih ambulantah. Z uvedbo izbirnega predmeta Medicina na podeželju in v odmaknjenih krajih želimo študentom omogočiti stik s podeželskim okoljem in preko tega v njih vzbuditi zanimanje za delo zdravnika na podeželju.

LITERATURA

1. Reid S, Worley P, Strasser R, et al. 'What brings us together': The values and principles of rural medical education. In: Chater AB, Rourke J, Couper ID, et al., eds. *WONCA Rural medical education guidebook* [internet]. Bangkok: World Organization of Family Doctors (WONCA); c2014. p. 1-13. [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.globalfamilydoctor.com/groups/workingparties/ruralpractice/ruralguidebook.aspx>
2. WHO: Increasing access to health workers in remote and rural areas through improved retention: Global policy recommendations [internet]. Switzerland: World Health Organization; c2010 [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/increasing-access-to-health-workers-in-remote-and-rural-areas-through-improved-retention>
3. Dijkstra L, Poelman H. A harmonised definition of cities and rural areas: The new degree of urbanisation [internet]. Brussels: European Commission; c2014 [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: https://ec.europa.eu/regional_policy/en/information/publications/working-papers/2014/a-harmonised-definition-of-cities-and-rural-areas-the-new-degree-of-urbanisation
4. Schubert N, Evans R, Battye K, et al. International approaches to rural generalist medicine: A scoping review. *Hum Resour Health*. 2018; 16 (1): 62.
5. UN: Principles and recommendations for population and housing censuses [internet]. 2nd ed. New York: United Nations; c2008 [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: https://unstats.un.org/unsd/demographic-social/Standards-and-Methods/files/Principles_and_Recommendations/Population-and-Housing-Censuses/Series_M67Rev2-E.pdf
6. Hart LG, Larson EH, Lishner DM. Rural definitions for health policy and research. *Am J Public Health*. 2005; 95 (7): 1149-55.
7. WHO: Rural poverty and health systems in the WHO European region [internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; c2010 [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/rural-poverty-and-health-systems-in-the-who-european-region>
8. USDA: What is rural? [internet]. Washington: U.S. Department Of Agriculture; c2022 [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.ers.usda.gov/topics/rural-economy-population/rural-classifications/what-is-rural/#:~:text=According%20to%20the%20current%20delineation,not%20necessarily%20follow%20municipal%20boundaries>
9. Du Plessis V, Beshiri R, Bollman RD. Definitions of rural. *Rural and small town Canada analysis bulletin*. 2001; 3 (3): 1-17.
10. Bosco O, Oandasan I. Review of family medicine within rural and remote Canada: Education, practice, and policy. Mississauga, ON: College of Family Physicians of Canada; 2016. p. 1-68.
11. Eurostat: Eurostat regional yearbook 2010: A revised urban-rural typology [internet]. Luxembourg City: European Statistical Office; c2010 [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-statistical-books/-/ks-ha-10-001-15>
12. Eurostat: Urban-rural typology [internet]. Luxembourg City: European Statistical Office; c2021 [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/rural-development/methodology>
13. Wakerman J. Defining remote health. *Aust J Rural Health*. 2004; 12 (5): 210-4.
14. Recommendations for the management of rural, remote, and isolated emergency health care facilities in Canada. Canadian Association of Emergency Physicians. *J Emerg Med*. 1997; 15 (5): 741-7.
15. Steinhäuser J, Otto P, Goetz K, et al. Rural area in a European country from a health care point of view: An adoption of the Rural Ranking Scale. *BMC Health Serv Res*. 2014; 14: 147.
16. Združenje zdravnikov družinske medicine: Predstavitev sekcije ZDM POA [internet]. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; c2022 [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://drmed.org/strokovni-svet-in-sekcije/predstavitev-sekcije-zdm-poa/>
17. Švab I. Opredelitev družinske medicine. In: Švab I, Rotar Pavlič D, eds. *Družinska Medicina*. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine; 2012. p. 9-16.
18. Allen J, Gay B, Crebolder H, et al. The european definition of general practice/family medicine. Leuven: EURACT; 2005. p. 1-9.
19. Hashim MJ. Principles of family medicine and general practice – Defining the five core values of the speciality. *J Prim Health Care*. 2016; 8 (4): 283-7.
20. Jamouille M, Resnick M, Vander Stichele R, et al. Analysis of definitions of general practice, family medicine, and primary health care: A terminological analysis. *BJGP Open*. 2017; 1 (3): bjgpopen17X101049.
21. Smith J, Hays R. Is rural medicine a separate discipline? *Aust J Rural Health*. 2004; 12 (2): 67-72.

22. Iversen L, Farmer JC, Hannaford PC. Workload pressures in rural general practice: A qualitative investigation. *Scand J Prim Health Care*. 2002; 20 (3): 139–44.
23. Groenewegen PP, Bosmans MWG, Boerma WGW, et al. The primary care workforce in Europe: A cross-sectional international comparison of rural and urban areas and changes between 1993 and 2011. *Eur J Public Health*. 2020; 30 (Suppl 4): iv12–7.
24. Boerma WG, Groenewegen PP, Van der Zee J. General practice in urban and rural Europe: The range of curative services. *Soc Sci Med*. 1998; 47 (4): 445–53.
25. Shipman SA, Wendling A, Jones KC, et al. The decline in rural medical students: A growing gap in geographic diversity threatens the rural physician workforce. *Health Aff*. 2019; 38 (12): 2011–8.
26. Casey MM, Thiede Call K, Klingner JM. Are rural residents less likely to obtain recommended preventive healthcare services? *Am J Prev Med*. 2001; 21 (3): 182–8.
27. Douthit N, Kiv S, Dwolatzky T, et al. Exposing some important barriers to health care access in the rural USA. *Public Health*. 2015; 129 (6): 611–20.
28. Duckett S, Bredon P, Ginnivan L. Access all areas: New solutions for GP shortages in rural Australia. Melbourne: Grattan Institute; 2013. p. 1–63
29. Hays RB. Rural medical education in Europe: The relevance of the Australian experience. *Rural Remote Health*. 2007; 7 (1): 683.
30. Mesceriakova-Veliuliene O, Kalediene R. Changes in mortality inequalities in urban and rural populations during 1990–2018: Lithuanian experience. *Medicina*. 2021; 57 (8): 750.
31. Pantyley V. Health inequalities among rural and urban population of Eastern Poland in the context of sustainable development. *Ann Agric Environ Med*. 2017; 24 (3): 477–83.
32. Rourke L, Rourke J. Boundaries and balance: Managing relationships in rural practice. In: Chater AB, Rourke J, Couper ID, et al., eds. *WONCA Rural Medical Education Guidebook* [internet]. Bangkok: World Organization of Family Doctors (WONCA); c2014. p. 339–54. [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.globalfamilydoctor.com/groups/workingparties/ruralpractice/ruralguidebook.aspx>
33. Holst J, Normann O, Herrmann M. Strengthening training in rural practice in Germany: New approach for undergraduate medical curriculum towards sustaining rural health care. *Rural Remote Health*. 2015; 15 (4): 3563.
34. Rosenblatt RA, Hart LG. Physicians and rural America. *West J Med*. 2000; 173 (5): 348–51.
35. Parlier AB, Galvin SL, Thach S, et al. The road to rural primary care: A narrative review of factors that help develop, recruit, and retain rural primary care physicians. *Acad Med*. 2018; 93 (1): 130–40.
36. Holst J. Increasing rural recruitment and retention through rural exposure during undergraduate training: An integrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (17): 6423.
37. Cleland J, Johnston PW, Walker L, et al. Attracting healthcare professionals to remote and rural medicine: Learning from doctors in training in the north of Scotland. *Med Teach*. 2012; 34 (7): e476–82.
38. Deutsch T, Lippmann S, Frese T, et al. Who wants to become a general practitioner? Student and curriculum factors associated with choosing a GP career – A multivariable analysis with particular consideration of practice-orientated GP courses. *Scand J Prim Health Care*. 2015; 33 (1): 47–53.
39. Albreht T, Turk E, Toth M, et al. Slovenia: Health system review. *Health Syst Transit*. 2009; 11 (3): 1–172.
40. Petek Ster M, Selic P. Intended career choice in family medicine in Slovenia: An issue of gender, family background or empathic attitudes in final year medical students? *Mater Sociomed*. 2017; 29 (2): 143–8.
41. NIJZ. Viri v zdravstvu (kadrovski, organizacijski in drugi viri) [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2022 [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2019/8_viri_v_zdravstvu_2019.pdf
42. Petrovčič R. Ruralne ambulate družinske medicine [raziskovalna naloga]. Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru; 2016.
43. Norris TE. Addressing rural health workforce shortages: The pipeline concept. In: Chater AB, Rourke J, Couper ID, et al., eds. *WONCA Rural Medical Education Guidebook* [internet]. Bangkok: World Organization of Family Doctors (WONCA); c2014. p. 90–5. [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.globalfamilydoctor.com/groups/workingparties/ruralpractice/ruralguidebook.aspx>
44. Norris TE. Education for rural practice: A saga of pipelines and plumbers. *J Rural Health*. 2000; 16 (3): 208–12.
45. Norris TE. Establishing a rural curriculum from an urban academic medical centre. In: Chater AB, Rourke J, Couper ID, et al., eds. *WONCA Rural Medical Education Guidebook* [internet]. Bangkok: World Organization of Family Doctors (WONCA); c2014. p. 103–10. [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.globalfamilydoctor.com/groups/workingparties/ruralpractice/ruralguidebook.aspx>

46. Wendling AL, Shipman SA, Jones K, et al. Defining rural: The predictive value of medical school applicants' rural characteristics on intent to practice in a rural community. *Acad Med.* 2019; 94 (Suppl 11): S14–20.
47. Aaraas IJ, Halvorsen PA, Aasland OG. Supply of doctors to a rural region: Occupations of Tromsø medical graduates 1979–2012. *Med Teach.* 2015; 37 (12): 1078–82.
48. Stagg P. Medical school admissions policies targeting rural students. In: Chater AB, Rourke J, Couper ID, et al., eds. *WONCA Rural Medical Education Guidebook* [internet]. Bangkok: World Organization of Family Doctors (WONCA); c2014. p. 546–57. [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.globalfamilydoctor.com/groups/workingparties/ruralpractice/ruralguidebook.aspx>
49. Kondalsamy-Chennakesavan S, Eley DS, Ranmuthugala G, et al. Determinants of rural practice: Positive interaction between rural background and rural undergraduate training. *Med J Aust.* 2015; 202 (1): 41–5.
50. Sen Gupta TK. Foundations of a rural medical school: People, places and patients. In: Chater AB, Rourke J, Couper ID, et al., eds. *WONCA Rural Medical Education Guidebook* [internet]. Bangkok: World Organization of Family Doctors (WONCA); c2014. p. 178–88. [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.globalfamilydoctor.com/groups/workingparties/ruralpractice/ruralguidebook.aspx>
51. Aaraas IJ, Halvorsen PA. Developing rural medical schools: The history of Tromsø and northern Norway. In: Chater AB, Rourke J, Couper ID, et al., eds. *WONCA Rural Medical Education Guidebook* [internet]. Bangkok: World Organization of Family Doctors (WONCA); c2014. p. 210–9. [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.globalfamilydoctor.com/groups/workingparties/ruralpractice/ruralguidebook.aspx>
52. Magnus JH, Tollan A. Rural doctor recruitment: Does medical education in rural districts recruit doctors to rural areas? *Med Educ.* 1993; 27 (3): 250–3.
53. Campbell Murdoch J. Excellence in Bush medical schools: The value of rural education. In: Chater AB, Rourke J, Couper ID, et al., eds. *WONCA Rural Medical Education Guidebook* [internet]. Bangkok: World Organization of Family Doctors (WONCA); c2014. p. 495–506. [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.globalfamilydoctor.com/groups/workingparties/ruralpractice/ruralguidebook.aspx>
54. Zink T, Center B, Finstad D, et al. Efforts to graduate more primary care physicians and physicians who will practice in rural areas: Examining outcomes from the university of Minnesota-duluth and the rural physician associate program. *Acad Med.* 2010; 85 (4): 599–604.
55. Wheeler DL, Hackler JB. Preparing physicians for rural-based primary care practice: A preliminary evaluation of rural training initiatives at OSU-COM. *J Am Osteopath Assoc.* 2017; 117 (5): 315–24.
56. Rabinowitz HK, Diamond JJ, Markham FW, et al. Medical school programs to increase the rural physician supply: A systematic review and projected impact of widespread replication. *Acad Med.* 2008; 83 (3): 235–43.
57. Barrett FA, Lipsky MS, Lutfiyya MN. The impact of rural training experiences on medical students: A critical review. *Acad Med.* 2011; 86 (2): 259–63.
58. Ranmuthugala G, Humphreys J, Solarsh B, et al. Where is the evidence that rural exposure increases uptake of rural medical practice? *Aust J Rural Health.* 2007; 15 (5): 285–8.
59. Chater AB, Wyatt J. Optimising rural medical learning. In: Chater AB, Rourke J, Couper ID, et al., eds. *WONCA Rural Medical Education Guidebook* [internet]. Bangkok: World Organization of Family Doctors (WONCA); c2014. p. 507–20. [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.globalfamilydoctor.com/groups/workingparties/ruralpractice/ruralguidebook.aspx>
60. Strasser R. Developing a new rural medical school in North America. In: Chater AB, Rourke J, Couper ID, et al., eds. *WONCA Rural Medical Education Guidebook* [internet]. Bangkok: World Organization of Family Doctors (WONCA); c2014. p. 199–208. [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.globalfamilydoctor.com/groups/workingparties/ruralpractice/ruralguidebook.aspx>
61. Eley D, Baker P, Chater B. The rural clinical school tracking project: More IS better – Confirming factors that influence early career entry into the rural medical workforce. *Med Teach.* 2009; 31 (10): e454–9.
62. O'Sullivan B, McGrail M, Russell D. Duration and setting of rural immersion during the medical degree relates to rural work outcomes. *Med Educ.* 2018; 52 (8): 803–15.
63. Graham W. Rural areas: Valuable learning contexts for medical students. In: Chater AB, Rourke J, Couper ID, et al., eds. *WONCA Rural Medical Education Guidebook* [internet]. Bangkok: World Organization of Family Doctors (WONCA); c2014. p. 253–63. [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.globalfamilydoctor.com/groups/workingparties/ruralpractice/ruralguidebook.aspx>
64. Vasilopoulos T. The community-oriented clinical clerkship: Short-term student placements in rural primary health care. In: Chater AB, Rourke J, Couper ID, et al., eds. *WONCA Rural Medical Education Guidebook* [internet]. Bangkok: World Organization of Family Doctors (WONCA); c2014. p. 601–7. [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.globalfamilydoctor.com/groups/workingparties/ruralpractice/ruralguidebook.aspx>

65. Couper I. Short-term rural placements for medical students. In: Chater AB, Rourke J, Couper ID, et al., eds. WONCA Rural Medical Education Guidebook [internet]. Bangkok: World Organization of Family Doctors (WONCA); c2014. p. 594-600. [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.globalfamilydoctor.com/groups/workingparties/ruralpractice/ruralguidebook.aspx>
66. Petek Šter M, Švab I, Zalar B. Sporazumevanje – Nov predmet na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Zdrav Vestn. 2011; 80 (11): 865–72.
67. UL MF: Predmetnik [internet]. Ljubljana: Medicinska fakulteta; c2022 [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.mf.uni-lj.si/o-studiju/ems-program-medicina/predmetnik?q=%2Fo-studiju%2Fems-program-medicina%2Fpredmetnik>
68. UM MF: Obvezni predmeti [internet]. Maribor: Medicinska fakulteta; c2022 [citirano 2022 Jun 5]. Dosegljivo na: <https://www.mf.um.si/si/studij/navodila-in-informacije/78-uncategorised/3761-obvezni-dod>
69. Petek Šter M, Petek D, Švab I. Medicina na podeželju in v odmaknjenih krajih – Navodila za vaje. 2nd ed. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine; 2018.
70. Petek Šter M, Petek D, Švab I. Medicina na podeželju in v odmaknjenih krajih – Navodila za vodenje vaj in seminarjev. 1st ed. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine; 2017.

Prispelo 8. 6. 2022

Hana Rakuša¹

Slaba znamenja

Klinični primer z vprašanji

58-letnega svetlopoltega moškega je osebni zdravnik napotil k dermatologu, saj je žena na gospodovem hrbtu opazila novonastalo temno znamenje, ki se je po njenih navedbah v zadnjem letu povečalo. Gospod ni navajal srbečice ali krvavitev na področju znamenja. Kot najstnik je poleti vedno pomagal pri delu na polju.

Dermatolog je pri pregledu kože po celotnem hrbtu opazil več majhnih nevusov. Znamenje na desnem zgornjem delu hrbta je bilo opazno večje, temnejše in nepravilnih robov. Drugih sumljivih znamenj ni našel, področne bezgavke niso bile tipno povečane. V preostalem kliničnem statusu ni bilo posebnosti. Zdravnik je znamenje izrezal in ga poslal na histopatološki pregled.

1. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Kakšne so možne diferencialne diagnoze?

Patolog je podal mnenje, da gre za nodularni kožni melanom brez ulceracije debeline po Breslowu 3,8 mm.

3. Kateri so dejavniki tveganja za nastanek kožnega melanoma?
4. Kakšni bodo nadaljnji diagnostični postopki pri prikazanem bolniku?

Pri biopsiji varovalne bezgavke so v njej odkrili zasevek. Pozitronska izsevna tomografija z računalniško tomografijo (angl. positron emission tomography with computed tomography, PET-CT) ni pokazala oddaljenih zasevkov. MRI ni prikazala zasevkov v osrednjem živčevju.

Pri molekularno-genetski opredelitvi so odkrili drugačesmiselno mutacijo gena BRAF (angl. B-Raf proto-oncogene serine/threonine-protein kinase) (zaradi točkaste mutacije v 600. kodonu se je valin zamenjal z glutamatom, BRAF V600E). Bolnikov primer je bil obravnavan na multidisciplinarnem konziliju, predlagano je bilo nadaljevanje zdravljenja.

5. Kako bi zdravili in spremljali bolnika?

Bolnik je čez tri leta v spremstvu poiskal pomoč v nujni nevrološki ambulanti. Svojci so pri njem že tri tedne opažali napredujoč kognitivni upad, zmedenost, težave z govorom in osebnostno spremenjenost. V zadnjem tednu je trikrat bruhal. Pojavila se je tudi inkontinenca.

Bolnik je bil ob sprejemu pri zavesti, orientiran v osebi, slabše orientiran v času in prostoru. Tožil je za glavobolom. Težje je sledil navodilom pri nevrološkem pregledu. Med pregledom so odkrili desnostransko periferno parezo obraznega živca in obojestransko slabši sluh. Nevrolog je opazil še diskretno šibkost udov, hiporefleksijo in ataksijo hoje. Drugih posebnosti v statusu ni opisal.

Na MRI s T1-poudarjeno sekvenco in gadolinijevim kontrastnim sredstvom je bilo opazno difuzno ojačanje signala možganskih ovojnic in hidrocefalus brez vidne tumorske spremembe.

6. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza?
7. Kako bi potrdili diagnozo?
8. Kakšne so možnosti zdravljenja?
9. Kakšna je bolnikova prognoza?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Hana Rakuša, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Odgovori

1. Pri gospodu z novonastalim nesimetričnim znamenjem, ki se povečuje, bi pomislili na kožni melanom (KM). KM je oblika kožnega raka, ki se razvije iz maligno spremenjenih melanocitov. Melanom najpogosteje vznikne v koži, pa tudi v očesu, možganskih ovojnicah, sluznici prebavil, genitalij ali analnega predela. Melanociti namreč nastanejo iz celic nevralnega grebena in se nahajajo predvsem v bazalni plasti povrhnjice, del melanocitov in prekursorjskih celic iz nevralnega grebena pa se nahaja v omejenih tkivih (1–3).

KM predstavlja približno 1 % kožnih rakov, vendar zaseva pogosteje kot drugi in je povezan z več kot 85 % smrti zaradi kožnega raka. Incidenca KM se povečuje predvsem v državah, kjer je svetlopolto prebivalstvo pretirano izpostavljeno sončnim žarkom. V Sloveniji letno zbolijo 700 prebivalcev, pogosteje ženske. V svetovnem merilu 1,5-krat pogosteje zbolevajo moški. Incidenca narašča s starostjo in je največja v šestem desetletju, kljub temu pa KM ostaja tretji najpogostejši rak pri mlajših odraslih (1, 3, 4).

2. Diferencialnodiagnostično so možni predvsem melanocitni nevusi in benigni kožni tumorji (seboroična keratoza, dermatofibrom, solarni lentigo ...), redkeje pa tudi nemelanomski kožni rak (bazalnocelični in ploščatocelični karcinom) (2).

KM najpogosteje vznikne na nespremenjeni koži, samo v 25 % iz obstoječega znamenja. Zgodnejšo prepoznavo sumljivih znamenj omogočajo merila ABCDE (Asymmetry, Border, Colour, Diameter, Evolution) (tabela 1) (1, 2, 5).

Tabela 1. Merila ABCDE (1, 5).

| Izbrano merilo | Slovenski prevod | Znaki melanoma |
|----------------|------------------|--|
| A - Asymmetry | nesimetričnost | prečna in vzdolžna os znamenja se ne ujemata ali pa znamenje nima osne simetrije |
| B - Border | rob | rob je nejasen, neenakomeren ali izginjajoč |
| C - Colour | barva | znamenje je neenakomerno obarvano, v vsaj enem delu navadno izrazito temnejše |
| D - Diameter | premer | znamenje je večje od 6 mm |
| E - Evolution | spreminjanje | prvotne značilnosti znamenja se spreminjajo |

Natančno diagnozo omogoča zgolj biopsija celotne debeline kože (1, 2, 5).

3. Tveganje za nastanek kožnega raka je večje pri svetlopoltih ljudeh in je povezano z izpostavljenostjo UV-žarkom. Tveganje za KM je večje pri izpostavljenosti v presledkih in izpostavljenosti v mladosti. Na tveganje vpliva še število displastičnih nevusov (tj. praviloma večjih nevusov nepravilnih oblik), vendar tudi pri teh posameznikih KM vznikne predvsem na predhodno nespremenjeni koži. Posameznike pa ogrožajo še imunosupresija, predhodno odstranjen KM, saj se pri 8 % bolnikov po odstranitvi KM v roku dveh let pojavi nov primarni KM, in družinska obremenjenost. V družinah z večjim tveganjem se pojavlja 5–10 % KM (1, 2).

4. Pri vsakem bolniku s spremenjenim znamenjem najprej natančno pregledamo celotno kožo in potipamo področne bezgavke. Sledi histopatološki pregled, ki je pri spremenjenih znamenjih nujen za dokončno razlikovanje med benignimi in malignimi melanocitnimi spremembami (1).

Nadaljnje ukrepanje je odvisno od histopatološkega poročila, zato mora standardizirano poročilo vsebovati vse podatke, pomembne za prognozo. Med najpomembnejšimi so (1, 2):

- debelina po Breslowu, ki predstavlja razdaljo med granularno plastjo povrhnjice in najglobljo celico KM v podkožju,
- stopnja invazije po Clarku, ki je manj objektivna in nima napovedne vrednosti, a jo zaradi uveljavljenosti vseeno navajamo,
- opis poškodb epitelija (ulceracij),
- število mitoz (/mm²) in
- ocena kirurških robov.

Smiselna je tudi molekularno-genetska opredelitev KM, ki vse bolj nadomešča osnovno patohistološko opredelitev vrst KM in omogoča izbiro ustreznega tarčnega zdravljenja. Pogoste so mutacije z mitogenom aktivirane beljakovinske kinazne (angl. *mitogen activated-protein kinase*, MAPK) signalne poti. Mutacije gena *BRAF* tako odkrijemo kar pri 60 % bolnikov in so povezane z izpostavljenostjo sončni svetlobi v presledkih (1).

Patološki stadij z razvrstitvijo po sistemu TNM (angl. *tumor, node, metastasis*) je možno opredeliti po pregledu primarnega tumorja, področnih bezgavk in oddaljenih zasevkov. Pri pregledu tumorja sta najpomembnejša napovedna dejavnika debelina po Breslowu in prisotnost ulceracij; debelejši ulcerirani KM so uvrščeni v višji stadij. Možnost za razvoj zasevkov se poveča na 5–15 % pri KM, kjer debelina presega 1 mm, zato je pri tej debelini nujna biopsija varovalne bezgavke (1, 6).

V bezgavkah je možno odkriti klinično izražene ali klinično prikrita zasevke, ki se jih da potrditi le z biopsijo. Klinično izraženi zasevki, ki jih je možno zatipati ali odkriti z UZ-pregledom, predstavljajo negativni napovedni dejavnik. Višji stadij dodelimo tudi bolnikom z več prizadetimi bezgavkami. Pri bolnikih brez oddaljenih zasevkov je prizadetost bezgavk najpomembnejši dejavnik izida bolezni (1).

Vsi bolniki z oddaljenimi zasevki so uvrščeni v najvišji klinični stadij, vendar se preživetje bolnikov razlikuje glede na mesto zasevkov. Najboljšo prognozo imajo bolniki z oddaljenimi zasevki kože in podkožja, kjer je petletno preživetje 23 %, slabšo bolniki z zasevki v pljučih in sluznicah, najslabšo pa bolniki z zasevki v osrednjem živčevju, kjer je petletno preživetje manj kot 10 % (1, 6).

Slikovne metode so nepogrešljive pri diagnostiki KM. Pri debelejših znamenjih je za ugotavljanje prisotnosti večjih zasevkov v področnih bezgavkah zaradi svoje specifičnosti najbolj uporaben UZ, ki je kot oblika slikovnega nadzora uporaben tudi pri pridobivanju bioptov. Pri kliničnem stadiju III (prizadete so področne bezgavke) je za izključitev oddaljenih zasevkov najbolj smiselna uporaba PET-CT, ki zaradi možnih lažno pozitivnih rezultatov ni indicirana pri bolnikih z nižjimi stadiji, kjer je tveganje za zasevanje manjše. PET-CT ni ustrezna preiskovalna metoda za izključitev zasevkov v osrednjem živčevju, zato jo je treba združevati z MRI glave (1, 7).

Pri prikazanem bolniku bi, glede na sistem razvrščanja TNM, tumorju zaradi debeline in odsotnosti ulceracij dodelili oznako T3a. Ker je debelina presegala 1 mm, je bila nujna biopsija varovalne bezgavke, ki je pokazala zasevek v eni bezgavki (N1a po sistemu TNM). Patološki stadij bolnika je ustrezal kliničnemu stadiju III, zato je bilo za izključevanje oddaljenih zasevkov treba izvesti PET-CT in MRI, ki pri bolniku nista pokazala zasevkov (M0 po sistemu TNM). Ker so v področni bezgavki odkrili zasevek, so primer obravnavali na multidisciplinarnem konziliju, kjer so se odločali o dopolnilnem zdravljenju. Zaradi odločanja o tarčnem zdravljenju je bilo smiselno opredeliti tudi molekularno-genetske značilnosti KM. Če bolnik ne bi bil primeren kandidat za dopolnilno zdravljenje, bi se lahko odločili za UZ-sledenje ali disekcijo bezgavčne lože (1, 8).

5. Bolnike z visokim tveganjem za ponovitev KM (debelina, ki presega 2 mm, in/ali prisotnost ulceracij in/ali prisotnost zasevkov v bezgavkah) je smiselno dopolnilno sistemsko zdraviti. To je bilo dolgo časa možno le z interferonom (IFN) α , čeprav v raziskavah niso uspeli enoznačno potrditi njegovega vpliva na podaljšano preživetje. Sodobna priporočila za obravnavo bolnika s KM pri bolnikih v stadiju III z znano mutacijo *BRAF* narekujejo uporabo tarčnih zaviralcev serinske/treoninske beljakovinske kinaze B-raf (angl. *serine/threonine-protein kinase B-raf*, *BRAF*), dabrafeniba, in z mitogeni aktivirane beljakovinske kinaze kinaze (angl. *mitogen-activated protein kinase kinase*, *MEK*) v *MAPK* signalni poti, trametiniba, po predpisani shemi eno leto. Sočasna uporaba obeh kemoterapevtikov upočasni razvoj odpornosti in poveča uspeh zdravljenja. Ker disekcija celotne bezgavčne lože ne predstavlja več metode prvega izbora ob zasevku v varovalni bezgavki, je treba bezgavčno ložo UZ-spremljati tudi v času dopolnilnega sistemskega zdravljenja.

Po končanem zdravljenju bi priporočali še sledenje bolnika; prvi dve leti vsake štiri mesece, do petega leta vsakih šest mesecev pri lečečem onkologu, nato pa dosmrtno vsako leto pri dermatologu (1, 8, 9).

6. Zasevanje KM v osrednje živčevje je najverjetnejši vzrok subakutne nevrološke simptomatike bolnikov z znanim primarnim KM, v do 5 % pa do zasevanja in nevroloških simptomov pride še pred odkritjem primarnega KM. Retrospektivne raziskave so pokazale, da se zasevki v osrednjem živčevju pojavijo pri 40–60 % bolnikov z razširjeno boleznijo, kar pomeni, da KM v osrednje živčevje zaseva pogosteje kot drugi raki (10). Najpogosteje se razvije več nodularnih parenhimskih zasevkov, posebno obliko zasevanja KM pa predstavlja karcinoma možganskih ovojnic (KMO), ki se razvije pri 5 % bolnikov z napredovalo boleznijo. KMO je lahko pridružena parenhimskim zasevkom ali se razvije samostojno. Simptomi niso značilni in ne omogočajo umestitve okvare, temveč nakazujejo na difuzen proces. V grobem je možno ločiti znake povišanega znotrajlobanjskega tlaka (glavobol in bruhanje), znake prizadetosti velikih možganov (kognitivni upad, osebnostne spremembe, težave z govorom), zadnje možganske kotanje z možganskim deblom (okvare možganskih živcev, ataksija) in hrbtenjačnega kanala (mišična šibkost, radikularne bolečine, hiporefleksija) (10, 11). Glede na raznolikost simptomov in izvid MRI je KMO najverjetnejša diagnoza.

7. MRI je najprimernejša slikovna metoda za prikaz KMO. Na T1-poudarjeni sekvenci z gadolinijevim kontrastnim sredstvom je možno prikazati difuzno ojačitev možganskih ovojnic, morebitno subarahnoidalno maso in hidrocefalus. Tudi MRI hrbtenjačnega kanala lahko prikaže ojačitev ovojnic in prisotnost morebitne mase ob koreninah spinalnih živcev (11, 12).

Če znotrajlobanjski tlak ni povišan, je diagnozo priporočeno potrditi še z lumbalno punkcijo in laboratorijsko analizo ter citološkim pregledom možgansko-hrbtenjačne tekočine. Značilne najdbe so šibko izražena pleocitoza, znižana raven glukoze in povišana raven beljakovin v možgansko-hrbtenjačni tekočini (10).

Za ustrezen citološki pregled možgansko-hrbtenjačne tekočine, ki ostaja zlati standard pri diagnostiki KMO, je treba zagotoviti vsaj 10 ml tekočine, saj je tako občutljivost metode večja. Punkcijo je ob negativnem izvidu in prisotnem kliničnem sumu možno ponoviti. Mogoče je odkriti tudi tumorske označevalce in osamiti prosto DNA ter s sekvenciranjem naslednje generacije določiti prisotnost značilnih mutacij (10, 11).

8. Radioterapija je pomembna za lajšanje simptomov, pozitivno vpliva predvsem na bolečino in simptome zaradi hidrocefalusa ter povečuje učinkovitost intratekalnih kemoterapevtikov, ne vpliva pa na preživetje (10, 11).

Bolniki s KMO so bili pogosto izključeni iz raziskav o zdravljenju, zato je kliničnih podatkov o vplivu kemoterapevtikov na preživetje malo. Možni sta intratekalna ali sistemska kemoterapija. Intratekalna kemoterapija je smiselna zaradi difuzne prizadetosti živčevja, vendar poveča tveganje za aseptični in bakterijski meningitis, epileptične napade in levkencefalopatijo. Za sistemsko uporabo je primeren temozolomid, ki prečka krvno-možgansko pregrado (10, 11).

Obetavno možnost pri primerih z znano mutacijo *BRAF* predstavlja tarčno zdravljenje z zaviralcem žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), bevacizumabom, in zaviralcem *BRAF*, dabrafenibom, ki ga je možno združevati z zaviralcem *MAPK*, trametinibom.

Pri KMO so uspešno preizkusili tudi imunoterapijo z $IFN\alpha$ 2b, interlevkinom (IL) 2 in novejšim zdravilom ipilumabom. Ipilumab zavira citotoksični T-limfocitni antigen (CTLA4) in tako poveča aktivnost citotoksičnih limfocitov, ki odstranjujejo rakavo spremenjene celice. Imunoterapija, združena z radioterapijo, zato pogosto predstavlja temelj zdravljenja, čeprav je jasnih smernic malo (13).

9. Prognoza je najslabša ravno pri bolnikih s prizadetostjo osrednjega živčevja, vključnost možganskih ovojnic pa predstavlja dodaten negativen napovedni dejavnik. Bolezen hitro napreduje, srednje preživetje znaša 8–10 tednov. Na slabši izid vplivajo še pozna diagnoza, omejeno število raziskav in jasnih smernic ter spremenljiv odgovor na zdravljenje (10, 11).

ZAHVALA

Najlepše se zahvaljujem doc. dr. Barbari Perić z Onkološkega inštituta Ljubljana, ki mi je bila s svojimi izkušnjami v veliko pomoč pri pisanju diagnostičnega izziva.

LITERATURA

1. Perić B. Raki kože. In: Strojjan P, Hočevnar M, eds. *Onkologija, učbenik za študente medicine*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018. p. 418–44.
2. Heistein JB, Acharya U, Mukkamalla SKR. Malignant melanoma [internet]. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing. c2022 [citirano 2022 Aug 20]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470409/>
3. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, et al. Epidemiology of melanoma. *Med Sci*. 2021; 9 (4): 63.
4. ACS: Types of cancers that develop in young adults [internet]. Atlanta: American Cancer Society; c2022 [citirano 2022 Aug 20]. Dosegljivo na: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-young-adults/cancers-in-young-adults.html>
5. Bartenjev I. Zgodnje prepoznavanje melanoma kože. *Radiol Oncol*. 2007; 41 (Suppl 1): S18–21.
6. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, et al. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life*. 2014; 7 (4): 572–76.
7. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103 (2): 129–42.
8. Reberšek M. Priporočila za obravnavo bolnikov z melanomom. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2020.
9. Stege H, Haist M, Nikfarjam U, et al. The status of adjuvant and neoadjuvant melanoma therapy, new developments and upcoming challenges. *Target Oncol*. 2021; 16 (5): 537–52.
10. Cohen JV, Tawbi H, Margolin KA, et al. Melanoma central nervous system metastases: Current approaches, challenges, and opportunities. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2016; 29 (6): 627–42.
11. Batool A, Kasi A. Leptomeningeal carcinomatosis [internet]. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing. 2022 [citirano 2022 Aug 20]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499862/>
12. Žnidarič T, Ratoša I. Karcinoma možganskih ovojnic in rak dojke: 11-letni rezultati zdravljenja z obsevanjem. *Onkologija*. 2019; 23 (1): 18–26.
13. Smalley KSM, Fedorenko IV, Kenchappa RS, et al. Managing leptomeningeal melanoma metastases in the era of immune and targeted therapy. *Int J Cancer*. 2016; 139 (6): 1195–201.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 4. maja 2022 do 5. avgusta 2022

Diplomanti medicine

| | | | |
|-----------------------|-------------|-----------------------|-------------|
| Šrajner Jan | 11. 1. 2022 | Kostanjšek Karolina | 17. 6. 2022 |
| Trampuš Katja | 21. 2. 2022 | Pungeršek Gregor | 20. 6. 2022 |
| Žiberna Lucija | 15. 3. 2022 | Skrtn Anamarija | 20. 6. 2022 |
| Neudauer Lučka Marija | 16. 3. 2022 | Šavli Jernej | 21. 6. 2022 |
| Klarič Sara | 6. 4. 2022 | Bizjak Jerneja | 23. 6. 2022 |
| Mitevski Andrej | 12. 4. 2022 | Centrih Tin | 23. 6. 2022 |
| Kosec Luka | 28. 4. 2022 | Cigula Ana | 23. 6. 2022 |
| Fortes Silva Ludemila | 3. 5. 2022 | Drnovšek Eva | 23. 6. 2022 |
| Blagojevič Maja | 4. 5. 2022 | Lenarčič Domen | 23. 6. 2022 |
| Ipavic Ester | 4. 5. 2022 | Popović Marko | 23. 6. 2022 |
| Ilenič Petra | 5. 5. 2022 | Pučnik Urška | 24. 6. 2022 |
| Drnovšek Anja | 9. 5. 2022 | Puškar Azra | 24. 6. 2022 |
| Močnik Kaja | 9. 5. 2022 | Tolar Lucija | 24. 6. 2022 |
| Knific Taja | 10. 5. 2022 | Križaj Julija | 27. 6. 2022 |
| Meolic Anamarija | 10. 5. 2022 | Lapuh Valentina | 27. 6. 2022 |
| Pungertnik Tadej | 10. 5. 2022 | Kolšek Irenej | 30. 6. 2022 |
| Kofol Ana | 16. 5. 2022 | Košiček Rok | 30. 6. 2022 |
| Kordiš Tala | 16. 5. 2022 | Špilak Maja | 30. 6. 2022 |
| Kovačič Ajda | 17. 5. 2022 | Dujić Sabina | 1. 7. 2022 |
| Kranjc Gal | 17. 5. 2022 | Letonja Jernej | 1. 7. 2022 |
| Mlakar Jaka | 19. 5. 2022 | Medved Lara | 1. 7. 2022 |
| Ruter Primož | 23. 5. 2022 | Novak Magdalena | 1. 7. 2022 |
| Herman Ajda | 2. 6. 2022 | Šinkovec Savšek Tjaša | 1. 7. 2022 |
| Lovšin Sara | 9. 6. 2022 | Četina Zala | 5. 7. 2022 |
| Smogavec Gašper | 9. 6. 2022 | Keršnik Nina | 5. 7. 2022 |
| Struna Rok | 9. 6. 2022 | Nožič Škerjanec Tin | 5. 7. 2022 |
| Urlep Valentin | 14. 6. 2022 | Rožman Lea | 5. 7. 2022 |
| Batič Rebeka | 15. 6. 2022 | Smolar Janja | 5. 7. 2022 |
| Cotič Ivana | 15. 6. 2022 | Salihović Selma | 26. 7. 2022 |
| Gerl Urša | 15. 6. 2022 | Škvarč Eva | 26. 7. 2022 |
| Luzar Jože | 15. 6. 2022 | Vodlan Maja | 2. 8. 2022 |
| Ovsenik Lea | 16. 6. 2022 | Gašperšič Žiga | 3. 8. 2022 |
| Plušček Sebastijan | 16. 6. 2022 | | |

Diplomanti dentalne medicine

| | | | |
|-----------------|-------------|-------------------|-------------|
| Mijoč Helena | 11. 5. 2022 | Jovanovski Andrej | 4. 7. 2022 |
| Dečman Lara | 12. 5. 2022 | Rojs Oskar | 7. 7. 2022 |
| Kotolenko Domen | 12. 5. 2022 | Kastelic Špela | 11. 7. 2022 |
| Povše Ana | 12. 5. 2022 | Stare Maruša | 13. 7. 2022 |
| Ambrožič Nika | 13. 6. 2022 | Brajnik Gregor | 3. 8. 2022 |

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

| | | | |
|------------------------|-------------|----------------------|-------------|
| Kolmanko Urška | 12. 5. 2022 | Gajšek Špela | 28. 6. 2022 |
| Vodopivec Maja | 17. 5. 2022 | Čufer Sabina | 29. 6. 2022 |
| Jajčevič Iva | 18. 5. 2022 | Omerović Aida | 30. 6. 2022 |
| Rachimis Rahima Philip | 19. 5. 2022 | Polak Zupan Zarja | 30. 6. 2022 |
| Keber Gašper | 24. 5. 2022 | Flogie Lara | 1. 7. 2022 |
| Kraševac Manja | 24. 5. 2022 | Ledinek Tara | 1. 7. 2022 |
| Jevšnik Žan | 26. 5. 2022 | Lučič Šrajec Lucijan | 1. 7. 2022 |
| Kuhar Anja | 27. 5. 2022 | Šumah Ana | 4. 7. 2022 |
| Radulović Živa | 30. 5. 2022 | Stojkovič Tina | 11. 7. 2022 |
| Tomazini Aljoša | 30. 5. 2022 | Golob Katjuša | 13. 7. 2022 |
| Gašper Hana | 17. 6. 2022 | Pajek Sandra | 13. 7. 2022 |
| Marko Katharina | 17. 6. 2022 | Žurga Žan Michel | 13. 7. 2022 |
| Miletič Urška | 20. 6. 2022 | Pustavrh Dunja | 14. 7. 2022 |
| Lah Klemen | 22. 6. 2022 | Sevčnikar Valentina | 14. 7. 2022 |
| Bele Matija | 23. 6. 2022 | Andrikj Viktorija | 15. 7. 2022 |
| Vučkič Luka | 24. 6. 2022 | Prosenak Laura | 15. 7. 2022 |
| Žnidarič Matej | 27. 6. 2022 | | |

Navodila avtorjem

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

PRIPRAVA PRISPEVKA

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

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

Jezik besedila

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

Avtorstvo

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

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

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

Etična načela in navzkrižje interesov

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

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

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

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

Struktura prispevka

Prispevek naj bo pripravljen v programskem paketu Microsoft Word® ali OpenOffice.org (datoteke s končnicama .doc ali .docx), pisava naj bo Times New Roman, velikost črk 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 trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedeni naj bodo viri finančnih sredstev, opreme, zdravil itd., potrebnih za izvedbo raziskave, in izjava avtorjev o možnih navzkrižjih interesov.

Izvleček in ključne besede

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

Izhodišča, uvod

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

Metode

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

Rezultati

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

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

Razprava, zaključek

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

Tabele

Tabele naj bodo smiselno vstavljene v besedilo prispevka. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, na vsako tabelo se je treba sklicevati v besedilu. Nad tabelo sodi spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko tabele in kratek naslov, pojasnjene naj bodo tudi vse kratice, okrajšave in 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, MRI, RNA, RTG, UZ, ZDA).

Literatura

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

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

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

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

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

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

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

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

Volumen s suplementom

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki-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

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

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

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

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

UREDNIŠKO DELO

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

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

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

Organization of the manuscript

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

First (title) page

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

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

Abstract and key words

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

Introduction

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

Methods

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

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

Results

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

Discussion, conclusions

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

Tables

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

Figures

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

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

Units of measurement

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

Abbreviations

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

References

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

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

Examples of correct reference formatting:

Journal article

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

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

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

Journal article with organization as author

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

Journal article volume with supplement

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki-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: priručnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

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

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

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

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

Dissertations and theses, scientific reports

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

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

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

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

Books on the internet

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

Databases on the internet

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

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Forthcoming journal articles

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

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

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

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

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

EDITORIAL WORK

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

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

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

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

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

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

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

E info@medrazgl.si

W www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF

Gašper Tonin

MANAGING EDITOR

Gaja Markovič

PRODUCTION EDITORS

Manca Bregar, Anamarija Hribar, Jurij
Martinčič, Hana Rakuša, Živa Šubic

EDITORIAL BOARD

Manca Bregar, Pina Držan, Lucia
Jankovski, Tamara Jarm, Julija Kalcher,
Lucija Kobal, Tilen Kristanc, Naneta
Legan Kokol, Maja Osojnik, Zala Roš,
Jera Aideen Schiffrer, Uroš Tršan,
David Vidmar, Ines Žabkar, Larisa
Žerovnik

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

READER FOR ENGLISH

Lea Turner

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FRONT COVER

Jera Aideen Schiffrer

SUPPORTED BY

Faculty of Medicine, University
of Ljubljana
Slovenian Research Agency

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 1,650 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2022

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.



- 289** Standardized Short-lasting Submaximal Exercise as a Tool to Determine the Physiological Response to Exercise – *Matic Špenko, Nejka Potočnik*
- 307** Intermittent Fasting – Wise or a Whim? – *Luka Petravič, Ana Rojs, Lidija Križančič Bombek, Jurij Dolenšek*
- 325** Abernethy Malformation – *Luka Pušnik, Domen Plut*
- 333** Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and COVID-19 – *Tom Cvetkovič, Nuška Pečarič Meglič*
- 355** Modern Methods for the Analysis of Nuclear Medicine Images of Patients with Neurodegenerative Diseases – *Petra Tomše, Matej Perovnik*
- 377** New Strategies for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting – *Meta Gradišar, Jasmina Markovič Božič, Alenka Spindler Vesel*
- 385** The Impact of the Five Most Frequently Used Psychoactive Substances in Slovenia on Pregnancy and Lactation – *Nika Žagar, Ksenija Geršak*
- 401** Rural Medicine Around the World and in Slovenia – *Anita Meglič, Marija Petek Šter*
- 415** Diagnostic challenge
- 421** List of Graduated Students
- 429** Guidelines for Authors