

- 285** Pogostost uporabe gumijaste opne med slovenskimi zobozdravniki – *Tomi Samec*
- 293** Analiza strukturnih možganskih omrežij in uporabnost pri kliničnem delu – *Alja Kavčič, Katarina Šurlan Popović, Aneta Soltirovska Šalomon*
- 303** Sodobni pristop k obravnavi bolnic z zgodnjim rakom materničnega telesa – *Eva Drmota, Nina Kovačević, Sebastjan Merlo*
- 311** Hilozni ascites – klinični primer – *Brina Šket, Željka Večerić-Haler*
- 319** Znotrajprekatna krvavitev in obprekatna levkomalacija zaradi nedonošenosti – *Maša Koce, Lilijana Kornhauser Cerar, Štefan Grosek*
- 335** Učinki veganskega načina prehranjevanja na zdravje s kritično analizo raziskave – *Ana Benkovič, Maja Casar, Nada Rotovnik Kozjek*
- 345** Kirurški pristop k zdravljenju poškodb brahialnega pleteža pri odraslih – *Klemen Lovšin, Oskar Pavel Grilc, Andrej Lapoša, Klemen Rogelj*
- 361** Intrapankreatična dodatna vranica – prikaz primera – *Luka Pušnik, Domen Plut*
- 371** Nekrozantno vnetje zunanjega sluhovoda – *Nejc Krištofelc, Simon Stopar*
- 381** Diagnostični izziv
- 385** Popravek
- 387** Seznam diplomantov
- 389** Navodila avtorjem
- 395** 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

Anžej Hladnik, Anamarija Hribar,  
Filip Korošec, Jurij Martinčič,  
Anita Meglič, Hana Rakuša

### UREDNIŠKI ODBOR

Manca Bregar, Lucia Jankovski, Tamara  
Jarm, Julija Kalcher, Lucija Kobal, Nina  
Kobal, Katja Kores, Ana Karin Kozjek,  
Tilen Kristanc, Dora Laginja, Naneta  
Legan Kokol, Maja Osojnik, Zala Roš,  
Uroš Tršan, Ines Žabkar, Nika Žagar,  
Sandra Žunič

### LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

### LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

---

### PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

### TISK

Nonparel d. o. o.

### PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL  
Javna agencija za raziskovalno  
dejavnost RS

---

### FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Gaja Markovič

---

Revija izhaja štirikrat letno v 1.500 izvodih.  
Cena izvoda je **6 €**, za študente **4 €**, za ustanove **10 €**.

---

### COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2021

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

- 285** Pogostost uporabe gumijaste opne med slovenskimi zobozdravniki – *Tomi Samec*
- 293** Analiza strukturnih možganskih omrežij in uporabnost pri kliničnem delu – *Alja Kavčič, Katarina Šurlan Popovič, Aneta Soltirovska Šalomon*
- 303** Sodobni pristop k obravnavi bolnic z zgodnjim rakom materničnega telesa – *Eva Drmota, Nina Kovačević, Sebastjan Merlo*
- 311** Hilozni ascites – klinični primer – *Brina Šket, Željka Večerič-Haler*
- 319** Znotrajprekatna krvavitev in obprekatna levkomalacija zaradi nedonošenosti – *Maša Koce, Lilijana Kornhauser Cerar, Štefan Grosek*
- 335** Učinki veganskega načina prehranjevanja na zdravje s kritično analizo raziskave – *Ana Benkovič, Maja Casar, Nada Rotovnik Kozjek*
- 345** Kirurški pristop k zdravljenju poškodb brahialnega pleteža pri odraslih – *Klemen Lovšin, Oskar Pavel Grilc, Andrej Lapoša, Klemen Rogelj*
- 361** Intrapankreatična dodatna vranica – prikaz primera – *Luka Pušnik, Domen Plut*
- 371** Nekrozantno vnetje zunanjšega sluhovoda – *Nejc Krištofelc, Simon Stopar*
- 381** Diagnostični izziv
- 385** Popravek
- 387** Seznam diplomantov
- 389** Navodila avtorjem
- 395** Guidelines for Authors



Tomi Samec<sup>1</sup>

# Pogostost uporabe gumijaste opne med slovenskimi zobozdravniki

## *Frequency of Rubber Dam Use Among Slovenian Dentists*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: gumijasta opna, zobozdravnik, specialist zobnih bolezni in endodontije

**IZHODIŠČA.** Gumijasta opna je enostaven in praktičen pripomoček, ki ga uporabljamo med delovnimi postopki v dentalni medicini. Delovno polje varuje pred onesnaženjem s slino, varuje zobozdravnika pred okužbo in nudi večjo varnost bolnika, saj preprečuje aspiracijo ali zaužitje instrumentov, tekočin za izpiranje koreninskih kanalov ali amalgamskih delcev. Najpogosteje jo uporabljamo med postopkom izvedbe koreninskega zdravljenja. V izvedbi ankete nas je zanimalo, kako slovenski zobozdravniki sledijo trendu uporabe gumijaste opne. **METODE.** V okviru 14. simpozija zobnih bolezni in endodontije na Bledu 8. in 9. aprila 2011 smo med udeležence srečanja razdelili 580 vprašalnikov. Vprašalnik je zajemal podatke o spolu, sektorju delovanja, delovnih izkušnjah in izobrazbi zobozdravnika ter pogostosti uporabe gumijaste opne med izvajanjem posegov koreninskega zdravljenja. Mejo statistične značilnosti predstavlja p-vrednost  $\leq 0,05$ . Za opisovanje podatkov smo uporabili metode opisne statistike. Za ugotavljanje statistično značilnega vpliva spola, delovnega sektorja, delovnih izkušenj, izobrazbe zobozdravnika na pogostost uporabe gumijaste opne smo uporabili test  $\chi^2$ . **REZULTATI.** Vprašalnik je izpolnilo 153 zobozdravnikov, kar predstavlja 26,4 % vprašanih. Največ zobozdravnikov (59,5 %) ni nikoli uporabilo gumijaste opne. Izobrazba in spol sta statistično značilno vplivala na pogostost uporabe gumijaste opne. **RAZPRAVA.** Slovenski splošni zobozdravniki gumijasto opno uporabljajo redko, za razliko od specialistov zobnih bolezni in endodontije, ki uporabljajo gumijasto opno vedno.

### ABSTRACT

KEY WORDS: rubber dam, dentist, endodontic specialist

**BACKGROUND.** The dental dam is a very practical and easy to use tool during work procedures in dental medicine. It protects the working field against saliva contamination, it protects dentists against infections, and it protects patients against the aspiration or swallowing of dental instruments, irrigants, and amalgam particles. It is most commonly used during root canal treatments. When conducting the survey, we were interested in how Slovenian dentists follow the trend of using the rubber dam. **METHODS.** As part of the

<sup>1</sup> Asist. dr. Tomi Samec, dr. dent. med., Katedra za zobne bolezni in normalno morfologijo zobnega organa, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana; Center za zobne bolezni, Stomatološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana; tomi.samec@mf.uni-lj.si

14th Symposium of Dental Diseases and Endodontics in Bled on 8<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> April 2011, 580 questionnaires were distributed during the meeting. The questionnaire included data on gender, working sector, working experience, education of the dentist and the methods of performing root canal treatment. Statistical significance was set at  $p \leq 0.05$ . Descriptive statistics methods were used to describe the data. For the evaluation of statistically significant influence of gender, working sector, working experience and education on the frequency of rubber dam use among dentists, the  $\chi^2$  test was used. RESULTS. The questionnaire was completed by 153 dentists, which is 26.4% of the respondents. Most dentists (59.5%) have never used a rubber dam. Education and gender statistically significantly influenced the use of the rubber dam. DISCUSSION. Slovenian general dentists rarely use the rubber dam in contrast to endodontic specialists who use it always.

## IZHODIŠČA

V zadnjih treh desetletjih je endodontija doživela velik napredek. V današnjih sodobnejših zobozdravstvenih ambulantah najdemo tehnološko dovršene baterijske ali električne ročne motorje z reduciranimi obrati in motorje z recipročnim gibanjem, s katerimi se uporablja nikelj-titanove strojne igelne sisteme, elektronske določevalce apikalne odprtine sodobnejših generacij, izpopolnjene digitalne radiografske senzorje, operativni mikroskop in UZ-naprave s širokim spektrom nabora najrazličnejših konic. Na voljo so nam številni novi materiali za polnitev koreninsko-kanalskega sistema, ki nekoliko spreminjajo metode dela. Sodobne UZ-ente omogočajo drugačne postopke v nekirurškem ponovnem zdravljenju (npr. obdelavo neprehodnih koreninskih kanalov) in kirurškem zdravljenju, saj omogočajo bolj konzervativni pristop. Izboljšana povečava in osvetlitev delovnega polja z uporabo endodontskega mikroskopa sploh omogočata določene delovne postopke oz. jih delata natančnejše (1, 2). Kljub vsemu temu napredku pa splošni zobozdravniki ne prevzemajo preproste uporabe gumijaste opne, ki je eden izmed ključnih dejavnikov izvedbe endodontskega posega.

Gumijasta opna preprečuje dostop sline in vlage v izdihanem zraku do zoba, na katerem izvajamo posege, varuje zobozdravnika

pred okužbo, nudi večjo varnost bolnika, saj preprečuje aspiracijo ali zaužitje majhnih ostrih zobozdravniških instrumentov, tekočin za izpiranje koreninskih kanalov ali amalgamskih delcev (3, 4). Na uporabo gumijaste opne sicer ne moremo gledati kot na inovativnost na področju endodontije, temveč bolj kot na nujnost ob uporabi sodobnih endodontskih tehnologij. Ideja uporabe gumijaste opne in njene prednosti so sicer v literaturi široko sprejete, vendar raziskave kažejo, da večina splošnih zobozdravnikov preneha z njeno uporabo, takoj ko po zaključenem šolanju vstopi v klinično prakso (5).

Na 14. simpoziju zobnih bolezni in endodontije na Bledu smo med udeleženci izvedli anketo, s katero smo želeli ugotoviti pogostost uporabe gumijaste opne med aktivnimi zobozdravniki (splošni zobozdravniki in zobozdravniki specialisti) in presoditi, kako spol, delovni sektor, izobrazba ter delovne izkušnje vplivajo na pogostost uporabe gumijaste opne.

## METODE

V okviru 14. simpozija zobnih bolezni in endodontije 8. in 9. aprila 2011 na Bledu, ki ga je organizirala Sekcija za zobne bolezni in endodontijo Slovenskega zdravniškega društva (SZD), smo med udeležence srečanja razdelili 580 vprašalnikov.

Vprašalnik je v glavi zajemal podatke o spolu (m/ž), sektorju delovanja (javni/zasebnik s koncesijo/zasebnik brez koncesije), letih službovanja (0–5/6–10/11–15/> 15) in izobrazbi zobozdravnika (zobozdravnik/specialist/specializant). Vprašalnik je nato zajemal še vprašanja o različnih načinih endodontskega zdravljenja in uporabi gumijaste opne.

Za namene proučevanja vpliva spola na pogostost uporabe gumijaste opne smo specialiste, ki so bili slabo zastopani in imajo drugačne metode dela, izvzeli iz obravnave in proučevali vpliv spola zgolj pri splošnih zobozdravnikih. Anketirance smo razvrstili v skupino 1 – Moški in 2 – Ženske. Pri proučevanju vpliva delovnega sektorja na pogostost uporabe gumijaste opne smo zobozdravnike, ki delajo v javnih zavodih, uvrstili v skupino 1 – Javni zavodi. Zobozdravnike, ki so zasebniki s koncesijo, in zasebnike brez koncesije smo uvrstili v skupino 2 – Zasebniki brez ali s koncesijo. Tudi v tem primeru smo izključili iz obravnave vse specialiste in opazovali vpliv le pri splošnih zobozdravnikih. Pri proučevanju vpliva delovnih izkušenj na pogostost uporabe gumijaste opne smo zobozdravnike, ki so delali od 0 do vključno 15 let, uvrstili v skupino 1 – Delovne izkušnje ≤ 15 let. Zobozdravnike, ki so delali več kot 15 let, pa smo uvrstili v skupino 2 – Delovne izkušnje > 15 let. Tudi v tem primeru smo izključili iz obravnave vse specialiste in opazovali vpliv le pri splošnih zobozdravnikih. Za namene vpliva izobrazbe zobozdravnika na pogostost uporabe gumijaste opne smo uvrstili splošne zobozdravnike v skupino 1 – Splošni zobozdravniki. Specialiste zobnih boleznih in endodontije smo uvrstili v skupino 2 – Specialisti zobnih boleznih in endodontije. Specialiste ostalih strok smo izključili iz obravnave.

Za obdelavo podatkov smo uporabili računalniški program SPSS Windows 22,0®. Mejo statistične značilnosti predstavlja p-vrednost ≤ 0,05. Za opisovanje podatkov smo

uporabili metode opisne statistike. Za analizo razlik med skupinami (spol, delovni sektor, delovne izkušnje, izobrazba zobozdravnika) smo uporabili test  $\chi^2$ .

## REZULTATI

Med 580 udeleženci 14. simpozija zobnih boleznih in endodontije, ki so jim bili razdeljeni vprašalniki, jih je 153 izpolnilo in vrnilo vprašalnik. Delež zobozdravnikov, ki so odgovorili na anketo, znaša 26,4%. Vsi vprašalniki, ki smo jih prejeli, so bili popolni in upoštevani v raziskavi.

V raziskavi je sodelovalo 117 (76,5%) žensk in 36 (23,5%) moških. V javnih zavodih je delalo 71 (46,4%) zobozdravnikov, kot zasebniki s koncesijo ali brez je delalo 82 (53,6%) zobozdravnikov. Glede na delovne izkušnje je 89 (58,2%) zobozdravnikov v svoji praksi delalo manj kot 15 let in 64 (41,8%) zobozdravnikov dlje od 15 let. Glede na izobrazbo je bilo 142 (92,8%) splošnih zobozdravnikov in 11 (7,2%) specialistov ali specializantov različnih področij. V raziskavi je sodelovalo 8 (5,2%) specialistov zobnih boleznih in endodontije, 2 (1,3%) specialista otroškega in preventivnega zobozdravstva in 1 (0,7%) specialist stomatološke protetike.

Med vsemi udeleženci največ aktivnih zobozdravnikov (59,5%) nikoli ni uporabilo gumijaste opne, 34,0% zobozdravnikov je gumijasto opno uporabilo včasih in 6,5% zobozdravnikov vedno. Relativne osušitve (vatnih rolic) ni uporabilo 4,0% zobozdravnikov, 10,5% zobozdravnikov jo je uporabilo včasih in 85,4% jo je uporabilo vedno.

Razlike v primeru uporabe gumijaste opne med splošnimi zobozdravniki so bile statistično značilne glede na spol in glede na izobrazbo. Moški so v primerjavi z ženskami pogosteje uporabljali gumijasto opno (tabela 1).

Specialisti zobnih boleznih in endodontije so v primerjavi s splošnimi zobozdravniki pogosteje uporabljali gumijasto opno (tabela 2).

**Tabela 1.** Število in delež splošnih zobozdravnikov ter uporaba gumijaste opne glede na spol.

Uporaba gumijaste opne	Moški n (%)	Ženski n (%)	Skupaj n (%)
Vedno	1 (3,2)	0 (0)	1 (0,7)
Včasih	18 (58,1)	34 (30,6)	52 (36,6)
Nikoli	12 (38,7)	77 (69,4)	89 (62,7)
Skupaj	31 (100)	111 (100)	142 (100)

Test  $\chi^2$  ( $p = 0,002$ ).

**Tabela 2.** Uporaba gumijaste opne med splošnimi zobozdravniki in specialisti zobnih bolezni in endodontije. Specialisti ostalih strok so izključeni iz obravnave.

Uporaba gumijaste opne	Splošni zobozdravniki n (%)	Specialisti zobnih bolezni in endodontije n (%)	Skupaj n (%)
vedno	1 (0,7)	8 (100)	9 (6,0)
včasih	52 (36,6)	0 (0)	52 (34,7)
nikoli	89 (62,7)	0 (0)	89 (59,3)
skupaj	142 (100)	8 (100)	150 (100)

Test  $\chi^2$  ( $p < 0,001$ ).

Delovni sektor ni statistično značilno vplival na pogostost uporabe gumijaste opne. Med splošnimi zobozdravniki ( $n = 142$ ) v javnem sektorju jih 1,6 % gumijasto opno uporablja vedno, 33,3 % včasih in 65,1 % nikoli. Med zasebniki s koncesijo ali brez nihče ne uporablja gumijaste opne vedno, 39,2 % jo uporabi včasih in 60,8 % nikoli.

Vpliv delovnih izkušenj na pogostost uporabe gumijaste opne ni bil statistično značilen. Med splošnimi zobozdravniki ( $n = 142$ ), ki imajo do 15 let delovnih izkušenj, jih 1,2 % uporablja gumijasto opno vedno, 43,9 % včasih in 54,9 % nikoli. Med zobozdravniki, ki imajo več kot 15 let delovnih izkušenj, nihče ne uporablja gumijaste opne vedno, 26,7 % jo uporabi včasih in 73,3 % nikoli.

## RAZPRAVA

Po podatkih Zdravniške zbornice Slovenije je bilo v Sloveniji julija leta 2011 1.353 aktivnih zobozdravnikov. V javnih zavodih jih je

delalo 564, zasebnikov s koncesijo je bilo 635, zasebnikov brez koncesije 154. Splošnih zobozdravnikov je bilo 1.141, specialistov 176, specializantov 28 in pripravnikov ali mladih raziskovalcev je bilo 8 (6). Na našo anketo je odgovorilo 153 aktivnih zobozdravnikov, kar predstavlja 11,3 % vseh aktivnih zobozdravnikov v tistem obdobju.

Raziskave kažejo, da ima uporaba gumijaste opne med splošnimi zobozdravniki velik razpon, in sicer od nizkega (11 %) do zelo visokega (90 %) (7). Leta 2011 59,5 % slovenskih zobozdravnikov ni uporabilo gumijaste opne nikoli, kar je primerljivo z rezultati iz drugih evropskih držav pred letom 2005 (5, 8–10). Najbolj opazno so uspeli povečati uporabo gumijaste opne na Švedskem, kjer dve tretjini splošnih zobozdravnikov uporablja gumijasto opno vedno, kar 90 % zobozdravnikov pa uporablja gumijasto opno vedno ali pogosto (11). Takšnemu trendu povečevanja uporabe delno sledi tudi Združeno kraljestvo, kjer kar tretjina sploš-



nih zobozdravnikov gumijasto opno uporabljajo vedno, tretjina pa v nekaterih primerih (12).

Veseli nas, da rezultati kažejo, da tretjina slovenskih zobozdravnikov uporablja gumijasto opno včasih, vendar je delež zobozdravnikov, ki vedno uporabijo gumijasto opno, še vedno prenizek. Raziskave sicer ne kažejo, da bi bila zaradi uporabe gumijaste opne povečana uspešnost koreninskega zdravljenja, vendar uporaba gumijaste opne nudi številne prednosti: preprečuje okužbo endodontskega prostora s slino, ščiti pacienta pred iztekanjem irigacijskih tekočin v usta, pred vdihom ali pogoltnjenjem tujkov, prav tako ščiti zdravstveno osebje pred okužbo s pacientovimi mikroorganizmi ter pred neželenimi sodnimi postopki (13). Kljub temu večina zobozdravnikov preneha z uporabo, takoj ko vstopi v klinično prakso, čeprav so želje pacientov ravno nasprotno, saj raziskave kažejo, da si pacienti želijo dosledne uporabe gumijaste opne (5, 14, 15).

Rezultati so pričakovano pokazali, da specialisti zobnih bolezni in endodontije pogosteje uporabljajo gumijasto opno, kar se sklada z ugotovitvami drugih raziskav (13, 16). Specialisti zobnih bolezni so med šolanjem osvojili rutinsko namestitev opne, zato slednje opravijo vedno in brez napora. Zobozdravniki sicer izvajajo koreninska zdravljenja, vendar poleg tega opravijo še cel spekter drugih posegov. Posegi koreninskega zdravljenja so zato za splošne zobozdravnike manj rutinski. Prav tako je število posegov nižje v primerjavi s specialisti.

Rezultati kažejo, da so moški pogosteje uporabljali gumijasto opno, česar do sedaj ni pokazala nobena raziskava. Vzrokov za nastanek razlik med spoloma pri uporabi gumijaste opne ne poznamo, lahko bi šlo za naključje.

Rezultati kažejo, da je pogostost uporabe gumijaste opne med zasebnimi in zobozdravniki v javnem sektorju podobna. Slednje

ni skladno z rezultati Madaratija in sodelavcev, ki so pokazali, da je bila uporaba gumijaste opne med zasebnimi zobozdravniki 60,8 %, med javnimi zobozdravniki pa 38,3 % (16). Naš vprašalnik sicer ni vseboval razlogov za uporabo oz. neuporabo gumijaste opne, zato lahko o razlogih samo ugibamo. Dejstvo je, da je namestitev gumijaste opne v javnem sektorju stimulirana z dodelitvijo 1,58 točke za uporabo. Ocenimo lahko, da finančna investicija v nabavo namestitvenih klešč in sponk, ki so za večkratno uporabo, ter gumijaste opne, ki je namenjena le enkratni uporabi, ni visoka. Po naši oceni finančni vidik zato zagotovo ni razlog za neuporabo gumijaste opne. Da bi večča namestitev gumijaste opne vplivala na podaljšanje časa, namenjenega delovnim postopkom, ne drži, saj uporaba izkustveno kvečjemu olajša postopek in skrajša delovni čas. V raziskavi Hilla in sodelavcev so splošni zobozdravniki kot razloge za neuporabo gumijaste opne navedli naslednja dejstva: nevednost (40 %), nepotrebnost (28 %), drugo (12 %) in zavračanje s strani pacienta (11 %), čas (9 %), kar je skladno s predhodno navedenim, da čas in strošek nista pomembna razloga za neuporabo (17).

Rezultati sicer nakazujejo na nekoliko pogostejšo uporabo pri skupini s krajšimi delovnimi izkušnjami, vendar rezultati niso statistično značilni. Predvidevamo lahko, da je upad uporabe gumijaste opne po koncu izobraževanja tolikšen, da se razlike med skupino s 15-letnimi izkušnjami oz. brez 15-letnih izkušenj ne kažejo več.

Na Katedri za zobne bolezni in endodontijo in simpozijih za zobne bolezni in endodontijo, organiziranih s strani Sekcije za zobne bolezni in endodontijo SZD, vse skozi poudarjamo pomembnost uporabe gumijaste opne v zobozdravstvenih postopkih, vendar do pomembnejšega preskoka v uporabi še ni prišlo. Rezultati, ki jih predstavljamo, so stari že 10 let, nove podatke pa pričakujemo kmalu, saj je bila letos

izvedena podobna anketa na 19. simpoziju zobnih bolezni in endodontije. Zaradi pojava pandemije koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) se nam je zdelo še toliko pomembneje poudariti pomen uporabe gumijaste opne, saj uporaba statistično značilno zmanjšuje tvorbo s slino ali krvjo kontaminiranega aerosola, še posebej v primerih, ko se uporabljajo hitro vrteči instrumenti ali UZ-naprave (18, 19). Ugotovljeno je bilo, da uporaba gumijaste opne značilno zmanjša tvorbo aerosolnih delcev v operativnem polju za več kot 70 % (20). Prav zato upamo, da bo uporaba gumijaste opne v prihodnosti v porastu.

Menimo, da splošni zobozdravniki med dodiplomskim študijem dobijo dovolj zna-

nja in izkušenj za uporabo gumijaste opne med delovnimi postopki v zobozdravstvu. Do vseh zobozdravnikov pride ta informacija skozi številna predavanja in strokovna srečanja v slovenskem prostoru. Mogoče potrebujemo več učnih praktičnih delavnic, ki bi splošnim zobozdravnikom približala uporabo in izboljšala veščine nameščanja.

Slovenski splošni zobozdravniki redko uporabljajo gumijasto opno pri svojem kliničnem delu. Glede na primerljivo stanje v drugih evropskih državah bi morali ta delež povečati. K sreči specialisti zobnih bolezni in endodontije postopkov ne opravljajo brez uporabe gumijaste opne, kar je sicer v času epidemije COVID-19 splošno priporočilo, saj uporaba opne zmanjšuje pojav aerosola v delovnem področju.

## LITERATURA

1. Torabinejad M. Endodontics: Principles and practice. 4th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2009.
2. Hargreaves K, Cohen S. Pathways of the pulp. 10th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2011.
3. Oyster DK. Rubber dam use. *J Am Dent Assoc.* 2016; 147 (5): 316.
4. Buttke TM. More on rubber dam use. *J Am Dent Assoc.* 2016; 147 (5): 316–7.
5. Bjørndal L, Reit C. The adoption of new endodontic technology amongst Danish general dental practitioners. *Int Endod J.* 2005; 38 (1): 52–8.
6. ZVS. Članstvo zdravniške zbornice slovenije. *ISIS.* 2011; 20 (7): 9.
7. Ahmed HM, Cohen S, Lévy G, et al. Rubber dam application in endodontic practice: An update on critical educational and ethical dilemmas. *Aust Dent J.* 2014; 59 (4): 457–63.
8. Whitworth JM, Seccombe GV, Shoker K, et al. Use of rubber dam and irrigant selection in UK general dental practice. *Int Endod J.* 2000; 33 (5): 435–41.
9. Slaus G, Bottenberg P. A survey of endodontic practice amongst Flemish dentists. *Int Endod J.* 2002; 35 (9): 759–67.
10. Wilson NH, Christensen GJ, Cheung SW, et al. Contemporary dental practice in the UK: Aspects of direct restorations, endodontics and bleaching. *Br Dent J.* 2004; 197 (12): 753–6.
11. Koch M, Eriksson HG, Axelsson S, et al. Effect of educational intervention on adoption of new endodontic technology by general dental practitioners: A questionnaire survey. *Int Endod J.* 2009; 42 (4): 313–21.
12. Palmer NO, Ahmed M, Grieveson B. An investigation of current endodontic practice and training needs in primary care in the north west of England. *Br Dent J.* 2009; 206 (11): E22–585.
13. Ahmad IA. Rubber dam usage for endodontic treatment: A review. *Int Endod J.* 2009; 42 (11): 963–72.
14. Mala S, Lynch CD, Burke FM, et al. Attitudes of final year dental students to the use of rubber dam. *International Endodontic Journal.* 2009; 42 (7): 632–8.
15. Stewardson DA, McHugh ES. Patients' attitudes to rubber dam. *International Endodontic Journal.* 2002; 35 (10): 812–9.
16. Madarati AA. Why dentists don't use rubber dam during endodontics and how to promote its usage? *BMC Oral Health.* 2016; 16: 24.
17. Hill EE, Rubel BS. Do dental educators need to improve their approach to teaching rubber dam use? *J Dent Educ.* 2008; 72 (10): 1177–81.
18. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Emerging and future challenges for dental and oral medicine. *J Dent Res.* 2020; 99 (5): 481–7.
19. Peng X, Xu X, Li Y, et al. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci.* 2020; 12 (1): 9.
20. Samaranayake LP, Reid J, Evans D. The efficacy of rubber dam isolation in reducing atmospheric bacterial contamination. *ASDC J Dent Child.* 1989; 56 (6): 442–4.

Prispelo: 9. 3. 2021



Alja Kavčič<sup>1</sup>, Katarina Šurlan Popović<sup>2</sup>, Aneta Soltirovska Šalomon<sup>3</sup>

# **Analiza strukturnih možganskih omrežij in uporabnost pri kliničnem delu**

## *Structural Brain Network Analysis and Clinical Use*

### **IZVLEČEK**

KLJUČNE BESEDE: konektomika, strukturni konektomi, nevrologija, možgani, magnetnoresonančno slikanje

V zadnjih desetletjih je razvoj nevrodiagnostičnih slikovnih metod omogočil pridobivanje velike količine podatkov o strukturnih in funkcijskih povezavah v možganih. S pomočjo te množice podatkov nove znanstvene vede proučujejo zapletena omrežja nevronov (t. i. konektome). Konektomika se ukvarja z analizo strukturnih in funkcijskih povezav v možganih, raziskuje vpliv strukture na funkcijo in spremembe obeh pri nevroloških boleznih osrednjega živčevja. Gre za multidisciplinarno vedo, ki povezuje področja anatomije, nevrofiziologije, radiologije in računalništva. Namen našega prispevka je seznaniti bralce z načini grajenja in analize strukturnih konektomov ter njihovo uporabo pri kliničnem delu.

### **ABSTRACT**

KEY WORDS: connectomics, structural connectome, neurology, brain, magnetic resonance imaging

In the last decades, the advancement of neuroradiologic techniques has enabled us to obtain large amounts of data about anatomical and functional connections in the brain. With this new information, a new scientific field has developed with the purpose of studying complex neural systems. Connectomics is a multidisciplinary field integrating the knowledge of anatomy, neurophysiology, radiology and computer science to analyse structural and functional connections of the brain, the relationships between them, and their alterations in different neurologic diseases. The purpose of this article is to inform readers about the techniques of structural connectome construction and analysis, and their potential use in clinical practice.

<sup>1</sup> Alja Kavčič, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Izr. prof. dr. Katarina Šurlan Popović, 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

<sup>3</sup> Doc. dr. Aneta Soltirovska Šalomon, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; aneta.soltirovska@kclj.si

## UVOD

V zadnjih desetletjih se v nevroznanosti pospešeno razvijajo metode, ki se ukvarjajo s proučevanjem omrežij nevronov (1). Proučujeta se dve različni vrsti nevronske povezave – strukturne in funkcijske (2, 3). Prikaz celotnega sistema nevronske povezave v možganih imenujemo konektom. Strukturni konektomi prikazujejo anatomske povezave med področji možganov, funkcijski konektomi pa predstavljajo povezave med možganskimi področji glede na njihovo aktivnost.

Izdelava konektomov večinoma temelji na slikanju možganov z MRI. Za izdelavo funkcijskih konektomov je osnova funkcijska MRI (angl. *functional magnetic resonance imaging*, fMRI), za izdelavo strukturnih konektomov pa so potrebna visokoločljiva MRI-zaporedja, pri katerih sprememba signala temelji na difuziji molekul vode. Difuzijsko obteženo slikanje (angl. *diffusion-weighted imaging*, DWI) omogoča prikaz aksonskih snopov v beli možganovini. Najpogosteje uporabljeni zaporedji za izdelavo konektomov sta difuzijsko tenzorsko slikanje (angl. *diffusion tensor imaging*, DTI) in difuzijsko spektralno slikanje (angl. *diffusion spectrum imaging*, DSI).

DWI temelji na meritvah difuzijske anizotropije (DA) vodnih molekul v tkivu. DA nastane zaradi prisotnosti celičnih struktur, ki omejujejo oz. usmerjajo difuzijo molekul vode v določenih smereh. V možganih so te celične strukture mielinske ovojnice aksonov. Molekule vode se vzdolž aksonov gibljejo z manj omejitvami (lažje difundirajo) kot v prečni smeri, zaradi česar je njihov premik v povprečju večji. Meritve DA tako omogočajo prikaz anatomije aksonskih snopov.

Na podlagi DWI se nato ustvari konektom, tj. graf povezav med posameznimi področji možganov (4). Konektom sestavljajo vozlišča (angl. *nodes*), ki predstavljajo posamezna možganska področja, in povezave (angl. *edges*), ki predstavljajo možganske snope. V konektomih se lahko nato prouču-

jejo značilnosti možganskega omrežja in povezave strukture s funkcijo ter spremembe obeh vrst povezav pri različnih bolezenskih stanjih (Alzheimerjeva demenca, shizofrenija, avtizem, epilepsija, difuzne aksonske poškodbe, krvavitve, možganska kap, itd.) (5).

## STRUKTURNI KONEKTOM Obdelava slik in izdelava strukturnega konektoma

Za oblikovanje strukturnega konektoma je osnova MRI možganov, in sicer poleg standardne T1- ali T2-poudarjene sekvence uporabimo DWI. Analiza DWI signala omogoča oceno poteka snopov bele možganovine. DWI temelji na zbiranju signalov, ki nastanejo na podlagi gibanja vodnih molekul v različnih smereh v tkivu (6, 7). Podatki, pridobljeni z DWI, se nato uporabijo za prikaz porazdelitve oz. usmerjenosti snopov bele možganovine (8, 9).

Osnovni podatek o difuziji v tkivu dobimo s T2-poudarjeno sekvenco brez difuzijske atenuacije, kar imenujemo  $b = 0$  slika, tovrstne slike so ustvarjene brez vnosa difuzijskih gradientov. Ostale slike so pridobljene s pomočjo različnih gradientov magnetnega sevanja, kar imenujemo DWI. Med slikanjem se vnesejo gradienti magnetnega sevanja v različnih smereh. Če se protoni lahko prosto premikajo, pride na sliki do izrazitejših izgub signala. V primeru omejitve difuzije (v območju celičnih struktur, edema, vnetja) pa pride do manj izrazite izgube signala (10). Glavni parametri, ki jih nastavimo pri DWI, so difuzijski čas, moč gradienta in smer gradienta. Difuzijski čas je časovni interval med dvema gradientoma. Signal je močnejši pri daljših difuzijskih časih in večjih jakostih gradienta. Učinek obeh parametrov je poimenovan  $b$ -vrednost (angl. *b-value*).

Pri običajnih DWI je  $b$ -vrednost stalna in se spreminjajo le smeri gradienta tako, da pridobimo zaporedja 3D-slik (angl. *Single Shell Q-ball Acquisition*). Poznamo tudi shemo, pri kateri lahko uporabljamo razli-

čne b-vrednosti za različne smeri gradientov (angl. *Multi Shell Q-ball Acquisition*). To shemo uporablja DSI, ki nam omogoča bolj natančen prikaz aksonskih snopov (11, 12). Pomanjkljivost DTI je namreč, da vsak voksel (tj. volumska enota strukture) omogoča oceno usmerjenosti le enega aksonskega snopa. V resnici pa voksel vsebuje več aksonskih snopov, ki so različno usmerjeni, se križajo in posledično dajejo zapleten difuzijski signal zaradi različnih smeri difuzije. Tako je zlasti v preiskovanju predelov možganov, kjer se nahajajo velika križanja aksonskih snopov (npr. lat. *centrum semiovale*), bolj občutljiva metoda DSI.

Traktografija prikaže potek snopov bele možganovine. Ko je traktografija zaključena, je treba opredeliti posamezna področja možganov (angl. *region of interest, ROI*), ki običajno zajemajo področja možganske skorje in področja pod skorjo (lahko tudi le prva). Področja možganov so opredeljena s pomočjo že obstoječih atlasov, ki za delitev skorje uporabljajo standardne koordinate oz. anatomske meje na površju možganov (13).

## Analiza strukturnega konektoma

Proučevanje konektomov poteka s pomočjo teorije grafov (angl. *graph theory*). Teorija grafov je v osnovi matematična teorija, ki prikazuje topološka razmerja gradnikov v omrežju in se kot taka uporablja za analizo različnih omrežij (5, 14). Pred analizo strukture in funkcije možganov s pomočjo mer teorije grafov je treba empirične podatke prikazati v obliki omrežja. Osnovni korak v tem postopku je določitev vozlišč in povezav.

Vozlišče je gradnik grafa/omrežja, ki lahko predstavlja nevron, nevronska populacija, možgansko področje, voksel ali elektrodo. Strategije razdelitve možganov v posamezna področja se v zadnjih letih hitro razvijajo v sklopu projekta Človeški konektom (angl. *Human Connectome Project, HCP*).

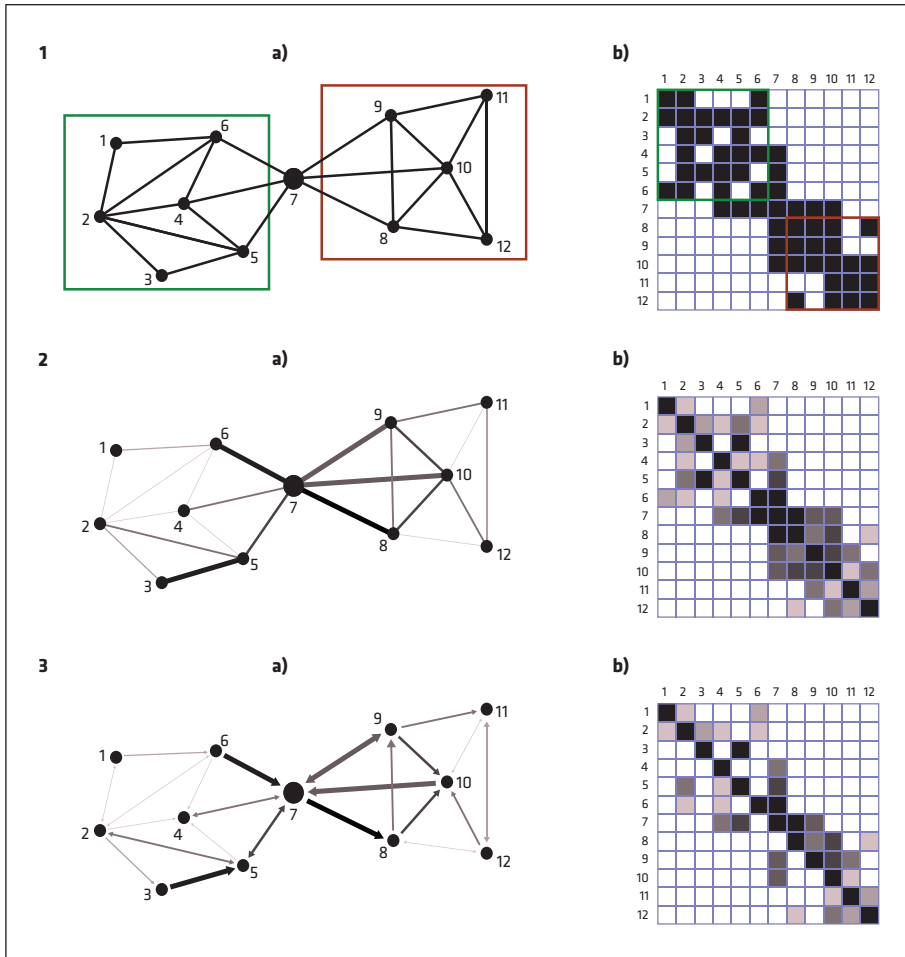
Vozlišča so med seboj povezana prek povezav, ki so lahko usmerjene, neusmerjene, binarne ali obtežene. Povezave so binarne,

kadar za vsako povezavo določimo zgolj, ali je povezava prisotna (vrednost 1) ali odsotna (vrednost 0). Povezave so obtežene (angl. *weighted*), kadar so glede na jakost ovrednotene z določenim koeficientom obtežitve (med 0 in 1). Obtežitev lahko pomeni število vlaken, stopnjo mielinizacije vlaken itd. (4). Neusmerjene (angl. *undirected*) povezave odražajo simetrična razmerja med posameznimi vozlišči – obojesmerni potek povezave. Usmerjene (angl. *directed*) povezave pa odražajo asimetrična razmerja – enosmerni vpliv enega vozlišča na drugega. Matrika sosednosti, sestavljena iz vrstic in stolpcev, ki jih predstavljajo vozlišča, je osnovni prikaz omrežja, v katerem posamezne celice opredeljujejo povezave med posameznimi vozlišči. Prikaz različnih modelov omrežja in priležne matrike povezav glede na različen tip povezav ponazarja slika 1.

Značilnosti omrežja se proučujejo s pomočjo različnih mer teorije grafov (5):

- Strukturni elementi oz. značilnosti strukture omrežja:
  - Kazalo (angl. *hub*) je vozlišče, ki ima velik vpliv oz. pomembno vlogo v povezljivosti celotnega omrežja, saj predstavlja središče globalne povezanosti. Taka vozlišča imajo visoko središčnost in visoko stopnjo vozlišča.
  - Motivi (angl. *motifs*) so mere lokalne povezljivosti. Predstavljajo vzorce povezav med vozlišči. Pogostost pojavljanja določenega vzorca povezav v omrežju je povezana z njegovo pomembnostjo in pomeni, da ima vozlišče, okoli katerega se pojavljajo motivi, neko določeno funkcijo (slika 2).
  - Moduli (angl. *modules*) so skupine vozlišč, ki so med sabo povezane tesneje kot z ostalimi skupinami vozlišč. Stopnja modularnosti (angl. *modularity*) pa nam pove, kakšno težnjo ima omrežje/graf, da je sestavljen iz posameznih skupin vozlišč, ki so med seboj povezana gosteje kot z ostalimi skupinami vozlišč (slika 2).

- Bogati skupki (angl. *rich club*) so skupki vozlišč, ki imajo veliko število povezav. Če ima omrežje urejenost bogatih skupkov (angl. *rich club organisation*), pomeni, da ima omrežje/graf težnjo, da so vozlišča z visoko stopnjo bolj tesno povezana s sebi enakovrednimi vozlišči kot pa z vozlišči z nizko stopnjo.
- Omrežne mere:
  - Stopnja vozlišča (angl. *degree*) označuje število povezav, ki jih ima posamezno vozlišče. Zajema vhodne in izhodne povezave (slika 2).
  - Jakost vozlišča (angl. *strength*) podaja vsoto obtežitve vseh vhodnih in izhodnih povezav posameznega vozlišča.



**Slika 1.** Modeli omrežja in matrike sosednosti. 1a) Binarni in neusmerjeni model omrežja (povezave med vozlišči lahko obstajajo ali pa ne in so obojesmerne). 1b) Matrika sosednosti z binarnimi, neusmerjenimi povezavami. Obarvane celice predstavljajo prisotnost povezave. Z rdečo in zeleno obrobo sta označena posamezna modula v modelu omrežja (1a) in na matriki sosednosti v konektomu (1b). 2a) Obteženi in neusmerjeni model omrežja (povezave imajo določen koeficient obtežitve, glede na število aksonov ali stopnjo mielinizacije, in so obojesmerne). 2b) Matrika sosednosti z obteženimi, neusmerjenimi povezavami. Obarvane celice glede na jakost predstavljajo moč povezave med posameznima vozlova. 3a) Obteženi in usmerjeni model omrežja (enosmerne povezave med vozlišči). 3b) Matrika sosednosti z obteženimi, usmerjenimi povezavami.

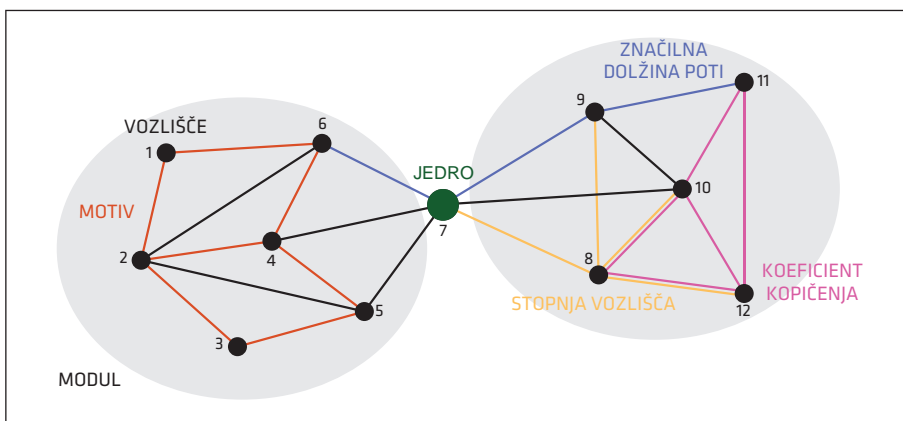


- Značilna dolžina poti (angl. *characteristic path length*) predstavlja povprečje dolžin povezav med vsemi pari vozlišč v omrežju. Je najpogosteje uporabljena mera za opredelitev funkcijske povezanosti (slika 2).
- Nakopičenost (angl. *clustering coefficient*) pomeni delež dejanskih povezav posameznega vozlišča glede na vse mogoče povezave s sosednjimi vozlišči. Nakopičenost povzema kolikšen del sosednjih vozlišč posameznega vozlišča je povezanih med sabo (slika 2). Mero se lahko povpreči čez celotno omrežje. Prisotnost skupkov (angl. *clusters*) v strukturnih konektomih govori v prid funkcijske segregacije posameznih možganskih področij (15).
- Globalna učinkovitost (angl. *global efficiency*) je povprečna vrednost obratnih vrednosti najkrajših razdalj med vozlišči po celotnem grafu. Če sta dve vozlišči nepovezani, je razdalja med njima neskončna, globalna učinkovitost pa je 0. V binarnih grafih je pri popolnoma

nepovezanih vozliščih globalna učinkovitost 0, pri popolnoma povezanih (z vsemi obstoječimi povezavami) pa 1 (16).

- Središčnost (angl. *centrality*) v splošnem izraža pomembnost posameznega vozlišča oz. pomembnost posamezne povezave. Obstaja več mer, s katerimi izražamo središčnost. Medsebojna središčnost (angl. *betweenness centrality*) nam pove, koliko najkrajših možnih povezav med različnimi vozlišči poteka skozi dotično vozlišče.
- Asortativnost (angl. *assortativity*) izraža nagnjenost vozlišč, da se povezujejo z vozlišči primerljivih stopenj, kot je njihova lastna. Sprememba asortativnosti v omrežju je lahko pokazatelj prekinitev povezav znotraj jeder (17).

Vozlišča v možganskem omrežju imajo določeno porazdelitev. Pomembnejša vozlišča visokih stopenj (kazala se nahajajo vzdolž parasagitalne osi možganov (zgornja čelna, prekunealna in zadajšnja cingulatna skorja)



**Slika 2.** Prikaz mer teorije grafov, ki se uporabljajo za analizo možganskih omrežij. Slika prikazuje 12 vozlišč in povezave med njimi. Vozlišča so urejena v dva modula, ki sta med seboj povezana s kazalom (vozlišče z visoko stopnjo in visoko središčnostjo). Stopnja posameznega vozlišča je opredeljena s številom vhodnih in/ali izhodnih povezav (na zgornji sliki je stopnja ponazorjena na vozlišču 8). Prikazana je tudi dolžina poti med posameznimi vozlišči (na zgornji sliki med vozliščema 6 in 11). Nakopičenost pri dotičnem vozlišču (na zgornji sliki vozlišče 12) lahko opredelimo tudi kot delež trikotnikov, v katerih je vozlišče udeleženo v primerjavi z vsemi možnimi trikotniki med sosednjimi vozlišči. Prikazani so tudi motivi, ki so ponavljajoči vzorci povezav v omrežjih in kažejo na določeno funkcijo možganskega področja, ki ga vozlišča ponazarjajo.

ter v zadajšnjem delu zgornje vijuge senčnega režnja (18, 19). Ta vozlišča imajo največjo medsebojno središčnost in predstavljajo središče celotnega omrežja (19). Vozlišča, ki imajo nižjo stopnjo in so posledično manj pomembna, ležijo bolj oddaljeno.

Pomembna koncepta v možganskem omrežju sta segregacija in integracija (20). Segregacija pomeni, da omrežje teži k nastanku več skupkov vozlišč, ki so med seboj bolj gosto povezana v primerjavi z ostalimi vozlišči. Integracija omrežja pa kaže na to, da je pri večini parov vozlišč pot od vozlišča do vozlišča enostavna in kratka. Taka omrežja so posledično dobro usklajena. Segregacija omrežja tako opisuje razdeljenost omrežja v več ozko specializiranih področij z različnimi funkcijami, integracija pa sposobnost hitrega pretoka informacij. Skupaj ti dve meri povzemata sposobnost integracije senzoričnih dražljajev, kognicije in izvršilnih funkcij. Od mer segregacije najboljše opisujeta nakopičenost in modularnost, integracijo pa značilna dolžina poti in globalna učinkovitost (17). Omrežja, ki ohranjajo določeno stopnjo segregacije, hkrati pa imajo visoko stopnjo integracije, imenujemo omrežja malih svetov (angl. *small world networks*) (21). Več raziskav, v katerih so s pomočjo konektomike proučevali človeške možgane, je pokazalo, da so na makroskopski ravni možgani urejeni na ta način (19, 22, 23). Človeški strukturni konektom je opredeljen tudi kot modularen in hierarhičen, v smislu, da pomembna vozlišča (kazala) služijo kot povezovalci več lokalnih skupnosti vozlišč (24–26).

## **UPORABNOST STRUKTURNEGA KONEKTOMA PRI KLINIČNEM DELU**

### **Proučevanje vpliva lezij na spremembo organizacije omrežja in povezava z izidom bolezni**

S pomočjo DWI in izdelave strukturnih konektomov se proučuje zlasti bolezenska stanja, ki so posledica različnih lezij. Najprej sta se v raziskavah kot orodje ugotavljanja

izida bolezni po različnih možganskih lezijah uporabljali frakcijska anizotropija (FA) in povprečna difuzivnost (angl. *mean diffusivity*, MD). Ti dve meri odražata značilnosti bele možganovine in sta najprimernejši za analizo bolezenskih stanj, kot so demielinizacija, edem in aksonska poškodba (27, 28). Kasneje se je s pomočjo konektomike začelo proučevanje možganskega omrežja in vpliv lezij na spremembe omrežja in povezavo teh sprememb s klinično sliko. Znižanje FA in zvišanje MD po poškodbah bele možganovine je bilo v raziskavah povezano s slabšo učinkovitostjo možganskega omrežja (29). Različne raziskave so pokazale, da se po difuzni aksonski poškodbi povečajo organizacija malih svetov, nakopičenost, modularnost in značilna dolžina poti, medtem ko globalna učinkovitost pade. Klinično se te spremembe odražajo s prizadetostjo višjih kognitivnih funkcij, kot so pozornost, spomin, izvršilne funkcije in hitrost obdelave informacij (30, 31, 32).

### **Proučevanje značilnosti omrežij pri različnih nevroloških boleznih**

Difuzna aksonska poškodba in prizadetost dolgih povezav se odražata predvsem s spremembami mer integracije – podaljša se značilna dolžina poti. V primeru hkratne prizadetosti kratkih in dolgih povezav (okvare možganske skorje) pa se poleg mer integracije spremenijo tudi mere segregacije (zviša se nakopičenost) (17). Okvara znotrajmodularnih povezav je bila že večkrat povezana s procesi staranja in kognitivnim upadom (33). Pri proučevanju konektomov bolnikov z Alzheimerjevo demenco so opazili podaljšanje značilne dolžine poti (izguba dolgih povezav) ter upad lokalne in globalne učinkovitosti (34). Pri shizofreniji so raziskave pokazale okvare povezljivosti, izgubo dolgih povezav in nižjo lokalno učinkovitost (35, 36). Bernhardt in sodelavci so v svoji raziskavi pokazali, da so pacien-

ti z epilepsijo senčnega režnja imeli daljšo značilno dolžino poti in višjo nakopičenost kot zdrave kontrole in da so se razlike med skupinama s časom trajanja bolezni povečevale. Dokazali so tudi, da so bile večje razlike povezane s slabšim izidom po operaciji. Poleg tega so pri bolnikih z epilepsijo opazali drugačno razporeditev kazal kot pri zdravih posameznikih (37).

### **Iskanje bioloških označevalcev za predvidevanje izida bolezni in izbor zdravljenja**

Namen proučevanja značilnosti možganskih omrežij s pomočjo mer teorije grafov je tudi najti boljše biološke označevalce nevrološkega izida po določeni bolezni centralnega živčevja. Kuceyeski in sodelavci so v svoji raziskavi ugotavljali, da lahko pri bolnikih po ishemični možganski kapi glede na spremembe v konektomu napovejo šestmesečni izid na področjih kognicije, motorične funkcije in dnevnih aktivnosti (38). Batalle in sodelavci pa so v svoji raziskavi primerjali strukturne konektome enoletnih otrok, pri katerih je bil znan znotrajmaternični zastoj rasti, s strukturnimi konektomi zdravih enoletnikov ter predstavili skupek mer, ki so v njihovi raziskavi z visoko napovedno vrednostjo napovedale slabši nevrološki izid otrok z znotrajmaterničnim zastojem rasti (39).

Konektomika bo imela vedno večjo klinično vlogo pri rehabilitaciji pacientov po možganski kapi. S proučevanjem spreminjanja možganskega omrežja bomo tako lahko v prihodnosti bolje prilagajali rehabilitacijske tehnike glede na posameznega pacienta za doseganje boljšega končnega izida (40). Prav tako se bo konektomika lahko uporabljala na področju psihatrije z namenom določanja izida bolezni in izbora najučinkovitejše terapevtske tehnike (psihoterapija, farmakološko zdravljenje, globoka možganska stimulacija) (41, 42).

### **Proučevanje omrežja razvijajočih možganov**

Posebno mesto v konektomiki predstavljajo razvijajoči se možgani. Vedno več je raziskav, v katerih se ukvarjajo s proučevanjem strukturnih konektomov možganov v predporodnem in zgodnjem poporodnem obdobju (43). Tovrstne raziskave bodo morda v prihodnosti omogočile boljšo oceno nevrološkega izida pri otrocih z različnimi možganskimi okvarami pred, med in v prvih tednih po rojstvu (44, 45). Možgani novorojenčkov imajo primerljivo strukturo kot možgani v kasnejših življenjskih obdobjih, vendar povezave še niso dozorele – najpomembnejše k temu prispeva nezaključen postopek mielinizacije (46). Analiza strukturnih konektomov na podlagi DWI v zgodnjem poporodnem obdobju je tako zaradi nizke FA bele možganovine zahtevnejša oz. ima določene omejitve. V zadnjih letih so v okviru HCP razvili algoritem za obdelavo MR-slik novorojenčkov, ki upošteva posebnosti nezrelih možganov in s tem omogoča natančnejšo analizo (47).

Raziskave o proučevanju konektomov veliko obetajo, obenem pa imajo določene omejitve pri uporabi v klinične namene. Najpomembnejše je zavedanje, da gre trenutno za grobo analizo možganskega omrežja na makroskopski ravni. Pred samo analizo je zelo pomembna kakovost slikovne diagnostike ter obdelava MR-slik, s katero poskušamo v čim večji meri odstraniti vpliv nastalih artefaktov.

### **ZAKLJUČEK**

Grajenje in proučevanje človeškega konektoma je sedanjost in prihodnost razvoja ter dognanj v nevroznanosti. Omogoča pridobivanje novih spoznanj o spremembah možganskih omrežij ob različnih nevroloških boleznih. Veliko obetata določitev novih bioloških označevalcev izida bolezni ter usmerjanje k najprimernejšem izboru zdravljenja pri različnih nevroloških obolenjih.

## LITERATURA

1. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*. 2005; 1 (4): e42.
2. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10 (3): 186.
3. Kaiser M, Martin R, Andras P, et al. Simulation of robustness against lesions of cortical networks. *Eur J Neurosci*. 2007; 25 (10): 3185–92.
4. Kaiser M. A tutorial in connectome analysis: Topological and spatial features of brain networks. *Neuroimage*. 2011; 57 (3): 892–907.
5. Sporns DO. *Networks of the brain*. Cambridge, USA: The MIT Press; 2015. p. 6–22.
6. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 1994; 66 (1): 259–67.
7. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MR: Theory, experimental design and data analysis – a technical review. *NMR Biomed*. 2002; 15 (7–8): 456–67.
8. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, et al. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1999; 45 (2): 265–9.
9. Basser PJ, Pajević S, Pierpaoli C, et al. In vivo fiber tractography using DT-MR data. *Magn Reson Med*. 2000; 44 (4): 625–32.
10. Shi Y, Toga AW. Connectome imaging for mapping human brain pathways. *Mol Psychiatry*. 2017; 22 (9): 1230–40.
11. Tuch DS. Q-ball imaging. *Magn Reson Med*. 2004; 52 (6): 1358–72.
12. Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng WYI, et al. Mapping complex tissue architecture with DSI magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2005; 54 (6): 1377–86.
13. Sporns O. *Discovering the human connectome*. Cambridge, USA: The MIT Press; 2012. p. 14–19.
14. Berlot R, Repovš G. Structure and function of brain networks. *Zdr Vestn*. 2019; 88 (3–4): 168–83.
15. Rubinov M, Sporns O, van Leeuwen C, et al. Symbiotic relationship between brain structure and dynamics. *BMC Neurosci*. 2009; 10 (1): 55.
16. Sporns O, Kötter R. Motifs in brain networks. *PLoS Biol*. 2004; 2 (11): e369.
17. Griffa A, Baumann PS, Thiran JP, et al. Structural connectomics in brain diseases. *Neuroimage*. 2013; 80: 515–26.
18. Gong G, He Y, Concha L, et al. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography. *Cereb Cortex*. 2009; 19 (3): 524–36.
19. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*. 2008; 6 (7): e159.
20. Tononi G, Sporns O, Edelman GM. A measure for brain complexity: Relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc Natl Acad Sci*. 1994; 91 (11): 5033–7.
21. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*. 1998; 393 (6684): 440–2.
22. Hagmann P, Kurant M, Gigandet X, et al. Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MR. *PLoS One*. 2007; 2 (7): e597.
23. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Canales-Rodríguez EJ, et al. Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MR and graph theory. *Neuroimage*. 2008; 40 (3): 1064–76.
24. He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2008; 28 (18): 4756–66.
25. Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, et al. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci*. 2008; 28 (37): 9239–48.
26. van den Heuvel MP, Sporns O. Rich-club organization of the human connectome. *J Neurosci*. 2011; 31 (44): 15775–86.
27. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – A technical review. *NMR Biomed*. 2002; 15 (7–8): 435–55.
28. Mac Donald CL, Dikranian K, Bayly P, et al. Diffusion tensor imaging reliably detects experimental traumatic axonal injury and indicates approximate time of injury. *J Neurosci*. 2007; 27 (44): 11869–76.
29. Pandit AS, Expert P, Lambiotte R, et al. Traumatic brain injury impairs small-world topology. *Neurology*. 2013; 80 (20): 1826–33.
30. Kinnunen KM, Greenwood R, Powell JH, et al. White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain*. 2011; 134 (2): 449–63.

31. Yuan W, Wade SL, Babcock L. Structural connectivity abnormality in children with acute mild traumatic brain injury using graph theoretical analysis. *Hum Brain Mapp.* 2015; 36 (2): 779–92.
32. Königs M, van Heurn LWE, Bakx R, et al. The structural connectome of children with traumatic brain injury. *Hum Brain Mapp.* 2017; 38 (7): 3603–14.
33. Chen ZJ, He Y, Rosa-Neto P, et al. Age-related alterations in the modular organization of structural cortical network by using cortical thickness from MRI. *Neuroimage.* 2011; 56 (1): 235–45.
34. Reijmer YD, Leemans A, Caeyenberghs K, et al. Disruption of cerebral networks and cognitive impairment in Alzheimer disease. *Neurology.* 2013; 80 (15): 1370–7.
35. van den Heuvel MP, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev.* 2014; 24 (1): 32–48.
36. Zhang Y, Lin L, Lin CP, et al. Abnormal topological organization of structural brain networks in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012; 141 (2–3): 109–18.
37. Bernhardt BC, Chen Z, He Y, et al. Graph-theoretical analysis reveals disrupted small-world organization of cortical thickness correlation networks in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex.* 2011; 21 (9): 2147–57.
38. Kuceyeski A, Navi BB, Kamel H, et al. Structural connectome disruption at baseline predicts 6-months post-stroke outcome. *Human brain mapping.* 2016 Jul; 37 (7): 2587–601.
39. Batalle D, Eixarch E, Figueras F, et al. Altered small-world topology of structural brain networks in infants with intrauterine growth restriction and its association with later neurodevelopmental outcome. *Neuroimage.* 2012; 60 (2): 1352–66.
40. Silasi G, Murphy TH. Stroke and the connectome: How connectivity guides therapeutic intervention. *Neuron.* 2014; 83 (6): 1354–68.
41. Cao R, Yang X, Luo J, et al. The effects of cognitive behavioral therapy on the whole brain structural connectome in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021; 104: 110037.
42. Johnson KA, Duffley G, Anderson DN, et al. Structural connectivity predicts clinical outcomes of deep brain stimulation for Tourette syndrome. *Brain.* 2020; 143 (8): 2607–23.
43. Song L, Mishra V, Ouyang M, et al. Human fetal brain connectome: Structural network development from middle fetal stage to birth. *Front Neurosci.* 2017; 11: 561.
44. Scheinost D, Sinha R, Cross SN, et al. Does prenatal stress alter the developing connectome? *Pediatr Res.* 2017; 81 (1–2): 214–26.
45. Smyser CD, Wheelock MD, Limbrick DD, et al. Neonatal brain injury and aberrant connectivity. *Neuroimage.* 2019; 185: 609–23.
46. van den Heuvel MP, Kersbergen KJ, de Reus MA, et al. The neonatal connectome during preterm brain development. *Cereb Cortex.* 2015; 25 (9): 3000–13.
47. Bastiani M, Andersson JLR, Cordero-Grande L, et al. Automated processing pipeline for neonatal diffusion MRI in the developing Human connectome project. *Neuroimage.* 2019; 185: 750–63.



Eva Drmota<sup>1</sup>, Nina Kovačević<sup>2</sup>, Sebastjan Merlo<sup>3</sup>

## Sodobni pristop k obravnavi bolnic z zgodnjim rakom materničnega telesa

*A Modern Approach to the Management of Patients with Early Uterine Cancer*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak materničnega telesa, kirurško zdravljenje, biopsija varovalne bezgavke, kemoterapija, radioterapija, ohranitev plodnosti

Rak materničnega telesa je s približno 350 primeri letno najpogostejši ginekološki rak v Sloveniji. Povprečna starost bolnic ob postavitvi diagnoze je 63 let. Zaradi zgodnjega pojava simptomov, najpogosteje nenormalnih krvavitev iz nožnice, je velika večina diagnosticiranih zgodaj v poteku bolezni, kar nam omogoča pravočasno in uspešno zdravljenje ter petletno preživetje bolnic nad 95 %. Rak endometrija, ki predstavlja najpogostejši tip raka materničnega telesa, delimo na estrogensko odvisni in estrogensko neodvisni rak endometrija. Dokončna potrditev diagnoze je patohistološka. Zdravljenje je v prvi vrsti kirurško, obseg operativnega posega pa je določen glede na razširjenost bolezni. Kirurškemu zdravljenju je lahko dodano obsevanje, sistemsko zdravljenje ali kombinacija obojega. Čeprav je kirurgija prvi izbor zdravljenja, se pri ženskah, ki želijo ohraniti plodnost in izpolnjujejo določena merila, lahko odločimo za konzervativen pristop zdravljenja s progestini. Ko je zdravljenje končano, je pomembno natančno spremljanje bolnic, predvsem zaradi zgodnjega odkrivanja ponovitve bolezni, spremljanja kakovosti življenja in morebitnih stranskih učinkov sistemskega zdravljenja. Upoštevati je treba tudi genetski izvor raka endometrija, zato se priporoča histopatološko testiranje vseh vzorcev rakov endometrija in glede na povišano tveganje tudi nadaljnje genetsko svetovanje.

### ABSTRACT

KEY WORDS: uterine cancer, surgical treatment, sentinel node biopsy, chemotherapy, radiotherapy, fertility preservation

With about 350 cases per year, uterine cancer is the most common gynecological malignancy in Slovenia and the average age at diagnosis is 63 years old. The vast majority of patients are diagnosed early in the course of the disease, due to the early onset of symptoms (most commonly abnormal vaginal bleeding), which gives us a chance of successful

<sup>1</sup> Eva Drmota, dr. med., Bolnišnica za ženske bolezni in porodništvo Postojna, Prečna ulica 4, 6230 Postojna; [eva.drmota@gmail.com](mailto:eva.drmota@gmail.com)

<sup>2</sup> Asist. dr. Nina Kovačević, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

treatment and a five-year survival rate of over 95%. Most types of uterine cancer are endometrial cancers, which are divided into two groups, estrogen-dependent and estrogen-independent endometrial cancer. The final confirmation of the diagnosis is histological. Treatment is primarily surgical and the extent of removal is determined by the extent of the disease. Surgical treatment may be combined with radiation, systemic therapy, or a combination of both. For younger women who wish to maintain their fertility, conservative treatment with progestins may be indicated. It is important to observe patients after primary treatment, in order to detect a recurrence of the disease at an early stage, to monitor the quality of life, and to detect possible side effects of systemic treatment. The genetic origin of endometrial cancer should also be considered, so histopathological examination of all endometrial cancer specimens and further genetic counselling, if necessary, is recommended.

## UVOD

Rak materničnega telesa je najpogostejši ginekološki rak. Zaradi hitrega pojava simptomov in dobrih diagnostičnih možnosti je velika večina rakov materničnega telesa diagnosticirana zgodaj v poteku bolezni, kar omogoča dobre možnosti za zdravljenje in visoko preživetje po zdravljenju (1). V nadaljevanju strukturirano opisujemo epidemiološke značilnosti, klinično sliko, izvedbo diagnostike in zdravljenja ter sledenje bolnic.

## EPIDEMIOLOGIJA

Rak materničnega telesa v Sloveniji obsega 5% vseh rakov pri ženskah in je po pogostosti na petem mestu. Število novih primerov letno v obdobju med letoma 2013–2017 je bilo povprečno 305 (29,5/100.000 žensk), umrlo pa je 61 bolnic (5,9/100.000 žensk) (2). V svetovnem merilu je rak materničnega telesa na šestem mestu s 319.600 primeri letno (3). Več kot 90% primerov raka materničnega telesa se pojavi pri ženskah, starejših od 50 let. Povprečna starost ob postavitvi diagnoze je 63 let. Približno 4% pa predstavljajo ženske, ki so mlajše od 40 let in imajo v velikem deležu še željo po ohranitvi plodnosti. Velika večina primerov raka materničnega telesa je diagnosticirana zgodaj v poteku bolezni (80% v stadiju I), s petletnim preživetjem nad 95% (4).

Če je bolezen lokalno napredovala ali so že prisotni oddaljeni zasevki, pa je petletno preživetje precej nižje, in sicer 68% pri lokalno napredovali bolezni in 17% pri bolezni z oddaljenimi zasevki (4). Skoraj vse bolnice z rakom materničnega telesa imajo rak endometrija (98%), preostala 2% predstavljajo sarkomi. Med rakom endometrija predstavlja 80% endometrioidni adenokarcinom, 6% adenokarcinom s ploščatocelično metaplazijo in 3,5% neopredeljen adenokarcinom. Druge histološke vrste se pojavljajo pri manj kot 1% bolnic. Med umrli opazamo sorazmerno večji delež bolnic z neendometrioidnimi adenokarcinomi, saj je narava teh tumorjev agresivnejša (1). Zaradi visoke pogostosti (98%) raka endometrija med preostalimi tipi rakov materničnega telesa se v nadaljevanju osredotočimo nanj.

## KLASIFIKACIJA

Rak endometrija, ki predstavlja približno 98% rakov materničnega telesa, lahko glede na klinično-patološke lastnosti razdelimo v dve skupini (1). Endometrijski raki tipa I imajo navadno ugoden potek. Večino tumorjev te skupine tvori endometrioidni karcinom; v to skupino sodi tudi mucinozni karcinom. Etiopatogeneza endometrijskega raka tipa I je povezana z dolgotrajno izpostavljenostjo estrogenom brez progeste-



ronske oz. progestagenske zavore. Nastanejo iz hiperplazije endometrija oz. endometrijske intraepitelijske neoplazije (angl. *endometrial intraepithelial neoplasia*, EIN); v večini primerov so dobro diferencirani in jih običajno odkrijemo v zgodnjem stadiju bolezni (1). Večina dejavnikov tveganja je povezana z izpostavljenostjo estrogenom oz. razmerju med estrogeni in progesteronom. Dejavniki tveganja so: debelost, hormonsko nadomestno zdravljenje, sindrom polističnih jajčnikov, zgodnja menarha in pozna menopavza. Bolj ogrožene so tudi ženske, ki ne morejo zanositi ali niso nikoli rodile. Vsi estrogenski preparati zvišajo tveganje, medtem ko kombinirana hormonska zaščita (estrogeni v kombinaciji s progesteronom) zniža tveganje za obolevnost za rakom endometrija (5). Tamoksifen, ki se uspešno uporablja kot zdravilo pri raku dojk, povečuje tveganje za raka endometrija, a je njegov pozitiven učinek toliko večji, da se ga kljub temu še vedno uporablja. Potrebno pa je dosledno sledenje bolnic, ki to zdravilo prejemajo (6).

Endometrijski raki tipa II so agresivni tumorji, ki imajo slabšo prognozo kot tip I. V to skupino prištevamo serozni, svetlo-celični, neuroendokrini, mešanocelični, nediferencirani in dediferencirani endometrijski karcinom ter karcinosarkom. Karcinomi tipa II niso povezani z delovanjem estrogenov; vzniknejo v atrofičnem endometriju in so po definiciji visoke stopnje malignosti oz. visokega gradusa (1). O dejavnih tveganja za karcinome tipa II ne vemo veliko, saj zaradi manjšega števila primerov ni ustreznih epidemioloških raziskav (5).

## KLINIČNA SLIKA

Najpogostejši in v 90 % prvi simptom pri raku endometrija predstavlja nenormalna krvavitev iz nožnice, vključno z nerednimi menstruacijami in s krvavitvami med menstruacijami ter pomenopavzna krvavitev (7). Bolnice z napredovalo boleznijo imajo

lahko neznčilne simptome, ki spominjajo na rak jajčnika, in sicer bolečino v trebuhu, občutek napetosti, napihnjenost, hitro sitost in spremembe v delovanju sečil ali prebavil. Trenutne smernice ne navajajo nobenega rutinskega presejalnega testa za prepoznavo raka endometrija (7).

## POSTAVITEV DIAGNOZE

Pri anamnezi ne smemo pozabiti povprašati o pridruženih boleznih, družinski ogroženosti in o dejavnih tveganja za rak endometrija. Nato sledita ginekološki pregled in vaginalni UZ. Če je pri ženski v menopavzi debelina endometrija manj kot 5 mm, je verjetnost raka endometrija manj kot 1 % (8). Če je debelina endometrija 11 mm ali več, pa so tudi pri asimptomatskih ženskah potrebne dodatne diagnostične preiskave (8). UZ-merjenje debeline endometrija pri premenopavznih ženskah nima diagnostične vrednosti in ga ne izvajamo v sklopu diagnostike raka endometrija (7).

Dokončna postavitev diagnoze raka endometrija je patohistološka. Najinvasivnejši postopek je razširitev materničnega vratu in kiretaža maternice. Pri tem postopku s Hegarjevimi dilatatorji razširimo maternični vrat in nato sprva z eno kireto odvezamo vzorec tkiva iz kanala materničnega vratu, z drugo kireto pa iz maternične votline. Druga metoda pridobitve vzorcev za histološko preiskavo je biopsija endometrija z aspiracijskim katetrom, ki jo izvedemo ambulantno. Je manj invazivna kot prej opisana metoda, preprostejša in ugodnejša ter najpomembneje, ne zahteva anestezije, saj ni potrebna razširitev materničnega vratu. Zlati standard v diagnostiki raka endometrija danes predstavlja histeroskopija, ki omogoča prikaz sumljivih sprememb in neposreden odvzem vzorcev pod nadzorom očesa. Z razvojem novih histeroskopskih sistemov z manjšim premerom lahko preiskavo opravljamo ambulantno in brez anestezije. Metoda je primerna tudi za odkrivanje benignih patologij,

kot so endometrijski polipi ali submukozni miomi, ki so prav tako lahko vzrok krvavitv iz maternice (1, 8).

Pri odvzemu citoloških brisov materničnega vratu najdemo maligne endometrijske celice v 25–50 %. Pri tej skupini bolnic je pričakovati globljo miometrijsko invazijo, slabšo diferenciacijo tumorjev in višje stadije bolezni ob postavitvi diagnoze (1).

Dodatne diagnostične preiskave izvajamo le pri sumu na lokalno razširjeno ali razsejano bolezen. CT, MRI in pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (PET/CT) služijo za oceno vraščanja raka v miometriji, maternični vrat, oceno zasevanja v bezgavke in prisotnost oddaljenih zasevkov (1).

## ZDRAVLJENJE

Standardno zdravljenje raka endometrija je kirurško; v zadnjih letih se vse bolj uveljavlja minimalno invazivna kirurgija (9). Obsevanje se najpogosteje uporablja kot dopolnilno zdravljenje pri srednje- in visokorizičnih rakih (10). V sklopu systemskega zdravljenja pa uporabljamo kemoterapijo in hormonsko terapijo (11).

## Kirurško zdravljenje

Sistem razvrščanja bolnic z rakom endometrija deli bolnice v tri skupine, in sicer na skupino z majhnim, s srednjim in z velikim tveganjem za ponovitev bolezni. Sistem temelji na kirurških in klinično-patoloških napovednih dejavnikih; nakazuje prognozo bolezni in določa indikacije za nadaljnje zdravljenje (4). Zasevanje v področne bezgavke je najpomembnejši napovedni dejavnik (12).

## Kirurško zdravljenje nizko- in srednjerizičnega raka endometrija

Standardni pristop k zdravljenju zgodnjih stadijev raka materničnega telesa (kar po klasifikaciji ginekoloških rakov mednarodnega združenja ginekologov in porodničarjev (fr. *Federation Internationale de*

*Gynecologie et d'Obstetrique*, FIGO) ustreza stadijema IA in IIA) je kirurški, z odstranitvijo maternice, jajčnikov, jajcevodov in s pregledom varovalne bezgavke. Pristop je lahko klasičen z laparotomijo ali minimalno invaziven z laparoskopijo oz. robotsko asistiran (13).

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo začeli minimalno invazivni kirurški pristop leta 2014, ko smo zaradi raka telesa maternice operirali 30 žensk, od tega dve bolnici (6 %) laparoskopsko. Delež laparoskopskih posegov se je z leti povečal. Leta 2019 smo operirali 45 žensk, 19 (42 %) laparoskopsko. Pri nizko- in srednjerizičnih rakih je poleg histerektomije z obojestransko salpingo-ooforektomijo zaželeno tudi biopsija varovalne bezgavke obojestransko. Sprva smo v maternični vrat na štirih mestih v globino 1–2 cm vbrizgali 4 ml nerazredčenega 1-odstotnega metilenskega modrila. Z leti smo tehniko nekoliko spremenili in začeli uporabljati zelenilo indocianin (angl. *indocyanine green*, ICG). ICG vbrizgamo v maternični vrat na dveh mestih (na tretji in deveti uri) površinsko, 1–3 mm pod sluznico. To omogoča odlično prerazporeditev zelenila v področje materničnih žil in limfatičnega povirja v parametrije in široki ligament (lat. *ligamentum latum*). S tem si prikažemo pelvično varovalno bezgavko, včasih tudi paraaortalno. Biopsijo varovalne bezgavke napravimo v izbranih primerih, ko na slikovnih preiskavah ni patološko spremenjenih bezgavk in ni suma za razsoj bolezni zunaj maternice. V treh primerih (15,7 %) je bila varovalna bezgavka pozitivna.

Varovalna bezgavka je prva bezgavka v limfatičnem bazenu, v katero se drenira limfa iz primarnega tumorja. Histološka preiskava varovalne bezgavke je reprezentativna za vse druge bezgavke v tem področju in histološko negativna varovalna bezgavka pomeni odsotnost zasevkov v drugih bezgavkah (9). Biopsija varovalne bezgavke (angl. *sentinel node biopsy*, SNB) je vmesni korak med opustitvijo limfadenektomije

in radikalno limfadenektomijo. Od leta 2014 je uvrščena v smernice Nacionalne celovite mreže za raka (angl. *National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) in od leta 2015 tudi v skupna priporočila Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (angl. *European Society of Gynaecological Oncology, ESGO*), Evropskega združenja za onkologijo (angl. *European Society of Medical Oncology, ESMO*) ter Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (angl. *European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO*) (4). ICG apliciramo v maternični vrat, ki nato pri infrardeči svetlobi fluorescira in omogoča sledenje limfnih vodov do vstopa v varovalno bezgavko (9).

Po priporočilih ESGO-ESMO-ESTRO iz leta 2015 uvrščamo med nizko- in srednjerizičnega raka materničnega telesa stadija IA (invazija odsotna ali manjša od polovice debeline miometrija) in IB (invazija presega polovico debeline miometrija) s stopnjo diferenciacije G1 in G2 (po zadnji klasifikaciji FIGO), ne glede na novejšo, predvsem molekularno, razlike znotraj tipa I (4).

Po podatkih iz ameriškega registra raka (angl. *The Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER*) je stopnja tveganja za zasevanje v področne bezgavke v skupini bolnic z nizkim in s srednje tveganim rakom endometrija približno 1,4 % (14). Tveganje, ki bi upravičilo pelvično limfadenektomijo, bi moralo po nekaterih avtorjih dosegati vsaj 3 %, zato se v večini primerov rutinska pelvična limfadenektomija v tej skupini bolnic ne priporoča (4).

### **Kirurško zdravljenje visokorizičnega raka endometrija**

Del kirurškega zdravljenja pri visokorizičnem raku endometrija sta tudi pelvična in paraaortna limfadenektomija do izstopišča ledvičnega žilja (4). V dveh retrospektivnih raziskavah je bilo opaženo, da je ob odstranitvi 10–12 pelvičnih bezgavk skupno preživetje bolnic daljše (15, 16). Pomembno je, da se zavedamo, da so paraaortne bezgav-

ke lahko pozitivne tudi ob negativnih pelvičnih bezgavkah. Zaradi tega se ob indicirani limfadenektomiji svetuje odstranitev pelvičnih in tudi paraaortnih bezgavk (1, 4).

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani opravljamo paraaortno limfadenektomijo z odprtim (laparotomijskim) pristopom. Od leta 2016 smo pri visokorizičnem raku endometrija opravili 31 pelvičnih in paraaortnih limfadenektomij. Povprečno je bilo skupno odstranjenih 36 bezgavk, 16 pelvičnih in 20 paraaortnih. Pelvične bezgavke so bile pozitivne pri petih (16,1 %) bolnicah, pelvične in paraaortne pri dveh (6,4 %) bolnicah in samo paraaortne pri dveh (6,4 %) bolnicah.

### **Zdravljenje z radioterapijo**

Pooperativno obsevanje je lahko intrakavitarna brahioradioterapija (BRT), teleradioterapija (TRT) ali pa kombinacija obeh. Pri intrakavitarni BRT se v nožnico vstavi vaginalni obroček, ki se tesno prilega zgornji tretjini nožnice. Preventivno obsevamo epitelij zgornje tretjine nožnice, saj je tu najpogostejše mesto lokalne ponovitve. Pri obsevanju TRT so v obsevalno polje zajeti slepi konec nožnice in zgornji 3 cm nožnice s paravaginalnim tkivom, obturatorne bezgavke in bezgavke ob notranji, zunanji in skupni iliakalni arteriji. Če je prizadeta stroma materničnega vratu, obsevamo tudi presakralne bezgavke. Radikalno obsevanje se izvaja pri lokalni oz. lokalno-regionalni ponovitvi bolezni in takrat, ko operativno zdravljenje ni izvedljivo zaradi obsežnosti bolezni ali pri določenih pridruženih boleznih. Na podlagi dejavnikov tveganja so bolnice po kirurškem zdravljenju razdeljene v štiri skupine, in sicer v nizkorizično, srednjerizično, visoko-srednjerizično in visokorizično skupino (10). Verjetnost lokalno-regionalne ponovitve je pri bolnicah v nizkorizični skupini majhna (manj kot 3%), zato te bolnice ne potrebujejo dopolnilnega obsevanja (4, 17, 18). Večina bolnic v srednjerizični skupini potrebuje intrakavitarno

BRT. Te bolnice ogroža predvsem lokalna ponovitev bolezni v nožnici. Bolnice v visoko-srednjerizični skupini z opravljeno limfadenektomijo in negativnimi bezgavkami potrebujejo intrakavitarno BRT. Če limfadenektomija ni bila opravljena, potrebujejo dodatno TRT ob prisotni invaziji v limfne žile oz. BRT ob tumorju gradusa 3 brez invazije v limfne žile. S TRT-obsevanjem se zmanjša možnost ponovitve bolezni v bezgavkah in je priporočena za bolnice z višjim tveganjem. Pri bolnicah v visokorizični skupini pa je po operaciji večinoma dodano še obsevanje medenice in/ali sistemsko zdravljenje (4, 10).

### Sistemsko zdravljenje

Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo uporabljamo večinoma kot dopolnilno pooperativno zdravljenje, predvsem pri bolnicah, ki so uvrščene v skupino z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. Zdravljenje s hormonsko terapijo pride v poštev, če gre za primarno razsejano bolezen ali ob ponovitvi bolezni po končanem zdravljenju ter če so pozitivni hormonski receptorji (estrogenski in/ali progesteronski). Pri zdravljenju s kemoterapijo uporabljamo kombinacijo preparatov platine in taksanov. Bolnice običajno prejmejo 4–6 ciklov kombinacije paklitaksela in karboplatina. Zdravljenje lahko začnemo neposredno po končanem kirurškem zdravljenju in še pred dopolnilnim obsevanjem ali po končanem zdravljenju z dopolnilnim obsevanjem. Namen kemoterapije je preprečitev pojava oddaljenih zasevkov, namen obsevanja pa je zmanjšanje verjetnosti lokalne ponovitve bolezni (11, 19, 20).

### OHRANITEV PLODNOSTI

Približno 4 % bolnic z rakom endometrija je ob postavitvi diagnoze mlajših od 40 let in imajo željo po ohranitvi plodnosti. Če si bolnice to želijo in je bolezen v začetnem stadiju, jim lahko ponudimo možnost konzervativnega zdravljenja s progestini. Indikacije

za zdravljenje s progestini so endometrioidni tip adenokarcinoma endometrija, dobro diferenciran tumor, tumor omejen na endometrij, oz. brez znakov invazije v miometrij (po MRI ali ekspertnem vaginalnem UZ), ni kliničnih znakov razširjenosti bolezni zunaj maternice, želja bolnice po ohranitvi plodnosti in starost manj kot 40 let. Odsotne morajo biti kontraindikacije za hormonsko zdravljenje: rak dojke, jetrna disfunkcija in predhodne tromboze ali trombofilija. Pred zdravljenjem je treba histološki tip tumorja in stopnjo diferenciacije potrditi s frakcionirano abrazijo ter opraviti MRI za natančnejšo določitev globine invazije v miometrij in razširjenosti bolezni. Narejena sta lahko tudi histeroskopija in ekspertni UZ. Kljub opravljeni diagnostiki še vedno obstaja 5–30 % možnosti, da je tumor višjega gradusa in/ali bolj razširjen, kot nakužejo preiskave.

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo leta 2019 obravnavali tri bolnice z rakom endometrija, ki smo jih zdravili konzervativno. Povprečna starost je bila 39 let in vse tri ženske so želele še zanositi. Histološko je bil pri vseh opredeljen endometrioidni adenokarcinom, gradusa 1, po slikovnih preiskavah ni bilo znakov vraščanja v miometrij (ocenjen stadij FIGO IA). Zdravljene so bile z intrauterinim sistemom z levonorgestrelom in megastrol acetatom (160 mg dnevno). Zdravljenje je trajalo eno leto. Pri vseh treh bolnicah je bila napravljena kontrolna histeroskopija z biopsijo in s frakcionirano abrazijo po treh, šestih in po dvanajstih mesecih. Pri vseh treh bolnicah je bil odgovor na zdravljenje popoln, kar pomeni, da sta bili dve zaporedni biopsiji negativni brez prisotnosti endometrioidnega adenokarcinoma ali atipične hiperplazije.

Po končanem rodnem obdobju svetujemo totalno histerektomijo z obojestransko tubektomijo, tudi če smo dosegli popoln odgovor na konzervativno zdravljenje, kajti dejavniki tveganja pogosto ostanejo prisotni tudi po koncu zdravljenja (1, 21).

## GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE

Rak endometrija se lahko pojavlja tudi v sklopu različnih dednih sindromov oz. podedovanih genetskih okvar. Sindrom Lynch oz. dedni nepolipozni rak debelega črevesa (angl. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*, HNPCC) je najpogostejši vzrok podedovanih kolorektalnih rakov in raka endometrija. Posameznice s sindromom imajo 10–80-% tveganje, da zbolijo za kolorektalnim rakom, in 15–60-% tveganje, da zbolijo za rakom endometrija. Sindrom Lynch potrdimo pri 2–3 % bolnic z rakom endometrija ter pri 2–5 % bolnic in bolnikov z rakom debelega črevesa (1, 22). Najpogosteje iščemo mutacije genov, ki so odgovorni za popraviljanje neujemanja pri podvojevanju DNK (angl. *DNA mismatch repair*, MMR), in sicer *MLH1*, *MLH2*, *MSH6* in *PMS2*. Nosilke sindroma Lynch v 60 % zbolijo za rakom endometrija med 44. in 62. letom starosti (23, 24). Presejanje kolorektalnih rakov z namenom izključevanja sindroma Lynch je že leta del priporočil za obravnavo vseh bolnikov s to boleznijo, a ga v Sloveniji rutinsko še ne izvajamo. Novejša priporočila poudarjajo pomen tovrstnih preiskav tudi pri raku endometrija. Če se osredotočimo samo na mlajše bolnice (zbolele pred 50. oz. 60. letom), zgrešimo velik delež vseh primerov sindroma Lynch (1). Po skupnih priporočilih, ki so jih oblikovali ESGO, ESTRO in Evropsko združenje za patologijo (angl. *European Society of Pathology*, ESP), se priporočata MMR-testiranje in ugotavljanje mikrosatelitnih nestabilnosti pri vseh histopatoloških vzorcih rakov endometrija, ne glede na starost bolnice. Če je tveganje za sindrom Lynch povečano, se priporoča nadaljnje genetsko svetovanje (25).

## SLEDENJE BOLNIC

Po končanem zdravljenju zaradi raka endometrija je pomembno dosledno sledenje bolnic, predvsem zaradi zgodnjega odkrivanja

ponovitve bolezni, spremljanja kakovosti življenja in stranskih učinkov sistemskega zdravljenja. Ne smemo pozabiti tudi na psihološko podporo bolnicam med onkološkim zdravljenjem. Največ ponovitev bolezni se pojavi v prvih dveh letih po zdravljenju primarne bolezni, zato po slovenskih Priporočilih za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa bolnice v tem času opazujemo vsake štiri mesece. Po dveh letih nadaljujemo s polletnimi pregledi do petega leta po primarnem zdravljenju. Nato še pet let sledimo enkrat letno. Protokoli za sledenje niso enotni in so najbolj odvisni od stopnje možnosti za ponovitev bolezni, na katero vplivajo stadij po klasifikaciji FIGO, histološki tip raka, stopnja njegove diferenciranosti, globina infiltracije miometrija, citološka potrditev rakavih celic v izpirku trebušne votline, invazija v limfne žile in stanje resekcijskih robov. Najpogostejši zasevki raka endometrija so na krnu nožnice, v mali medenici, trebuhu ali v pljučih. Po končanem zdravljenju ne smemo pozabiti na izobraževanje bolnic, saj jih je treba opozoriti na klinične znake ponovitve bolezni in poudariti pomen pravočasnega obiska zdravnika ob pojavu težav (1, 24).

## ZAKLJUČEK

Zaradi visoke pogostnosti pojavljanja primerov bolnic z rakom endometrija se je treba zavedati, da je v prvi vrsti pomembna primarna preventiva. Pomembno je predvsem zniževanje izpostavljenosti estrogenom. Za zmanjšanje ogroženosti svetujemo tudi vzdrževanje normalne telesne teže, pravilno prehrano in zadostno telesno dejavnost. Ključnega pomena za odkritje in pravočasno zdravljenje je, da vzrok vsake neobičajne krvavitve iz nožnice razjasni ginekolog. Ravno možnost zgodnjega diagnosticiranja bolezni nam omogoča tudi pravočasno, ustrezno in uspešno zdravljenje z visoko stopnjo preživetja in dobro kakovostjo življenja po primarnem zdravljenju.

**LITERATURA**

1. Šegedin B, Merlo S, Smrkolj Š, et al. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa. Ljubljana: Onkološki inštitut: Združenje za radioterapijo in onkologijo; 2018.
2. SLORA: Slovenija in rak. [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020 [citirano 2020 Sep 7]. Dosegljivo na: [www.slora.si](http://www.slora.si)
3. Felix AS, Brinton LA. Cancer progress and priorities: Uterine cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018; 27 (9): 985–94.
4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27: 16–41.
5. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: Have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013; 31 (20): 2607–18.
6. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 2014; 123 (6): 1394–7.
7. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2015; 125 (4): 1006–26.
8. Tzur T, Kessous R, Weintraub AY. Current strategies in the diagnosis of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 296 (1): 5–14.
9. Smrkolj Š. Kirurško zdravljenje malignih tumorjev telesa maternice. In: Takač I (ur). *Ginekološka onkologija.* Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru; 2020. p. 664–70.
10. Zobec Logar HB. Obsevanje malignih tumorjev telesa maternice. In: Takač I (ur). *Ginekološka onkologija.* Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru; 2020. p. 671–75.
11. Škof E. Sistemsko zdravljenje malignih tumorjev telesa maternice. In: Takač I (ur). *Ginekološka onkologija.* Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru; 2020. p. 676–80.
12. Wright JD, Barrera Medel NI, Sehouli J, et al. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet.* 2012; 379: 1352–60.
13. MacNab W. Endometrial cancer. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2016; 26: 193–9.
14. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecol Oncol.* 2014; 133: 216–20.
15. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol.* 2006; 102: 92–7.
16. Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 457.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. Version 2.2015. [internet]. 2018 [citirano 2020 Sep 10]. Dosegljivo na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
18. Lin YJ, Hu YW, Twu NF, et al. The role of adjuvant radiotherapy in stage I endometrial cancer: A single-institution outcome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019; 58 (5): 604–9.
19. Bestvina CM, Fleming GF. Chemotherapy for endometrial cancer in adjuvant and advanced disease settings. *Oncologist.* 2016; 21 (10): 1250–9.
20. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69: 258–79.
21. Carneiro MM, Lamaita RM, Ferreira MC, et al. Fertility-preservation in endometrial cancer: Is it safe? Review of the literature. *JBRA Assist Reprod.* 2016; 20 (4): 232–9.
22. Hampel H. Genetic counseling and cascade genetic testing in Lynch syndrome. *Fam Cancer.* 2016; 15 (3): 423–7.
23. Hinchcliff EM, Bednar EM, Lu KH, et al. Disparities in gynecologic cancer genetics evaluation. *Gynecol Oncol.* 2019; 153 (1): 184–91.
24. Crnobrnja B. Sledenje, preživetje in prognoza bolnic po zdravljenju malignih tumorjev telesa maternice. In: Takač I (ur). *Ginekološka onkologija.* Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru; 2020. p. 681–7.
25. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31 (1): 12–39

Brina Šket<sup>1</sup>, Željka Večerić-Haler<sup>2</sup>

## Hilozni ascites – klinični primer

### *Chylous Ascites – A Case Report*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hilozni ascites, ciroza, portalna hipertenzija, ascitesna tekočina, limfatični sistem

Hilozni ascites je redka oblika ascitesa, ki je mlečnega videza in vsebuje visoko koncentracijo trigliceridov. Nastane kot posledica oviranega pretoka limfe. Povezan je z visoko umrljivostjo, ki znaša med 40 % in 70 %, odvisno od izvora bolezni in možnosti zdravljenja. V prispevku prikazujemo redek primer bolnice s kriptogeno jetrno cirozo, pri kateri je prišlo do premene več let prisotnega ascitesa v hilozno obliko.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: chylous ascites, cirrhosis, portal hypertension, ascitic fluid, lymphatic system

Chylous ascites is a rare form of ascites that looks milky and contains a high concentration of triglycerides. It occurs as a result of an impaired lymphatic flow. It is associated with a high mortality rate of between 40 % and 70 % depending on the etiology and treatment options. The following paper presents a rare case of a patient with cryptogenic liver cirrhosis who developed a chylous type from the ascites she had had for several years.

<sup>1</sup> Brina Šket, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; brina.sket@gmail.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Željka Večerić-Haler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

## UVOD

Beseda ascites izhaja iz gr. *askites*, kar bi lahko prevedli kot trebušna vodenica (1). Kot pove že sama beseda, gre za prosto tekočino v potrebušnični oz. peritonealni votlini. Običajno je posledica kronične bolezni jeter, nastane pa lahko tudi akutno in zaradi dogajanja izven jeter (tabela 1).

Ascites glede na biokemično sestavo delimo na transudat in eksudat, razlikovanje med njima pa je osnova za sklepanje o njegovem izvoru. Pri razlikovanju transudata in eksudata si lahko pomagamo z že vrsto let uveljavljenimi Lightovimi merili, v zadnjem obdobju pa čedalje bolj z izračunom gradienta albumina v serumu in ascitesu (angl. *serum ascites albumin gradient*, SAAG) (3). SAAG predstavlja razliko med koncentracijama albumina v serumu in albumina v ascitesu in je merilo prisotnosti portalne hipertenzije. Klasifikacija ascitesa glede na SAAG je predstavljena v tabeli 2.

Diferencialnodiagnostično so pri analizi ascitesa pomembni tudi makroskopski videz, pH, koncentracija glukoze, koncentracija laktat dehidrogenaze, prisotnost celic (malignih, vnetnih idr.), koncentracija trigliceridov in amilaze (4). Ker podroben opis presega namen prispevka, v nadaljnje branje priporočamo že obstoječo pregledno literaturo.

V prispevku se osredotočamo na hilozni ascites, ki spada med redkejšje oblike ascitesa, saj predstavlja manj kot 1 % primerov. Nastane zaradi kopičenja s trigliceridi bogate limfne tekočine v trebušni votlini (5, 6). V razvitih državah sta skoraj dve tretjini vseh primerov hiloznega ascitesa povezani z malignimi boleznimi trebuha in jetrno cirozo. Medtem so v državah v razvoju najpogostejši vzrok za hilozni ascites še vedno okužbe, vključno s tuberkulozo (7). Pri otrocih so poglavitni vzrok prirojene nepravilnosti limfnih poti. V literaturi je opisanih le nekaj primerov pojava hiloznega ascitesa v sklopu jetrne ciroze (8–10).

**Tabela 1.** Najpogostejši jetrni in zunajjetrni vzroki ascitesa (2).

Jetrni vzroki
• portalna hipertenzija (razlog za več kot 90 % jetrnih vzrokov, običajno zaradi jetrne ciroze)
• kronični hepatitis ali alkoholni hepatitis brez ciroze
• obstrukcija jetrne vene (npr. sindrom Budd-Chiari)
• rak jeter
Zunajjetrni vzroki
• generalizirano zadrževanje tekočine zaradi sistemskih bolezni:
• srca (npr. zastojno srčno popuščanje ali konstriktivni perikarditis)
• ledvic (npr. nefrotski sindrom ali huda hipoalbuminemija)
• peritonealne motnje (karcinomatoza ali okužba peritoneja, prepuščanje žolčnih vodov zaradi operacije ali posega)
• pankreatitisi
• sistemski eritematozni lupus
• endokrine motnje (miksedem)
• sarkoidoza
• hilozni ascites



**Tabela 2.** Klasifikacija ascitesne tekočine glede na SAAG na transudat in eksudat (2, 3).

Klasifikacija glede na SAAG	Izvor ascitesa	Končni mehanizem delovanja
Transudat (SAAG $\geq$ 11 g/l)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• portalna hipertenzija</li> <li>• presinusiodalno:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• splenična</li> <li>• portalna venska tromboza</li> <li>• shistosomoza</li> </ul> </li> <li>• sinusiodalno:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• jetrna ciroza</li> <li>• alkoholna bolezen jeter</li> <li>• jetrne metastaze</li> </ul> </li> <li>• postsinusiodalno:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• srčno popuščanje</li> <li>• konstriktivni perikarditis</li> <li>• sindrom Budd-Chiari</li> </ul> </li> </ul>	Zvišan portalni venski tlak vodi v zvišan hidrostatski tlak v jetrnih žilah, čemur sledi prestop tekočine iz žil v peritonealno votlino.
Eksudat (SAAG $<$ 11 g/l)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoalbuminemija:</li> <li>• nefrotski sindrom</li> <li>• podhranjenost</li> <li>• enteropatija z izgubo beljakovin</li> <li>• malignomi</li> <li>• okužbe (npr. tuberkuloza)</li> <li>• pankreatitis</li> </ul>	Znižan znotrajžilni osmotski tlak vodi v transudacijo tekočine iz žil v peritonealno votlino.

## PRIKAZ PRIMERA

78-letna pacientka s kriptogeno cirozo jeter, ki je bila odkrita pred petimi leti, je bila sprejeta na oddelek zaradi hiperkaliemije. Pridružene so bile tudi kronična ledvična bolezen 4. stopnje, sladkorna bolezen tipa 2 na peroralni antiglikemični terapiji in hipotiroidizem. Pacientka je imela že dlje časa znake portalne hipertenzije, posledično je v preteklosti večkrat krvavela iz varic požiralnika. V zadnjem letu je zaradi ponavljajočega se ascitesa potrebovala pogoste razbremenilne paracenteze. Zadnja razbremenitev ascitesa pred tokratnim sprejemom v bolnišnico je bila opravljena pred 14 dnevi, pri tem so odstranili nekaj manj kot 10 l bistre rumene tekočine.

V zadnjem tednu pred sprejemom ni imela novonastalih težav. Ob načrtovani kontroli krvnih izvidov je zdravnik odkril povišane vrednosti kalija. Povišane temperature ali mrzlice ter drugih simptomov okužbe ni imela. Imela je dober apetit, v pre-

hrano je dodala več zelenjave, popila je do 1,5 l tekočine na dan, shujšala ni. Opažala je ponovno postopno povečanje obsega trebuha. Opisovala je občutek napetosti v trebuhu. Zanikala je težave z dihanjem. Odvajala je manjše količine vode kot običajno, spremembe v barvi ali vonju seča ni bilo. Blato je odvajala vsak dan, bilo je normalne barve in konsistence, brez vidnih primesi sveže krvi. Ob kliničnem pregledu je bil trebuh močno nad ravnjo prsnega koša, napet, prisotni so bili znaki proste tekočine, peristaltika je bila slišna. Na spodnjih okončinah so bili prisotni blagi pretibialni edemi. Hiperkaliemijo smo pripisali prejemanju spironolaktona (tj. diuretik, ki zadržuje kalij) in napredovani ledvični bolezni. Po izboljšanju hiperkaliemije smo zaradi tesnega ascitesa opravili izpraznilno punkcijo in odstranili 7,2 l pomarančno mlečnega ascitesa (slika 1). Na podlagi diagnostičnih kriterijev smo postavili diagnozo hilonoznega ascitesa (tabela 3).

Pri pacientki smo opravili CT trebušnih organov, ki je pokazal veliko količino proste tekočine v trebuhu. Pokazal je tudi cirotično spremenjena in že zmanjšana jetra ter atrofično trebušno slinavko. Vranica je bila



**Slika 1.** Pomarančno mlečni ascites.

povečana. Vidne so bile venske kolaterale ob požiralniku, mali krivini želodca in ob vranici. V trebuhu ni bilo vidnih patoloških mas ali spremenjenih bezgavk.

Poleg izpraznitve večje količine ascitesa in nadomestitve izgubljenih beljakovin z infuzijo humanih albuminov smo uvedli dodatne podporne ukrepe. Potrebni sta bili omejitev vnosa tekočine ter prehrana z manj slano hrano in povečano vsebnostjo trigliceridov s srednjeveržnimi maščobnimi kislinami. Ker je bil ascites pri pacientki neodziven na diuretike, se za povišanje njihovega odmerka nismo odločili. Pacientka je nadaljevala z razbremenilnimi paracentezami ascitesa (v eno- do dvotedenskih obdobjih). Ob vnovičnih mikrobioloških analizah ascitesa je bila izključena možnost bakterijskega peritonitisa. Po mesecu dni je bila pacientka ponovno sprejeta v bolnišnično oskrbo zaradi poslabšanja splošnega stanja s povečanjem ascitesa in pojavom jetrne encefalopatije. Zaradi slabe odzivnosti na terapevtske ukrepe je umrla.

**Tabela 3.** Značilnosti hiloznega ascitesa pri prikazanem kliničnem primeru primerjalno z referenčnimi vrednostmi za postavitev diagnoze (6, 11). TAG – triacilgliceroli, LDH – laktat dehidrogenaza, SAAG – gradient albumina v serumu in ascitesu (angl. *serum ascites albumin gradient*).

Diagnostični kriterij (vzorec iz ascitesa)		Klinični primer
Barva ascitesa:	mlečna	pomarančno mlečna
TAG	> 200 mg/dl (oz. 2,26 mmol/l)	3,22 mmol/l
Holesterol	nizek	nizek
Glukoza	< 100 mg/dl (oz. 5,5 mmol/l)	normalna
Amilaza	pozitivna pri pankreatitisu	normalna
Specifična teža:	1,010–1,054	1,011
Mikrobiološka kultura:	običajno negativna	<i>Brevundimonas aurantiaca</i> (opredeljeno kot kontaminacija)
Celokupni proteini	25–70 g/l	55 g/l
Levkociti	> 500 celic/mm <sup>3</sup> , prevladujejo limfociti	910 celic/mm <sup>3</sup> , 6,9 % limfocitov
LDH	1,83–3,33 mmol/l	2,62 mmol/l
Citologija	pozitivna pri malignomu	negativna
SAAG	> 1,1 g/dl (oz. 11 g/l) pri hiloznem ascitesu ob jetrni cirozi	2,4 g/dl (oz. 24 g/l)

## RAZPRAVA

Hilozni ascites nastane zaradi kopičenja s trigliceridi bogate limfne tekočine v trebušni votlini (5, 6, 11, 12). V normalnih okoliščinah prehaja limfa iz limfnih kapilar v limfne žile in nato skozi bezgavke v limfatične vode. Poglavitna pot, po kateri limfa odteka iz področja črevesnih organov v krvožilni sistem, je torakalni duktus (lat. *ductus thoracicus*), ki se začne v ravni drugega ledvenega vretenca kot razširitev, imenovana hilusna cisterna (lat. *cisterna chyli*). Medtem ko večina hranil prehaja iz prebavil v portalni venski sistem in gre nadalje v jetra, se maščobe absorbirajo v limfni sistem. Hilozni izlivi se razvijejo, kadar so omenjene limfne poti iz kakršnegakoli razloga nepretočne. Vzroki hiloznega ascitesa so travmatski (npr. postoperativna poškodba limfnih žil, obsevanje trebuha in medenice) ali atravmatski (npr. neoplastični procesi, prirojene nepravilnosti, jetrna ciroza, infekcijske in vnetne bolezni) (13). Kot zaplet jetrne ciroze se pojavlja v 0,5–1 % primerov (8–10, 14). Pri bolnikih z jetrno cirozo je najverjetnejši vzrok nastanka hiloznega izliva portalna hipertenzija, zaradi katere prihaja do poškodbe znotrajtrebušnih limfnih poti.

Bolniki s hiloznim ascitesom navajajo občutek napetosti v trebuhu, ki se stopnjuje z naraščanjem količine ascitesa. Najpomembnejši korak v smeri postavitve diagnoze je paracenteza za pridobitev vzorca trebušne tekočine. Diagnozo hiloznega ascitesa postavimo na osnovi analize ascitesa, ki poleg makroskopskega videza vključuje tudi biokemično, citološko in mikrobiološko analizo (12). Za hilozni ascites je značilen po videzu moten (mlečen) punktat, ki vsebuje povišano vrednost trigliceridov nad 200 mg/dl, kar ustreza 2,26 mmol/l (nekateri avtorji sicer postavljajo mejo nad 110 mg/dl, kar ustreza 1,24 mmol/l) (11). Moten, mlečen videz ugotavljamo tudi pri psevdohiloznem ascitesu, vendar je tam vsebnost trigliceridov nizka. Citološka in

mikrobiološka analiza ascitesa nam pomaga pri opredelitvi morebitnega malignega ali infektivnega vzroka. Značilnosti punktata pri hiloznem ascitesu so prikazane v tabeli 3. Pri razjasnitvi vzroka nastanka hiloznega ascitesa je nepogrešljiva slikovna diagnostika. CT abdominalna lahko pokaže maščobno plast nad vodno plastjo ascitesa, prav tako pa pomaga pri razkritju morebitnih tumorskih sprememb in poškodb.

Ob upoštevanju klinične slike in izsledkov laboratorijske analize ter slikovne diagnostike smo v prikazanem kliničnem primeru zaključili, da je hilozni ascites najverjetneje zaplet napredovale jetrne ciroze. Kriptogena ciroza je kronična bolezen jeter, pri kateri vzroki za njen razvoj niso znani. Pacientka je zanimala uživanje alkohola. Pri pacientki smo uvrstili jetrno okvaro v stopnjo C glede na klasifikacijo po Child-Pughu, kar je najvišja stopnja glede na resnost prizadetosti (15, 16). Pri določanju stopnje po Child-Pughu se namreč upošteva pet bolnikovih parametrov, povezanih z delovanjem jeter, in sicer raven skupnega bilirubina v krvi, raven serumskega albumina, protrombinski čas in prisotnost ascitesa ter jetrne encefalopatije. Pri tem raven serumskega albumina in protrombinski čas kažeta na sintetsko delovanje jeter, raven skupnega bilirubina pa na njihovo izločevalno funkcijo. Stopnja tako ocenjene jetrne okvare je povezana tudi z verjetnostjo enoletnega preživetja, ki je v primeru prikazane pacientke le okoli 45%.

Kadar je hilozni ascites posledica jetrne ciroze, je le redko odziven na kakršnokoli terapijo. Med poglavitne ukrepe sodijo prehranski, kot je npr. uživanje manj slane hrane z visoko vsebnostjo beljakovin, ki vsebuje trigliceride s srednjeveržnimi maščobnimi kislinami. Trigliceridi s srednjeveržnimi maščobnimi kislinami se za razliko od trigliceridov z dolgoveržnimi maščobnimi kislinami v portalni obtok absorbirajo neposredno iz črevesja ter ne prispevajo

k povečanemu nastanku limfe (17). Omejitev vnosa tekočin, diuretična terapija, paracenteza, dvigovanje in povijanje nog lahko olajšajo simptome. Kadar konzervativne metode niso več dovolj, je treba razmisliti o drugih posegih, ki so odvisni od vzroka hiloznega ascitesa (terapija z oktreotidom/somatostatinom, kirurška ligacija ali embolizacija poškodovanih limfnih poti, transjugularni intrahepatični portosistemski spoj idr.) (12, 14, 18). S tem sicer začasno izboljšamo stanje bolnika, vendar dolgoročno preživetje omogoča le vzročno

zdravljenje, ki je možno le redko. Prognoza bolnikov s hiloznim ascitesom je zato še vedno slaba. Enoletno preživetje znaša le nekaj več kot 30 % (13).

## **ZAKLJUČEK**

Hilozni ascites je bolj zaplet kot bolezen, prognoza te redke oblike ascitesa pa je odvisna od vzroka in možnosti vzročnega zdravljenja. Diferencialnodiagnostično je poleg jetrne ciroze treba pomisliti na več bolezni, še zlasti na maligne novotvorbe v trebuhu, okužbe in poškodbe.

## LITERATURA

1. Ascites. In: Online Etymology Dictionary. [internet]. [citirano 2021 Jan 05]. Dosegljivo na: <https://www.etymonline.com/search?q=ascites>
2. Tholey D. Ascites. Merck Manual [internet]. Kenilworth (NJ): Merck & Company; c2021 [citirano 2021 Jan 05]. Dosegljivo na: <https://www.merckmanuals.com/en-ca/professional/hepatic-and-biliary-disorders/approach-to-the-patient-with-liver-disease/ascites>
3. Chubb SP, Williams RA. Biochemical analysis of pleural fluid and ascites. *Clin Biochem Rev.* 2018; 39 (2): 39–50.
4. Kopcinovic LM, Culej J. Pleural, peritoneal and pericardial effusions – A biochemical approach. *Biochem Med (Zagreb).* 2014; 24 (1): 123–37.
5. Bhardwaj R, Vaziri H, Gautam A, et al. Chylous ascites: A review of pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Clin Transl Hepatol.* 2018; 6 (1): 105–13.
6. Lizaola B, Bonder A, Trivedi HD, et al. Review article: The diagnostic approach and current management of chylous ascites. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46 (9): 816–24.
7. Mallick B, Mandavdhare HS, Aggarwal S, et al. Mycobacterial chylous ascites: Report of three cases and systematic review. *Ther Adv Infect Dis.* 2018; 5 (4): 69–75.
8. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part II. complications and treatment. *Am Fam Physician.* 2006; 74 (5): 767–76.
9. Pina-Pedraza JP, Alvarez-Avalos L, Vargas-Espinosa, et al. Chylous ascites secondary to cirrhosis of the liver: A case report. *Rev Gastroenterol Mex.* 2015; 80 (4): 285–7.
10. Rector WG, Jr. Spontaneous chylous ascites of cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 1984; 6 (4): 369–72.
11. Thaler MA, Bietenbeck A, Schulz C, et al. Establishment of triglyceride cut-off values to detect chylous ascites and pleural effusions. *Clin Biochem.* 2017; 50 (3): 134–8.
12. Al-Busafi SA, Ghali P, Deschenes M, et al. Chylous ascites: Evaluation and management. *ISRN Hepatol.* 2014; 2014: 240473.
13. Mandavdhare HS, Sharma V, Singh H, et al. Underlying etiology determines the outcome in atraumatic chylous ascites. *Intractable Rare Dis Res.* 2018; 7 (3): 177–81.
14. Salsamendi JT, Gortes FJ, Mohan PP, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for chylous ascites in a patient with recurrent cirrhosis following liver transplantation. *Radiol Case Rep.* 2017; 12 (1): 84–6.
15. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, et al. Systematic review: The model for end-stage liver disease—should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22 (11–12): 1079–89.
16. Hong SH, Kim JE, Cho ML, et al. Comparison of the Child-Turcotte-Pugh classification and the model for end-stage liver disease score as predictors of the severity of the systemic inflammatory response in patients undergoing living-donor liver transplantation. *J Korean Med Sci.* 2011; 26 (10): 1333–8.
17. Sriram K, Meguid RA, Meguid MM. Nutritional support in adults with chyle leaks. *Nutrition.* 2016; 32 (2): 281–6.
18. Carones S, Caporossi M, Di Paola S, et al. Postoperative chylous ascites: its etiology and treatment. *G Chir.* 1996; 17 (11–12): 586–8.

Prispelo: 5. 1. 2021



Maša Koce<sup>1</sup>, Lilijana Kornhauser Cerar<sup>2</sup>, Štefan Grosek<sup>3</sup>

## Znotrajprekatna krvavitev in obprekatna levkomalacija zaradi nedonošenosti

### *Intraventricular Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okvara bele možganovine, encefalopatija nedonošenosti, hemoragična poškodba možganovine, glialna nitkasta kislina beljakovina, cerebralna paraliza

Hipoksično-ishemična okvara možganovine je eden najresnejših zapletov nedonošenosti in je v visokem deležu povezana z duševno manjrazvitostjo in cerebralno paralizo. Dve najpogostejši klinično-patološki entiteti parenhimske poškodbe možganovine pri nedonošenčkih sta znotrajprekatna krvavitev in obprekatna levkomalacija. Zaradi nezrelosti so možganovina in krvne žile nedonošenčka zelo občutljive na nihanje arterijskega krvnega tlaka in druge stresne dejavnike, ki vplivajo na prekrvitev možganov. Parenhimska okvara možganovine pri nedonošenčkih nastopi kot posledica citotoksičnosti zaradi tkivne hipoksije in ishemije, v mehanizem nastanka pa je udeležena tudi celična smrt nezrelih oligodendrocitov. Spremembe na možganih nedonošenčkov ugotavljamo z obposteljnimi ultrazvočnim pregledom glave. Pri stopenjskem razvrščanju odkritih patologij si pomagamo s kriteriji po Volpeju in kriteriji po Papilejevi. V večini primerov potekata znotrajprekatna krvavitev in obprekatna levkomalacija klinično nemo, v primeru obsežne možganske okvare pa se lahko kažete z duševno in motorično manjrazvitostjo. Zdravljenje hipoksično-ishemične možganske okvare je osredotočeno na preventivno zdravljenje prežgodnjega poroda in izogibanje drugim dejavnikom tveganja.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: white matter brain injury, encephalopathy of prematurity, hemorrhagic brain injury, glial fibrillary acidic protein, cerebral palsy

Parenchymal brain injury is associated with poor outcome, cognitive and motor underdevelopment, and cerebral palsy, therefore one of the most serious and feared complications related to prematurity. It is most commonly presented as an intraventricular hemorrhage or periventricular leukomalacia. On account of the immaturity of brain

<sup>1</sup> Maša Koce, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; masa.koce@gmail.com

<sup>2</sup> Dr. Lilijana Kornhauser Cerar, dr. med., Služba za neonatologijo, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Prof. dr. Štefan Grosek, dr. med., Služba za neonatologijo, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

tissue and blood vessels, preterm neonates are extremely sensitive to arterial blood pressure fluctuations and stress factors, which affect blood flow to the brain. Parenchymal brain damage in preterm infants occurs mainly as a result of cytotoxicity due to tissue hypoxia, and cell death of immature oligodendrocytes. Changes in the brains of premature infants are determined by a bedside ultrasound examination of the head, using Volpe and de Vries' classification system to categorise the detected pathologies. Intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia usually remain asymptomatic: in cases of extensive brain damage, they can manifest with cognitive and motor developmental disorders. The treatment of hypoxic-ischemic brain damage focuses on the prevention of preterm birth and avoidance of other risk factors, that may predispose to parenchymal brain injury.

## UVOD

Preživetje nedonošenčkov se je v razvitem svetu zaradi napredka v predporodni diagnostiki, izboljšani oskrbi nosečnic ter plovodov in poporodni oskrbi novorojenčkov v zadnjih desetletjih občutno povečalo. Kljub temu ugotavljajo večjo obolevnost preživelih nedonošenčkov, posebej tistih z zelo nizko gestacijsko starostjo (angl. *extremely low gestational age newborns*, ELGANs) oz. z zelo nizko porodno telesno maso (angl. *extremely low birth weight infants*, ELBWIs) (1–3).

Izjemna nedonošenost prizadene vse organe izredno občutljivega telesa nedonošenčkov, ki so zaradi prezgodnjega rojstva morfološko in funkcionalno nezreli. Med njimi v nezrelosti najbolj izstopajo možgani, ki se med sedmim tednom gestacije in rojstvom donošenega novorojenčka stopenjsko razvijajo.

Najpogostejši vzrok za poškodbo možganovine pri nedonošenčkih je hipoksično-ishemična okvara (HIO), kamor prištevamo znotrajprekatno krvavitev (angl. *intraventricular haemorrhage*, IVH), obprekatno levkomalacijo (angl. *periventricular leukomalacia*, PVL), obprekatni hemoragični infarkt (angl. *periventricular haemorrhagic infarction*, PVHI) in hipoksično-ishemično encefalopatijo (angl. *hypoxic-ischemic encephalopathy*, HIE) nedonošenosti (4, 5).

Omenjena klinična stanja največkrat nastopajo samostojno, izjemoma so lahko prisotna tudi hkrati.

IVH je najpogostejša oblika znotrajmožganske krvavitve pri nedonošenčkih. Nežen kapilarni pletež neposredno pod stranskima prekatoma (kavdotalamični kot) je pri nedonošenčkih posebej občutljiv na različne stresne dejavnike in lahko zato hitro zakrvavi. Takšna krvavitev se nemočno razširi v možganske prekate in povzroči IVH. Zaradi krvavitve v zarodno mrežo (germinalni matriks) pride do poškodbe in okvare predvsem prekurzorskih glialnih celic, kar ima hude posledice za kasnejši razvoj možganov. Pri približno 15 % nedonošenčkov z IVH pride zaradi stisnjenja terminalne vene, ki poteka skozi germinalni matriks in se izliva v veno Galeni, do venskega PVHI, ki je praviloma enostranski. V najtežjih primerih IVH lahko povzroči tudi razširitev prekatnih prostorov in hidrocefalus (3, 6, 7).

Najpogostejša nehemoragična parenhimska okvara možganovine zaradi nedonošenosti je PVL, ki primarno poškoduje belo možganovino ob stranskih možganskih prekatih. Bela možganovina je pri nedonošenčkih zaradi možgansko-žilne nezrelosti bistveno bolj občutljiva na nenadne in večje spremembe v arterijskem krvnem tlaku in prekrvitvi (8). Nevropatološka slika



se kaže bodisi z žariščno nekrozo bele možganovine in izgubo vseh celičnih elementov v prizadetem možganskem parenhimu, ki se sčasoma pogosto cistično preoblikuje, ali z difuzno poškodbo premielinizirajočih oligodendrocitov, ki se izrazi z reaktivno gliozo in hipomielinizacijo (8–10).

Na poškodbo bele možganovine, PVHI in IVH pomislimo pri zaostajanju v nevrološkem razvoju, ki je v zgodnji fazi otrokovega razvoja nespecifično. Velik delež nedonošenčkov do odpusta iz porodnišnice in v prvih mesecih življenja ne izrazi kliničnih znakov parenhimske okvare možganovine, zato je zlasti PVL ob odpustu iz porodnišnice neredko lahko prezrta (10).

## EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih iz slovenskega Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS) se v Sloveniji vsako leto rodi približno 1.400 nedonošenčkov, izmed katerih je okoli 260 oz. 19 % ELBWIs (telesna masa < 1.500 g) (10). Zaradi napredka v perinatologiji in neonatalni intenzivni medicini jih danes velika večina preživi, kar pomeni, da je višji tudi delež tistih, ki razvijejo popodne zaplete, povezane z nedonošenostjo.

Incidenca IVH znaša 15–40 % in je obratno sorazmerna z gestacijsko starostjo novorojenčka (12). Med nedonošenčki rojenimi pred dopolnjenim 37. tednom, je približno 7 % takšnih, ki razvijejo IVH, medtem ko je med nedonošenčki, rojenimi pred dopolnjenim 28. tednom gestacije, takšnih kar 25 % (7, 8). Z vsakim dodatnim donošenim tednom se incidenca IVH zniža za 3,5 % (6).

Za okvaro bele možganovine so najbolj ogroženi zelo nezreli nedonošečki, pri katerih je incidenca PVL okoli 25 % (1). Celokupna svetovna incidenca PVL pri nedonošenčkih znaša 6–13 % (13).

## DEJAVNIKI TVEGANJA

Dejavniki tveganja za poškodbo bele možganovine pri nedonošenčkih so številni. K okva-

ri običajno sočasno prispeva več predpородnih in poporodnih dejavnikov hkrati.

## Možgansko-žilna nezrelost možganovine zaradi nedonošenosti

Možgansko-žilna nezrelost zaradi nedonošenosti je pomemben vzročni dejavnik za nastanek IVH in PVL. Lokalni avtoregulatorni mehanizmi uravnavanja prekrvitve možganov se dokončno vzpostavijo med 23. in 36. tednom gestacije (4, 12). Za nedonošenčke rojene pred 36. tednom je zaradi nerazvite tunike medije značilen tlačno pasiven krvni obtok. To pomeni, da v primeru hipoksije in sistemske hipotenzije niso zmožni vzdrževati zadostnega prekrvitvenega (perfuzijskega) tlaka in prekrvitve možganov, kar poveča verjetnost za HIO možganov.

Nerazvito žilje je poleg slabe sposobnosti avtoregulacije tudi izjemno ranljivo, zato že blaga nihanja znotrajlobanjskega krvnega tlaka in pretoka povzročijo natrganje in raztrganje nežnih kapilar. H krvavitvi je zaradi tanke žilne stene, odsotnosti bazalne membrane, tesnih stikov in drugih komponent krvno-možganske pregrade posebej nagnjen žilni pletež v germinalnem matriksu, ki se nahaja tik pod ependimom stranskega prekata med glavo repatega jedra (lat. *caput nucleus caudatus*) in talamusom, v t. i. kavdotalamičnem kotu. Zarodna mreža je razvojna struktura možganov, kjer poteka aktivna angiogeneza in nevrogeneza in od koder izhajajo progenitorne celice glije in nevronov. S trajanjem gestacije zarodna mreža počasi zamre, medtem ko je pri nedonošenčkih še vedno zelo aktivna. Za presnovno intenzivne procese je potreben stalni dotok hranil in kisika, ki ob nihanju krvnega tlaka in prekrvitve ni zadosten (2, 5, 13).

## Predporodni dejavniki tveganja

Med najpomembnejše predporodne dejavnike tveganja sodita prezgodnji predčasn razpok plodovih ovojev (angl. *preterm premature rupture of membranes*, PPRM)

in horioamnionitis. Vnetje pri plodu izzove sistemski vnetni odziv, ki vnetnih dejavnikov v nezreli možganovini povzroči HIO (14, 15).

Zanimivi so izsledki raziskav, da imajo nedonošenčki mater z nosečniško hipertenzijo in preeklampsijo, ki sta sicer neodvisna dejavnika tveganja za parenhimsko okvaro možganovine, manj nevroloških okvar. Predvidevajo, da je delež manjši zaradi nevroprotektivnega zdravljenja s tokolitikom – magnezijevim sulfatom ( $MgSO_4$ ), ki zmanjšuje krče maternice, in ustreznega glukokortikoidnega zdravljenja pred porodom (5, 12).

Zaenkrat še ni trdnih dokazov, da bi spol, rasa in večplodna nosečnost pomembno vplivali na pojavnost hudih nevroloških zapletov pri nedonošenčkih (7).

### **Poporodni dejavniki tveganja**

Neposredni vzrok parenhimске poškodbe možganovine je arterijska hipotenzija. Zaradi nezrelosti srčno-žilnega sistema nedonošenčki slabše uravnavajo nihanja v arterijskem krvnem tlaku, do katerih lahko pridejo zapleti med in po porodu, kot so asfiksija, neonatalna sepsa, dehidracija, potreba po umetnem predihavanju in huda acidoza (2, 5). Tveganje za nevrološko okvaro je večje tudi ob prehitri popravi arterijske hipotenzije. Tekočinsko nadomeščanje skupaj z inotropnimi zdravili lahko povzroči prehiter porast arterijskega tlaka, ki poškoduje nežni kapilarni pletež v germinalnem matriksu in povzroči hemoragično poškodbo možganovine (7, 15, 16).

Zelo raziskana je povezava med dihalno stisko novorojenčka in nevrološko okvaro pri nedonošenčkih. Zaradi motene izmenjave plinov pride do hipoksije, ki je neposredni vzrok ishemične poškodbe možganovine. Tkivna hipoksija privede do presnovne acidoze, ki moti zlepljanje (agregacijo) trombocitov in strjevanje krvi (koagulacijo), kar še dodatno prispeva k parenhimski poškodbi možganovine (16–20).

Izrazite epizode apneje, dihalna stiska po rojstvu, asfiksija in drugi dihalni zapleti poleg hipoksije vodijo tudi v povišan delni tlak ogljikovega dioksida (hiperkapnijo). Hiperkapnija v možganski krvi vodi v vazodilatacijo in moti že tako neustrezno avto-regulacijo krvnega pretoka pri nedonošenčkih (14). Nezrelo možgansko žilje se ne more odzvati na povečano prekrvitev, kar vodi v porast znotrajžilnega tlaka in poškodbe občutljivega endotelija (12, 21).

Tudi intenzivno zdravljenje dihalne stiske z invazivnim umetnim predihavanjem vodi v HIO, saj pride do znižanega delnega tlaka ogljikovega dioksida (hipokapnija), ki deluje vazokonstriktorno in tako neposredno zmanjša možgansko-žilni pretok in prekrvitev (18, 21).

Vrsta poroda naj sicer ne bi odločilno vplivala na pojavnost HIO, vendar so Poryjo in sodelavci v večkohortni raziskavi iz leta 2018 ugotavljali, da je vaginalni porod povezan z večjo incidenco nevrološke okvare, najverjetneje zaradi deformacije glave in večjih hemodinamskih nihanj med vaginalnim porodom (22).

### **Genetski dejavniki za nastanek encefalopatije nedonošenosti**

Danes še ni znano, do kolikšne mere genom prispeva k tveganju za parenhimsko poškodbo možganovine pri nedonošenčkih. Nekatere genske različice in mutacije, ki bi lahko prispevale k večji obolevnosti nedonošenčkov, so povzete v tabeli 1.

### **NEVROPATOLOGIJA ZNOTRAJPREKATNE KRVAVITVE**

Krvavitev v germinalni matriks je prvi dogodek v patogenezi IVH, ki se lahko zaustavi, ostane zamejen in ne napreduje. Ependim, ki sprva preprečuje napredovanje IVH, pa lahko z večanjem volumna krvavitve počni in krvavitev se iz germinalnega matriksa razširi navznoter v prekatni sistem. Pri zelo obsežni krvavitvi lahko pride do zapore pretoka likvorske tekočine in zama-

**Tabela 1.** Pregled nekaterih genskih različic in mutacij, ki povečajo tveganje za parenhimsko možgansko okvaro (23–31). *TGFBR2* – angl. *transforming growth factor  $\beta$  receptor 2*, *ALK5* – angl. *transforming growth factor  $\beta$  receptor 1*, TGF- $\beta$  – transformirajoči rastni dejavnik  $\beta$  (angl. *transforming growth factor  $\beta$* ), *ANX7* – angl. *annexin A7*, *G20210A* – sprememba gvanina v adenosin na mestu 20.210, *ARG506GLN* – sprememba arginina v glutamin na mestu 506, *EAAT2* – angl. *solute carrier family 1 member 2*, sod. – sodelavci.

Gen	Raziskave	Kodirana beljakovina	Posledica
<i>TGFBR2</i> , <i>ALK5</i>	Nguyen in sod., 2011; Kapitanovič in sod., 2012; Ment in sod., 2015	receptor za TGF- $\beta$	motena angiogeneza
<i>ANX7</i>	Abed in sod., 2013	aneksin 7	povečana vezava eritrocitov na endotelij, motnje v mikrocirkulaciji
<i>G20210A</i>	Ramenghi in sod., 2011; Poggi in sod., 2015	protrombin	protrombotično stanje
<i>ARG506GLN</i>	Komlosi in sod., 2005; Ramenghi in sod., 2011	dejavnik strjevanja krvi V, Leidenska mutacija	zavrta fibrinoliza, prokoagulantno stanje
<i>EAAT2</i>	Rajatileka in sod., 2018; Pregolato in sod., 2019	glutamatni prenašalec	ekscitotoksičnost, iztirjena homeostaza glutamata

šitve Pacchionijevih granulacij, kar onemogoča absorpcijo cerebrospinalne tekočine v krvni obtok. Posledica je razširjanje prekatov in zaporni posthemoragični hidrocefalus (PHH) (2, 3, 6).

Druga nevarnost, ki ogroža predvsem ELGANs, je zapora terminalne vene zaradi povišanega tlaka, ki ga ustvarja krvavitev. Posledično je moten odtok krvi iz medularnih ven v beli možganovini, kar privede do PVHI. Nasprotno od ishemičnega možganskega infarkta v poteku PVL je nekroza pri PVHI značilno asimetrična in običajno enostranska (5, 32). Zelo resen zaplet IVH je tudi nekroza možganskega mosta (lat. *pons*) zaradi HIO nevronov. Okvare v ponsu povzročijo dihalno odpoved in tako dodatno ogrožajo življenje nedonošenčka (5, 16).

## NEVROPATOLOGIJA OBPREKATNE LEVKOMALACIJE

Bela možganovina se nahaja pod možgansko skorjo in poteka med stranskimi prekatami in sivo možganovino. Tvorijo jo celice glije in mielinizirani aksoni, ki se med seboj združujejo v proge. Celice glije so osrednji gradbeni element v razvoju možganovine,

saj sodelujejo pri procesih vaskularizacije, mielinizacije, nevrogeneze in sinaptogeneze. Vrh proliferacije dosežejo v zadnjem trimesečju, predvsem v področju bele možganovine, kjer poteka tudi diferenciacija oligodendrocitov (9, 15, 32). Oligodendrociti so vrsta podpornih celic osrednjega živčevja, katerih pglavitna vloga je tvorba mielina in izolacija ter opora aksonom v beli možganovini osrednjega živčevja.

Osrednji vzrok PVL je HIO bele možganovine ob prekatih. Zaradi nezadostne prekrvitve v celicah osrednjega živčevja nastajajo vnetni posredniki in citokini, ki povečajo aktivnost adhezijskih molekul in s tem spodbujajo obnovo možganovine oz. gliozo.

Razumevanje nastanka okvare bele možganovine pri PVL so olajšale raziskave živalskih modelov na mladičih, pri katerih so z delno zaporo karotidne ali popkove arterije izzvali hipoperfuzijo osrednjega živčnega sistema in poskusne živali sočasno izpostavili hipoksičnemu okolju (33–35). Podoben odziv nezrelh oligodendrocitov in progenitornih celic v beli možganovini in obprekatnih pasovih so opazovali tudi pri poskusnih živalih, pri katerih so z lipopolisaharidom, izločenem iz po Gramu

negativnih bakterij, izzvali sistemski vnetni odziv, ki je sprožil tvorbo in izločanje različnih citokinov (36, 37). Cistične okvare v beli možganovini so bile dokazane tudi v primeru subkortikalne aplikacije N-metil-D-aspartata (NMDA) ali njegovih agonistov (ibotemat, kar kaže na sodelovanje NMDA-ekscitotoksičnosti v razvoju PVL (38, 39).

Celice mikroglije ob vnetju ali hipoksiji delujejo toksično na okoliško možganovino, saj se ob okvari in propadanju teh celic iz njih izločajo proinflammatory citokini in reaktivne kisikove spojine (angl. *reactive oxygen species*, ROS) ter dušikove spojine (angl. *reactive nitrogen species*, RNS). Te povzročijo membransko maščobno peroksidacijo in s tem neposredno toksično poškodbo nezrelih celic glije in nevronov spodnje plošče (angl. *subplate*), ki ležijo med možganovino stranskih prekatov in razvijajočo se možgansko skorjo. Področje nevronov spodnje plošče je izredno pomembno v razvijajočih možganih, ker so migracije nevronov skozi to področje skupaj s prihajajočimi talamokortikalnimi in kortikokortikalnimi aferentnimi nitji ključne za sinaptogenezo. Vnetje ali motnja v prekrvitvi tega področja lahko povzroči nedelovanje ali moteno delovanje receptorjev, kar lahko kasneje privede do številnih nepravilnosti v migraciji nevronov in posledično do bolezenskih stanj, kot so: shizencefalija, lizencefalija, pahigirija, polimikrogirija, heterotopija in žariščna cerebrokortikalna disgenезija.

Oligodendrociti so zaradi manjše aktivnosti antioksidativnih encimov (superoksid dismutaza, katalaza, glutation peroksidaza) bolj podvrženi oksidativnemu stresu (20, 32, 40). Apoptoza občutljivih nezrelih oligodendrocitov zažene začaran krog parenhimske okvare možganovine in povzroči sindrom lokalnega in sistemskega vnetnega odziva, ki dodatno aktivira mikroglijo in povzroči proliferacijo prekurzorskih oblik oligodendrocitov, ki pa se zaradi vnetnega dogajanja ne morejo diferencirati v zrele oblike. Pomanjkanje zrelih oblik oligoden-

drocitov kasneje vodi v hipomielinizacijo, moten nevrološki razvoj in encefalopatijo nedonošenosti (32, 33, 40).

Posebnost nezrele možganovine nedonošenčkov je tudi večje število izraženih glutamatnih receptorjev in prenašalcev, kar vodi v kopičenje zunajceličnega glutamata. Zaradi motenega delovanja natrijeve in kalijeve črpalke ob ishemičnem dogodku, koncentracija izvenceličnega glutamata še dodatno poraste, kar vodi v ekscitotoksičnost in osmotsko celično smrt občutljivih oligodendrocitov (20).

Patomorfološko je PVL podobna sliki infarkta zaradi zapore arterije, ki povzroči prekinitev dotoka kisika in tkivno hipoksijo. Zaradi odsotnosti anastomoz in kolateralnih žil, ki v primeru ishemije omogočajo preskrbo iz drugih delov žilja, je bela možganovina bistveno bolj občutljiva za hipoksične dogodke kot preostali deli možganovine (5, 14). Poleg tega se globoke strukture bele možganovine pri nedonošenčkih na spodnji strani prehranjujejo z navzgor potekajočimi končnimi vejami sprednje možganske arterije, na zgornji strani pa se prehranjujejo z navzdol potekajočimi vejami površinskih meningealnih arterij, s prebodnimi arterijami in vejami horioidnih arterij, ki izvirajo iz notranje karotidne arterije. To področje bele možganovine zaradi svojevrstne prekrvitve imenujemo prelomno področje oz. razvodje (angl. *watershed*), saj med seboj deli dve povirji končnih arterij. Zaradi odsotnosti anastomoz, ki bi v primeru hipoperfuzije iz drugih delov žilja omogočale prekrvitev, je to področje bistveno bolj občutljivo za hipoksično-ishemične dogodke kot preostali deli možganovine (5, 14).

Zaradi hipoksije pride v nadaljevanju do žariščne koagulacijske nekroze, ki se kaže s porušeno arhitekturo in izgubo homogenosti tkiva. Posebnost PVL na tej stopnji je citotoksični edem, ki daje poškodovanim področjem bel izgled. Sledi reaktivna aktivacija mikroglije in vdiranje makrofavog.

Oligodendrociti dokončno propadejo in pride do tvorbe kavitacij, ki dajejo cistični izgled PVL (1). Manjše nekrotične poškodbe praviloma ne tvorijo cist, temveč se celijo z gliozo, kar vodi v difuzno hipomielinizacijo in atrofijo bele možganovine ter posledično razširitev prekatov. Danes je difuzna komponenta PVL zaradi ustrežnejšega poporodnega intenzivnega zdravljenja in nege pogostejša od cistične PVL (40). Redko lahko več mesecev po HIO opazimo ishemične spremembe subkortikalne beline in možganske skorje (predvsem v področju možganskih sulkusov) ter spremljajočo atrofijo talamusa in bazalnih ganglijev (41).

PVL najpogosteje prizadene del asocijskega nitja zgornjega vzdolžnega cerebralnega snopa (lat. *fasciculus superior longitudinalis cerebri*) ob sprednjem rogu stranskega prekata, korono radiato, prečnik (lat. *corpus callosum*) ter predele ob temporalnem in okcipitalnem rogu stranskih prekatov (1, 41, 42). Poškodbe so praviloma enotne, obojestranske in simetrične.

## DIAGNOZA

Spremembe na možganih nedonošenčkov ugotavljamo obposteljno z UZ-pregledom glave čez mehkotkivna okna v lobanji, tj. čez veliko in malo mečavo, temporalno okno in čez mastoidno okno. S preiskavo iščemo hiperehogena področja v možganskih prekatih in okoli njih, ki predstavljajo krvavi-

tev v ta predel, ishemično ali hemoragično okvaro možganovine ter kasneje vidno cistično spremenjeno obprekatno možganovino (43, 44). Natančnejše odkrivanje parenhimske poškodbe možganovine omogočata MRI in CT.

Poleg slikovnega dokaza možganske prizadetosti, se za neposredni dokaz patološkega dogajanja v osrednjem živčnem sistemu uporablja tudi določanje nevrospecifičnih beljakovin v serumu.

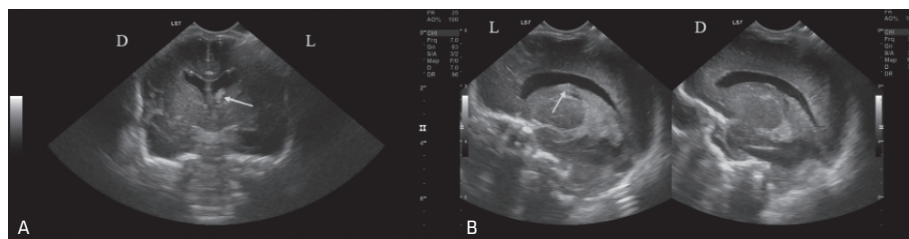
## Slikovna diagnostika

Obposteljni UZ glave je zaradi enostavne uporabe, neinvazivnosti in odsotnosti ionizirajočega sevanja metoda izbora za postavitev diagnoze IVH in PVL. Pregled v koronarni in sagitalni ravnini praviloma opravimo prvi, nato tretji ter sedmi dan po porodu ter nato vsaj enkrat tedensko do odpusta iz porodnišnice (44, 45). Prag za zaznavo poškodbe z UZ je 0,5 cm, zato manjših in zgodnjih sprememb z UZ ne odkrijemo, lahko pa jih prikažemo z MRI (46).

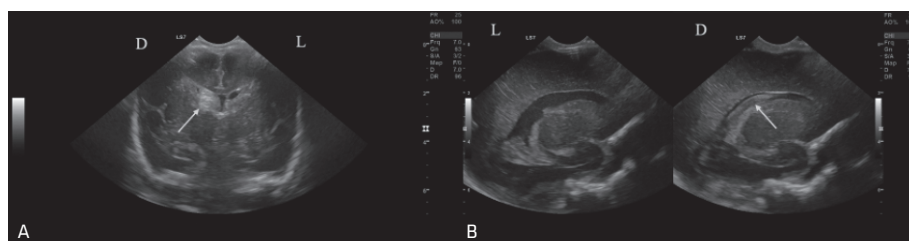
Delitev IVH temelji na izsledkih CT ali UZ-pregleda glave. Po Papilejevi delimo IVH glede na razsežnost krvavitve v področju prekatov, ki jo dokazujemo s CT glave, v štiri stopnje (tabela 2) (47). Podobno je Joseph Volpe leta 1981 razdelil IVH glede na UZ v tri stopnje (48). Ker je danes UZ glave mnogo bolj dostopen kot CT, so se uveljavili kriteriji po Volpeju (slike 1–3).

**Tabela 2.** Razdelitev IVH po Papilejevi in Volpeju (47, 48).

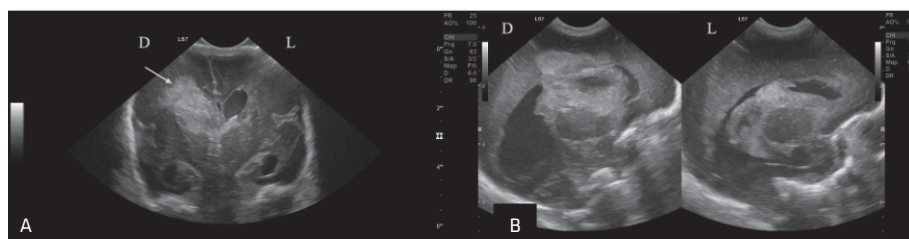
Stopnja	Kriteriji po Papilejevi	Kriteriji po Volpeju
1.	izolirana krvavitev v germinalni matriks oz. v subependimski matriks	izolirana krvavitev v germinalni matriks, lahko pridružena minimalna znotrajprekatna krvavitev, ki zavzema < 10 % prekatnega prostora
2.	krvavitev v prekatni sistem brez razširitve možganskih prekatov	znotrajprekatna krvavitev v 10–50 % prekatnega prostora
3.	znotrajprekatna krvavitev z razširjenimi prekatnimi prostori (ventrikulomegalija)	znotrajprekatna krvavitev v > 50 % prekatnega področja, ki razširja lateralni prekat
4.	krvavitev, ki se širi v možganski parenhim	obprekatni hemoragični infarkt, ki se kaže kot znotrajparenhimska hiperehogenost



**Slika 1.** UZ-posnetki glave v koronarni (a) in sagitalni (b) ravnini prikazuje znotrajprekatno krvavitev (IVH) prve stopnje levo. Hiperehogenost v kavdotalamičnem kotu (puščica) nakazuje na krvavitev v subependimski matriki.



**Slika 2.** UZ-posnetki glave v koronarni (a) in sagitalni (b) ravnini prikazujejo znotrajprekatno krvavitev (IVH) druge stopnje desno. Znotrajprekatna hiperehogenost (puščica) nakazuje na krvavitev v desni prekat brez razširitve možganskih prekatov.



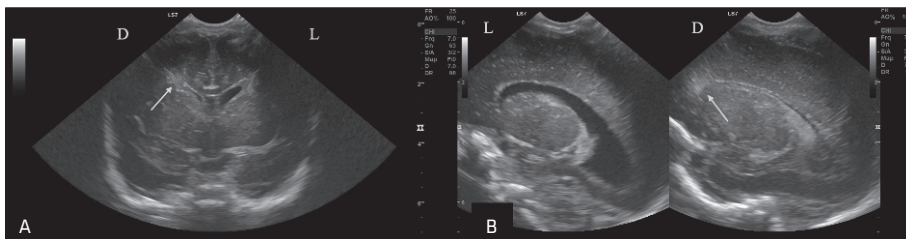
**Slika 3.** UZ-posnetki glave v koronarni (a) in sagitalni (b) ravnini prikazujejo znotrajprekatno krvavitev (IVH) tretje stopnje in obprekatni hemoragični infarkt (puščica) desno. Prekatni prostori so obojestransko razširjeni.

Glede na UZ spremembe je Linda S. de Vries leta 1992 razdelila PVL v štiri stopnje (tabela 3) (49). Zgodnji znaki PVL so

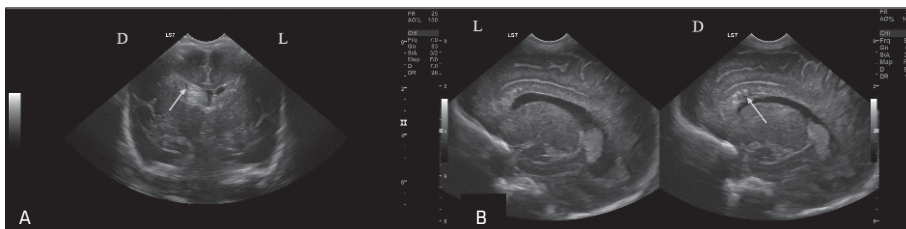
nespecifični in se kažejo kot hiperehogenost obprekatne beline v področju parietalnega lobusa (slika 4, slika 5).

**Tabela 3.** Razdelitev obprekatne levkomalacije po de Vriesovi (49).

Stopnja	Kriteriji
1.	obprekatna hiperehogenost vztraja najmanj sedem zaporednih dni
2.	majhne anehogene cistične spremembe v frontoparietalnem področju
3.	večje obprekatne ciste, ki se širijo okcipitalno in frontoparietalno
4.	prisotnost velikih subkortikalnih cističnih poškodb



**Slika 4.** UZ-posnetki glave v koronarni (a) in sagitalni (b) ravnini prikazujejo obprekatno levkomalacijo prve stopnje, ki se kaže kot difuzna hiperehogenost obprekatne beline (puščica).



**Slika 5.** UZ-posnetki glave v koronarni (a) in sagitalni (b) ravnini prikazujejo obprekatno levkomalacijo druge stopnje z začetno tvorbo cističnih sprememb (puščica).

Za PVL značilne spremembe se na MRI pri T1-poudarjenih sekvencah kažejo kot hipointenzivne in na T2-poudarjenih sekvencah kot hiperintenzivne obprekatne poškodbe (50). MRI natančno prikaže tudi nepravilno razširitev prekatov, stanjšanje prečnika in področja glioze (1, 44). Roalentsvan Rijn in sodelavci so leta 2001 v raziskavi, v kateri so primerjali uporabnost UZ in MRI dokazali, da je MRI za zgodnje ugotavljanje in spremljanje bolezni primernejša metoda, saj poleg zgodnjih sprememb PVL prej pokaže tudi spremembe v intenziteti in simetričnosti signala, ki so značilne za hujši potek bolezni in nevrološko okvaro (5, 51).

### Serumski biološki označevalci

Serumski označevalci se zaenkrat v diagnostične namene še ne uporabljajo rutinsko, saj še nimamo trdnih dokazov o njihovi uporabnosti. Trenutno potekajo številne raziskave, s katerimi se trudijo ovrednotiti občutljivost, specifičnost in napovedno vrednost nekaterih serumskih beljakovin,

med katere sodijo glialna nitkasta kislja beljakovina (angl. *glial fibrillary acidic protein*, GFAP), aktivin A, Ca<sup>2+</sup>-vezavna beljakovina B iz skupine S100 (angl. *S100 calcium-binding protein B*, S100b), interleukin 6 (IL-6), transformirajoči rastni dejavnik β (angl. *transforming growth factor β*, TGF-β) in drugi (tabela 4) (52–65).

Eden izmed obetajočih serumskih bioloških označevalcev, ki se že uporablja za dokazovanje klinično neme možgansko-žilne ishemije in travmatske poškodbe možganovine pri odraslih, je GFAP (54, 66). GFAP je citoskeletni intermediarni filament, ki ga tvorijo zreli astrociti v osrednjem živčnem sistemu. V primeru možganske ishemije, mehanske ali drugačne poškodbe možganovine se prične proces astroglioze, ki vodi v povečano tvorbo in izločanje GFAP iz astrocitov. Ker je GFAP visokospecifična beljakovina, ki se nahaja izključno v možganovini, je primeren za uporabo kot biološki označevalec za zgodnje odkrivanje poškodbe možganovine. Povišane vrednosti GFAP lahko v krvi zaznamo že prvi dan

**Tabela 4.** Prikaz možnih bioloških označevalcev za ugotavljanje okvare bele možganovine pri nedonošenčkih (prirejeno po Andrikoupoulou in sodelavcih) (52–65). GFAP – glialna nitkasta kislja beljakovina (angl. *glial fibrillary acidic protein*), S100b – Ca<sup>2+</sup>-vezavna beljakovina B iz skupine S100 (angl. *S100 calcium-binding protein B*), IL-6 – interleukin 6, TGF-β – transformirajoči rastni dejavnik β (angl. *transforming growth factor β*), CCL-18 – citokin kemokin ligand 18 (angl. *cytokine chemokine ligand 18*), NfL – neurofilament lahke verige (angl. *neurofilament light chain*), sod. – sodelavci, Ca<sup>2+</sup> – kalcijev ion.

Biološki označevalec	Raziskave	Funkcija	Lokacija dokazovanja
GFAP	Stewart in sod., 2013	specifični marker diferenciranih astrocitov	kri nedonošenčka
aktivin A	Florio in sod., 2006; Sania in sod., 2013	rastni dejavnik	urin nedonošenčka
S100b	Gazzalo in sod., 2001	vezavna beljakovina za Ca <sup>2+</sup>	kri, urin nedonošenčka
IL-6	Heep in sod. 2003; Kassal in sod., 2004	citokin	kri nedonošenčka in matere
TGF-β	Whitelaw in sod., 1999; Chow in sod., 2005; Lipina in sod., 2010	citokin	cerebrospinalna tekočina nedonošenčka
CCL-18	Kallankari in sod., 2004	kemokin	kri nedonošenčka
eritrociti z ostanki jedra	Silva in sod., 2006	eritroblasti, prekurzorji zrelih eritrocitov	kri nedonošenčka
NfL	Depoorter in sod., 2018	ogrodna beljakovina nevronov	kri nedonošenčka

po porodu, vrednosti pa se v poteku spreminjajo sorazmerno obsegu možganske okvare (53, 54, 67).

Tudi aktivin A, transformirajoči rastni dejavnik, je posredni kazalec nevrološke okvare, saj se tvorba aktivina poveča po hipoksično-ishemičnih kapeh. Povišane vrednosti aktivina A v serumu in urinu ugotavljamo pri nedonošenčkih z visokim tveganjem za IVH (52, 55, 56). Podobno velja tudi za beljakovino S100b, ki jo v primeru nevrotoksične okvare sintetizirajo poškodovani astrociti (57). Zaradi poškodbe nevronov se pri nevrodegenerativnih procesih v cerebrospinalno tekočino in krvni obtok sproščajo delci ogrodnih beljakovin, med katerimi so tudi neurofilamenti lahke verige (angl. *neurofilament light chain*, NfL). Uporabnost NfL so kot kazalec nevronske okvare pri nedonošenčkih v nedavni raziskavi potrdili Depoorter in sodelavci (65).

## KLINIČNA SLIKA

Možganska prizadetost pri nedonošenčkih običajno poteka asimptomatsko, lahko pa se kaže nespecifično s povečano razdražljivostjo, odklanjanjem hrane, nezmožnostjo nadzorovanja in dvigovanja glave, hipotonijo in dihalnimi premori (3, 8, 10). Šele z napredovanjem bolezni ali ob obširnejši možganski poškodbi postane bolezen simptomatska.

## Zgodnja klinična slika

Pri nedonošenčkih se izražena parenhimska okvara možganovine večinoma kaže nespecifično z odklanjanjem hrane, poslabšanjem respiratornega ali cirkulatornega stanja, hipotonijo, krči ali s povečano razdražljivostjo. Zelo redko se izrazi s sliko hude prizadetosti, ki poteka s stuporjem, komo, generaliziranimi toničnimi napadi ali tetraparezo (2, 5, 10).



## Pozna klinična slika

Klinično nema parenhimska okvara možganovine se v otroški dobi lahko izrazi s kognitivno in/ali motorično manjrazvitostjo. Pri klinični oceni nevrorazvojne stopnje so nam v pomoč diagnostične lestvice, kot sta Lestvica zgodnjega razvoja Bayley III in Denverški razvojni presejalni test, s katerimi ugotavljamo kognitivne, socialne, čustvene in motorične spretnosti oz. motnje otrok.

Zaradi izgube progenitornih celic glije in motene mielinizacije so prisotne zlasti motnje pomnjenja in govora, pogosto so pridružene tudi blage do zmerne motnje vida (32). Ishemična okvara nezrelih povezovalnih vlaken, ki potekajo v prečniku, je povezana z izrazitim nevropsihološkim primanjkljajem, ki se kaže z motnjami v motorični koordinaciji in pozornosti, ter s prilagoditvenimi motnjami (68, 69).

IVH prve in druge stopnje se običajno pri otrocih klinično ne izrazi. IVH tretje stopnje se pri tretjini primerov kaže kot zmerni kognitivni upad, pogosto je pridružena tudi motorična prizadetost. Zaradi razširitve prekatnih prostorov pride do pritiska na obprekatno belino in poškodbe piramidnih vlaken, kar povzroči hipotonijo, hiperrefleksijo in motnje v koordinaciji (43). IVH četrte stopnje povečini spremljajo zapleti in pri približno 60 % nedonošenčkov pušča hude nevrološke posledice (7, 43).

PVL prve stopnje v 90 % ne napreduje ter se kasneje v poteku klinično ne izrazi, ostanejo le znaki, vidni na UZ, npr. diskretna razširitev prekatnih prostorov. PVL višje stopnje poškoduje pretežno medialno nitje možgansko-hrbtnjačnih prog, ki nadzorujejo funkcijo spodnjih okončin, zato se v večini primerov kaže s spastično diplegijo. Če so poškodovana tudi lateralna vlakna, so lahko ohromele tudi zgornje okončine (4). PVL druge in tretje stopnje se tako lahko kaže s spastično diplegijo in zmernim kognitivnim upadom, medtem ko četrta

stopnja neizogibno povzroča mikrocefalijo s hudo kognitivno manjrazvitostjo in spastično kvadriplegijo (13).

Klinično pomembna razširitev prekatnih prostorov, PVHI in cistična PVL so neodvisni dejavniki tveganja za duševno in motorično manjrazvitost, saj povzročajo hudo prizadetost ne glede na stopnjo IVH oz. PVL (6, 43).

Približno polovica nedonošenčkov s parenhimsko okvaro možganovine kasneje v otroštvu izrazi znake cerebralne paralize. Najpogosteje se kaže kot spastična diplegija (50 %) ali kvadriplegija (25 %), redkeje kot hemiplegija ali monoplegija (70). Večje tveganje za razvoj cerebralne paralize (spastična diplegija, hemiplegija in kvadriplegija) imajo nedonošenčki s cistično obliko PVL in večjimi poškodbami v parietookcipitalni obprekatni belini (43).

## Zapleti

Obsežna krvavitev v prekatni sistem, ki povzroči razširitev prekatnih prostorov pri 25 % nedonošenčkov z IVH, vodi v zaporni hidrocefalus, ki se kaže z bradikardijo zaradi povišanega znotrajlobanjskega tlaka. Hidrocefalus pri nedonošenčkih zaradi nezraščanih lobanjskih šivov povzroči izbočenje mečav in v skrajnem primeru makrocefalijo, zato so rutinske meritve prekatnega oz. ventrikelskega indeksa (VI), tj. razdalje med stransko steno stranskega prekata in falksom (lat. *falx cerebri*) v koronarni ravnini, pretokov z doplerskim UZ ter spremljanje obsega glave obvezen del spremljanja poteka bolezni. Neredko se IVH zaplete s posthemoragičnim hidrocefalusom, ki se klinično izrazi šele v otroški dobi (slika 6) (43).

Resen zaplet IVH je tudi PVHI, ki pogosto povzroča hudo kognitivno prizadetost, spastično diplegijo in je povezan s slabšim izidom zdravljenja (6, 43).

Če je znotrajprekatna krvavitev zelo obsežna, lahko vodi v anemijo, motnje strjevanja krvi ali hemoragični šok.



**Slika 6.** Obojestranska posthemoragična razširitev možganskih prekatov.

## Smrtnost

Preživetje nedonošenčkov je obratno sorazmerno s stopnjo možganske poškodbe. Delež nedonošenčkov, ki umre zaradi znotrajprekatne krvavitve visoke stopnje ali njenih zapletov, znaša med 27 % in 50 %, medtem ko je smrtnost IVH prve in druge stopnje bistveno nižja (5 %) (70). PVL neposredno praviloma ne povzroči smrti nedonošenčka.

## ZDRAVLJENJE

V obravnavi nedonošenčka s parenhimsko poškodbo možganovine imata glavno vlogo preventivno in podporno zdravljenje. S takšnim pristopom se želimo izogniti nastanku parenhimske poškodbe možganovine in poslabšanju nevrološkega stanja ter izboljšati izid zdravljenja. Preventivno zdravljenje obsega preprečevanje prezgodnjega poroda in obporodnih zapletov. Podporno zdravljenje je usmerjeno v popravo hipoksemije, hiperkapnije, hipotenzije, acidoze, dehidracije in anemije. Treba je paziti, da z zdravljenjem ne povzročamo prehudih nihanj, ki povečajo tveganje za možgansko poškodbo in okvaro.

## Preprečevanje

Najpomembnejši ukrep je preprečevanje prezgodnjega poroda in predporodno zdravljenje z glukokortikoidi. Standardno je indicirano zdravljenje z deksametazonom (8 mg im./12 ur) štirikrat ali betametazonom (14 mg im./24 ur) dvakrat pred 32. tednom gestacije. Glukokortikoidi stabilizirajo žilje v germinalnem matriksu in tako nepo-

sredno zmanjšujejo incidenco hemoragične možganske okvare (16, 71). Wei in sodelavci so v članku leta 2016 potrdili, da so nedonošenčki mater, ki pred porodom niso prejele standardnega odmerka deksametazona, 1,4-krat pogosteje razvili IVH. Ugotovili so tudi, da je 45 % nedonošenčkov razvilo celo hudo obliko IVH, tj. obliko tretje ali četrte stopnje, medtem ko je bilo med nedonošenčki zdravljenih mater takšnih le 29 % (71, 72).

Pomembno je tudi aktivno iskanje, zgodnje odkrivanje in antibiotično zdravljenje horioamnionitisa in drugih vnetnih dogajanj, ki bi lahko pri plodu povzročili sepsa (17, 18).

## Farmakološko zdravljenje

V sodobni medicinski doktrini farmakološko zdravljenje parenhimske in hemoragične možganske poškodbe še ni uveljavljeno kot standardno zdravljenje. Na podlagi patofiziologije nastanka parenhimske poškodbe možganovine so raziskovalci predpostavljali, da bi lahko nevrološko okvaro preprečevali z lovilci prostih radikalov (angl. *free radical scavengers*), npr. alopurinolom, ki preprečujejo oksidativni stres in s tem poškodbo nezrelih oligodendrocitov (71).

S številnimi kliničnimi raziskavami so želeli dokazati tudi uporabnost eritropoetina (EPO) in darbepoetina v zdravljenju parenhimske poškodbe možganovine. Celice glije, nevroni in endotelijske celice ob hipoksiji namreč povečajo izražanje EPO-receptorjev, ne pride pa do vzporedno

povečanega izločanja EPO, kar povzroči apoptozo celic z izpostavljenimi nezasedenimi receptorji. Izsledki iz živalskih modelov kažejo, da EPO poleg tega učinkuje antioksidativno in protivnetno, posredno pa poveča preživetje predvsem oligodendroglije in tako zmanjša nevrološko okvaro (71, 73, 74).

Indometacin, zaviralec tvorbe prostaglandinov, ki se sicer pri nedonošenčkih uporablja za zapiranje Botallovega voda, naj bi deloval nevroprotektivno in zmanjšal incidenco hude IVH, vendar pa dokazov o njegovi profilaktični uporabnosti zaenkrat še primanjkuje (75, 76).

Magnezij, ki se rutinsko že uporablja kot tokolitik za preprečevanje prezgodnjega poroda, dokazano zmanjšuje ekscitotoksičnost NMDA in zaradi inhibicije signalne poti jedrnega transkripcijskega dejavnika  $\kappa$ B (angl. *nuclear factor  $\kappa$ -light-chain-enhancer of activated B cells*, NF- $\kappa$ B) deluje protivnetno (77, 78).

Obetajoče je tudi zdravljenje s popkovničnimi matičnimi celicami, ki pri živalskih modelih dokazano zmanjšuje pojavnost PHH in preprečuje možgansko okvaro po hudi IVH. Matične celice imajo poleg samobnovitvene zmožnosti namreč tudi protivnetne učinke (79).

Ob ugotovljeni možganski okvari je ključno vzdrževanje možganske prekrvitve (vzdrževanje optimalnega srednjega arterijskega tlaka za gestacijsko starost nedonošenčka) in ustrezne glikemije.

## Kirurško zdravljenje

Vloga kirurške obravnave nedonošenčkov s hemoragično in parenhimsko poškodbo možganovine je zaenkrat polna nasprotujočih se domnev, saj še ni dokazov o koristnem učinku na preprečevanje poslabšanja bolezni in boljšem izidu zdravljenja.

Kirurško interventno zdravljenje je omejeno na zdravljenje zapletov IVH, tj. PHH.

Praviloma PHH spontano izzveni, pri manjšem deležu nedonošenčkov pa hidrocefalus vztraja. Interventno zdravljenje razširitve prekatnih prostorov je indicirano, ko VI doseže 97. percentilo VI za ustrezno gestacijsko starost nedonošenčka (80). Za zmanjševanje znotrajlobanjskega tlaka se pri teh nedonošenčkih lahko odločimo za lumbalno ali zunanjo prekatno drenažo cerebrospinalne tekočine (5).

## ZAKLJUČEK

Najpogostejši klinično-patološki sliki okvare možganovine v nedonošenosti sta IVH, ki izvira iz krvavitve v germinalnem matriksu, in PVL, za katero je značilna fokalna nekroza in difuzna glijoza. K tveganju za ishemično možgansko okvaro prispevajo predporodni in poporodni dogodki, nihanje arterijskega krvnega tlaka, motnje prekrvitve zaradi motenj avtoregulacije, sistemski vnetni odzivi in sproščanje vnetnih posrednikov. Z obposteljno UZ-preiskavo glave odkrivamo zgodnje in pozne posledice IVH in PVL (razširitev prekatnih prostorov, PHH, cistične poškodbe in področja hiperehogenosti v možganovini). V zadnjem desetletju se je tako povečalo zanimanje za posredne kazalce možganske poškodbe, s katerimi bi omogočili zgodnejše odkrivanje nedonošenčkov, ki so ogroženi za nastanek parenhimske okvare možganov in razvoj nevrološke okvare. Parenhimska okvara možganovine je povezana z visoko obolevnostjo, hudo kognitivno manjrazvitostjo in cerebralno paralizo. Zdravljenje je danes usmerjeno zlasti v preprečevanje možganske okvare (najpogosteje s preventivno uporabo glukokortikoidov pri nosečnicah, ki jim grozi prezgodnji porod), zdravljenje vnetij (horioamnionitis), izogibanje obporodnim dihalnim zapletom (npr. asfiksiji) in preprečevanje nihanja arterijskega krvnega tlaka pri novorojenčku.

**LITERATURA**

1. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: Mechanism of disease. *Pediatr Res.* 2010; 67 (1): 1–8.
2. Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal brain injury: Mechanisms, prevention and outcomes. *Clin Perinatol.* 2018; 45 (2): 357–75.
3. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res.* 2001; 50 (5): 553–62.
4. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy. In: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*, 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008. p. 248–589.
5. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2015; 136 (6): 1132–43.
6. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, et al. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation: Retrospective analysis of risk factors. *Childs Nerv Syst.* 2016; 32 (8): 1399–404.
7. Bass WT. Periventricular leukomalacia. *Neoreviews.* 2011; 12 (2): 76–84.
8. Inage YW, Itoh M, Takashima S. Correlation between cerebrovascular maturity and periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol.* 2000; 22 (3): 204–8.
9. Lee YA. White matter injury of prematurity: Its mechanisms and clinical features. *J Pathol Transl Med.* 2017; 51 (5): 449–55.
10. Perinatalni informacijski sistem Republike Slovenije: Živorjeni in mrtvorjeni z nizko in zelo nizko porodno težo po starosti matere [internet]. Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2018 [citirano 2020 Jun 27]. Dosegljivo na: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2018/2.2\\_porodi\\_in\\_rojstva\\_2018\\_koncna2.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2018/2.2_porodi_in_rojstva_2018_koncna2.pdf).
11. Choi JY, Rha DW, Park ES. The effects of the severity of periventricular leukomalacia on the neuropsychological outcomes of preterm children. *J Child Neurol.* 2016; 31 (5): 603–12.
12. Rhee CJ, da Costa CS, Austin T, et al. Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatr Res.* 2018; 84 (5): 602–10.
13. Ortinau C, Neil J. The neuroanatomy of prematurity: Normal brain development and the impact of preterm birth. *Clin Anat.* 2015; 28 (2): 168–83.
14. Blume HK, Li CI, Loch CM, et al. Intrapartum fever and chorioamnionitis as risks for encephalopathy in term newborns. *Dev Med Child Neurol.* 2008; 50 (1): 19–24.
15. Waitz M, Nusser S, Schmid MB, et al. Risk Factors associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants with  $\leq 28$  weeks gestational age. *Klin Padiatr.* 2016; 228 (5): 245–50.
16. Kakita H, Hussein MH, Yamada Y, et al. High postnatal oxidative stress in neonatal cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev.* 2009; 31 (9): 641–8.
17. Lee JY, Kim HS, Jung E, et al. Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Korean Med Sci.* 2010; 25 (3): 418–24.
18. Ahya KP, Suryawanshi P. Neonatal periventricular leukomalacia: Current perspectives. *Res Rep in Neonatol.* 2018; 2018 (8): 1–8.
19. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: A complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (1): 110–24.
20. Lee J, Hong M, Yum SK, et al. Perinatal prediction model for severe intraventricular hemorrhage and the effect of early postnatal acidosis. *Childs Nerv Syst.* 2018; 34 (11): 2215–22.
21. Laptok AR. Birth asphyxia and hypoxic-ischemic brain injury in the preterm infant. *Clin Perinatol.* 2016; 43 (3): 529–45.
22. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, et al. PROGRESS study consortium and NGFN - Nationales Genomforschungsnetz Deutschland. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev.* 2018; 116: 1–8.
23. Nguyen HL, Lee YJ, Shin J, et al. TGF-beta signaling in endothelial cells, but not neuroepithelial cells, is essential for cerebral vascular development. *Lab Invest.* 2011; 91 (11): 1554–63.
24. Kapitanović Vidak H, Catela IV, Hović T, et al. The association between proinflammatory cytokine polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Cytokine.* 2012; 58 (1): 57–64.
25. Ment LR, Ádén U, Bauer CR, et al. Gene targets for ivh study group and the neonatal research network. genes and environment in neonatal intraventricular hemorrhage. *Semin Perinatol.* 2015; 39 (8): 592–603.
26. Abed M, Balasaheb S, Towhid ST, et al. Adhesion of annexin 7 deficient erythrocytes to endothelial cells. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56650.

27. Ramenghi LA, Fumagalli M, Groppo M, et al. Germinal matrix hemorrhage: intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight infants: The independent role of inherited thrombophilia. *Stroke*. 2011; 42 (7): 1889–93.
28. Poggi C, Giusti B, Gozzini E, et al. Genetic contributions to the development of complications in preterm newborns. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0131741.
29. Komlosi K, Havasi V, Bene J, et al. Increased prevalence of factor V Leiden mutation in premature but not in full-term infants with grade I intracranial haemorrhage. *Biol Neonate*. 2005; 87 (1): 56–9.
30. Rajatileka S, Odd D, Robinson MT, et al. Variants of the EAAT2 glutamate transporter gene promoter are associated with cerebral palsy in preterm infants. *Mol Neurobiol*. 2018; 55 (3): 2013–24.
31. Pregnolato S, Chakkarapani E, Isles AR, et al. Glutamate transport and preterm brain injury. *Front Physiol*. 2019; 10: 417.
32. Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, et al. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int J Dev Neurosci*. 2011; 29 (4): 423–40.
33. Back SA, Han BH, Luo NL, et al. Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia. *J Neurosci*. 2002; 22 (2): 455–63.
34. Rice JE, Vannucci RC, Brierley JB. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Ann Neurol*. 1981; 9 (2): 131–41.
35. Skoff RP, Bessert DA, Barks JD, et al. Hypoxic-ischemic injury results in acute disruption of myelin gene expression and death of oligodendroglial precursors in neonatal mice. *Int J Dev Neurosci*. 2001; 19 (2): 197–208.
36. Debillon T, Gras-Leguen C, Vérielle V, et al. Intrauterine infection induces programmed cell death in rabbit periventricular white matter. *Pediatr Res*. 2000; 47 (6): 736–42.
37. Eklind S, Mallard C, Leverin AL, et al. Bacterial endotoxin sensitizes the immature brain to hypoxic-ischaemic injury. *Eur J Neurosci*. 2001; 13 (6): 1101–6.
38. Marret S, Mukendi R, Gadisseux JF, et al. Effect of ibotenate on brain development: an excitotoxic mouse model of microgyria and posthypoxic-like lesions. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995; 54 (3): 358–70.
39. McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV. Neurotoxicity of N-methyl-D-aspartate is markedly enhanced in developing rat central nervous system. *Brain Res*. 1988; 459 (1): 200–3.
40. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93 (2): 153–61.
41. Banker JC, Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol*. 1962; 7 (5): 386–410.
42. Benjak V, Culjat M, Pavlović M, et al. Changes of the corpus callosum in children who suffered perinatal injury of the periventricular crossroads of pathways. *Coll Antropol*. 2008; 32 (1): 25–9.
43. Dorner RA, Burton VJ, Allen MC, et al. Preterm neuroimaging and neurodevelopmental outcome: a focus on intraventricular hemorrhage, post-hemorrhagic hydrocephalus, and associated brain injury. *J Perinatol*. 2018; 38 (11): 1431–43.
44. Dudink J, Jeanne Steggerda S, Horsch S, et al. State-of-the-art neonatal cerebral ultrasound: technique and reporting. *Pediatr Res*. 2020; 87 (1): 3–12.
45. Annink KV, de Vries LS, Groenendaal F, et al. The development and validation of a cerebral ultrasound scoring system for infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2020; 87 (1): 59–66.
46. Counsell S, Rutherford M, Cowan F, et al. Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003; 88 (4): 269–74.
47. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978; 92 (4): 529–34.
48. Volpe, Joseph J. A Classification of Neonatal Intracranial Hemorrhage. *N Engl J Med*. 1981; 305: 284.
49. De Vries LS, Eken P, Dubowitz L. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res*. 1992; 49 (1): 1–6.
50. Sie LT, Van der knaap MS, van Wezel-Meijler G, et al. Early MR features of hypoxic-ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21 (5): 852–61.
51. Roelants-van Rijn AM, Groenendaal F, Beek FJ, et al. Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome. *Neuropediatrics*. 2001; 32 (2): 80–9.
52. Andrikopoulou M, Almalki A, Farzin A, et al. Perinatal biomarkers in prematurity: Efmarily identification of neurologic injury. *Int J Dev Neurosci*. 2014; 36: 25–31.
53. Chalak LF. Inflammatory Biomarkers of Birth Asphyxia. *Clin Perinatol*. 2016; 43 (3): 501–10.
54. Stewart A, Tekes A, Huisman TA, et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for periventricular white matter injury. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 209 (1): 27.e1–7.

55. Florio P, Perrone S, Luisi S, et al. Increased plasma concentrations of activin predict intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Clin Chem.* 2006; 52 (8): 1516–21.
56. Sannia A, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, et al. Elevated activin A urine levels are predictors of intraventricular haemorrhage in preterm newborns. *Acta Paediatr.* 2013; 102 (10): e449–54.
57. Gazzolo D, Bruschetini M, Lituania M, et al. Increased urinary S100B protein as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants: Correlation with the grade of hemorrhage. *Clin Chem.* 2001; 556 (47): 1836–8.
58. Heep A, Behrendt D, Nitsch P, et al. Increased serum levels of interleukin 6 are associated with severe intraventricular haemorrhage in extremely premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88 (6): F501–4.
59. Kassal R, Anwar M, Kashlan F, et al. Umbilical vein interleukin-6 levels in very low birth weight infants developing intraventricular hemorrhage. *Brain Dev.* 2005; 27 (7): 483–7.
60. Whitelaw A, Christie S, Pople I. Transforming growth factor-beta1: A possible signal molecule for posthemorrhagic hydrocephalus. *Pediatr Res.* 1999; 46 (5): 576–80.
61. Chow LC, Soliman A, Zandian M, et al. Accumulation of transforming growth factor-beta2 and nitrated chondroitin sulfate proteoglycans in cerebrospinal fluid correlates with poor neurologic outcome in preterm hydrocephalus. *Biol Neonate.* 2005; 88 (1): 1–11.
62. Lipina R, Reguli S, Nováčková L, et al. Relation between TGF-beta 1 levels in cerebrospinal fluid and ETV outcome in premature newborns with posthemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 2010; 26 (3): 333–41.
63. Kallankari H, Kaukola T, Ojaniemi M, et al. Chemokine CCL18 predicts intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *Ann Med.* 2010; 42 (6): 416–25.
64. Silva AM, Smith RN, Lehmann CU, et al. Neonatal nucleated red blood cells and the prediction of cerebral white matter injury in preterm infants. *Obstet Gynecol.* 2006; 107 (3): 550–6.
65. Depoorter A, Neumann RP, Barro C, et al. Neurofilament Light Chain: Blood Biomarker of Neonatal Neuronal Injury. *Front Neurol.* 2018; 9: 984.
66. Ekingen E, Yilmaz M, Yildiz M, et al. Utilization of glial fibrillary acidic protein and galectin-3 in the diagnosis of cerebral infarction patients with normal cranial tomography. *Niger J Clin Pract.* 2017; 20 (4): 433–7.
67. Yang Z, Wang KK. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci.* 2015; 38 (6): 364–74.
68. Kostović I, Kostović-Srzić M, Benjak V, et al. Developmental dynamics of radial vulnerability in the cerebral compartments in preterm infants and neonates. *Front Neurol.* 2014; 5: 139.
69. Nosarti C, Rushe TM, Woodruff PW, et al. Corpus callosum size and very preterm birth: relationship to neuropsychological outcome. *Brain.* 2004; 127 (9): 2080–9.
70. Milligan DW. Outcomes of children born very preterm in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010; 95 (4): 234–40.
71. McNally MA, Soul JS. Pharmacologic Prevention and Treatment of Neonatal Brain Injury. *Clin Perinatol.* 2019; 46 (2): 311–25.
72. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (11): CD005495.
73. Juul SE, Pet GC. Erythropoietin and neonatal neuroprotection. *Clin Perinatol.* 2015; 42 (3): 469–81.
74. Rangarajan V, Juul SE. Erythropoietin: Emerging role of erythropoietin in neonatal neuroprotection. *Pediatr Neurol.* 2014; 51: 481–8.
75. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 2010 (7): CD000174.
76. Foglia EE, Roberts S, Stoller JZ, et al. Trial of indomethacin prophylaxis in preterm investigators. Effect of prophylactic indomethacin in extremely low birth weight infants based on the predicted risk of severe intraventricular hemorrhage. *Neonatology.* 2018; 113 (2): 183–6.
77. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 2017; 14 (10): 1–24.
78. Lingam I, Robertson NJ. Magnesium as a neuroprotective agent: A review of its use in the fetus, term infant with neonatal encephalopathy, and the adult stroke patient. *Dev Neurosci.* 2018; 40 (1): 1–12.
79. Park WS, Sung SI, Ahn SY, et al. Optimal timing of mesenchymal stem cell therapy for neonatal intraventricular hemorrhage. *Cell Transplant.* 2016; 25 (6): 1131–44.
80. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child.* 1981; 56 (12): 900–4.

Ana Benkovič<sup>1\*</sup>, Maja Casar<sup>2\*</sup>, Nada Rotovnik Kozjek<sup>3</sup>

# Učinki veganskega načina prehranjevanja na zdravje s kritično analizo raziskave

## *Health Effects of a Vegan Diet and a Critical Analysis of Research*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: veganska prehrana, sladkorna bolezen, bolezni srca in žilja, rak, zdravje kosti

Veganski način prehranjevanja je v današnjem času vedno bolj priljubljen. Skupaj s priljubljenostjo narašča tudi število raziskav, ki veganskemu načinu prehranjevanja pripisujejo možnost zmanjšane tveganja za razvoj sladkorne bolezni, presnovnega sindroma in zvišane ravni maščob v krvi. Ob tem je iz raziskav zaznati nekritično povezovanje zdravstvenih učinkov s takšnim načinom prehranjevanja in neupoštevanje drugih dejavnikov življenjskega sloga ter posameznikovega prehranskega in presnovnega stanja. Treba se je zavedati, da lahko dlje časa trajajoče neprekinjeno vegansko prehranjevanje, ki je laično osnovano, vodi v neuravnotežen vnos energije in hranil ter povzroča pomanjkanje makro- in mikrohranil. Veganski način prehranjevanja je torej lahko ustrezen, če je dobro načrtovan in prilagojen posameznikovim potrebam.

### ABSTRACT

KEY WORDS: vegan diet, diabetes, cardiovascular disease, cancer, bone health

Nowadays, the vegan diet is increasingly discussed in news media. Along with its popularity, there is also a growing number of research that attributes various health benefits to it, such as the reduced risk of developing diabetes, metabolic syndrome, and hyperlipidemia. At the same time, they often disregard important factors such as lifestyle habits and the individual's nutritional and metabolic status that could all influence the research findings. It is important to bear in mind that a long-lasting, uninterrupted and inappropriately structured vegan diet can lead to malnutrition due to a lack of macro- as well as micronutrients. A vegan diet can thus be appropriate only if it is well-planned and tailored to the individual needs.

<sup>1</sup> Ana Benkovič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ana.benkovic2@gmail.com

<sup>2</sup> Maja Casar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med., Enota za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

\* Avtorici si delita mesto prvega avtorja.

## UVOD

Za veganski način prehranjevanja je značilno popolno izključevanje vseh izdelkov živalskega izvora (tako različnih vrst mesa kot tudi mlečnih izdelkov) in uživanje velikih količin sadja, zelenjave, žitaric in stročnic. Tabela 1 prikazuje značilnosti takšnega načina prehranjevanja v primerjavi z ostalimi v današnjem času bolj izpostavljenimi načini prehranjevanja.

Za velik delež veganov je veganstvo veliko več kot le način prehranjevanja. Predstavlja njihov življenjski slog, katerega glavno vodilo je nenasilje nad živalmi. V vsakdanu se izogibajo izdelkom živalskega izvora (tako hrani kot oblačilom), izogibajo se tudi produktom, ki so testirani na živalih, in so proti izkoriščanju živali za zabavo ljudi, zato ne obiskujejo živalskih vrtov in cirkusov. V današnjem času je tak način prehranjevanja vedno bolj priljubljen zaradi zdravstvenih vidikov, saj veganstvu pripisujejo mnogo pozitivnih učinkov na telo. Raziskave ugotavljajo zlasti zmanjšano tveganje za razvoj sladkorne bolezni, presnovnega sindroma in zvišane ravni maščob v krvi. Ugodne učinke pripisujejo predvsem povečanemu vnosu varovalnih hranil (prehranske vlaknine, vitamini, minerali in fitohranila) ter zmanjšanemu vnosu holesterola in nasičenih maščob (1–3).

Ob tem je iz raziskav zaznati nekritično povezovanje zdravstvenih učinkov s tem načinom prehranjevanja in neupoštevanje drugih dejavnikov življenjskega sloga ter

posameznikovega prehranskega in presnovnega stanja. Strategija prehranjevanja bi morala biti namreč prilagojena presnovnim potrebam, delovanju prebavil in življenjskemu slogu posameznika. V tem kontekstu več posameznih živil ne pomeni vedno tudi bolj zdrave izbire prehrane. Tako lahko npr. tudi ob prevelikem vnosu sadja in zelenjave pride do obremenitve presnove, na račun prevelikega vnosa določene vrste hrane pa nam lahko primanjkuje drugih pomembnih hranil. V nadaljevanju bo predstavljena kritična analiza učinkov veganskega načina prehranjevanja na zdravje ter pomanjkljivosti, ki jih takšna strategija prehranjevanja prinese. Analiza bo predstavljena na izhodiščih značilne raziskave, katere namen je, da s svojimi izsledki podpira veganski način prehranjevanja. Tovrstne raziskave se v današnjem času množično oglašujejo in uporabljajo kot podpora za izbiro veganskega načina prehranjevanja. Za njihovo razumevanje je potrebno dobro poznavanje klinične prehrane in patofizioloških presnovnih odzivov na prehranski poseg pri posamezniku. Zahtevajo tudi kritično presojo metodologije, ki se uporablja pri raziskovanju povezav med vplivom prehrane in zdravstvenimi posledicami prehranjevanja. V prispevku tako skozi prizmo drugih raziskav in strokovnih izhodišč klinične prehrane prikazujemo kritičen pogled na raziskavo o veganskem načinu prehranjevanja.

**Tabela 1.** Primerjava različnih prehranskih strategij glede vključevanja posameznih živil.

Tip prehrane	Mešana prehrana	Veganska prehrana	Pesko-vegetarijanska prehrana	Lakto-ovo vegetarijanska prehrana	Rastlinska prehrana
Tip živila					
Meso	da	ne	ne	ne	izogibajo
Ribe	da	ne	da	ne	izogibajo
Mlečni izdelki in jajca	da	ne	da	da	izogibajo
Olja	da	da	da	da	da
Zelenjava in sadje	da	da	da	da	da



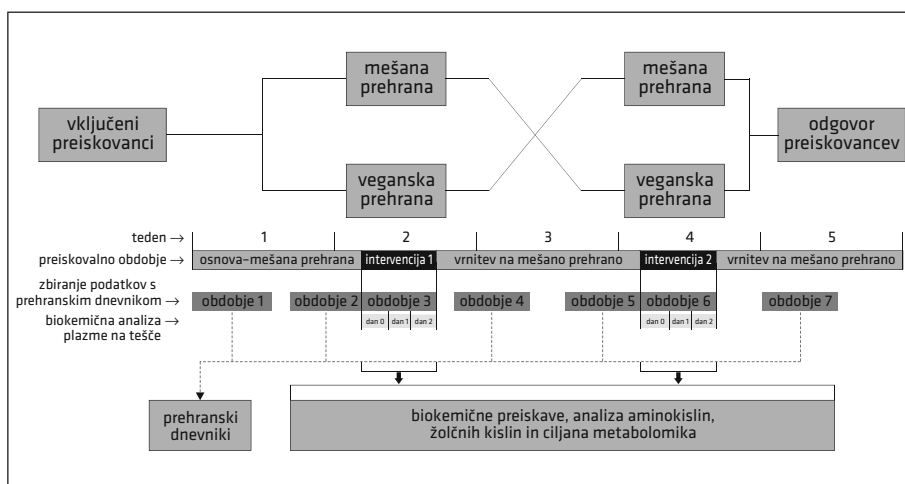
## PREDSTAVITEV RAZISKAVE

Leta 2017 so Draper in sodelavci izvedli randomizirano kontrolirano raziskavo, ki je proučevala presnovne spremembe po 48-urnem uživanju veganske prehrane in jih primerjala s presnovnimi spremembami posameznikov, ki so uživali mešano prehrano z živalskimi proizvodi (1). V raziskavi je sodelovalo 21 zdravih posameznikov (10 moških in 11 žensk), ki so sicer uživali mešano prehrano. Spadali so v starostno skupino 18–55 let z indeksom telesne mase (ITM) 18,5–27 kg/m<sup>2</sup>.

Dnevna prehrana je bila prilagojena energijskim potrebam vsakega posameznika, pri izračunu so upoštevali njihovo višino, težo, starost in telesno dejavnost. Sestavili so 18 jedilnikov (9 veganskih in 9 mešanih) z razponom energijskih vrednosti 1.600–3.000 kilokalorij (kcal) na dan. Kljub temu so raziskovalci poizkušali izbrati čim bolj podobne vrednosti makrohranil. Vsak sodelujoči je namreč dnevno zaužil približno 20 % beljakovin, 50 % ogljikovih hidratov in 30 % maščob. V povprečju so ženske z veganskim načinom prehranjevanja zaužile 1.510 kcal, moški pa 2.260 kcal. V skupini, ki je uživala živalske izdelke, so ženske povprečno zaužile 1.760 kcal, moški

pa 2.620 kcal. Seznam živil in sestavljanje obrokov je bilo nadzorovano. Beleženje zaužitih obrokov je potekalo s pomočjo prehranskih dnevnikov. Raziskava je trajala skupaj pet tednov. Prvi teden so izmerili, kakšne so normalne vrednosti sodelujočih in zabeležili njihove antropometrične mere ter nekatere laboratorijske vrednosti (glukoza, inzulin, glukagon, maščobe, alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, celokupni bilirubin, albumini, C-reaktivna beljakovina, beljakovine, klorid, kalij, natrij, magnezij, kreatinin, fosfati, feritin, železo). Nato so jim naključno dodelili vegansko ali mešano prehrano, ki so se je nato držali tri zaporedne dni (v torek, sredo in četrtek) v naslednjem, tj. drugem tednu raziskave. V tretjem tednu so se vrnili k svojim prvotnim prehranjevalnim navadam, v četrtem tednu pa so sledili ravno nasprotnemu prehranskemu načrtu kot v drugem tednu. V zadnjem tednu so izmerili vrnitev vrednosti ob uživanju mešane prehrane (slika 1).

Po obdobju kratkotrajnega veganskega prehranjevanja so v primerjavi z obdobjem, ki je vključevalo živalske izdelke, beležili nekatere spremembe v laboratorijskih vrednostih. Znižala se je raven trigliceridov in



Slika 1. Prikaz poteka raziskave (1).

izboljšalo se je razmerje serumski celokupni holesterol/holesterol v lipoproteinu velike gostote (angl. *high-density lipoprotein*, HDL). Opazili so tudi znižano raven inzulina in 33% znižanje vrednosti, izmerjenih s homeostatičnim modelom za oceno inzulinske rezistence (angl. *homeostatic model assessment of insulin resistance*, HOMA-IR). Navedene spremembe delno pripisujejo predvsem večjemu vnosu vlaknin (39,8g/dan pri veganski prehrani, 17,5g/dan pri prehrani z živalskimi izdelki) in polinenasičenih maščob ter uživanju ogljikovih hidratov z nižjim glikemičnim indeksom. Pri veganskem načinu prehranjevanja so sicer beležili tudi znižano koncentracijo aminokislin v krvni plazmi, vključno z razvejanimi aminokislinami (angl. *branched-chain amino acid*, BCAA) in esencialnimi aminokislinami (1).

### **Kritični pomisleki ob interpretaciji izsledkov raziskave**

Opisana raziskava je vključevala majhno število posameznikov, čas uživanja veganske prehrane pa je bil zelo kratek, zato presnovna prilagoditev telesa še ni bila mogoča. Prav tako ni dovolj podatkov o telesni sestavi sodelujočih – ta namreč veliko pove o predhodnem presnovnem stanju posameznika. Dandanes v klinični praksi pri vrednotenju presnovnih učinkov prehrane ne izhajamo več iz deleža posameznih hranil v prehrani, temveč vnos energije in hranil izhaja iz izmerjene telesne mase in sestave telesa. Prehranska strategija se tako načrtuje v kcal ali g/kg telesne mase na dan, ob načrtovanju prehrane pa se mora upoštevati tudi telesno aktivnost in delovanje prebavil. Pri navedeni raziskavi pa lahko z omejitvijo dnevnih energijskih potreb ob že tako nizkem energijskem vnosu izsledke raziskave razlagamo pravzaprav predvsem kot posledico prilagoditve telesa na stradanje. Zelo pomemben podatek na tej točki bi bila raven kortizola, saj je ta glavni stresni hormon. Neustrezna je tudi precejšnja razlika v energijskem vnosu med

veganskim posegom in obdobjem prehranjevanja z živalskimi proizvodi, saj so sodelujoči v času slednjega zaužili povprečno 305 kcal več v primerjavi z veganskim prehranskim načrtom. S takšno energijsko razliko med posameznima načinoma prehranjevanja raziskava težko prikaže vpliv vrste prehrane na telo. Še dodaten dejavnik, ki preprečuje posploševanje izsledkov raziskave, je, da je bila zgornja starost preiskovancev 55 let, kar onemogoča razširjanje podatkov na starejšo populacijo. Veliko izvajalcev raziskave je bilo v času izpeljave tudi zaposlenih pri podjetju, ki je raziskavo sponzoriralo, zato je potrebna previdnost pri vrednotenju njenih rezultatov.

### **RAZPRAVA**

Ljudje se za veganski način prehranjevanja odločajo iz etičnih, verskih, zdravstvenih ali okoljskih razlogov (2). Na podlagi nekaterih raziskav naj bi se veganska prehrana izkazala za koristno pri znižanju splošne umrljivosti, sladkorne bolezni tipa 2, bolezni koronarnih arterij in zmanjšanju tveganja za razvoj debelosti (3). Raziskavam za zdaj še ni uspelo dokazati, da je to izključno zaradi veganskega načina prehranjevanja. Enake izsledke namreč lahko dosežemo z znižanjem telesne mase in z optimiziranjem zdravega načina življenja. Torej, tako da smo redno telesno aktivni, uživamo uravnoteženo prehrano, nadzorujemo stres in se odpovemo škodljivim razvadam (npr. kajenju in uživanju alkoholnih pijač) (4).

### **Bolezni srca in žilja**

Med označevalce glavnih dejavnikov tveganja za razvoj bolezni srca in žilja spadajo povišan holesterol v krvni plazmi, zvišan krvni sladkor in arterijska hipertenzija (5). Leta 2016 so Dinu in sodelavci izvedli metaanalizo 86 presečnih raziskav in 10 kohortnih raziskav s skupaj več kot 15.000 vegani, v kateri so ocenjevali morebitne koristne učinke veganskih in vegetarijanskih načinov prehranjevanja. Analiza je

pokazala statistično pomembno znižanje telesne mase, ITM ( $-1,72 \text{ kg/m}^2$ ), serumskega celokupnega holesterola ( $-0,80 \text{ mmol/l}$ ), holesterola v lipoproteinu majhne gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL) ( $-0,59 \text{ mmol/l}$ ) in ravni glukoze ( $-0,35 \text{ mmol/l}$ ) pri veganskem načinu prehranjevanja v primerjavi z mešano prehrano. Tudi v klinični raziskavi, predstavljeni na začetku, so zabeležili podobne spremembe v maščobah. Razlog za nižji celokupni in LDL-holesterol so pripisali manjšemu vnosu nasičenih maščob in večjemu vnosu polinenasičenih maščobnih kislin (predvsem v soji, oreščkih, stročnicah in rastlinskih oljih) (2). Težko pa izsledke pripišemo izključno navedenim razlogom. Že znižanje telesne mase, torej znižanje ITM zaradi nižjega energijskega vnosa, in posledično zmanjšanje telesne maščobe v telesu izboljša dislipidemijo, inzulinsko občutljivost ter raven glukoze (6). Pri metaanalizi so beležili spremembo v telesni masi za skoraj dva kilograma, ob tem pa so posamezniki v klinični raziskavi z veganskim načinom prehranjevanja dnevno zaužili približno 300 kcal manj (250 kcal ženske in 360 kcal moški), zato je pomislek ustrezen. Za vsak odstotek znižanja LDL-holesterola se sicer verjetnost hudih srčnih dogodkov prav tako zmanjša za en odstotek (5). Rastlinska prehrana lahko zaradi ugodnih sprememb v maščobnih vrednostih in uživanju večje količine antioksidantov, ki posledično vplivajo na oksidativni stres in vnetje, pripomore k uravnoteženju nestabilnih aterosklerotičnih leh (7). Sicer je raziskav na tem področju, ki bi vključevale specifično vegane in ne tudi vegetarijancev, malo. Sistematični pregled literature glede pomanjkanja vitamina B12 in vpliva veganske prehrane na žilno steno je pokazal, da imajo vegani, ki uživajo veliko soli in imajo hkrati pomanjkanje vitamina B12, pravzaprav večje tveganje za razvoj ateroskleroze (8). Prav tako so v raziskavah nedosledno beleženi podatki o kajenju, uživanju alkoholnih pijač in

telesni dejavnosti, ki so zelo pomembni dejavniki tveganja za bolezni srca in žilja. Že sama redna aerobna vadba ugodno vpliva na občutljivost mišičja na inzulin, zmanjša koncentracijo LDL-holesterola in trigliceridov ter poveča raven HDL-holesterola (9). Zniža se zlasti koncentracija majhnih gostih delcev LDL, ki so glavni v procesu ateroskleroze (10). Tudi novejša spoznanja o vplivu prostih radikalov na telo nas opozarjajo, da moramo biti pri vnašanju večjih količin antioksidantov v telo previdni. Fiziološka raven kisikovih reaktivnih spojin (angl. *reactive oxygen species*, ROS) je namreč pomembna za reaktivacijo popravljanih mehanizmov v DNA in vzdrževanje genomske stabilnosti v zarodnih celicah. Kot signalne molekule se vpletajo tudi v biosintezo drugih molekul, v imunski odziv celic in so izhodišče za koristne prilagoditve na telesni napor. Pretiravanje z vnosom antioksidantov bi lahko med drugim pravzaprav zmanjšalo pozitivni učinek telesne vadbe na telo (11). Arterijska hipertenzija je še eden od pomembnih dejavnikov tveganja za razvoj bolezni srca in žilja. Raziskave kažejo na rahlo nižje vrednosti sistolnega tlaka med vegansko populacijo, a ni povsem jasno, če je ta sprememba posledica nižjega ITM ali je vzrok kje drugje (8).

## Sladkorna bolezen in telesna masa

Na svetu je bilo v letu 2016 več kot 1,9 milijard prekomerno težkih odraslih, od tega je bilo 650 milijonov debelih (12). Raziskave so pokazale, da imajo vegani v povprečju najnižji ITM, zato je tudi prevalenca debelosti med to populacijo nižja. Znižanje telesne mase se pripisuje tako večji vsebnosti vlaknin kot tudi manjšemu energijskemu vnosu ter pomanjkljivemu vnosu beljakovin (13). V predstavljeni klinični raziskavi je veganska prehrana vodila v znižanje vseh aminokislin, vključno z razvejanimi, ki sicer pomembno vplivajo na izgradnjo beljakovin v telesu in s tem na telesno

maso. Poleg nizkih vrednosti BCAA na nižjo telesno maso vpliva tudi nizka vrednost metionina in cisteina v rastlinskih beljakovinah. Ker je metionin esencialna aminokislina, cistein pa pogojno esencialna, pride ob pomanjkanju katere izmed teh dveh do slabše izgradnje beljakovin, saj telesu primanjkuje pomembnih gradnikov. Aminokislina so sicer vpletene v druge, življenjsko pomembne funkcije, zato pomanjkanje teh ni zaželeno in je zmanjšanje telesne mase na ta račun neustrezno (6).

Nekatere raziskave poročajo, da naj bi BCAA poleg vpliva na mišično maso vplivale tudi na inzulinsko rezistenco (1, 3). Cummings in sodelavci so leta 2018 izvedli poskus na miših, v katerem so preučevali vpliv BCAA na izgubo teže, maščobe in na raven glukoze. Ko so debele miši s presnovnim sindromom hranili s standardno ameriško prehrano, a z nizkimi vrednostmi BCAA, so sicer ugotovili izboljšanje inzulinske rezistence (14). Je pa med poskusi na živalih in uporabo izsledkov pri ljudeh potrebnih še veliko več raziskav in testiranj. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je sicer koncentracija BCAA 1,5- do 2-krat večja kot pri zdravih ljudeh, a to še ne pomeni, da so BCAA vključene v patogenezo sladkorne bolezni. BCAA so povišane tudi pri prediabetičnih debelih pacientih, zato bi lahko služile kot napovedni označevalec in pripomogle k zgodnjem odkrivanju bolezni (15). Raven aminokislin v krvi sicer odraža razmerje med razgradnjo in izgradnjo beljakovin. V obdobju zmanjšane energijskega vnosa se poveča razgradnja in zmanjša izgradnja beljakovin. Tako so lahko BCAA v krvi prehodno povišane. V obdobju stradanja namreč služijo tudi kot vir dušika za izgradnjo alanina in glutamina, ki ju telo porabi v procesu glukoneogeneze (16). Razlike v rasi, spolu, starosti in izraženosti določenih genov lahko prav tako vplivajo na raven BCAA, zato so potrebne raziskave, ki bi upoštevale tudi te vidike (17).

Veganski način prehranjevanja je bil v nekaterih raziskavah večkrat izpostavljen kot primeren način prehranjevanja za izboljšanje sladkorne bolezni tipa 2. Vegani v povprečju zaužijejo več zelenjave in sadja, ki povečata sitost, zato posledično zaužijejo manj energije (6). Zmanjšanje telesne mase nato ugodno vpliva na potek sladkorne bolezni. Pri tem pa je pomembno upoštevati, da imajo vegani nižjo telesno maso tudi na račun nižje puste mase. Skeletne mišice sicer predstavljajo glavno mesto z inzulinom spodbujenega privzema glukoze. Znižanje mišične mase lahko torej poslabša inzulinsko neodzivnost (18). V preglednem članku Emadiana in sodelavcev iz leta 2015, v katerem so analizirali številne randomizirane klinične raziskave, so proučili raziskave, ki so iskale pozitivne učinke različnih prehranskih strategij na sladkorno bolezen tipa 2. Vključili so tiste, pri katerih je prehranska intervencija trajala več kot šest mesecev in pri katerih sladkorni bolniki z ITM > 25 kg/m<sup>2</sup> med raziskavo niso izgubili telesne mase. Ko so raziskave analizirali, so prišli do zaključkov, da je bil nadzor nad zdravlili, ki nižajo glukozo, slab, prav tako pa se sodelujoči predpisanega prehranskega načrta niso dosledno držali, zato bi bilo kakršnokoli sklepanje lahko pristransko (19). Tudi pri raziskavi, izvedeni v Indiji, kjer se kar 33 % prebivalstva prehranjuje pretežno z živili rastlinskega izvora, ugodnega učinka vegetarijanske prehrane na sladkorno bolezen niso zabeležili (5). Prilagoditev načina prehranjevanja je sicer res eden izmed glavnih pristopov pri nadzoru sladkorne bolezni, a na podlagi raziskav za zdaj še ne moremo sklepati, da je veganski način prehranjevanja boljši od uravnotežene prehrane, ki vsebuje tudi živalske izdelke.

## Rak

Debelost je eden od dejavnikov tveganja, ki lahko vpliva na pojavnost določenih tipov raka. Ker imajo vegani povprečno nižji ITM

v primerjavi z ostalimi skupinami, lahko to v določenih primerih deluje zaščitno. Vegani zaužijejo tudi več sadja in zelenjave, ki vsebujeta fitokemikalije, te pa delujejo antioksidativno in antiproliferativno. Zavirajo proliferacijo celic, izražanje onkogenov, angiogenezo in inducirajo apoptozo (20). V zadnjem času se je sicer pojavila zaskrbljenost glede prevelikega vnosa antioksidantov in vpliva, ki bi ga ta lahko imel na uspešnost kemoterapije. Nekateri kemoterapevtiki namreč delujejo prav po radikal-skem mehanizmu, ki ga antioksidanti zavirajo (21). Kot smo že obrazložili, telo za svoje delovanje pravzaprav potrebuje manjše količine ROS, pretiravanje z vnosom antioksidantov pa lahko poruši ravnovesje med oksidativnimi in reduktivnimi procesi, ki je ključno za optimalno delovanje telesa (22). Raziskave so pokazale, da se incidenca in umrljivost zaradi raka ne razlikujeta preveč med vegani in ostalimi skupinami (5). Morda je razlog prav v tem, da jim kljub večjemu vnosu koristnih hranil hkrati primanjkuje drugih. V zadnjem času so raziskave pokazale, da pomanjkanje vitamina D (gre za pogost problem veganov) pripomore k nastajanju določenih vrst raka (20). Iz povedanega je razvidno, da je karcinogeneza zapleten proces in bo potrebnih še veliko več raziskav na tem področju.

## Zdravje kosti in tveganje za zlome

Različni genetski dejavniki in dejavniki življenjskega sloga vplivajo na mineralno kostno gostoto (MKG). Med dejavniki življenjskega sloga sta prehrana in telesna dejavnost upoštevanji kot najbolj zanesljivi pri obravnavi vplivov na MKG. Tudi nekatera hranila, kot sta kalcij in vitamin D, so ključna za vzdrževanje zdravja kosti. Ostala hranila kot npr. beljakovine, vitamin B12, cink in  $\omega$ -3-maščobne kisline, ki jih pretežno najdemo v izdelkih živalskega izvora, so prav tako lahko povezana z zdravjem kosti, ampak njihova vloga za zdaj še ni dovolj

pojasnjena. Zaradi pogostega pomanjkanja teh hranil v veganski prehrani imajo lahko vegani posledično večje tveganje za nižjo MKG in zlome kosti kot vsejedi (23).

V Evropski prospektivni raziskavi o raku in prehrani (angl. *The Oxford component of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, EPIC-Oxford) so beležili 30 % večje tveganje za zlome pri veganih. Razlog so pripisali manjšemu vnosu kalcija v telo. Pravzaprav je razlika glede frekvence zlomov izginila pri tistih, ki so zaužili vsaj 525 mg kalcija dnevno (13).

Glede mineralne gostote kosti so si izsledki raziskav nasprotujoči. Nekatere raziskave poročajo o nižji mineralni gostoti pri rastlinski prehrani, spet drugi te razlike ne beležijo (5).

Metaanaliza Iguacela in sodelavcev iz leta 2019 je raziskovala vpliv veganske prehrane na mineralno kostno gostoto in ocenjevala tveganje za zlome (23). Dvajset raziskav, ki so skupaj vključevale 37.134 udeležencev, je doseglo merila za vključitev v raziskavo. Merila, ki so morala biti izpolnjena, so bila: raziskave so morale biti izvedene na ljudeh in vključevati veganske in vsejede strategije prehranjevanja kot možne dejavnike vpliva na MKG celega telesa, ledvene hrbtenice, vratu stegnenice ter beležiti število zlomov kosti kot možno posledico. V primerjavi z vsejedci so imeli vegani nižjo MKG na področju vratu stegnenice in ledvene hrbtenice. Vegani so imeli tudi višje število zlomov kosti. Vpliv veganske diete na MKG v področju ledvene hrbtenice in vratu stegnenice je bil statistično pomemben v populaciji ljudi starosti > 50 let. MKG se znižuje s starostjo in ta populacija je bila verjetno tudi daljše časovno obdobje izpostavljena možnim učinkom veganskega načina prehranjevanja.

Pomanjkljivosti omenjene metaanalize so bile večje število vključenih žensk v raziskavo, zato se izsledki lahko uporabijo pretežno za to populacijo. Vpliva nekaterih zelo pomembnih dejavnikov, kot so trajanje

veganske prehrane pri preiskovancih, dnevni energijski vnos, število ur dnevne telesne aktivnosti, uporaba hormonskega nadomestnega zdravljenja in izpostavljenost soncu, ni bilo mogoče oceniti, ker podatki niso bili omenjeni v obravnavanih raziskavah (23).

### **Črevesna mikrobiota**

Črevesna mikrobiota vpliva na človeško fiziologijo, presnovo in delovanje imunskega sistema. Antibiotično zdravljenje ter okužbe lahko močno spremenijo črevesno mikrobioto, različne strategije prehranjevanja pa prav tako lahko vplivajo na njeno sestavo. Veganska prehrana je precej bogata z vlakninami, vsebuje pa nizko vsebnost beljakovin ter maščob, kar bi dolgoročno lahko vplivalo na sestavo črevesne mikrobiote.

V sistematičnem pregledu 16 raziskav ter presečne raziskave iz leta 2020 Trefflich in sodelavcev sicer niso zaznali pomembnih sprememb pri ljudeh z veganskim načinom prehranjevanja v primerjavi z vsejedci. Za bolj zanesljive zaključke bi bile potrebne večje in dalj časa trajajoče raziskave z natančnimi podatki o prehranjevalnem vzorcu preiskovancev, poleg tega pa tudi natančna razdelitev glede na uživanje rastlinskih in živalskih izdelkov (24).

### **Mikrohranila**

Vitamin D je pomemben predvsem za vzdrževanje zdravja kosti, tudi za zmanjšanje vnetja in tveganja za kronične bolezni. Pomemben vir vitamina D sta zadostna izpostavljenost soncu ter z vitaminom D obogatena prehrana. V raziskavi EPIC-Oxford je bilo prikazano, da imajo vegani najnižji povprečen vnos vitamina D (25 % vnosa vsejedov). Premajhen vnos vitamina D pa lahko dolgoročno negativno vpliva na mineralno kostno gostoto.

Vnos vitamina B12 je pri veganih velikokrat nezadosten, zato pride do njegovih znižanih plazemskih koncentracij. Pomanjkanje

lahko vodi do makrocitne anemije in se lahko izrazi tudi na nevrološki ravni. Zadosten vnos vitamina B12 je še posebej pomemben med nosečnostjo in dojenjem.

Hrana, ki je pretežno rastlinskega izvora, je večinoma bogata z nevezanim železom. Velja, da je vsrkanje nevezanega železa skozi prebavila veliko slabše v primerjavi z vsrkanjem na hem vezanega železa. Dosedanje raziskave niso pokazale pomembnih razlik v koncentraciji hemoglobina, prav tako ni bilo večjega tveganja za mikrocitno anemijo kot posledico pomanjkanja železa pri veganih. Predvidevajo, da je to pri veganih posledica uživanja večje količine hrane, bogate z vitaminom C, ki izboljša vsrkanje nevezanega železa.

Biološka uporabnost cinka se lahko pri uživanju veganske prehrane zmanjša. V žitaricah, semenih in stročnicah so fitati, ki vežejo cink in na ta način zmanjšajo njegovo koncentracijo. Težav zaradi zmanjšane vnosa za zdaj še niso ugotovili. Predvideva se, da verjetno vnašajo hranila, ki omogočajo njegovo boljše vsrkanje, lahko pa so vpleteni tudi drugi kompenzatorni mehanizmi, ki pomagajo pri prilagajanju organizma na zmanjšan vnos cinka.

Pri veganih se v krvi večkrat pojavljajo nižje koncentracije  $\omega$ -3-maščobnih kislin, eikozapentaenojske kisline (angl. *eicosapentaenoic acid*, EPA) in dokozaheksaenojske kisline (angl. *docosahexaenoic acid*, DHA). Te maščobne kisline se nahajajo pretežno v ribah, jajcih in morski zelenjavi.  $\alpha$ -linoleinska kislina (angl. *alpha linolenic acid*, ALA), ki se nahaja v rastlinah, se v manjši meri lahko pretvori v EPA in DHA, sicer pa pri posameznikih z veganskim načinom prehranjevanja koncentracije EPA in DHA ostajajo nižje kot pri vsejedcih. Primerne koncentracije  $\omega$ -3-maščobnih kislin lahko vegani dosežejo z rednim uživanjem hrane, ki je bogata z dodatki DHA. Pri teh dodatkih pa je treba biti previden, ker lahko zvišajo celokupni LDL-holesterol, podaljšajo čas krvavitve in zmanjšajo tudi imunski odziv (25).

## ZAKLJUČEK

Veganski način prehranjevanja je lahko ustrezen le, če je dobro načrtovan in prilagojen posameznikovemu zdravstvenemu stanju, delovanju prebavil in načinu življenja. Treba se je zavedati, da lahko dlje časa trajajoče, neprekinjeno vegansko prehranjevanje, ki je laično osnovano, vodi v neuravnotežen vnos energije in hranil ter povzroča pomanjkanje makrohranil, kot so beljakovine, in mikrohranil, kot so železo, vitamini (B12 in D), kalcij in cink. Pomembno je, da se takega načina prehranjevanja lotimo premišljeno in načrtovano in da je to ustrezno prilagojeno potrebam posameznika. Pomisliti je treba, kaj potrebuje posameznik glede na spol, starost, njegove

dejavnosti in hkrati tudi glede na morebitna bolezenska stanja, če so ta prisotna. V nasprotnem primeru se lahko zgodi, da svojemu telesu škodimo. V dosedanjih raziskavah je bilo predstavljenih nekaj možnih pozitivnih učinkov veganskega načina prehranjevanja, a iz njih še ni mogoče zagotovo sklepati, da je veganski način prehranjevanja kakorkoli boljši od uravnotežene zdrave prehrane. Dosedanje raziskave na posameznikih z veganskim načinom prehranjevanja so imele večinoma premajhno število udeležencev, tak način prehranjevanja pa večinoma ni trajal dovolj dolgo, da bi se učinki lahko jasno pokazali. Prav tako raziskave ne ponujajo podatkov o primernosti te prehrane za starostnike.

**LITERATURA**

1. Draper CF, Vassallo I, Di Cara A, et al. A 48-hour vegan diet challenge in healthy women and men induces a branch-chain amino acid related, health associated, metabolic signature. *Mol Nutr Food Res*. 2018; 62 (3).
2. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, et al. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57 (17): 3640–9.
3. Kahleova H, Fleeman R, Hlozkova A, et al. A plant-based diet in overweight individuals in a 16-week randomized clinical trial: Metabolic benefits of plant protein. *Nutr Diabetes*. 2018; 8 (1): 58.
4. Košnik M, Štajer D, Blinc A, et al. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo; 2018.
5. Appleby PN, Key TJ. The long-term health of vegetarians and vegans. *Proc Nutr Soc*. 2016; 75 (3): 287–93.
6. Soeters PB. Editorial: Vegan diets: What is the benefit? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020; 23 (2): 151–3.
7. Najjar RS, Montgomery BD. A defined, plant-based diet as a potential therapeutic approach in the treatment of heart failure: a clinical case series. *Complement Ther Med*. 2019; 45: 211–4.
8. Woo KS, Kwok TC, Celermajer DS. Vegan diet, subnormal vitamin B-12 status and cardiovascular health. *Nutrients*. 2014; 6 (8): 3259–73.
9. Blinc A. Telesna dejavnost in zdravje. *Zdravn vestn*. 2005; 74 (12): 771–7.
10. Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis*. 2017; 16 (1): 132.
11. Rotovnik-Kozjek N. Praktična uporaba antioksidantov pri telesni aktivnosti. *Farm vestn*. 2015; 66 (2): 133–8.
12. WHO. Obesity and overweight [internet]. 2020 [citirano 2021 Mar 13]; Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
13. Key TJ, Appleby PN, Rosell MS. Health effects of vegetarian and vegan diets. *Proc Nutr Soc*. 2006; 65 (1): 35–41.
14. Cummings NE, Williams EM, Kasza I, et al. Restoration of metabolic health by decreased consumption of branched-chain amino acids. *J Physiol*. 2018; 596 (4): 623–45.
15. Arneith B, Arneith R, Shams M. Metabolomics of type 1 and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (10): 2467.
16. Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: Metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr Metab*. 2018; 15 (1): 1–12.
17. Zhao X, Han Q, Liu Y, et al. The relationship between branched-chain amino acid related metabolomic signature and insulin resistance: A systematic review. *J Diabetes Res*. 2016; 2016: 2794591.
18. Moon SS. Low skeletal muscle mass is associated with insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome in the Korean population: The Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES) 2009–2010. *Endocr J*. 2014; 61 (1): 61–70.
19. Emadian A, Andrews RC, England CY, et al. The effect of macronutrients on glycaemic control: A systematic review of dietary randomised controlled trials in overweight and obese adults with type 2 diabetes in which there was no difference in weight loss between treatment groups. *Br J Nutr*. 2015; 114 (10): 1656–66.
20. Craig WJ. Health effects of vegan diets. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89 (5): 1627–33.
21. Kreft S. Prehranska dopolnila v onkologiji. *Farm vestn*. 2009; 60 (2): 73–6.
22. Henkel R, Sandhu IS, Agarwal A. The excessive use of antioxidant therapy: A possible cause of male infertility? *Andrologia*. 2019; 51 (1): 13162.
23. Iguacel I, Miguel-Berges ML, Gómez-Bruton A, et al. Veganism, vegetarianism, bone mineral density, and fracture risk: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2019; 77 (1): 1–18.
24. Trefflich I, Jabakhanji A, Menzel J, et al. Is a vegan or a vegetarian diet associated with the microbiota composition in the gut? Results of a new cross-sectional study and systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020; 60 (17): 2990–3004.
25. Craig WJ. Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. *Nutr Clin Pract*. 2010; 25 (6): 613–20.



Klemen Lovšin<sup>1</sup>, Oskar Pavel Grilc<sup>2</sup>, Andrej Lapoša<sup>3</sup>, Klemen Rogelj<sup>4</sup>

## Kirurški pristop k zdravljenju poškodb brahialnega pleteža pri odraslih

### *Surgical Approach to the Management of Brachial Plexus Injuries in Adults*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rekonstrukcija, brahialni pletež, poškodba roke, živčni presadek, nevrotizacija, reinervacija

Poškodbe brahialnega pleteža prizadenejo funkcijo zgornje okončine in s tem tudi način življenja. Zapletena anatomija brahialnega pleteža, ki se ob poškodbah dodatno izkrivi, predstavlja izziv za rekonstrukcijo. S kliničnim pregledom in z diagnostičnimi metodami lahko klasificiramo poškodbo po različnih sistemih glede na stopnjo okvare. Pomembna je časovna komponenta zdravljenja, saj moramo imeti v mislih nepovratno denervacijsko okvaro motorične ploščice. Ob načrtovanju kirurškega zdravljenja imajo osnovno prioriteto v naslednjem vrstnem redu upogib komolca, odmik in zunanja rotacija rame ter nato funkcija dlani. K povrnitvi funkcije kirurško pristopimo z neposrednim šivanjem živcev, nevrolizo, živčnimi presadki, s prenosi živcev oz. z nevrotizacijo in s prostimi prenosi funkcionalnih mišic. Sekundarnih rekonstrukcijskih posegov se poslužujemo, ko s primarnimi ne dosežemo želenega rezultata. Pozna obravnava nam zmanjša nabor mogočih tehnik in pristopov k rekonstrukciji, kar se po navadi odraža tudi v slabšem rezultatu. Prav tako se moramo pogosto spopadati s kronično nevropatsko bolečino, katere zdravljenje je precej zapleteno. V obravnavi in rehabilitaciji je pomembno multidisciplinarno sodelovanje.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: reconstruction, brachial plexus, hand injury, nerve graft, neurotization, reinnervation

Brachial plexus injuries are life-altering entities which limit the function of the upper extremity. Reconstruction of the brachial plexus is a challenge for the surgeon due to the complex nature of its anatomy, which is additionally disordered due to the injury. Using physical examination and different diagnostic methods, we grade the injuries using different classification systems. One of the critical factors of the reconstruction is also

<sup>1</sup> Klemen Lovšin, dr. med., Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; klemen.lovsin@gmail.com

<sup>2</sup> Oskar Pavel Grilc, dr. med., Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Asist. Andrej Lapoša, dr. med., Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katetra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Asist. Klemen Rogelj, dr. med., Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

the timing of the surgery. We must not forget about the irreversible motor end plate denervation. Prioritization of the reconstruction includes elbow flexion, shoulder stability, and the function of the hand. Common reconstructive operating methods are direct nerve repair, neurolysis, nerve grafting, nerve transfers, and free functioning muscle transfers. Secondary reconstructive methods are used in cases when we can not achieve satisfying results. Delayed treatment of patient lowers the number of possible solutions for the injury which lead to suboptimal results. Another common challenge is the chronic neuropathic pain which is difficult to treat. It is crucial to cooperate in multidisciplinary teams in order to achieve optimal results.

## UVOD

Poškodbe brahialnega pleteža (PBP) predstavljajo veliko funkcionalno oviro, saj poslabšajo fizične sposobnosti, povzročijo psihološko breme in pustijo pomembne socioekonomske posledice. Ob poškodbi navadno pride do senzoričnih in motoričnih izpadov, hkrati pa se pogosto pojavi tudi vztrajna nevropatska bolečina (NB).

Ključne naravnave kakovostne kirurške oskrbe so dobro poznavanje in razumevanje mehanizma poškodbe, ustrezna časovna umestitev kirurškega zdravljenja in smiselna razporeditev prioritet pri obnovi funkcij. Pomembna je uskladitev pacientovih pričakovanj s pričakovanimi rezultati, ki jih omogočajo posamezni operativni posegi. Pristopi k zdravljenju se lahko zelo razlikujejo tudi zaradi osebnih in kulturnih preferenc. Značilna PBP ne obstaja, zato pripisujemo velik pomen zdravljenju, ki je prilagojeno posameznemu primeru.

Priljubljenost ekstremnih in adrenalinskih športov ter večje število preživelih poškodovancev v težjih prometnih nesrečah sta v zadnjih letih povzročila rast incidence PBP. Večina tovrstnih poškodb se zgodi pri moški populaciji med 15. in 25. letom starosti (1, 2).

Prvo omembo PBP najdemo že v Homerjevi Iliadi. Včasih so s kombinacijo amputacije roke, zatrditve rame in protetičnim nadomestkom roke poskušali doseči optimalen rezultat. V novejšem obdobju

sta razumevanje fiziologije poškodbe živcev in napredek v mikrokirurgiji perifernega živčevja pripeljala do boljših izidov zdravljenja (3, 4). Ob vseh napredkih zdravljenja PBP lahko zdaj upravičeno pričakujemo boljši funkcionalni rezultat pri pacientih z izpadom delovanja zgornje okončine (5).

## ANATOMIJA

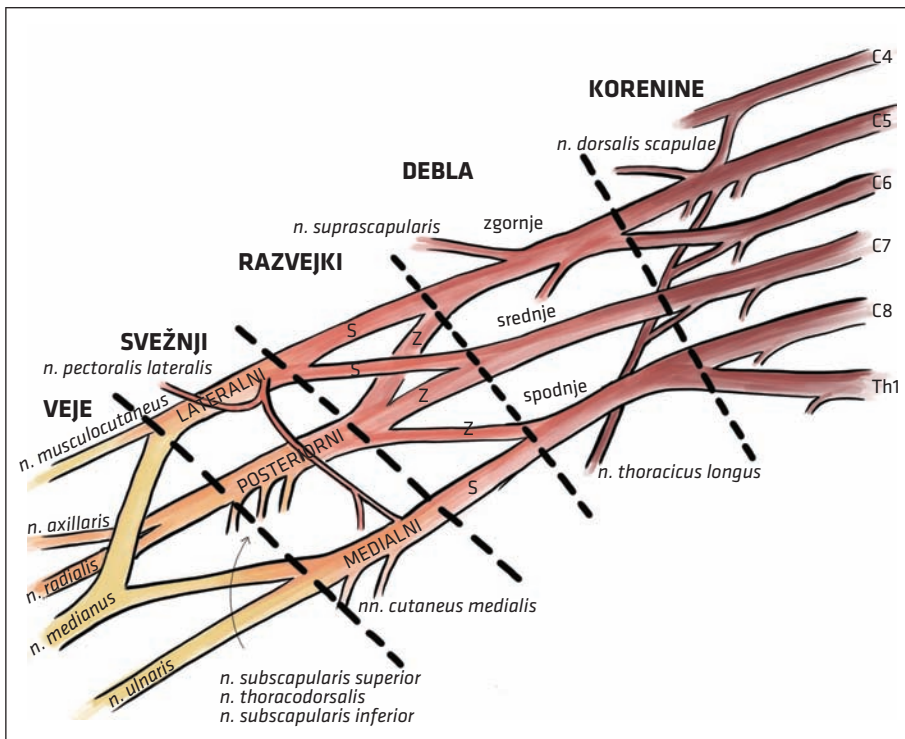
Brahialni pletež (BP) sestavljajo sprednje veje (lat. *rami ventrales*) korenin segmentov štirih cervikalnih živcev, C5–C8, in enega torakalnega živca, Th1. Anatomijo BP opisujemo s pomočjo petih ravni v poteku živcev:

- 5 korenin spinalnih živcev,
- 3 debel,
- 6 razvejkov,
- 3 svežnjev in
- 5 terminalnih vej.

Korenine in debla skupaj tvorijo supraklavikularni del, torej potekajo v vratu nad ključnico. Svežnji in terminalne veje pod ključnico skupaj tvorijo infraklavikularni predel. Poleg petih terminalnih vej se nekateri živci odcepijo od BP že v svojem poteku na zgodnejših ravneh. Zapletena razvejitev BP je prikazana na sliki 1.

## Korenine spinalnih živcev

Zaradi prepletanja nitja so periferni živci večsegmentni. Dva terminalna živca, *n. dorsalis scapulae* in *n. thoracicus longus*, se odcepi-



**Slika 1.** Anatomski prikaz brahialnega plečeža po ravneh. S – sprednji razvejki, Z – zadajšnji razvejki.

ta že na ravni korenin spinalnih živcev. Sicer zunajpletežni živec, *n. phrenicus* (C3–5), leži na *m. scalenus anterior*. Poškodba plečeža na ravni korenine živca lahko povzroči paralizno in posledičen dvig trebušne prepone. V bližini BP, v področju korenine živca Th1, leži tudi simpatični ganglij, zato lahko poškodba v tem delu povzroči Hornerjev sindrom.

### Debla

V BP ločimo zgornje (C5–6), srednje (C7) in spodnje debla (C8–Th1). Na tej ravni BP se odcepita *n. suprascapularis* (C5–6) in živec za *m. subclavius* (C5–6).

### Razvejki

Debla BP potekajo pod ključnico in se nato razdelijo v tri sprednje in tri zadajšnje razvejke, ki odnosno oživčujejo mišice upogibalke in iztezalke zgornje okončine.

### Svežnji

Ko BP poteka distalno od ključnice, se še naprej deli znotraj pazdušne ovojnice. V tem predelu ga sestavljajo trije svežnji, ki jih poimenujemo po anatomskega odnosu glede na *a. axillaris*:

- Lateralni sveženj, ki ga sestavljata sprednja razvejka zgornjega in srednjega debla (C5–7).
- Medialni sveženj, ki je nadaljevanje sprednjega razvejka spodnjega debla (C8, Th1).
- Posteriorni sveženj, ki ga sestavljajo zadajšnji razvejki vseh debel BP (C5–C8, Th1).

### Terminalne veje

Ob izteku se svežnji delijo na pet terminalnih vej:

- *N. musculocutaneus* izhaja iz nitja lateralnega svežnja in omogoča upogib komolca.
- *N. medianus* se odcepi od nitij lateralnega in medialnega svežnja ter omogoča upogib prstov in palca.

- *N. ulnaris* se odcepi od nitja medialnega svežnja in oživčuje intrinzične mišice dlani.
- *N. axillaris* se odcepi od nitja posteriornega svežnja in omogoča odmik rame.
- *N. radialis* se prav tako odcepi od nitja posteriornega svežnja, ki omogoča izteg komolca, zapestja in prstov.

Med kirurško eksploracijo PBP je anatomija porušena, saj pride do skrčenja prekinjenih živcev in brazgotinjenja. Dodatno lahko naletimo na različne anatomske različice znotraj pleteža, ki otežijo prepoznavo posameznih živcev.

## **MEHANIZMI IN NAČINI KLASIFIKACIJE POŠKODB BRAHIALNEGA PLETEŽA**

### **Mehanizmi poškodbe**

S poznavanjem mehanizma lahko predpostavimo, za katero vrsto PBP gre. Najpogostejše so zaprte PBP, ki so navadno povezane z natezno silo, kjer sta roka in rama z veliko silo odmaknjeni od glave in vratu. Pri tem lahko pride do izpuljenja oz. avulzije korenine spinalnega živca, zato le redko pride do spontane ozdravitve (6). Tovrstne poškodbe so v 70–80 % posledica motoristične prometne nesreče (7, 8).

Zgornje korenine BP se najpogosteje poškodujejo ob naglem odmiku glave od rame. Pridružene so lahko tudi okvare spodnjih korenin. Spodnje korenine BP se navadno poškodujejo ob nenadnemu odmiku in vleku zgornje okončine nad ravno glave. Lahko so pridružene tudi poškodbe zgornjih korenin.

Med manj pogoste mehanizme štejemo zmečkanine (angl. *crush*) in kompresijske poškodbe, do katerih lahko pride ob zategnitvi pasu v prometni nesreči. Tovrstne poškodbe pogosteje prizadenejo infraklavikularni del pleteža, ki ima sposobnost spontanega izboljšanja. Prav tako lahko do PBP pride ob sprednjem izpahu rame ali zaradi iatrogenega vzroka.

Odrpne PBP so navadno rezultat vbodnih ali strelnih ran, vsekanin ali odrptega zloma ramenskega sklepa.

### **Stopnje poškodbe živca**

Klasifikacijski sistem poškodb perifernega živčevja po Seddonu razlikuje nevrapraksijo, aksonotmezo in nevrotmezo, medtem ko po Sunderlandu delimo poškodbe na pet stopenj. V praksi se za razvrstitev pogosteje uporablja sistem po Sunderlandu (9, 10). Dellon in MacKinnon sta opisala tudi šesto stopnjo poškodbe živca, ki je kombinacija različnih stopenj okvar posameznih fasciklov znotraj živca in je v klinični uporabi precej pogosta (11). V tabeli 1 smo predstavili okvare in možnosti zdravljenja živcev glede na sistema stopnjevanja poškodb po Seddonu in Sunderlandu.

### **Mesto in raven poškodbe**

Za mesto in raven PBP se uporablja več izrazov in klasifikacijskih sistemov. Pogosto je zaradi narave pleteža in poškodbe težko natančno določiti mesto, na katerem je prišlo do poškodbe, zato je v uporabi način klasifikacije, ki poškodbe deli na supraklavikularne in infraklavikularne lezije.

V tabeli 2 lahko najdemo pogostejše nevrološke izpade, ki jih ugotovimo ob kliničnem pregledu poškodovanca in nas usmerijo v mesto poškodbe (13). Na sliki 2 so funkcije zgornje okončine na poenostavljen način predstavljene v povezavi s koreninami spinalnih živcev BP, ki so zanje zaslužne.

Okoli 10 % pacientov ima kombinacijo supraklavikularne in infraklavikularne lezije (7). Glede na položaj lezije v odnosu do dorzalne korenine ganglija razlikujemo predganglijske poškodbe, ki nastanejo proksimalno glede na dorzalni ganglij in poganglijske, ki nastanejo distalno. Do predganglijske poškodbe navadno pride ob izpuljenju, ki je precej bolj težavna za rekonstrukcijo in pri kateri ne moremo pričakovati spontanega izboljšanja stanja. V tabeli 3 so zbrani pogostejši znaki, ki nam nakazujejo, da je

**Tabela 1.** Stopnje poškodbe živca z okvaro in možnostmi zdravljenja (9, 10, 12).

Stopnja po Sunderlandu	Stopnja po Seddonu	Okvara	Zdravljenje
1	nevrapraksija	začasna, omejena okvara mielinskih ovojnica, izpad v prevodnosti živčevja brez prekinitve živca	popolno okrevanje v 4–12 tednih
2	aksonotmeza	prekinitve aksonov in mielinske ovojnice, epinevrij in globlje strukture ostanejo ohranjene, sledi Wallerjeva degeneracija	aksonalna regeneracija s hitrostjo 1–3 mm/dan, upoštevajoč predel od poškodbe do tarčne mišice
3		notranja preurejenost endonevrija, intrafascikularna fibroza	onemogočena popolna regeneracija, spontano samo delno okrevanje
4		perineuralna in fascikularna prekinitve, nevromsko spremenjen poškodovani del živca	kirurško zdravljenje
5	nevrotmeza	popolna prekinitve živca	kirurško zdravljenje

**Tabela 2.** Pogosti nevrološki izpadi glede na mesto poškodbe (13).

Raven poškodbe	Vrsta poškodbe	Izpadi funkcij
Supraklavikularno	zgornji del roke (korenine C5–6)	odmik rame, upogib komolca
	razširjen zgornji del roke (korenine C5–7)	odmik rame, upogib in izteg komolca, izteg zapestja
	celotna roka (korenine C5–Th1)	odmik rame, upogib in izteg komolca, delovanje dlani
Infraklavikularno	lateralni sveženj ( <i>n. musculocutaneus</i> )	upogib komolca
	medialni sveženj ( <i>n. medianus</i> in <i>ulnaris</i> )	upogib prstov dlani, intrinzična funkcija dlani
	posterorni sveženj ( <i>n. axillaris</i> in <i>radialis</i> )	odmik rame (s tem, da sta <i>n. supraspinatus</i> in <i>n. infraspinatus</i> nepoškodovana) ter izpad iztega komolca in zapestja

**Tabela 3.** Tipični znaki pri pregledu poškodovanca, ki nakazujejo predganglijsko poškodbo (8).

Najdba	Možen vzrok
Hornerjev sindrom	poškodba simpatičnega ganglija (segment Th1)
štrleča lopatica	poškodba <i>n. thoracicus longus</i> (C5–7)
atrofija paraskapularnih mišic	poškodba <i>n. dorsalis scapulae</i> (C4–5)
šibkost vratnih paraspinalnih mišic in izguba občutka v posteriornem delu vratu	poškodba dorzalnih vej korenin vratnih spinalnih živcev
paraliza hemidiafragme	poškodba <i>n. phrenicus</i> (C3–5)
odsotnost Hoffman-Tinelovega znaka <sup>a</sup> v področju vratu	odsotnost proksimalnega krna spinalnega živca
pseudomeningokela na mielogramu	razvoj meningealnega divertikuluma po celjenju raztrganega žepa spinalne korenine

<sup>a</sup> Hoffman-Tinelov znak – s perkusijo nad potekom živca ugotavljamo subjektivno prisotnost parestezij ali bolečine. Ob prisotnosti omenjenih občutkov je znak pozitiven.

prišlo do predganglijske poškodbe. Tovrstno razlikovanje med poškodbami nam omogoči načrtovanje zdravljenja in napove njegov izid.

## PREGLLED PACIENTA

Za določitev mesta lezije in načrtovanje zdravljenja je treba zbrati podatke o načinu in času nastanka poškodbe ter o pridruženih poškodbah. Natančen pregled poškodovanca moramo v rednih intervalih ponavljati in beležiti, da lahko ugotovimo, ali se funkcija izboljšuje. Pristop je individualen, zato se dolžina intervalov med posameznimi primeri razlikuje. Že s pregledom lahko okvirno ugotovimo, ali je prišlo do predganglijske ali poganglijske poškodbe. Treba je beležiti tudi motorično funkcijo mišic, ki jih oživčuje BP. Z opazovanjem pacienta lahko ocenimo tudi mišično atrofijo, ki lahko nakazuje mesto in vrsto PBP.

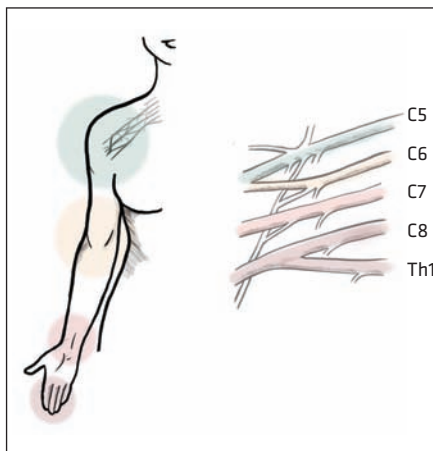
Vedno moramo oceniti obseg naslednjih gibov:

- aktivni in pasivni upogib, odmik in zunanja rotacija rame,
- upogib in izteg komolca,
- pronacija in supinacija podlakti in
- upogib ter izteg zapestja in prstov.

Oceniti je treba tudi različne vrste senzoričnih občutkov, npr. rahel dotik, v različnih samostojnih senzoričnih predelih zgornje okončine. Ugotovitve po dermatomih so kljub novejšim in natančnejšim anatomskim dognanjem lahko nespecifične, a jih je vseeno treba beležiti.

Ob pregledu moramo biti pozorni na prisotnost ali odsotnost občutljivosti ob perkusiji v supraklavikularni in infraklavikularni regiji. Odsotnost parestezij po poteku živca nakazuje na izpuljenje. Napredujoči Hoffman-Tinelov znak distalno od spinalnega živca nakazuje napredek regeneracije.

Poleg pregleda motoričnih in senzoričnih funkcij moramo določiti nevrološki status poškodovanca, saj tako ugotavljamo tudi pridružene poškodbe hrbtenjače in žil. Do



**Slika 2.** Poenostavljeno je korenina C5 odgovorna za gibanje rame, C6 za gibanje v komolcu, C7 za zapestje ter C8 in Th1 za dlan s prsti.

12 % poškodovancev s PBP ima sočasno poškodbo hrbtenjače, kot so: prekinitve celotne hrbtenjače, sindrom Brown-Sequard in sindrom sprednjega dela hrbtenjače. Tovrstne pridružene poškodbe lahko izključimo z oceno refleksov spodnjih okončin (14). Pri bolniku s hiperrefleksijo spodnjih okončin mora pregled opraviti tudi nevrolog z namenom izključitve poškodb zgornjega motoričnega nevrona.

Žilne poškodbe so pridružene v 13–28 % PBP, predvsem pri hujših poškodbah, pri katerih pride sočasno tudi do skapulotorakalne disociacije (14, 15). Palpiramo *a. brachialis*, *a. ulnaris* in *a. radialis*, lahko se uporabi doplerski UZ. Ocena žilja zgornje okončine je zelo pomembna za predoperativno načrtovanje ob prostem prenosu funkcionalne mišice.

## SLIKOVNE PREISKAVE

### Rentgensko slikanje

Pri poškodovancu posnamemo RTG prsnega koša med vdihom in izdihom za oceno delovanja *n. phrenicus* (inervacija iz C3–C5). Paraliza trebušne prepone se lahko izrazi tudi pri izpuljenju korenine C5. Pomembna najdba so tudi zlomi reber, predvsem prve-

ga in drugega, saj lahko zamaknjeno rebro poškoduje medrebrne živce (lat. *nn. intercostales*, ICN), ki bi jih sicer lahko izkoristili za rekonstrukcijo BP. Zlomi stranskega odrastka (lat. *processus transversus*) vratne hrbtenice so pogosteje povezani s predganglijskimi poškodbami.

### Računalniška tomografija

CT vratnega predela hrbtenice, kombiniran z mielografijo, predstavlja del diagnostike prikazovanja poškodb korenin živcev in omogoča natančen opis stanja živčne korenine (16). V praksi se danes CT uporablja manj pogosto, saj je metodo nadomestila MRI. Ob izpuljenju korenine živca lahko na CT-mielogramu vidimo izbočenje meningealnih ovojníc, psevdomeningokelo.

### Magnetna resonanca

Priljubljenost MRI narašča predvsem zaradi neinvazivnosti in možnosti natančnega posredovanja podatkov glede PBP ter stanja celotnega BP (17, 18). CT-mielografija in MRI sta primerljivi preiskavi za oceno BP s primerljivo občutljivostjo, ki je pri obeh metodah 92,9%. Specifičnost MRI je 81,3% in pri CT-mielografiji 75,8% (17).

### Ultrazvočna preiskava

V zadnjem obdobju se je povečalo zanimanje za oceno PBP s pomočjo UZ. Sistematični pregled literature je zaznal 87% občutljivost za zaznavanje PBP pri odraslih, pri čemer je bila natančnost boljša pri višjeležečih živčnih koreninah (C5–C7) (19). Zaradi dostopnosti preiskave je UZ zelo uporaben, vendar je za zanesljivo oceno PBP potrebna ustrezna usposobljenost radiologa, obenem pa lahko pridobitev kakovostne ocene dodatno ovira tudi brazgotinsko tkivo.

### Angiografija

Ob sumu na žilno poškodbo je smiselna angiografija z namenom prikaza prehodnosti žilja. Opravimo lahko običajno arteriografijo, CT-angiografijo ali MR-angiografijo.

## ELEKTRODIAGNOSTIČNE METODE

Elektrodiagnostične metode se uporabljajo v predvsem v predoperativnem in medoperativnem obdobju.

### Predoperativno obdobje

Predoperativno s pomočjo meritev prevodnosti živcev in igelne elektromiografije (EMG):

- potrdimo diagnozo,
- določimo, ali gre za predganglijsko ali poganglijsko poškodbo,
- ugotovljamo stopnjo aksonske poškodbe,
- izključujemo druge diferencialne diagnoze in
- lahko prepoznamo subklinične spremembe (16).

Pri zaprtih poškodbah opravimo EMG in izmerimo hitrost živčnega prenosa. Preiskava je smiselna šele 3–4 tedne po poškodbi, saj se Wallerjeva degeneracija, tj. retrogradni degenerativni proces živčevja po prekinitvi živca, prej ne razvije. Če posnamemo EMG pred tem, lahko testiranje zazna lažno prevajanje po živcu. V naslednjih tednih po poškodbi je treba večkrat ponoviti pregled pacienta in elektrodiagnostične preiskave, s čimer dodatno ugotovljamo spontano izboljšanje stanja ali neuspeh reinervacije mišice (20).

### Medoperativno obdobje

Kombinacijo elektrodiagnostičnih metod uporabljamo tudi medoperativno, da določimo, katere živčne svežnje je potrebno odstraniti ali presaditi in kateri so normalno delujoči (21).

Med te tehnike uvrščamo:

- živčne akcijske potenciale (angl. *nerve action potentials*, NAP),
- somatosenzorično izzvane potenciale (angl. *somatosensory evoked potentials*, SSEP) in
- motorično izzvane potenciale (angl. *motor evoked potentials*, MEP).

### Živčni akcijski potenciali

Z NAP ugotavljamo, ali poškodovani živec lahko prenaša signal čez mesto poškodbe, in s tem napovemo uspeh reinervacije mesece pred drugimi ustaljenimi EMG-tehnikami (22).

### Izzvani potenciali

S SSEP in MEP ugotavljamo motnje v poteku motoričnih oz. senzoričnih živcev. Odsotni so pri predganglijskih poškodbah, medtem ko intaktni potenciali nakazujejo na poganglijsko lezijo.

## KONCEPTI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA

### Indikacije za kirurške metode zdravljenja

Kirurška oskrba je metoda izbire ob odsotnosti kliničnih in elektrodiagnostičnih znakov za okrevanje ter kadar spontanega povratka funkcije ne moremo pričakovati.

Najzahtevnejši vprašanji, ki se pojavita ob PBP, sta, kdaj in koga operirati. Ob tem je za pacienta in kirurga ključno, da se zavedata, da z operacijo ni mogoče popolnoma povrniti funkcije, prisotne pred poškodbo, in odpraviti NB, ki se pogosto pojavi ob izpuljenju živca.

Cilj je torej gibanje zgornje okončine proti gravitacijski sili, kar olajša opravljanje dnevnih aktivnosti. Prednostni funkciji sta upogib komolca in odmik rame, pri katerih imamo več možnosti za uspešno rekonstrukcijo.

### Pomembnost ustrezne časovne umestitve

Ustrezna časovna umestitev kirurškega posega je najpomembnejši vidik zdravljenja PBP. Če živčnega signala ne povrnemo v primerem času, pride do okvare motorične ploščice in denervacijske atrofije, kar mišico nepovratno poškoduje ne glede na to, ali pozneje ponovno dosežemo prevodnost signalov po živcu (20). Ob tem moramo biti pozorni tudi na razdaljo od poškodbe

do tarčnega organa. Razdalja od ramena do dlani je dolga, kar zahteva daljše časovno obdobje za okrevanje. Hkrati se moramo zavedati, da lahko prezgodnji poseg onemogoči spontano regeneracijo aksonov do tarčne mišice.

### Odperte poškodbe

Predvsem od mehanizma in tipa poškodbe je odvisno, kdaj se odločimo za kirurški poseg. Takojšnja eksploracija in neposredni šiv živca sta indicirana pri ostrih odprtih poškodbah z akutnim izpadom funkcije živca, kot je vbod z nožem. Tako lažje najdemo prekinjen živec in ga zašijemo konec s koncem (angl. *end-to-end*) (13).

Ob topi odprti poškodbi živca je treba konec prekinjenega živca ustrezno označiti in z rekonstrukcijo počakati 3–4 tedne. V tem času se področje poškodbe ustrezno omeji.

Pri nizkoenergetskih strelnih ranah je stanje treba opazovati, saj navadno pride samo do nevrapraksije. Pri visokoenergetskih strelnih ranah je pridružena tudi večja poškodba okolnih mehkih tkiv, kar navadno zahteva kirurško eksploracijo (23).

### Zaprte poškodbe

Pri zaprtih poškodbah je nekoliko težje določiti primeren čas za poseg. Nanj vplivajo vrsta poškodbe, fizični status poškodovanca, rezultati elektrodiagnostičnih metod, najdbe slikovnih diagnostičnih metod in izkušnje operaterja.

Zgodnja eksploracija in rekonstrukcija 3–6 tednov po PBP je indicirana, ko utemeljeno sumimo na izpuljenje korenine, saj ni smiselno pričakovati spontane reinervacije. Podobno ravnamo tudi ob pridruženih posrednih znakih za težje poškodbe (20).

Če pri pacientu ne opazimo znakov reinervacije, se rutinska eksploracija opravi 3–6 mesecev po PBP (24).

Rezultati odložene rekonstrukcije, izvedene 6–12 mesecev po PBP, in pozne rekonstrukcije, izvedene več kot 12 mesecev od PBP, so večinoma slabši, saj je čas za rege-



neracijo živca do tarčne mišice daljši kot preživetveni čas motorične ploščice po denervaciji. V tovrstnih primerih lahko uporabimo proste prenose delujočih mišic in prenose tetiv. Nekateri kirurgi dajejo prednost zgodnji rekonstrukciji po PBP, saj si takrat lažje prikažejo strukture in s tem preprečijo, da bi brazgotinjenje dodatno otežilo zdravljenje.

### Prioritete rekonstrukcije

Ob popolnoma nedelujoči zgornji okončini ima najvišjo prioriteto upogib komolca. Sledijo stabilizacija, odmik in zunanja rotacija rame, nato senzorika dlani.

Rekonstrukcija iztega in upogiba zapestja ter prstov je zelo zahtevna predvsem zaradi razdalje od mesta poškodbe in počasne obnove živcev. Prav tako je težavna rekonstrukcija intrinzične funkcije dlani. Tradicionalne metode rekonstrukcije živcev ne omogočajo, da bi aksoni dosegli motorično ploščico pred začetkom nepovratne atrofije mišic.

Žal pogosto nimamo na voljo dovolj vitalnih in darovalskih živcev, da bi povrnil vse želene funkcije, zato sledimo prednostnemu seznamu.

### NAČINI KIRURŠKE OSKRBE

Primarna rekonstrukcija je začetna kirurška metoda, ki zajema rekonstrukcijsko kirurgijo živcev in mehkih tkiv. Primeri so neposredni šiv živca, nevroliza, živčni presadek, prenos živca, prosti prenos funkcionalne mišice in prenos tetiv.

Namen sekundarne rekonstrukcije je dodatno izboljšanje funkcije in lahko vse-

buje mehkoaktivno rekonstrukcijo, npr. prenos tetiv in mišic, prosti prenos funkcionalne mišice, kapsulotomijo ter posege na kosteh, kot sta artrodeza in osteotomija.

### Neposredni šiv živca

Ob ostri poškodbi se prekinjen živec zašije konec s koncem. Zaradi krhkosti struktur morata biti konca zašita z minimalnim natezanjem, kar je v praksi redko mogoče.

### Nevroliza

Poseg vključuje sprostitvev živca iz brazgotine, s čimer se izboljšata prekrvavitev in obnova živca. Poslužimo se je lahko, ko živec ni prekinjen in prevaja NAP.

### Živčni presadek

Z avtolognim živčnim presadkom lahko premostimo vrzeli, ki nastanejo ob poškodbi živcev. Da preživele motorične aksone v proksimalnem krnu prekinjenega živca povežemo s krnom distalnega dela živca, lahko pri poganglijskih poškodbah uporabimo živčne presadke. Najpogosteje uporabimo *n. suralis*, s katerim lahko premostimo razdaljo do 30 cm, ali druge kožne živce. Preživele korenine pri poganglijskih poškodbah brez natezanja staknemo s premostitvenimi presadki na oddaljene ciljne živce z mikrokirurško tehniko. V tabeli 4 so prikazani primeri uporabe živčnih presadkov za doseganje povrnitve funkcije.

### Prenos živca (nevrotizacija)

Princip prenosa živca je, da funkcionalno manj pomemben delujoči živec ali njegov del povežemo s funkcionalno pomembnejšim

**Tabela 4.** Klasični primeri uporabe živčnih presadkov.

Korenina segmenta hrbtnjače	Oddaljeni ciljni živec	Povrnitev funkcije
C5	<i>n. suprascapularis</i> , <i>n. axillaris</i>	odmik rame
C6	<i>n. musculocutaneus</i>	upogib komolca
C7	<i>n. radialis</i>	izteg zapestja in komolca

denerviranim distalnim živcem. S tem izgubimo določeno funkcijo, kar nam omogoči povrnitev druge. Tako lahko povrnemo motorično in senzorično funkcijo živca, a je za dober rezultat treba intraoperativno oceniti, kateri del živca ima določeno funkcijo. Poleg tipa živca je treba oceniti tudi število vlaken v živcih, ki mora biti čim bolj podobno (25). Prenos živcev se mora opraviti znotraj šestih mesecev od poškodbe, a se to okno lahko v nekaterih primerih podaljša tudi do enega leta ali dlje. Metoda je sicer manj zanesljiva kot živčni presadek.

### Prosti prenos funkcionalne mišice

Gre za mikrokirurški prosti prenos oživčene mišice (angl. *free functioning muscle transfer*, FFMT) in njenega nevrovaskularnega peclja z drugega dela telesa z namenom pridobitve nove funkcije. Za preživetje mišice na novem mestu naredimo mikrokirurško anastomozo na darovalsko žilje. S povezavo darovalskega motoričnega živca na živčni pecelj mišice omogočimo regeneracijo in oživčenje.

### DEJAVNIKI ODLOČANJA GLEDE ZDRAVLJENJA

Kadar ugotovimo, da je prišlo do predgangeljske poškodbe, živcev poškodovanih korenin ne moremo uporabiti za rekonstrukcijo. V teh primerih imamo za rekonstrukcijo na voljo prenos živcev, mišic in tetiv ter artrodezo. Pri poganglijskih poškodbah je povezava z osrednjim živčnim sistemom ohranjena, zato se te živce lahko uporabi kot vir za rekonstrukcijo distalnih krmov.

Pri izpuljenju celotnega pleteža mora vir živcev za rekonstrukcijo okončine izhajati zunaj BP in navadno vključuje spinalni akcesorni živec (angl. *spinal accessory nerve*, SAN), ICN in kontralateralni C7 živec (26).

Ne glede na obliko in razsežnost poškodbe je treba med kirurško eksploracijo BP oceniti morebitne živčne vire. Intraoperativno si zato pomagamo z elektrofiziološkimi diagnostičnimi metodami.

### REKONSTRUKCIJA UPOGIBA KOMOLCA

Najvišjo prioriteto ob rekonstrukciji ima obnovitev upogiba komolca, kar lahko dosežemo z reinervacijo *m. bicepsa* in *m. brachialis* (13).

Na motorično vejo za *m. biceps* ali *n. musculocutaneus* lahko prenesemo ICN ali SAN, kar si olajšamo s premostitvenim živčnim presadkom. *N. musculocutaneus* vsebuje motorična vlakna za *m. biceps brachii*, *m. brachialis* in *m. coracobrachialis*, prav tako pa tudi senzorična vlakna za *n. cutaneus antebrachii lateralis* (27). Slika 3 prikazuje primera rekonstrukcije upogiba komolca.

Ob izpuljenju korenine imamo na voljo tehniko po Oberlinu, s katero opravimo prenos svežnjev *n. ulnarisa*, ki so sicer namenjeni za *m. flexor carpi ulnaris*, na *m. biceps* ali *m. brachialis*. Tako ne izgubimo motoričnih ali senzoričnih kvalitiet žrtvovanega svežnja živca (28). Slika 4 prikazuje tovrstni način rekonstrukcije, ki sicer ustvari boljši funkcionalni rezultat upogiba komolca, kot če uporabimo zunajpletežne donorske živce. Uporabni so tudi svežnji *n. medianusa* (29, 30).

Kadar imamo na voljo vitalni krn C6 korenine, jo lahko s presadkom povežemo s sprednjim razvejkom zgornjega debla za reinervacijo *n. musculocutaneusa*. Če je od poškodbe minilo več kot 9–12 mesecev, se je priporočljivo poslužiti kombinacije FFMT in prenosa zunajpletežnega živca.

Na voljo je več možnosti:

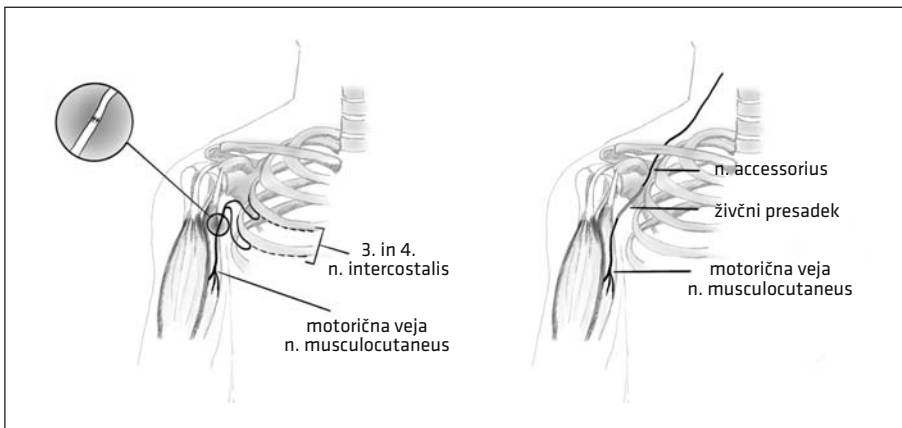
- *m. latissimus dorsi* z *n. thoracodorsalis*,
- *m. rectus femoris* z *n. femoralis* in
- *m. gracilis* s sprednjim razvejkom *n. obturatorja*.

*M. gracilis* se uporabi najpogosteje, saj ima proksimalno vezan pecelj za zgodnejšo reinervacijo ter dolgo tetivo za potencialno povrnitev funkcij zapestja in prstov (20). Po FFMT za rekonstrukcijo upogiba komolca 79 % poškodovancev doseže zadovoljivo moč (31).

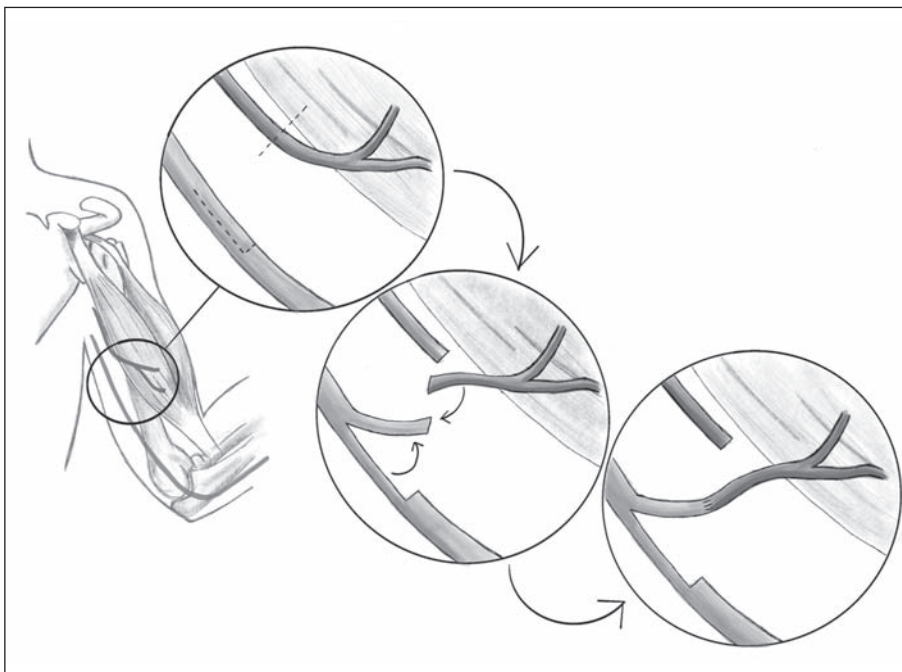
Pri samo delnih PBP se upogib koplca lahko obnovi s prenosom inerviranih lokalnih mišic; ob tem je treba biti pazljiv, da z žrtvovanjem teh mišic ne oslabimo delovanja rame in drugih struktur.

Prenešemo lahko naslednje mišice:

- *m. pectoralis major*,
- *m. pectoralis minor*,
- *m. triceps brachii* in
- *m. latissimus dorsi*.



**Slika 3.** Levi del slike prikazuje povrnitev upogiba koplca s povezavo med ICN in motorično vejo *n. musculocutaneusa*. Na desni je prikaz povrnitve upogiba koplca s pomočjo živčnega presadka med SAN in motorično vejo *n. musculocutaneusa*.



**Slika 4.** Tehnika po Oberlinu za povrnitev upogiba koplca (28).

## REKONSTRUKCIJA STABILNOSTI RAME

Kadar ob eksploraciji odkrijemo vitalno korenino C5, jo lahko povežemo z *n. suprascapularis* ter z zadajšnjim razvejkom zgornjega debla za *n. axillaris*. Ob tem lahko uporabimo premostitveni živčni presadek.

Funkcijo lahko rami povrnemo tudi s prenosom SAN do *n. suprascapularis*. Zaradi bližine lahko povezavo napravimo brez premostitvenega presadka, kar glede na raziskave izboljša rezultat rekonstrukcije (27). Dodatno lahko izboljšamo funkcijo še s prenosom veje *n. radialisa* za *m. triceps brachii* na *n. axillaris* (5).

Možni uporabni darovalski živci so tudi:

- *n. thoracodorsalis*,
- ICN,
- *n. pectoralis medialis* in
- *n. phrenicus*, čeprav se slednjega nekateri kirurgi izogibajo zaradi sicer redkega poslabšanja pljučnega delovanja po posegu (32).

Za doseganje stabilnosti rame lahko izvedemo tudi glenohumeralno artrodezo, ki sicer zmanjša gibljivost ramenskega sklepa, a omogoča zadostno stabilnost za uporabo dlani in rekonstrukcijo funkcij komolca (33).

## REKONSTRUKCIJA FUNKCIJE DLANI

Žal so rezultati poskusov povrnitve funkcije dlani pri PBP slabši kot rekonstrukcija rame ali komolca (31). Za delovanje je treba ponovno vzpostaviti antagonistični funkciji prijema in izpusta. S pomočjo prenosov živcev ni mogoče povrniti delovanja intrinzičnih mišic.

Doi in sodelavci opisujejo dvojni FFMT *m. gracilis*, pri čemer se pri prvem prenosu mišico reinervira s SAN in naredi žilno anastomozo na torakoakromialno deblo. Tako povrnemo upogib komolca ter izteg prstov in zapestja. Mišica je proksimalno vezana na ključnico in nato speljana distalno ob *m. brachioradialis* do radialnega dela zapestja in iztezalk prstov.

Pri drugem prenosu se *m. gracilis* reinervira z motoričnimi ICN in anastomozira na *a. thoracodorsalis* za povrnitev upogiba prstov. Senzorične ICN se prenese do *n. medianusa* za povrnitev senzorične dlani. Tokrat mišico proksimalno priprnemo na drugo rebro, nato poteka podkožno po medialni strani zgornje okončine, kjer se jo pritrdi na upogibalke prstov (34). Ob enojnem prenosu je treba zapestje stabilizirati z artrodezo (slika 5).

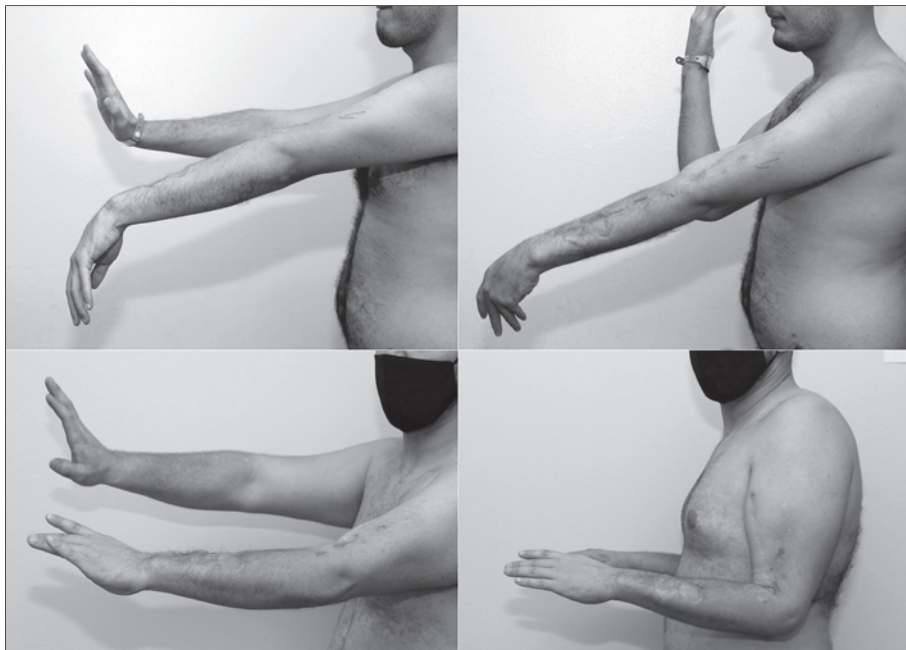
## SEKUNDARNA REKONSTRUKCIJA

Poslužujemo se je, ko s primarnim kirurškim zdravljenjem ne dosežemo želenega rezultata in ko ne moremo pričakovati nadaljnjega izboljšanja. Na voljo imamo prenos tetive, ki jo lahko uporabimo le ob delujoči mišici. FFMT se lahko napravi za povrnitev moči šibko reinerviranega *m. bicepsa* ali *m. tricepsa*, ko imamo darovalca viabilnega živčevja ali zadostno darovalsko žilje. Artrodeza se uporabi za ramo, zapestje ali za dlan. Ob vztrajajoči boleči sublukciji rame se kot paliativna operacija lahko napravi fuzija rame. Tudi druge kostne operacije, kot so: humeralna derotacijska osteotomija, artrodeza palca, fuzija zapestja in artrodeza sklepa prsta, lahko izboljšajo stanje.

Bolniki, ki imajo težave z NB, pogosto zahtevajo amputacijo okončine, saj upajo, da se bo stanje s tem izboljšalo. Kirurg mora v tem primeru pojasniti, da je NB posledica poškodbe hrbtenjače, ki je povezana z izpuljenjem živca in da amputacija ne bo omilila bolečine. V akutnem stanju se izogibamo amputacijam in bolj priporočamo rekonstrukcijo živcev. Šele po primerni obravnavi fizioterapevtov in izčrpanih tudi drugih možnosti dodatnega zdravljenja se je občasno treba poslužiti amputacije (35).

## NEVROPATSKA BOLEČINA

NB pri PBP lahko pričakujemo pri več kot polovici poškodovancev (36, 37). Podobno kot se to zgodi pri poškodbah hrbtenjače,



**Slika 5.** Na zgornjih fotografijah je pacient s PBP leve strani pred operativnim zdravljenjem. Spodnji fotografiji prikazujeta stanje po transpoziciji tetiv za izteg dlani in prstov ter prenosu po Oberlinu, s čimer sta bili povrnjeni funkcija dlani in upogib komolca.

lahko NB razvijejo tudi pacienti z izpuljenjem korenine živca. Bolečina se z rekonstrukcijo živca lahko izboljša le pri poganjlijskih poškodbah, saj v tem primeru izvira iz proksimalnega krna. Tako preprečimo nastanek nevroma (38).

Zdravljenje NB je zahtevno in vključuje farmakološko ter kirurško zdravljenje. Uporabljamo predvsem antikonvulzive (gabapentin, pregabalin), antidepresive (amitriptilin, duloksetin) in mišične relaksante (baklofen) (39). Ko zdravlila ne zadoščajo, v poštev prideta ablacija s pristopom skozi dorzalno korenino ter globoka stimulacija možganov in hrbtenjače.

### POOPERATIVNA TERAPIJA

Po rekonstrukciji živca običajno operirani predel imobiliziramo za tri tedne. Manjši premiki so dovoljeni po treh tednih, saj so popravila živcev izvedena brez natezanja. Razumeti je treba, da je proces zdra-

vljenja živcev počasen in težaven. Klinično lahko rezultate opazimo šele čez eno ali dve leti. Krajša kot je pot od anastomoze do ciljne mišice, hitreje bo prišlo do reinervacije.

Med čakanjem na reinervacijo morajo bolniki izvajati fizioterapijo sklepov, da se preprečijo kontrakture. Ponovna kontrola se priporoča vsakih 6–8 mesecev za naslednjih 2–5 let, da se ocenjuje rezultate posegov in funkcionalnost pacienta ter določi potencialne sekundarne rekonstrukcije.

### REHABILITACIJA

Zaradi kompleksnosti poškodovancev je potrebna interdisciplinarna oskrba, ki zajema tudi fizioterapevte in delovne terapevte. Že v obdobju pred operacijo je treba izvajati fizioterapevtske vaje za preprečevanje kontraktur in okrepitev delujočih mišic, po posegu pa se rehabilitacija nadaljuje še 3–4 leta. Pred začetkom obravnave

je treba postaviti primerne cilje znotraj omejitev reinervacije. Vsak program mora biti individualiziran in sprotno prilagojen napredku pacienta (40).

V sklop rehabilitacije spada pester nabor metod in tehnik:

- Elektroterapija, ki s stimulacijo denervirane mišice upočasni propadanje in se uporablja samo do prvih znakov reinervacije.
- Transkutana električna živčna stimulacija (angl. *transcutaneous electrical nerve stimulation*, TENS), ki s pomočjo nizkofrekvenčne električne stimulacije višjih jakosti doseže porast endorfinov, s čimer zmanjšamo lokalno bolečino.
- Magnetoterapija, ki izboljša cirkulacijo, dvigne nasičenost tkiv s kisikom in pospešeno odvaja stranske produkte metabolizma.
- Hidroterapija, ki izkorišča vzgon in uporabo vode na gibanje telesa, z njo pa izboljšamo moč, jakost, vzdržljivost, ravnotežje in koordinacijo telesa.
- Ročna limfna drenaža je metoda čiščenja limfnih poti, ki ima simpatikolitične, analgetične, imunske in drenažne učinke.
- Frikcijska masaža je globoka prečna masaža, ki jo izvajamo neposredno na poškodovanem mestu. Učinek je lokalni, zato moramo zadeti točno pravo mesto bolečine.

- Terapija s kineziološkimi trakovi brez učinkovin uspešno lajša bolečine in skrajša čas rehabilitacije. Metoda izboljša mišično funkcijo, stabilizira sklepe, podpira naravno funkcijo, zmanjša bolečino in poveča obseg zmogljivosti.
- Biološka povratna zanka (angl. *biofeedback*) je metoda za ponovno učenje in krepitev mišic, ki kažejo šibko aktivnost.
- Metode kinezioterapije pomenijo zdravljenje z gibanjem. Z njimi vzdržujemo osnovno funkcijo sklepa, raztegljivost obklesnih mehkih tkiv in elastičnost mišic, izboljša se pretok krvi in zmanjša bolečina.

## ZAKLJUČEK

Zaradi naprednega poznavanja patofiziologije živčevja in metod mikrokirurške rekonstrukcije živcev je zdravljenje poškodb brahialnega pleteža v zadnjih letih močno napredovalo. Ključno sporočilo za širšo strokovno občinstvo je, da je bolnika treba napotiti na pregled k specialistu plastične kirurgije čim prej, saj lahko samo tako načrtujemo poseg v obdobju, ko imamo na voljo več metod zdravljenja, ki omogočajo spodbudnejše rezultate.

## ZAHVALA

Za ilustracije v članku se avtorji iskreno zahvaljujemo Viktoriji Kostadinovi, dr. med.

## LITERATURA

1. Bekelis K, Missios S, Spinner RJ. Falls and peripheral nerve injuries: An age-dependent relationship. *J Neurosurg*. 2015; 123 (5): 1223–9.
2. Faglioni W, Jr., Siqueira MG, Martins RS, et al. The epidemiology of adult traumatic brachial plexus lesions in a large metropolis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014; 156 (5): 1025–8.
3. Wang JP, Rancy SK, Lee SK, et al. Shoulder and elbow recovery at 2 and 11 years following brachial plexus reconstruction. *J Hand Surg Am*. 2016; 41 (2): 173–9.
4. Leechavengvongs S, Malungpaishorpe K, Uerpairojkit C, et al. Nerve transfers to restore shoulder function. *Hand Clin*. 2016; 32 (2): 153–64.
5. Leechavengvongs S, Wittoonchart K, Uerpairojkit C, et al. Nerve transfer to deltoid muscle using the nerve to the long head of the triceps, part ii: A report of 7 cases. *J Hand Surg Am*. 2003; 28 (4): 633–8.
6. Noland SS, Bishop AT, Spinner RJ, et al. Adult traumatic brachial plexus injuries. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019; 27 (19): 705–16.
7. Narakas AO. The treatment of brachial plexus injuries. *Int Orthop*. 1985; 9 (1): 29–36.
8. Songcharoen P SA. Brachial plexus injury: Acute diagnosis and treatment. In: Berger RA WA, ed. *Hand surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 1005–25.
9. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*. 1951; 74 (4): 491–516.
10. Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain*. 1943; 66 (4): 237–88.
11. Evans GR. Peripheral nerve injury: A review and approach to tissue engineered constructs. *Anat Rec*. 2001; 263 (4): 396–404.
12. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle Nerve*. 2000; 23 (6): 863–73.
13. Spinner RJ SA, Herbert-Blouin M, et al. Traumatic brachial plexus injury. In: Wolfe SW HR, Pederson WC, ed. *Green's operative hand surgery*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 1235–92.
14. Rhee PC, Pirola E, Hébert-Blouin MN, et al. Concomitant traumatic spinal cord and brachial plexus injuries in adult patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93 (24): 2271–7.
15. Terzis JK, Vekris MD, Soucacos PN. Outcomes of brachial plexus reconstruction in 204 patients with devastating paralysis. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 104 (5): 1221–40.
16. O'Shea K, Feinberg JH, Wolfe SW. Imaging and electrodiagnostic work-up of acute adult brachial plexus injuries. *J Hand Surg Eur Vol*. 2011; 36 (9): 747–59.
17. Doi K, Otsuka K, Okamoto Y, et al. Cervical nerve root avulsion in brachial plexus injuries: Magnetic resonance imaging classification and comparison with myelography and computerized tomography myelography. *J Neurosurg*. 2002; 96 (3 Suppl): 277–84.
18. Fuzari HKB, Dornelas de Andrade A, Vilar CF, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in post-traumatic brachial plexus injuries: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018; 164: 5–10.
19. Chin B, Ramji M, Farrokhkar F, et al. Efficient imaging: Examining the value of ultrasound in the diagnosis of traumatic adult brachial plexus injuries, a systematic review. *Neurosurgery*. 2018; 83 (3): 323–32.
20. Shin AY, Spinner RJ, Steinmann SP, et al. Adult traumatic brachial plexus injuries. *J Am Acad Orthop Surg*. 2005; 13 (6): 382–96.
21. Robert EG, Happel LT, Kline DG. Intraoperative nerve action potential recordings: Technical considerations, problems, and pitfalls. *Neurosurgery*. 2009; 65 (4 Suppl): A97–104.
22. Kline DG, Happel LT. Penfield lecture. A quarter century's experience with intraoperative nerve action potential recording. *Can J Neurol Sci*. 1993; 20 (1): 3–10.
23. Kim DH, Cho YJ, Tiel RL, et al. Outcomes of surgery in 1019 brachial plexus lesions treated at Louisiana state university health sciences center. *J Neurosurg*. 2003; 98 (5): 1005–16.
24. Kline DG. Timing for brachial plexus injury: A personal experience. *Neurosurg Clin N Am*. 2009; 20 (1): 24–6.
25. Songcharoen P. Management of brachial plexus injury in adults. *Scand J Surg*. 2008; 97 (4): 317–23.
26. Wang SF, Li PC, Xue YH, et al. Contralateral c7 nerve transfer with direct coaptation to restore lower trunk function after traumatic brachial plexus avulsion. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95 (9): 821–7.
27. Merrell GA, Barrie KA, Katz DL, et al. Results of nerve transfer techniques for restoration of shoulder and elbow function in the context of a meta-analysis of the English literature. *J Hand Surg Am*. 2001; 26 (2): 303–14.
28. Oberlin C, Béal D, Leechavengvongs S, et al. Nerve transfer to biceps muscle using a part of ulnar nerve for c5-c6 avulsion of the brachial plexus: Anatomical study and report of four cases. *J Hand Surg Am*. 1994; 19 (2): 232–7.

29. Coulet B, Boretto JG, Lazerges C, et al. A comparison of intercostal and partial ulnar nerve transfers in restoring elbow flexion following upper brachial plexus injury (c5-c6+/-c7). *J Hand Surg Am.* 2010; 35 (8): 1297–303.
30. Teboul F, Kakkar R, Ameer N, et al. Transfer of fascicles from the ulnar nerve to the nerve to the biceps in the treatment of upper brachial plexus palsy. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86 (7): 1485–90.
31. Bishop AT. Functioning free-muscle transfer for brachial plexus injury. *Hand Clin.* 2005; 21 (1): 91–102.
32. Chuang ML, Chuang DC, Lin IF, et al. Ventilation and exercise performance after phrenic nerve and multiple intercostal nerve transfers for avulsed brachial plexus injury. *Chest.* 2005; 128 (5): 3434–9.
33. Atlan F, Durand S, Fox M, et al. Functional outcome of glenohumeral fusion in brachial plexus palsy: A report of 54 cases. *J Hand Surg Am.* 2012; 37 (4): 683–8.
34. Doi K, Muramatsu K, Hattori Y, et al. Restoration of prehension with the double free muscle technique following complete avulsion of the brachial plexus. Indications and long-term results. *J Bone Joint Surg Am.* 2000; 82 (5): 652–66.
35. Maldonado AA, Kircher MF, Spinner RJ, et al. The role of elective amputation in patients with traumatic brachial plexus injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016; 69 (3): 311–7.
36. Ciaramitaro P, Padua L, Devigili G, et al. Prevalence of neuropathic pain in patients with traumatic brachial plexus injury: A multicenter prospective hospital-based study. *Pain Med.* 2017; 18 (12): 2428–32.
37. Zhou Y, Liu P, Rui J, et al. The associated factors and clinical features of neuropathic pain after brachial plexus injuries: A cross-sectional study. *Clin J Pain.* 2017; 33 (11): 1030–6.
38. Teixeira MJ, da Paz MG, Bina MT, et al. Neuropathic pain after brachial plexus avulsion - central and peripheral mechanisms. *BMC Neurol.* 2015; 15: 73.
39. Davis G, Curtin CM. Management of pain in complex nerve injuries. *Hand Clin.* 2016; 32 (2): 257–62.
40. Jazbec L, Vinsek T. Fizioterapija po poškodbi brahialnega pleteža. *Novosti na področju kirurgije in rehabilitacije roke. X. Ljubljana: Zbornik interdisciplinarno strokovno srečanje; 2013.*

Prispelo 19. 1. 2021



Luka Pušnik<sup>1</sup>, Domen Plut<sup>2</sup>

# Intrapankreatična dodatna vranica – prikaz primera

## *Intrapancreatic Accessory Spleen – A Case Report*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vranica, intrapancreatična dodatna vranica, ultrazvočna preiskava, doplerska ultrazvočna preiskava, računalniška tomografija, magnetna resonanca

Med embrionalnim razvojem vranice lahko pride do številnih nepravilnosti, med drugim do vzporednega razvoja dodatne vranice, ki jo ima približno vsak sedmi človek. Njena prisotnost običajno ne povzroča težav, zato jo najpogosteje odkrijemo naključno pri radioloških preiskavah trebuha, opravljenih zaradi drugih razlogov. S pomočjo preiskav, kot sta CT in MRI, pri katerih se uporablja intravensko kontrastno sredstvo, je postavitve diagnoze običajno preprosta in zanesljiva. Z UZ pa je predvsem pri redkejših oblikah, npr. kadar se dodatna vranica nahaja znotraj drugega organa, težko z gotovostjo opredeliti, ali gre pri najdbi za nenevarno dodatno vranico ali drugo patološko tvorbo, ki zahteva zdravljenje. V takšnih primerih je potrebna dodatna radiološka diagnostika. V prispevku predstavljamo primer dekleta z intrapancreatično dodatno vranico. Pri dekletu je bila dodatna vranica odkrita pri kontrolnem UZ trebuha, ki je bil opravljen zaradi predhodno prisotnih ledvičnih kamnov. Pri dotedanjih UZ-pregledih trebuha dodatna vranica ni bila opisana, zato je glede diagnoze obstajal dvom. Za postavitve končne diagnoze intrapancreatične dodatne vranice smo uporabili MRI.

### ABSTRACT

KEY WORDS: spleen, intrapancreatic accessory spleen, ultrasonography, Doppler ultrasonography, computed tomography, nuclear magnetic resonance

Several abnormalities can occur during the embryonic development of the spleen, including the parallel development of an accessory spleen, which is present in every seventh person. As it is asymptomatic, it is often discovered randomly during radiological examinations that have been indicated for other reasons. Accurate diagnosis is usually easy and reliable with radiological methods that use intravenous contrast agents such as computed tomography and magnetic resonance imaging. However, when using ultrasonography and when the additional spleen is inside another organ, it is difficult to determine with certainty whether the finding is only a benign additional spleen or another pathological formation that needs treatment. In such cases, additional radiological diagnostics

<sup>1</sup> Luka Pušnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; luka.pusnik7@gmail.com

<sup>2</sup> Asist. 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

are required. In this article, we present the case of a girl with an intrapancreatic additional spleen, which was detected during a control ultrasound examination of the abdomen indicated due to previously present kidney stones. Magnetic resonance imaging was utilized to make the final diagnosis of intrapancreatic additional spleen.

## UVOD

Zaradi napredka slikovnih radioloških metod in povečanja njihove dostopnosti v zadnjih desetletjih narašča pojavnost naključnih radioloških najdb, ki jih je treba natančneje opredeliti (1). Dodatna vranica je pogosta razvojna različica, prisotna pri približno vsakem sedmem človeku, in je zato tudi pri radioloških preiskavah trebuha neredka najdba (2). Njena prisotnost običajno ne povzroča težav (3). S pomočjo presečnih preiskav, kot sta CT in MRI, je postavitvev točne diagnoze zaradi uporabe kontrastnega sredstva po navadi preprosta in zanesljiva. Z UZ pa je opredelitev natančne diagnoze težavnejša, predvsem pri redkejših oblikah, npr. kadar se dodatna vranica nahaja znotraj drugega organa. Če obstaja dvom glede točne diagnoze, jo želimo opredeliti čim bolj neinvazivno. Za to so najuporabnejše dodatne radiološke slikovne metode (4, 5).

V prispevku predstavljamo normalen razvoj in zgradbo vranice, radiološke metode, ki omogočajo postavitvev točne diagnoze dodatne vranice, in klinični primer naključne najdbe intrapankreatične dodatne vranice (angl. *intrapancratic accessory spleen*, IPAS) pri dekletu, ki smo jo obravnavali v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani.

## ANATOMIJA IN EMBRIOLOGIJA VRANICE

Vranica je intraperitonealni organ, ki ga obdaja vezivna ovojnica in se nahaja v levi polovici trebuha, tik pod vlakni trebušne prepone (6, 7). Leži na višini devetega, desetega in enajstega rebra, dotika pa se zgornjega pola leve ledvice, repa trebušne slinavke in levega zavoja debelega črevesa. Z želod-

cem in levo ledvico jo povezuje tudi velika peča (lat. *omentum majus*), ki je podvojitev potrebušnice (6, 8). Najširši vzdolžni del vranice pri zdravih odraslih meri 10–12 cm, široka je približno 7 cm, debela pa 3 cm. Njena teža je pri odraslem človeku 150–250 g in se s starostjo zmanjšuje, zato lahko pri osebi, stari 80 let, tehta le še tretjino svoje največje teže (9). Vranica je močno prekravljen organ, ki prek vranice arterije prejme okoli 5 % minutnega srčnega volumna. Vranice arterija izvira iz drobovne arterije (lat. *truncus coeliacus*) in oddaja tudi veje za trebušno slinavko. Preden preide v tkivo vranice, se običajno razdeli v štiri veje (2, 10). Vranica je histološko sestavljena iz dveh delov – rdeče pulpe, ki jo gradijo številni bogati venski sinusi, in bele pulpe, ki ima pomembno vlogo v imunskem odzivu organizma (7, 8, 11).

Razvoj vranice se začne v petem tednu starosti zarodka, ko se iz splanhničnega mezoderma oblikuje več izboklin mezenhimskega tkiva. Te izbokline sestavljajo celomske epiteljske celice, ki znotraj splahnice mezoderma lobulirajo (6). Sčasoma se lobuli v dorzalnem mezogastriju združijo, iz njih se razvije vranica, iz dorzalnega mezogastrija pa velik del peče. Če se lobuli ne združijo pravilno, to vodi v vzporedni razvoj osrednje in dodatne vranice (9). Med razvojem zarodka ostane vranica lobulirana, pred rojstvom pa režnji običajno izginejo in vranica dobi gladke robove. Zasuk želodca in dorzalnega mezogastrija v šestem in sedmem tednu razvoja zarodka povzročita premik vranice iz sredinske ravnine proti njenemu končnemu položaju v levem zgornjem delu trebušne votline (10). Med plodovim razvojem opravlja vranica nalogo

krvotvornega organa. Tvorba krvnih celic v vranici poteka do osmega meseca znotrajmaterničnega razvoja, nato se počasi upočasnijo in zaustavi (6). Po rojstvu ohranijo pomembno vlogo makrofagi rdeče pulpe, ki iz krvi odstranjujejo delce in pomagajo pri razgradnji starih ali poškodovanih rdečih krvnih celic. Pomembne so tudi celice limfocitne vrste v predelu bele pulpe, ki sodelujejo pri imunskem odgovoru organizma (12).

### **DODATNA VRANICA**

Dodatna vranica je razvojna nepravilnost vranice. Kaže se kot prisotnost enega ali več vozličev tkiva, ki so ločeni od vranice in so posledica nepravilne združitve med njenim razvojem (4, 13). Vikse in sodelavci so v obsežni metaanalizi ugotovili prisotnost dodatne vranice pri 14,5 % populacije; približno enako pogosto je najdena pri moških in ženskah. Njena najpogostejša lokacija je v bližini vraničnega hilusa (67,3 %). Med druge, manj pogoste lokacije dodatne vranice sodijo rep trebušne slinavke, peči, vranična arterija, želodčno-vranični ligament ali prostor med potrebušnico in zadnjo trebušno steno (14). Srednji premer dodatne vranice je 15 mm. Najpogosteje je okrogle, redkeje ovalne ali trikotne oblike (15, 16). Prisotnost dodatne vranice je običajno klinično nepomembna, razen kadar njen videz posnema patološko povečano bezgavko ali tumor v drugem trebušnem organu, npr. v trebušni slinavki, nadledvični žlezi ali ledvici. Občasno lahko postane tudi simptomatična zaradi zasuka, spontanega razpoka, krvavitve ali zaradi tvorbe ciste, ki lahko pritiska na druge organe ali strukture (15, 17). Simptomatična lahko postane tudi po odstranitvi vranice, saj se prilagoditveno poveča (18).

### **INTRAPANKREATIČNA DODATNA VRANICA**

IPAS je druga najpogostejša oblika dodatne vranice, ki je skoraj vedno brezsimpto-

matska in najdena naključno (7). Zaradi neobičajne lege jo lahko zamenjamo za maligno novotvorbo v trebušni slinavki. Posnema lahko neuroendokrini tumor trebušne slinavke, hipervaskularno metastazo ali drugo novotvorbo, kar lahko vodi v nepotrebne kirurške posege in za bolnika predstavlja dodatno tveganje (7, 16). Histološka zgradba IPAS je podobna kot pri osrednjem delu vranice – sestavljena je iz rdeče in bele pulpe, obdaja pa jo vezivna ovojnica. Arterijsko jo pogosto oskrbuje vranična arterija, kar izkoriščamo pri diagnostiki (17).

### **DIAGNOSTIKA INTRAPANKREATIČNE DODATNE VRANICE Ultrazvočna preiskava**

UZ je razširjena in zanesljiva radiološka preiskovalna metoda za oceno trebušnih organov (17). Zaradi varnosti njene uporabe je najpogostejša izbira za ocenjevanje trebušnih organov pri otrocih, zato IPAS pogosto sprva odkrijemo ravno s to preiskavo (19). Slabost UZ je, da z njim povsem zanesljiva dokončna postavitev diagnoze IPAS ni mogoča (20). Poleg tega je preiskava precej odvisna od izkušenosti operaterja. Možnost prikaza trebušne slinavke in z njo morebitne IPAS je zato težavnejša, predvsem pri debelejših bolnikih in bolnikih, ki pri UZ-pregledu slabše sodelujejo (21). Pri UZ se intrapankreatična vranica prikaže kot dobro zamejena okrogla homogena tvorba višje ali nižje ehogenosti v primerjavi z okolnim tkivom trebušne slinavke (22). V pomoč pri postavitvi diagnoze je lahko doplerski UZ, saj včasih omogoča prikaz dovodne arterije, ki vodi iz vranične arterije do dodatne vranice. Občutljivost te metode, ki zaznava žilje dodatne vranice, je skoraj 90 % (21, 23). V zadnjih letih je vse bolj razširjena uporaba intravenskega UZ-kontrastnega sredstva, ki omogoča dokončno postavitev točne diagnoze dodatne vranice (22, 24).

## Računalniška tomografija

CT je ena izmed najpogosteje uporabljenih slikovnih metod za oceno trebušnih organov (15). Pri CT se dodatna intrapankreatična vranica prikaže kot okrogla in dobro omejena tvorba, ki se nahaja neposredno v tkivu trebušne slinavke. Tvorba ima značilno homogeno gostoto, ki je nižja (torej nižjih vrednosti Hounsfieldovih enot) od gostote okoliškega tkiva trebušne slinavke. Redko je njena gostota enaka ali višja od gostote tkiva trebušne slinavke (2). Mortelé in sodelavci opisujejo, da ima pri CT tretjina dodatnih vranic nižjo gostoto v primerjavi z normalno vranico. Predvidevajo, da je vzrok za nižjo gostoto dodatne vranice pri slikanju njena majhna velikost in posledično sorazmerno debelejša vezivna ovojnica, ki jo obdaja. V njihovi raziskavi so namreč vse dodatne vranice v premeru merile manj kot 1 cm (15). Pri CT se po intravenski aplikaciji kontrastnega sredstva dodatna vranica obarva podobno kot tkivo normalne vranice. Ker je vranica grajena iz rdeče in bele pulpe, ki imata različno prekrvavitve, v arterijski fazi opazimo heterogeno obarvanje, v venski fazi pa je obarvanje homogeno (2, 3, 25).

## Magnetna resonanca

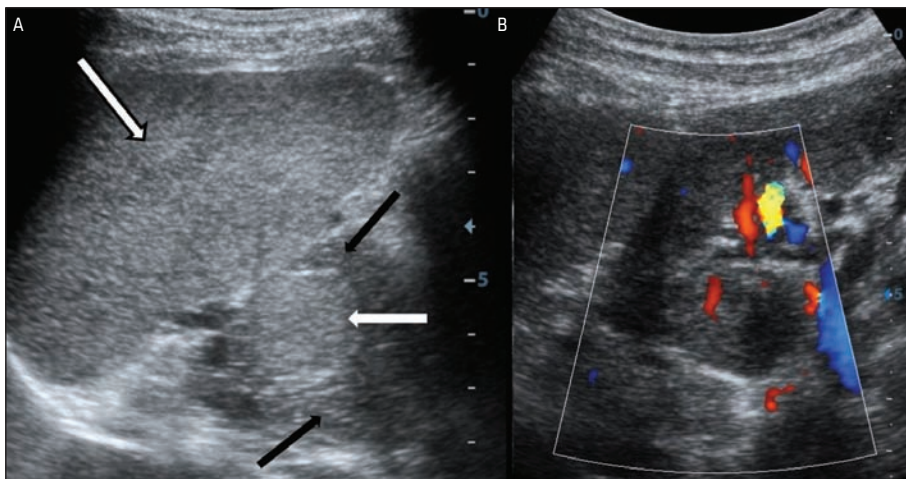
IPAS je pri MRI podobnega videza kot normalna vranica. Na T1-poudarjenih sekvencah je hipointenzivnega signala in na T2-poudarjenih sekvencah hiperintenzivnega signala v primerjavi z okoliškim tkivom trebušne slinavke, v katerem se nahaja (2, 18). Po aplikaciji intravenskega kontrastnega sredstva je okrepitev signala dodatne vranice podobno kot pri CT – v arterijski fazi je heterogeno, v venski fazi pa homogeno (2, 25).

V diagnostiki se vse pogosteje uporablja tudi difuzijsko obteženo slikanje (angl. *diffusion-weighted imaging*, DWI), ki temelji na naključnem gibanju molekul in z uporabo bipolarnih gradientnih sunkov omogoča zaznavo premikov (26). Številni avtorji

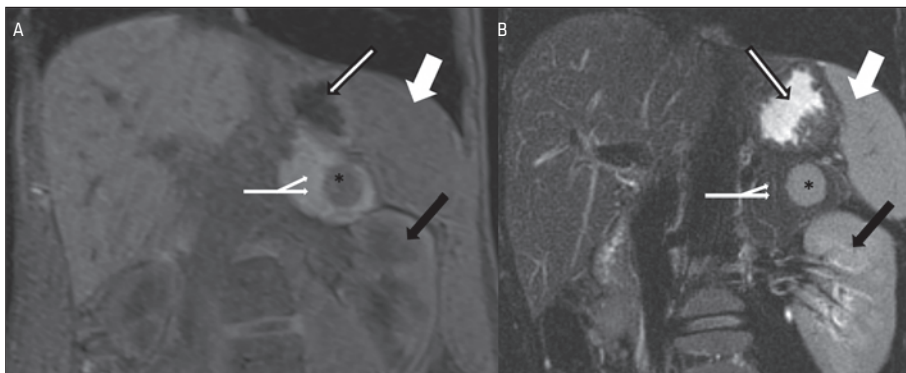
navajajo, da ima DWI pomembno mesto v diagnostiki IPAS (2, 13, 16). V pomoč pri ločevanju različnih tkiv nam je izračun navidezne difuzijskega koeficienta (angl. *apparent diffusion coefficient map*, ADC). Dobimo ga z uporabo dveh različno poudarjenih slik oz. različnih b-vrednosti (angl. *b-value*), ki označujeta vpliv bipolarnega gradienta na zmanjšanje signala (26). Dodatno vranico lahko prikažemo z različnimi poudarki slikanja, saj je njen ADC podoben kot ADC običajne vranice in se pomembno razlikuje od vrednosti ADC trebušne slinavke (2). Z uporabo visokih b-vrednosti, ki omogočijo boljši kontrast mehkih tkiv, lahko dodatno vranico pogosto zanesljivo ločimo od tkiva trebušne slinavke ali nevroendokrinega tumorja (2, 16).

## PRIKAZ PRIMERA

Maja 2018 je bilo 17-letno dekle napoteno na kontrolni UZ-pregled trebušnih organov zaradi predhodno prisotnih kamnov v sečnem mehurju in obeh ledvicah. Kamne v sečnem mehurju so drobili in cistoskopsko odstranili leta 2017. Pri zadnjem predhodnem kontrolnem UZ-pregledu niso bili več prisotni, prav tako pa ni bilo posebnosti pri UZ trebušnih organov. Pri tokratnem UZ-pregledu smo v repu trebušne slinavke prikazali dobro zamejeno okroglo tvorbo, ki je v premeru merila približno 2,1 cm. Po strukturi je bila tvorba homogena, višje ehogenosti kot parenhim trebušne slinavke in podobne ehogenosti kot parenhim vranice. Pri doplerski preiskavi ni bilo znakov izrazitejše prekrvavitve tvorbe, prav tako pa ni bilo jasno videti dovodne arterije (slika 1). Postavljen je bil sum na IPAS. Tvorbe pri predhodnih UZ-pregledih niso opisovali, zato smo zaradi varnosti in točne opredelitve svetovali MRI (slike 2–4). Slikanje je potrdilo diagnozo dodatne vranice, obravnava pa je bila s tem končana, saj je dodatna vranica normalna anatomsko različica, ki ne potrebuje zdravljenja.



**Slika 1.** UZ-posnetka. Slika A prikazuje intrapankreatično dodatno vranico (bela puščica brez obrobe), ki jo obdaja rep trebušne slinavke (črni puščici). Prikazana je tudi normalna vranica (bela obrobljena puščica). Slika B prikazuje doplerski UZ, s katerim je bilo zaznanih le nekaj posameznih signalov arterijskega krvnega pretoka – ni znakov, da bi šlo za dobro prekrvavljeno tvorbo, kar je skladno z diagnozo dodatne intrapankreatične vranice. Dovodne arterije, ki bi jasno vodila od tvorbe do vranične arterije, nismo zaznali.



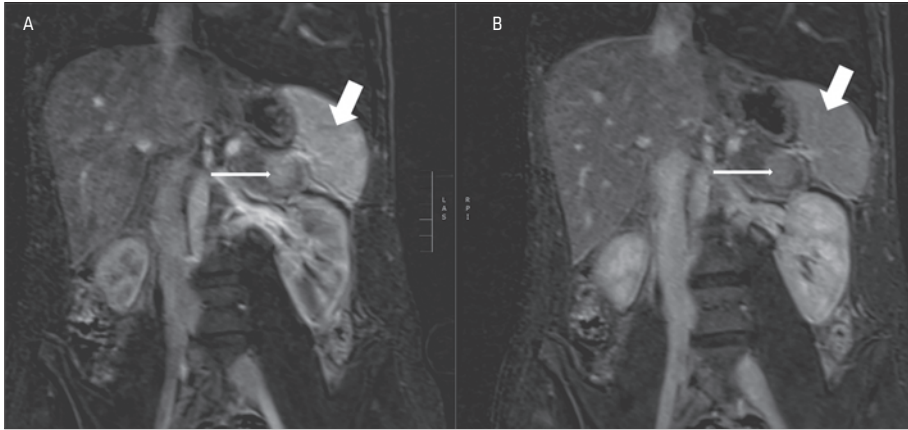
**Slika 2.** MR-posnetek v koronalni ravnini. Sliki prikazujeta intrapankreatično dodatno vranico (zvezdica), ki jo obdaja tkivo repa trebušne slinavke (bele tanke puščice). Na sliki so označeni še drugi priležni organi: želodec (bela obrobljena puščica), vranica (bela debela puščica) in leva ledvica (črna debela puščica). A – T1-poudarjena sekvenca in B – T2-poudarjena sekvenca.

## RAZPRAVA

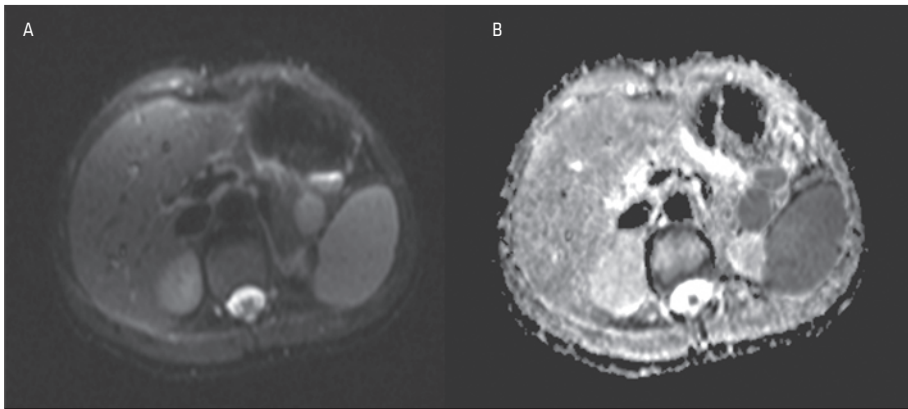
Pogosta in razširjena uporaba slikovnih diagnostičnih metod z visoko ločljivostjo omogoča odkritje sprememb trebušne slinavke, ki jih je bilo v preteklosti težje zaznati (3). Ena izmed teh najdb je vse pogostejše tudi IPAS. Najdba je običajno naključna, saj so njeni simptomi redki, prisotnost pa klinično nepomembna in ne zahteva kirurške

odstranitve, zato jo je treba čim bolj neinvazivno ločiti od klinično pomembnih patoloških sprememb trebušne slinavke (2, 7). Ob odkritju samostojne tvorbe v repu trebušne slinavke je IPAS pomembna diferencialno diagnostična možnost (27).

V primeru, ki smo ga predstavili, je šlo za dodatno vranico znotraj drugega organa, ki pri dekletu kljub številnim predhodnim



**Slika 3.** MR-posnetek, T1-poudarjena sekvenca v koronalni ravnini po uporabi kontrastnega sredstva. Slika A prikazuje uporabo kontrasta v arterijski, slika B pa v venski fazi. Sliki prikazujeta enako intenziteto signala dodatne intrapancreatične vranice (bela tanka puščica) in normalne vranice (bela debela puščica), kar potrjuje diagnozo. Pri slikanju v arterijski fazi imata intrapancreatična in normalna vranica nekoliko heterogeno strukturo, pri slikanju v venski fazi pa je struktura obeh homogena.



**Slika 4.** Difuzijsko obteženo slikanje (DWI). Slika A prikazuje DWI-posnetek, slika B pa izračunane difuzijske konstante. Sliki prikazujeta, da ima dodatna vranica v trebušni slinavki podobne lastnosti kot normalna vranica, kar potrjuje diagnozo.

UZ-pregledom prej ni bila ugotovljena. Novoodkrita tvorba v repu trebušne slinavke je imela značilen videz IPAS: bila je majhna, okrogla, dobro omejena in homogene strukture, ki je bila podobna tkivu normalne vranice (24). Tvorba pri predhodnih pregledih ni bila opisovana, zato jo je bilo nujno natančneje opredeliti in izključiti pojav novotvorbe. Opravljena je bila MRI, s katerim smo potrdili diagnozo dodatne vrani-

ce znotraj trebušne slinavke. Okoliščine našega primera potrjujejo navedbe iz literature, da je prikaz repa trebušne slinavke in morebitnih sprememb v tem področju z UZ močno odvisen od izvajalca in okoliščin pregleda (24). Pri mladostnikih, kot v našem primeru, je pomembno, da IPAS ločimo predvsem od psevdopapilarnega tumorja trebušne slinavke. Za zadnjega je značilno, da je ob diagnosticiranju običaj-

no večji in bolj heterogene strukture, pri preiskavah z uporabo kontrastnega sredstva pa je njegovo obarvanje šibkejše in heterogeno (27). Pri odraslih je dodatno vranico diferencialno diagnostično najpomembneje razločevati od pankreatičnega nevroendokrinega tumorja (PNET) ali metastaz. PNET se pogosteje nahaja v glavi trebušne slinavke, vendar je lahko redkeje prisoten tudi v repu (18). Osher in sodelavci navajajo, da je pojavnost PNET veliko manjša od pojavnosti IPAS, vendar je zadnja veliko redkeje odkrita in opisana (3). Ti tumorji so lahko pri UZ-preiskavi zelo podobnega videza kot IPAS, a so pri doplerski preiskavi običajno močno prekrvavljeni (18). Razločevanje dodatne vranice od metastaz je pomembno predvsem, kadar obravnavamo bolnika z znanim primarnim malignomom. Metastaze v trebušni slinavki so redke, najpogosteje pa se pojavijo pri ledvičnoceličnem karcinomu, malignem melanomu, karcinomu dojke ali pljuč (28).

Kot že predhodno navedeno, so za razločevanje med vrstami tvorb v trebušnih organih najbolj uporabne presečne radiološke metode z uporabo kontrastnega sredstva, kot sta CT in MRI, za katere so pri dodatni vranici značilni enaki vzorci obarvanja kot pri normalni vranici. Pri razločevanju med vrstami tvorb si pri MRI lahko pomagamo tudi z DWI, pri čemer imajo tumorji višje vrednosti ADC kot dodatna

vranica (16). Nadomestna metoda MRI s kontrastnim sredstvom je lahko tudi UZ s kontrastnim sredstvom, ki prav tako omogoča spremljanje razporeditve kontrastnega sredstva v tvorbi, hkrati pa je stroškovno učinkovitejša in njena izvedba hitrejša. To metodo omejuje predvsem težji prikaz nekaterih delov trebušne slinavke, ki je odvisen od okoliščin pri pregledu in izkušnosti izvajalca, zato MRI s kontrastnim sredstvom ostaja zlati standard za potrditev diagnoze IPAS (29–31). V našem primeru smo za postavitev končne diagnoze poleg UZ uporabili MRI s kontrastnim sredstvom, ki je v tvorbi potrdil enak vzorec obarvanja kot v normalni vranici.

## ZAKLJUČEK

Predstavili smo primer dekleta, pri katerem je bila naključno odkrita IPAS. Diferencialna diagnoza samostojne novotvorbe v repu trebušne slinavke vključuje poleg dodatne vranice tudi primarne ali metastatske tumorske spremembe. Predstavili smo radiološke metode, ki omogočajo razločevanje med njimi. Postavitev točne diagnoze je pomembna, saj dodatna vranica običajno ne povzroča težav in za bolnika ne predstavlja tveganja. Pri obravnavi je treba pravilno izbrati diagnostične metode, da bolnika ne izpostavljamo nepotrebnim invazivnim diagnostičnim ali operativnim posegom.

**LITERATURA**

1. Vandekerckhove E, Ameloot E, Hoorens A, et al. Intrapaneatic accessory spleen mimicking pancreatic NET: Can unnecessary surgery be avoided? *Acta Clin Belg.* 2020; 1–4.
2. Ding Q, Ren Z, Wang J, et al. Intrapaneatic accessory spleen: Evaluation with CT and MRI. *Exp Ther Med.* 2018; 16 (4): 3623–31.
3. Osher E, Scapa E, Klausner J, et al. Pancreatic incidentaloma: Differentiating nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors from intrapancreatic accessory spleen. *Endocr Pract.* 2016; 22 (7): 773–9.
4. Le D, Schierloh U, Nieuwenhuys JP Van, et al. Magnetic resonance imaging findings of intrapancreatic accessory spleen. *J Belgian Soc Radiol.* 2016; 100 (1): 1–2.
5. Luchini C, Fassan M, Doglioni C, et al. Inflammatory and tumor-like lesions of the pancreas. *Pathologica.* 2020; 112 (3): 197–209.
6. Varga I, Babala J, Kachlik D. Anatomic variations of the spleen: Current state of terminology, classification, and embryological background. *Surg Radiol Anat.* 2018; 40 (1): 21–9.
7. Kyung Mi Jang, MD Seong Hyun Kim, MD Soon Jin Lee, et al. Differentiation of an intrapancreatic accessory spleen from a small (<3-cm) solid pancreatic tumor: Value of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2013; 266 (1): 159–67.
8. Kobe V, Dekleva A, Kordaš I, et al. Anatomija: skripta za študente medicine, 4. del. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1997.
9. Chadburn A. The spleen: Anatomy and anatomical function. *Semin Hematol.* 2000; 37 SUPPL. 1: 13–21.
10. Dodds WJ, Taylor AJ, Erickson SJ, et al. Radiologic imaging of splenic anomalies. *AJR Am J Roentgenol.* 1990; 155 (4): 805–10.
11. Chaudhry SR, Luskin V, Panuganti KK. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Spleen. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citirano 2020 Dec 8]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482235/>
12. Cesta MF. Normal structure, function, and histology of the spleen. *Toxicol Pathol.* 2006; 34 (5): 455–65.
13. Li BQ, Xu XQ, Guo JC. Intrapaneatic accessory spleen: A diagnostic dilemma. *HPB (Oxford).* 2018; 20 (11): 1004–11.
14. Vikse J, Sanna B, Henry BM, et al. The prevalence and morphometry of an accessory spleen: A meta-analysis and systematic review of 22,487 patients. *Int J Surg.* 2017; 45: 18–28.
15. Mortelé KJ, Mortelé B, Silverman SG. CT Features of the accessory spleen. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 183 (6): 1653–7.
16. Zurek Munk-Madsen M, Zakarian K, Sandor Oturai P, et al. Intrapaneatic accessory spleen mimicking malignant tumor: Three case reports. *Acta Radiol Open.* 2019; 8 (6).
17. Landmann A, Johnson JJ, Webb KM, et al. Accessory spleen presenting as acute abdomen: A case report and operative management. *J Pediatr Surg Case Reports.* 2016; 12: 9–10.
18. Bhutiani N, Egger ME, Doughtie CA, et al. Intrapaneatic accessory spleen (IPAS): A single-institution experience and review of the literature. *Am J Surg.* 2017; 213 (4): 816–20.
19. Pilhatsch A, Riccabona M. Role and potential of modern ultrasound in pediatric abdominal imaging. *Imaging Med.* 2011; 3 (4): 393–410.
20. Ge N, Sun SY. Endoscopic ultrasonography elastography in the diagnosis of intrapancreatic ectopic spleen: A case report. *World J Clin Cases.* 2020; 8 (9): 1729–34.
21. Kykalos S, Machairas N, Molmenti EP, et al. Intrapaneatic accessory spleen: Two case reports of a rare entity. *Cureus.* 2020; 12 (6): e8797.
22. Torres US, Matsumoto C, de Macedo Neto AC, et al. common and uncommon benign pancreatic lesions mimicking malignancy: Imaging update and review. *Semin Ultrasound CT MRI.* 2018; 39 (2): 206–19.
23. Teoh KH, Balraj S, Navarasi SR. Intrapaneatic accessory spleen: An eluding diagnosis. *Med J Malaysia.* 2017; 72 (1): 68–70.
24. Baugh KA, Villafane N, Farinas C, et al. Pancreatic incidentalomas: A management algorithm for identifying ectopic spleens. *J Surg Res.* 2019; 236: 144–52.
25. Vancauwenbergh T, Snoeckx A, Vanbeckevoort D, et al. Imaging of the spleen: What the clinician needs to know. *Singapore Med J.* 2015; 56 (3): 133–44.
26. Serša I. Magnetnoresonančne preiskave. In: Jevtič V, Matela J, Šurlan M, eds. Diagnostična in intervencijska radiologija: Splošni del. Maribor: Založba Pivec; 2014. p. 103–4.



27. Chung EM, Travis MD, Conran RM. Pancreatic tumors in children: Radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2006; 26 (4): 1211–38.
28. Scatarige JC, Horton KM, Sheth S, et al. Pancreatic parenchymal metastases: Observations on helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 176 (3): 695–9.
29. Kim SH, Lee JM, Lee JY, et al. Contrast-enhanced sonography of intrapancreatic accessory spleen in six patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188 (2): 422–8.
30. Kim SH, Lee JM, Han JK, et al. Intrapancreatic accessory spleen: findings on MR Imaging, CT, US and scintigraphy, and the pathologic analysis. *Korean J Radiol*. 2008; 9 (2): 162–74.
31. Yang B, Valluru B, Guo YR, et al. Significance of imaging findings in the diagnosis of heterotopic spleen-an intrapancreatic accessory spleen (IPAS): Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (52): e9040.

Prispelo 19. 1. 2021



Nejc Krištofelc<sup>1</sup>, Simon Stopar<sup>2</sup>

# Nekrozantno vnetje zunanjega sluhovoda

## *Necrotizing External Otitis*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: maligni otitis eksterna, osteomielitis lobanjske baze, sladkorna bolezen, *Pseudomonas aeruginosa*, otalgija, granulacije

Nekrozantno vnetje je zaplet enostavnega vnetja zunanjega sluhovoda, ki se razširi tudi na okolna mehka tkiva in lahko napreduje vse do osteomielitisa lobanjske baze s prizadetostjo možganskih živcev ter znotrajlobanjskih zapletov. Navadno zbolevajo posamezniki z oslabljenim imunskim odzivom; najpogosteje gre za starejše osebe s sladkorno boleznijo. Značilna je vztrajajoča ušesna bolečina, ki se ne izboljšuje kljub dolgotrajnemu lokalnemu protimikrobnemu zdravljenju in je pogosto nesorazmerna najdbam pri otoskopskem pregledu. Iz vzorca brisa sluhovoda še vedno najpogosteje izoliramo bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, vedno večkrat pa tudi glivične povzročitelje. Glavna slikovna metoda za opredelitev razširjenosti vnetnega procesa ostaja CT temporalne kosti, za spremljanje odziva na zdravljenje in sledenje bolnikov pa so zanesljivejše scintigrafske preiskave. Za uspešno zdravljenje je potrebno sodelovanje specialista otorinolaringologa, radiologa, infektologa in endokrinologa. Osrednjo vlogo pri zdravljenju imajo sistemski antipseudomonasni antibiotiki, kirurško zdravljenje je omejeno predvsem na kiretažo vnetnih granulacij v sluhovodu. V tem članku sledi pregled etiopatogeneze, klinične slike, diagnostike, zdravljenja in prognoze nekrozantnega vnetja zunanjega sluhovoda.

### ABSTRACT

KEY WORDS: malignant otitis externa, skull base osteomyelitis, diabetes mellitus, *Pseudomonas aeruginosa*, otalgia, granulation tissue

Necrotizing external otitis is an invasive infection of the external auditory canal that spreads to the surrounding soft tissues and can progress to skull base osteomyelitis with cranial nerve involvement and intracranial complications. Immunocompromised individuals are generally affected, most often elderly people with diabetes. A typical clinical presentation is non-resolving ear pain that persists despite long term treatment with topical agents and is often out of proportion to findings seen at otoscopy. The most common causative microorganism is *Pseudomonas aeruginosa* but fungal pathogens are being increasingly isolated. Computed tomography of the temporal bone is the first-line imaging modality to determine the extent of the disease, whereas scintigraphy is more reliable to evaluate response to treatment and for patient follow-up. Multidisciplinary cooperation among

<sup>1</sup> Nejc Krištofelc, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; nejc.kristofelc@gmail.com

<sup>2</sup> Simon Stopar, dr. med., Oddelek za kirurgijo, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

ENT, radiology, infectious disease and endocrinology specialists is necessary for successful treatment. Systemic antipseudomonal antibiotics play a central role in the management of necrotising external otitis. Surgery is limited to debridement of granulation tissue in the external auditory canal. The following article reviews the etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment and prognosis of necrotizing external otitis.

## UVOD

Vnetje zunanjega ušesa je eden najpogostejših vzrokov, zaradi katerih ljudje iščejo zdravstveno pomoč. Večina okužb je nezapletena in so uspešno obravnavane v ambulantni osebni zdravniški ambulanci. Kljub enostavni anatomski zgradbi pa je zunanji sluhovod v tesnem stiku s pomembnimi okolnimi strukturami, na katere se lokalno vnetje predvsem ob oslabljenih imunskih sposobnostih gostitelja lahko tudi razširi.

Nekrozantno vnetje zunanjega sluhovoda je redka, vendar potencialno življenje ogrožajoča invazivna okužba kože zunanjega sluhovoda, ki zajame tudi okolna mehka tkiva in kosti lobanjske baze. Navadno prizadene imunokompromitirane bolnike, predvsem starejše s sladkorno boleznijo (1). Osteomielitis temporalne kosti je kot prvi že leta 1838 opisal Toulmouche (2, 3). Meltzer in Kelemen sta leta 1959 predstavila klinični primer bolnika s slabo urejeno sladkorno boleznijo in z osteomielitisom temporalne kosti kot zapletom akutnega vnetja zunanjega sluhovoda (4). Devet let pozneje je Chandler natančno opisal klinične in histološke značilnosti tega stanja in ga zaradi agresivnega poteka, slabega odziva na zdravljenje in visoke umrljivosti poimenoval maligni otitis eksterna, čeprav ne gre za neoplastično bolezen (5). Z napredkom slikovne diagnostike in razvojem antibiotikov je danes zdravljenje veliko uspešnejše kot pred leti, zato je primernejše poimenovanje nekrozantni otitis eksterna (NOE), ki še vedno poudari destruktivno naravo te bolezni (2).

## ETIOPATOGENEZA Epidemiologija

Število bolnikov z NOE se v zadnjih letih povečuje. To lahko pripišemo predvsem staranju populacije in večji incidenci sladkorne bolezni, ki sta tudi najpogostejša dejavnika tveganja za nastanek NOE. Pomemben razlog je tudi večja osveščenost zdravnikov o tem stanju (6).

Čeprav NOE lahko prizadene tudi imunokompetentne osebe, se najpogosteje pojavlja pri starejših bolnikih s sladkorno boleznijo. Po nekaterih podatkih ti predstavljajo 75–90% vseh primerov (7). Za sladkorno bolezen je značilna prizadetost malih krvnih žil oz. mikroangiopatija, ki zmanjša pretok krvi skozi tkiva. Moteno je normalno delovanje imunskih celic, prizadeti so mehanizmi kemotakse in fagocitoze. Normalno kiselo pH ušesnega masla, ki sicer deluje baktericidno, je pri diabetikih nevtralen in vsebuje manjšo koncentracijo lizocima. Vsi opisani dejavniki onemogočajo zamejitev okužbe zunanjega sluhovoda, kar vodi v vztrajanje vnetja in širjenje na okolne strukture (7, 8).

Zbolevalo tudi ljudje z oslabljenim imunskim odzivom zaradi drugih vzrokov, kot so: rakava obolenja, imunoproliferativne bolezni, zdravljenje s kemoterapijo, HIV/AIDS, podhranjenost, prirojene imunske pomanjkljivosti, splenektomija, imunosupresivna terapija po transplantacijah in dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi (9). Obsevanje zaradi zdravljenja karcinomov v področju glave in vratu lahko povzroči osteonekrozo temporalne kosti, kar

poveča tveganje za zapleten potek vnetja zunanega sluhovoda (10).

Čeprav je vnetje ušes pri otrocih zelo pogosto, se nekrozantno vnetje sluhovoda pri njih pojavlja precej redko. Pri otrocih moramo posumiti predvsem na prisotnost primarne imunske pomanjkljivosti, levkemije, podhranjenosti, pri starejših otrocih pa tudi na sladkorno bolezen, predvsem tipa 1. Simptomi se pojavijo bolj akutno, v ospredju so: splošna prizadetost, razdražljivost, neješčnost, pogosto je prisotna tudi vročina. Otroci imajo slabše razvit mastoid, Santorinijeve fisure (drobne odprtine v dnu hrustančnega dela sluhovoda) pa ležijo bolj medialno. Zunanji sluhovod tako poteka bližje izstopišču obraznega živca na lobanjski bazi, zato je ta v primerjavi z odraslimi prizadet pogosteje in hitreje v poteku bolezni. Pogosto je sočasno prizadeto tudi srednje uho (9, 11).

### Patofiziologija

NOE se začne kot enostavno akutno vnetje kože zunanega sluhovoda, ki se zaradi oslabiljenih imunskih zmožnosti gostitelja razširi v globlje ležeča mehka tkiva. Zajame hrustance zunanega sluhovoda in prek Santorinijevih fisur ter timpanomastoidnega šiva napreduje v osteomielitis temporalne kosti s prizadetostjo možganskih živcev (12). Ta je posledica neposrednega delovanja bakterijskih nevrotoksinov ali kompresije na ravni njihovih izstopišč na lobanjski bazi. Zaradi anatomskega poteka v temporalni kosti in bližine stilomastoidnega forama je običajno najprej prizadet VII. možganski živec (obrazni živec, lat. *n. facialis*), in sicer v 24–43 % primerov. Pri napredovali bolezni destruktivni proces lahko zajame tudi jugularni foramen, hipoglosni kanal in piramido senčnice; posledično so lahko prizadeti V., VI., IX., X., XI. in XII. možganski živec (8, 13). Vnetje se lahko razširi tudi na temporomandibularni sklep, mastoid, žvekalno miškulaturo in obušesno slinavko. Znotrajlobanjski zapleti, kot

so: tromboza duralnih venskih sinusov in notranje jugularne vene, možganski absces ter meningitis, so redki, a potencialno smrtni (1).

### Mikrobiologija

Najpogosteje izoliran povzročitelj pri bolnikih z NOE še vedno ostaja *Pseudomonas aeruginosa*. Gre za po Gramu negativen, obligatorno aeroben bacil, ki uspeva v vlažnem in toplem okolju. Okužba tipično sledi poškodbi kože zunanega sluhovoda (čiščenje ušes z vatiranimi paličicami, praskanje zaradi srbenja), kopanju v zunanjih vodah in bazenih ali predhodnemu iatrogenemu spiranju ušesnega masla z vodo (2, 14). Med drugimi bakterijskimi povzročitelji se največkrat omenjajo *Staphylococcus aureus* (predvsem sevi odporni na meticilin (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA)), *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis* in *Klebsiella oxytoca*, vendar so ti organizmi najverjetneje komenzali in ne resnični patogeni. Pri nediabetičnih imunokompromitiranih bolnikih velik delež okužb predstavljajo glive, najpogosteje iz rodu *Aspergillus*, sledijo glive iz rodu *Candida*, opisani so tudi primeri okužbe s *Scedosporium apiospermum* in z *Malassezia sympodialis* (14–16). Pri določenem deležu okužb gre zelo verjetno za glivično superinfekcijo po dolgotrajnem predhodnem zdravljenju vnetja sluhovoda s topičnimi antibiotiki (17). To potrjuje tudi dejstvo, da porast incidence glivičnega NOE sovпада s pogostejšim predpisovanjem fluorokinolonov v klinični praksi (18).

### KLINIČNA SLIKA

Na NOE moramo pomisliti predvsem pri starejših bolnikih s sladkorno boleznijo, pri katerih ušesna bolečina (otalgija) in izcedek (otoreja) vztrajata kljub zdravljenju z lokalnimi antibiotiki in s protivnetnimi zdravili. Ušesna bolečina je stalna in hujša kot pri nezapletenem vnetju; lahko se širi proti čeljustnemu sklepu, pogosto se poslabša

ponoči in bolnika budi iz spanca. Bolniki navajajo tudi slabši sluh na prizadetem ušesu, le redko pa imajo povišano telesno temperaturo (1, 19, 20).

Bolnikove težave so veliko hujše, kot bi pričakovali glede na izrazitost otoskopskih najdb pri kliničnem pregledu. Koža zunanjega sluhovoda je otečena, občutljiva in prekrita z gnojnim izločkom. Bobnič je običajno intakten. Patognomonična za NOE je prisotnost granulacijskega tkiva oz. polipa na meji med hrustančnim in kostnim delom spodnje stene sluhovoda, kar je odraz razširitve vnetja prek Santorinijevih fisur na lateralno lobanjsko bazo (1, 19, 20). V začetni fazi bolezni in pri imunokompromitiranih bolnikih so granulacije lahko odsotne in na dnu sluhovoda vidimo le ulceracijo z razgaljeno kostnino (14). Pri razširjeni okužbi se lahko pojavijo tudi glavobol, bolečina in disfunkcija temporomandibularnega sklepa ter trizmus. Zadnji je posledica razširitve bolezni na temporomandibularni sklep in masetrsko mišico ter lahko vodi v zmanjšan vnos hrane in tekočin pri bolniku. Izmed možganskih živcev je najpogostejše prizadet obrazni živec. Pri znotrajlobanjskih zapletih so prisotni znaki prizadetosti osrednjega živčevja (1, 19, 20).

Značilnosti NOE pri bolnikih z aidsom se v dobršni meri razlikujejo od tipične predstavitve bolezni. Ob diagnozi so ti bolniki mlajši in običajno nimajo pridružene sladkorne bolezni. Več je primerov NOE, pri katerih so izolirali predstavnike gliv, predvsem iz rodu *Aspergillus*. Potek bolezni je težji in ima slabšo prognozo. V zunanjem sluhovodu je granulacijsko tkivo pogosto odstopno, kar si lahko razlagamo z zmanjšano regenerativno sposobnostjo tkiv pri teh bolnikih (21).

## DIAGNOSTIKA

Diagnozo NOE postavimo na osnovi bolnikove anamneze, klinične slike, laboratorijskih izvidov krvi ter mikrobioloških, histopatoloških in slikovnih preiskav.

V kliničnem statusu je pomembno, da poleg otoskopskega pregleda ocenimo tudi delovanje možganskih živcev. Ob prisotnosti znakov prizadetosti osrednjega živčevja opravimo tudi okvirni nevrološki pregled. V krvi je vrednost levkocitov običajno normalna ali rahlo povišana, prav tako ni prisotnega pomika v levo. Povišana sta hitrost sedimentacije eritrocitov in C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP). S spremljanjem njunih vrednosti lahko dobro ocenimo uspešnost zdravljenja okužbe. Določimo tudi vrednost krvnega sladkorja in glikiranega hemoglobina (HbA1c), da ocenimo urejenost sladkorne bolezni (20).

Pred začetkom protimikrobnega zdravljenja napravimo bris sluhovoda za kultivacijo bakterijskih in glivičnih povzročiteljev ter določitev bakterijske odpornosti na antibiotike. Zaradi pogostega dolgotrajnega predhodnega zdravljenja z lokalnimi antibiotiki je rezultat brisa lahko tudi negativen (15, 20). V tem primeru ali pa če se stanje po uvedbi empiričnega antipsevdomonasnega antibiotika ne izboljša, oz. se po začetnem izboljšanju poslabša, moramo pomisliti na možnost glivične superinfekcije in ponovno odvzeti kužnine za mikrobiološke preiskave (22). Smiselno je napraviti tudi biopsijo oz. kiretažo morebitnih sprememb v zunanem sluhovodu za mikrobiološko in histopatološko preiskavo za določitev prisotnosti patogenov in izključitev malignega obolenja (23).

Slikovna preiskava izbora za potrditev diagnoze in prikaz razširjenosti okužbe je CT temporalne kosti. Dobro prikaže erozijo temporalne kosti, ki pa radiološko postane vidna šele ob demineralizaciji vsaj tretjine kostnine. V zgodnji fazi osteomielitisa so tako lahko vidne le mehko tkivne spremembe v zunanem sluhovodu, subtemporalnem, infratemporalnem in parafaringealnem maščevju. MRI ima v primerjavi s CT slabšo občutljivost za prikaz erozije kostnine, veliko bolje pa zazna prizadetost mehkih tkiv, predvsem kostnega mozga ter možganskih

ovojnic in posledično znotrajlobanjske zaplete. S CT in z MRI ne moremo zanesljivo razlikovati med vnetnimi in malignimi procesi na lobanjski bazi (1, 20, 24). Radiološke spremembe na obeh preiskavah vztrajajo še dolgo po ozdravitvi okužbe, zato je njuna vloga pri spremljanju odziva na zdravljenje omejena. Al Noury in Lofty sta v pregledni raziskavi 12 bolnikov prikazala, da so bile eno leto po začetku zdravljenja na CT pri vseh bolnikih še vedno vidne kortikalne kostne spremembe lobanjske baze, MRI pa je pri 60 % bolnikov pokazala vztrajajoče spremembe v infratemporalnih mehkih tkivih, pri 33 % pa v kostnem mozgu (25).

Izmed nuklearnih preiskav se najpogosteje uporablja scintigrafija z radioizotopom tehnecija, tehnecij metil difosfonatom (angl. *technetium 99m-methyl diphosphonate*, Tc-99m MDP) in galija (Ga-67 citrat). Tc-99m MDP se kopiči na mestu povečane aktivnosti osteoblastov. Spremembe so vidne že pri blagi osteoblastozi, zato osteomielitis lahko zaznamo v zgodnji fazi, ko CT še ne prikaže erozije. Smiselno ga je torej opraviti ob visokem kliničnem sumu za NOE in negativnem CT-izvidu. Preiskava pa žal ni specifična samo za osteomielitis, saj je pozitivna tudi pri drugih stanjih z obsežnim pregrajevanjem temporalne kostnine, kot so: poškodbe kosti, kostni tumorji in predhodne otološke operacije. Obnavljanje kostnine poteka še več mesecev ali celo let po izboljšanju kliničnega stanja, zato scintigrafija ni primerna za ugotavljanje uspešnosti zdravljenja (26, 27). Ga-67 citrat se veže na makrofage in retikuloendotelijske celice ter posledično kopiči na mestih aktivnega vnetja v kostnini pa tudi v mehkih tkivih. Bolj kot za potrditev diagnoze je preiskava uporabna za prikaz uspešnosti zdravljenja, saj se v nasprotju s tehnecijem kopičenje galija normalizira kmalu po ozdravitvi okužbe (28). Scintigrafija z omenjenima  $\gamma$ -sevalcema pa je povezana z večjimi stroški in s sevanjem ter ni široko dostopna (29, 30).

Za postavitev diagnoze NOE in spremljanje odziva na zdravljenje se v zadnjem času uporablja tudi scintigrafija z označenimi levkociti. S tehnecijem (tehnecij heksametilpropilenamin oksim, Tc-99m HMPAO) in z indijem (In-111) označene bele krvne celice bolj specifično prikažejo mesta z vnetnim dogajanjem, njihovo kopičenje pa sovпада z jakostjo vnetja (31). Preiskavi imata tudi svoje omejitve, saj sta dragi, časovno zamudni, označeni levkociti se lahko kopičijo tudi v normalnem kostnem mozgu. Opisani so tudi lažno negativni rezultati pri blagem vnetju, kar gre verjetno pripisati predvsem diabetični patofiziologiji – mikroangiopatija in okrnjena migratorna funkcija levkocitov vodita v manjše kopičenje levkocitov na mestu vnetja in posledično lažno negativne rezultate kljub še ne povsem pozdravljeni okužbi (26, 32, 33).

Shavit in sodelavci so v retrogradnem pregledu primerov ugotavljali, da bi bila lahko pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (PET/CT) z radioaktivno označeno glukozo (fluorodeoksiglukoza,  $^{18}\text{F}$ -FDG) v primerjavi z drugimi nuklearnimi preiskavami zaradi svoje večje občutljivosti in specifičnosti (96 % in 91 %), manjše izpostavljenosti sevanju in boljšega anatomskega prikaza vnetja primernejša in zanesljivejša slikovna metoda za postavitev diagnoze NOE, določitev razširjenosti okužbe ter spremljanje odzivnosti na zdravljenje.  $^{18}\text{F}$ -FDG se kopiči v vseh metabolno aktivnih tkivih, tudi rakavih, zato PET/CT specifično ne prikaže samo vnetja. Ob dobrem odzivu na zdravljenje in zmanjšanju vnetnega procesa zazna upad signala brez velikega zamika. Za potrditev resnične prednosti pa so potrebne dodatne kontrolne raziskave na večjem številu primerov (34).

## DIFERENCIALNA DIAGNOZA

NOE moramo razlikovati od enostavnega vnetja kože zunanega sluhovoda, kar pa je

v zgodnji fazi bolezni zahtevno. Od prvega pregleda pri osebnem zdravniku do postavitve pravilne diagnoze in začetka zdravljenja naj bi v povprečju minilo 70 dni (35). V prid nekrozantni obliki govori-jo Levensonova merila. Ta vključujejo hudo otalgijo, ki se poslabša ponoči, gnojno otorejo, neodzivnost na lokalno antimikrobno zdravljenje, prisotnost granulacijskega tkiva v zunanjem sluhovodu, izolacijo *P. aeruginosa* iz ušesnega izločka in prisotnost sladkorne bolezni ali drugega stanja, ki oslabi gostiteljevo imunost (36).

Ploščatocelični karcinom (angl. *plano-cellular carcinoma*, PCC) na koži zunanjega sluhovoda vznikne redko. Kaže se z vztrajajočo ušesno bolečino in izcedkom iz sluhovoda. Če se maligni proces razširi na okolna tkiva, temporalno kost in na lobanjsko bazo, v sluhovodu opazimo tudi granulacije, lahko se pojavi prizadetost spodaj ležečih možganskih živcev. Razlikovanje z NOE samo na osnovi klinične slike je zahtevno. Tudi slikovne preiskave temporalne kosti pri tem niso zanesljive. Na karcinom pomislimo ob vztrajanju težav kljub ustrezni antibiotični terapiji, za dokončno potrditev pa je potreben odvzem tkiva za histopatološko preiskavo (37). V literaturi so sicer opisani posamezni primeri sočasno prisotnega PCC in nekrozantnega vnetja sluhovoda (38).

Mukopurulenten izcedek iz sluhovoda je lahko tudi posledica poslabšanja kroničnega supurativnega vnetja srednjega ušesa. Zaradi kroničnega draženja je v votlini srednjega ušesa in zunanjem sluhovodu lahko prisoten polip ali granulacijsko tkivo, koža sluhovoda pa otečena in pordela. V nasprotju z NOE otoreje ne spremlja bolečina, v bobniču pa je vidna perforacija, ki se ne celi (39).

Redko stanje, ki lahko posnema NOE, je holesteatom zunanjega sluhovoda. Raste počasi, vendar invazivno in povzroča erozijo sluhovodne stene. Širi se proti votlini srednjega ušesa, mastoidu, polkrožnim

kanalom notranjega ušesa, kanalu obraznega živca, temporomandibularnemu sklepu in proti lobanjski bazi. Nakopičen epitelijski debris in sekvestri nekrotične kostnine postanejo mesto okužbe, ki se kaže z blago do zmerno ušesno bolečino in izcedkom, redko s poslabšanjem sluha. Za razlikovanje holesteatoma od NOE in PCC je treba napraviti biopsijo (40).

Zelo redko lahko paragangliom srednjega ušesa (lat. *glomus tympanicum*) predre bobnič in v sluhovodu daje videz vnetnega polipa (41).

Preostala stanja, ki zaradi prizadetosti temporalne kosti in lobanjske baze v klinični sliki lahko posnemajo NOE, so: tumorji nosnega dela žrela, meningealni karcinom, multipli mielom, Wegenerjeva granulomatoza, sarkoidoza in Pagetova bolezen (42).

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje bolnikov z NOE vključuje lokalno in sistemsko protimikrobno zdravljenje, v določenih primerih tudi kirurško obravnavo. Pomembna sta nadzor krvne glukoze in ureditev protidiabetične terapije pri sladkornih bolnikih oz. ustrezna obravnavo drugih stanj, ki oslabijo bolnikov imunski sistem (8). V bolnišnico je treba sprejeti bolnike za zdravljenje s parenteralno antibiotično terapijo in za kiretažo granulacij v zunanjem sluhovodu (20).

Lokalno zdravljenje vključuje redno čiščenje in po potrebi kiretažo granulacij zunanjega sluhovoda ter uporabo topičnih antibiotikov (8).

Temelj zdravljenja NOE predstavlja dolgotrajno sistemsko protimikrobno zdravljenje. Empirični antibiotiki prve izbire so fluorokinoloni, predvsem ciprofloksacin. Zadnji je učinkovit proti *P. aeruginosa*, dobro prehaja v kostnino, v primerjavi z drugimi antipsevdomonasnimi antibiotiki ima malo stranskih učinkov; z njim je mogoče intravensko in tudi nadaljevalno peroralno zdravljenje. Alternativno lahko uvedemo tudi betalaktamske antibiotike z antipsevdo-



monasnim delovanjem, kot so: ceftazidim, cefepim, piperacilin/tazobaktam, imipenem in meropenem v mogoči kombinaciji z gentamicinom. Pred uvedbo začetnega antibiotika je treba napraviti bris zunanega sluhovoda za mikrobiološke preiskave, pozneje pa antibiotik ustrezno prilagoditi glede na izvid kulture brisa in morebitne biopsije oz. kiretaže granulacij sluhovoda (20). Ena glavnih dilem pri obravnavi NOE ostaja trajanje protimikrobnega zdravljenja. Do ponovitve okužbe naj bi prišlo v 9–27 % primerov, najpogostejši razlog pa je ravno prehitra ukinitvev antibiotikov (31). Priporočeno trajanje protimikrobnega zdravljenja je 6–8 tednov. Uspešnost zdravljenja po tem obdobju ocenimo klinično in z različnimi slikovnimi preiskavami, predvsem nuklearnimi, in po potrebi antibiotično zdravljenje podaljšamo. Potrebno je dolgotrajno ambulantno spremljanje bolnikov, predvsem v prvem letu, z namenom ugotovitve ponovitve bolezni (20, 43).

V zadnjih letih je v tuji literaturi opisan porast odpornosti bakterij na ciprofloksacin (16). To je posledica pogoste uporabe fluorokinolonov za zdravljenje okužb zgornjih dihal, uporabe lokalnih preparatov za zdravljenje enostavnega akutnega vnetja zunanjega sluhovoda ter nezadostnega antibiotičnega zdravljenja NOE (20). Zaradi tega vse več avtorjev za empirično antibiotično terapijo NOE priporoča zdravljenje s ciprofloksacinom v kombinaciji s cefalosporini tretje generacije oz. z aminoglikozidi, kar naj bi bilo povezano z boljšim izidom zdravljenja v primerjavi z monoterapijo (22, 35, 45, 46). Raziskava o odpornosti *P. aeruginosa* na različne antibiotike v Sloveniji iz leta 2014 je sicer pokazala, da je bila omenjena bakterija občutljiva na ciprofloksacin v 80–84 % (44).

Za zdravljenje glivičnega NOE je bilo dolgo časa indicirano dolgotrajno vsaj 12-tedensko zdravljenje z amfotericinom B, ki pa lahko zaradi svoje nefrotoksičnosti poslabša ledvično funkcijo, ki je pri slad-

kornih bolnikih že tako ali tako pogosto oslabljena. V zadnjem času se zato za zdravljenje invazivne aspergiloze vse pogosteje uporabljata liposomalni amfotericin B in vorikonazol, ki imata manj stranskih učinkov (47, 48). Za zdravljenje osteomielitisa lobanjske baze, ki ga povzročajo glive iz rodu *Candida*, se priporoča zdravljenje s flukonazolom ali kaspofunginom (49). Izolacija glivičnih povzročiteljev je lahko posledica superinfekcije ob predhodni bakterijski okužbi, zato je poleg uvedbe sistemskega antimikotika še vedno potrebno nadaljnjo zdravljenje z antipsevdomonasnimi antibiotiki (50).

Pred razpoložljivostjo sistemskih antipsevdomonasnih antibiotikov so bili otokirurški posegi in posegi na lobanjski bazi glavni način zdravljenja NOE, kar je bilo povezano s slabim izidom zdravljenja in z visoko smrtnostjo (51). Kirurško zdravljenje je tako danes omejeno predvsem na kiretažo granulacij, s katero zmanjšamo vnetno žarišče v zunanjem sluhovodu in dosežemo boljše prehajanje topičnih antimikrobnih zdravil v okolna tkiva (1). Nekateri avtorji v izbranih primerih in indikacijah priporočajo odstranitev nekrotičnih kostnih sekvestrov, drenažo morebitnih abscesov, mastoidektomijo in petrosektomijo (1, 51).

Vloga hiperbarične oksigenacije v zdravljenju NOE ostaja nejasna. Zdravljenje s hiperbarično komoro izboljša tkivno hipoksijo, poveča oksidativno uničevanje patogenov na mestu vnetja ter spodbuja angiogenezo in osteoneogenezo, vendar zahteva večtedenske vsakodnevne terapije in je povezano s stranskimi učinki, kot so: kisikova toksičnost, barotravma in perforacija bobniča (20). Cochraneova analiza ni našla nobenih randomiziranih kontrolnih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost hiperbarične oksigenacije s sistemskim protimikrobnim in kirurškim zdravljenjem ter tako prikazale učinkovitost tega načina zdravljenja (52). Nekateri avtorji jo kljub temu priporočajo kot dopolnilno zdravljenje

napredovalega osteomielitisa lobanjske baze, ki se slabo odziva na sistemske antibiotike (20).

## **PROGNOZA**

Umrljivost zaradi NOE je bila še pred nekaj desetletji nekoliko večja kot 50 %. Z boljšim poznavanjem stanja, s hitrejšo postavitvijo diagnoze, z razvojem novih antipsevdomonasnih antibiotikov in manj invazivnim kirurškim zdravljenjem se je smrtnost zmanjšala na okoli 15 % in je predvsem posledica znotrajlobanjskih zapletov ter pridruženih bolezenskih stanj starejše populacije, ki najpogosteje zboleva za NOE (14, 16).

Prizadetost možganskih živcev je dolgo časa veljala za slab prognostični dejavnik. Mani, Soudry in sodelavci pa so v svojih raziskavah ugotavljali ravno nasprotno – prizadetost obraznega živca je pokazatelj napredovale okužbe, ni pa povezana s slab-

šim preživetjem. V primerjavi z drugimi možganskimi živci je povrnitev funkcije obraznega živca slabša in zato slab pokazatelj uspešnosti zdravljenja (13, 53).

## **ZAKLJUČEK**

Nekrozantno vnetje zunanjega sluhovoda kljub uporabi antipsevdomonasnih antibiotikov ostaja resna invazivna okužba. Nanjo moramo pomisliti predvsem pri sladkornih bolnikih ali drugače imunokompromitiranih posameznikih, pri katerih ušesna bolečina in znaki vnetja zunanjega sluhovoda vztrajajo kljub ustrezni lokalni antibiotični terapiji. Potrebna sta čimprej šnja postavitve diagnoze in začetek s sistemskim protimikrobnim zdravljenjem, saj lahko neprepoznana okužba vodi v osteomielitis lobanjske baze s prizadetostjo možganskih živcev in pogosto smrtnimi znotrajlobanjskimi zapleti.

## LITERATURA

1. Sreepada GS, Kwartler JA. Skull base osteomyelitis secondary to malignant otitis externa. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 11 (5): 316–23.
2. Kumar SP, Singh U. Malignant otitis externa-A review. *J Infect Dis Ther.* 2015; 3: 204.
3. Vourexakis Z, Kos MI, Guyot JP. Atypical presentations of malignant otitis externa. *J Laryngol Otol.* 2010; 124 (11): 1205–8.
4. Meltzer PE, Kelemen G. Pyocyanous osteomyelitis of the temporal bone, mandible and zygoma. *Laryngoscope.* 1959; 69 (10): 1300–16.
5. Chandler JR. Malignant external otitis. *Laryngoscope.* 1968; 78 (8): 1257–94.
6. Chawdhary G, Pankhania M, Douglas S, et al. Current management of necrotising otitis externa in the UK: survey of 221 UK otolaryngologists. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137 (8): 818–22.
7. Cohen AS, Brener A, Roth Y. Diabetes in the practice of otolaryngology. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13 (2): 1141–50.
8. Handzel O, Halperin D. Necrotizing (malignant) external otitis. *Am Fam Physician.* 2003; 68 (2): 309–12.
9. Hollis S, Evans K. Management of malignant (necrotising) otitis externa. *Journal Laryngol Otol.* 2011; 125 (12): 1212–7.
10. Eguchi T, Basugi A, Kanai I, et al. Malignant external otitis following radiotherapy for oral cancer: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (21): 21–3.
11. Rubin J, Yu VL, Stool SE. Malignant external otitis in children. *Journal Pediatr.* 1988; 113 (6): 965–70.
12. Chen JC, Yeh CF, Shiao AS, et al. Temporal bone osteomyelitis: The relationship with malignant otitis externa, the diagnostic dilemma, and changing trends. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 591714.
13. Mani N, Sudhoff H, Rajagopal S, et al. Cranial nerve involvement in malignant external otitis: Implications for clinical outcome. *Laryngoscope.* 2007; 117 (5): 907–10.
14. Long DA, Koyfman A, Long B. An emergency medicine-focused review of malignant otitis externa. *Am J Emerg Med.* 2020; 38 (8): 1671–8.
15. Grandis JR, Branstetter 4th BF, Yu VL. The changing face of malignant (necrotising) external otitis: Clinical, radiological, and anatomic correlations. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4 (1): 34–9.
16. McLaren O. Malignant otitis externa: A review of investigations and management. *Int J Curr Res.* 2016; 8 (6): 32765–70.
17. Chaudhary HA, Ibrahim WH, Yousaf Z, et al. Fungal malignant otitis externa involves a cascade of complications culminating in pseudoaneurysm of internal maxillary artery: A case report. *Am J Case Rep.* 2019; 20: 562–6.
18. Martin TJ, Kerschner JE, Flanary VA. Fungal causes of otitis externa and tympanostomy tube otorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005; 69 (11): 1503–8.
19. Kristiansen P. The diagnosis and management of malignant (necrotizing) otitis externa. *J Am Acad Nurse Pract.* 1999; 11 (7): 297–300.
20. Carfrae MJ, Kesser BW. Malignant otitis externa. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008; 41 (3): 537–49.
21. Ress BD, Luntz M, Telischi FF, et al. Necrotizing external otitis in patients with AIDS. *Laryngoscope.* 1997; 107 (4): 456–60.
22. Hasibi M, Ashtiani MK, Motassadi ZM, et al. A treatment protocol for management of bacterial and fungal malignant external otitis: A large cohort in Tehran, Iran. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017; 126 (7): 561–7.
23. Khan MA, Quadri SAQ, Kazmi AS, et al. A comprehensive review of skull base osteomyelitis: Diagnostic and therapeutic challenges among various presentations. *Asian J Neurosurg.* 2018; 13 (4): 959–70.
24. Adams A, Offiah C. Central skull base osteomyelitis as a complication of necrotizing otitis externa: Imaging findings, complications, and challenges of diagnosis. *Clin Radiol.* 2012; 67 (10): 7–16.
25. Al-Noury K, Lotfy A. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings before and after treatment of patients with malignant external otitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268 (12): 1727–34.
26. Van Kroonenburgh AMJL, van der Meer WL, Bothof RJP, et al. Advanced imaging techniques in skull base osteomyelitis due to malignant otitis externa. *Curr Radiol Rep.* 2018; 6 (1): 1–14.
27. Okpala NCE, Siraj QH, Nilssen E, et al. Radiological and radionuclide investigation of malignant otitis externa. *J Laryngol Otol.* 2005; 119 (1): 71–5.
28. Mehrotra P, Elbadawey MR, Zammit-Maempel I. Spectrum of radiological appearances of necrotising external otitis: A pictorial review. *Journal Laryngol Otol.* 2011; 125 (11): 1109–15.

29. Sturm JJ, Stern Shavit S, Lalwani AK. What is the best test for diagnosis and monitoring treatment response in malignant otitis externa? *Laryngoscope*. 2020; 130 (11): 2516–7.
30. Moss WJ, Finegersh A, Narayanan A, et al. Meta-analysis does not support routine traditional nuclear medicine studies for malignant otitis. *Laryngoscope*. 2020; 130 (7): 1812–6.
31. Rozenblum-Beddok L, Verillaud B, Paycha F, et al. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-leukocyte scintigraphy for diagnosis and therapy monitoring of skull base osteomyelitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018; 3 (3): 218–24.
32. Redleaf MI, Angeli SI, McCabe BF. Indium 111-labeled white blood cells scintigraphy as an unreliable indicator of malignant external otitis resolution. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994; 103 (6): 444–8.
33. Weber PC, Seabold JE, Graham SM, et al. Evaluation of temporal and facial osteomyelitis by simultaneous in-WBC/Tc-99m-MDP bone SPECT scintigraphy and computed tomography scan. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 113 (1): 36–41.
34. Stern Shavit S, Bernstine H, Sopov V, et al. FDG-PET/CT for diagnosis and follow-up of necrotizing (malignant) external otitis. *Laryngoscope*. 2019; 129 (4): 961–6.
35. Mahdyoum P, Pulcini C, Cahide I, et al. Necrotizing otitis externa: A systematic review. *Otol Neurotol*. 2013; 34 (4): 620–9.
36. Bruschini L, Berrettini S, Christina C, et al. Extensive skull base osteomyelitis secondary to malignant otitis externa. *J Int Adv Otol*. 2019; 15 (3): 463–5.
37. Seema M, Arun PS, Junaid NM, et al. Temporal bone carcinoma mimicking as malignant otitis externa. *Glob J Otolaryngol*. 2017; 9 (5): 555773.
38. Chin RY, Nguyen TBV. Synchronous malignant otitis externa and squamous cell carcinoma of the external auditory canal. *Case Rep Otolaryngol*. 2013; 2013: 837169.
39. Wallis S, Atkinson H, Coatesworth AP. Chronic otitis media. *Postgrad Med*. 2015; 127 (4): 391–5.
40. Sayles M, Kamel HA, Fahmy FF. Operative management of external auditory canal cholesteatoma: Case series and literature review. *J Laryngol Otol*. 2013; 127 (9): 859–66.
41. Marzo SJ, Leonetti JP. Invasive fungal and bacterial infections of the temporal bone. *Laryngoscope*. 2003; 113 (9): 1503–7.
42. Linstrom CJ, Lucente FE. Diseases of the external ear. In: Hirsch BE, Jackler JK, eds. *Bailey's head and neck surgery: Otolaryngology*. 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 2340–2343.
43. Courson AM, Vikram HR, Barrs DM. What are the criteria for terminating treatment for necrotizing (malignant) otitis externa? *Laryngoscope*. 2014; 124 (2): 361–2.
44. Fojkar M. Odpornost bakterije *Pseudomonas aeruginosa* proti izbranim antibiotikom [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2014.
45. Pulcini C, Mahdyoum P, Cua E, et al. Antibiotic therapy in necrotising external otitis: Case series of 32 patients and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31 (12): 3287–94.
46. Chen YA, Chan KC, Chen CK, et al. Differential diagnosis and treatments of necrotizing otitis externa: A report of 19 cases. *Auris Nasus Larynx*. 2011; 38 (6): 666–70.
47. Pichon M, Joly V, Argy N, et al. *Aspergillus flavus* malignant external otitis in a diabetic patient: Case report and literature review. *Infection*. 2020; 48 (2): 193–203.
48. Mion M, Bovo R, Marchese-Ragona R, et al. Outcome predictors of treatment effectiveness for fungal malignant external otitis: A systematic review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015; 35 (5): 307–13.
49. Fernández-Ruiz M, Ruiz-Ruigómez M, Montojo J. *Candida albicans* skull base osteomyelitis due to malignant otitis externa: The role of echinocandin therapy associated with surgical debridement. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2020; 38 (2): 89–91.
50. Bowles PF, Perkins V, Schechter E. Fungal malignant otitis externa. *BMJ Case Reports*. 2017; 2017: bcr2016218420.
51. Peled C, Parra A, El-Saied S, et al. Surgery for necrotizing otitis externa—indications and surgical findings. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277 (5): 1327–34.
52. Phillips JS, Jones SEM. Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for malignant otitis externa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013 (5): CD004617.
53. Soudry E, Joshua BZ, Sulkas J, et al. Characteristics and prognosis of malignant external otitis with facial paralysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 133 (10): 1002–4.

Anamarija Hribar<sup>1</sup>

## Boleča želja po družini

*V ambulantno prihaja 30-letna bolnica zaradi bolečin v spodnjem predelu trebuha. Gospa naveda dalj časa trajajoče bolečine v spodnjem delu trebuha, ki se širijo v hrbet. Že več let ima boleče menstruacije (dismenoreja), občasno pa se bolečina pojavi tudi med spolnimi odnosi (disparevnija) in ob defekaciji. Zadnjo menstruacijo je imela pred desetimi dnevi. Zadnje tri leta ne uporablja kontracepcije, saj si želi zanositi. Pred dvema letoma je bila noseča, vendar je spontano splavila v šestem tednu nosečnosti. Ginekološko so tipni povečani jajčniki.*

### Vprašanja

1. Kakšna je vaša delovna diagnoza?
2. Kateri anamnestični podatki in najdbe ob kliničnem pregledu so skladni z vašo delovno diagnozo?
3. Katere so možne diferencialne diagnoze?
4. Kako bi postavili diagnozo bolezni?
5. Kakšna je etiopatogeneza bolezni?
6. Kakšne so možnosti zdravljenja?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

---

<sup>1</sup> Anamarija Hribar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; anamarija.hribar@medrazgl.si

## Odgovori

1. Endometrioza. Endometrioza je bolezen, za katero je značilno pojavljanje endometrijskega tkiva izven maternice. Takšno tkivo se odziva na hormonske spremembe, zaradi česar prihaja do krvavitev, ki vodijo v vnetni odziv. Ponavljajoče draženje z vnetjem in celjenjem sčasoma vodi v fibrozo in zarastline med sosednjimi organi, kar lahko povzroča bolečine in vodi v neplodnost. Tkivo se najpogosteje pojavlja v trebušni votlini (peritonealni) in včasih pa tudi v abdominalnih brazgotinah in plevralni votlini. Glede na mesto pojavljanja jo razdelimo v tri oblike. Pri peritonealni endometriozii so žarišča povrhnja in se pojavljajo na peritoneju. Ovarijska endometrioza se pojavlja na jajčnikih v obliki endometriomov, ki so zaradi mase tipni ob ginekološkem pregledu in vidni na transvaginalnem UZ. Tretja oblika je globoka infiltrativna endometrioza, ki vrašča več kot 5 mm globoko v peritonej in zaradi tega povzroča kronično bolečino. Endometrioza je pogosta bolezen, ki se pojavlja pri 10–15 % žensk v rodnem obdobju in pri 20–40 % neplodnih žensk (1).
2. Tipični simptomi, ki se pojavljajo pri endometriozii in so prisotni pri opisani bolnici, so bolečina v spodnjem delu trebuha, bolečine ob menstruaciji, spolnih odnosih in defekaciji, v kombinaciji s predhodno naštetimi simptomi pa tudi neplodnost. Ob kliničnem pregledu so bili tipni povečani jajčniki. Endometrioza se lahko kaže na različne načine, vendar je v 78,7 % prisotna dismenoreja in v 64,4 % bolečina v spodnjem delu trebuha. Drugi simptomi so redkejši – disparevnija se pojavlja pri 39,4 %, prebavne motnje pri 38,5 %, prebavne bolečine pri 30,8 %, neplodnost pri 30 %, spremembe na jajčnikih pa pri 29,4 % bolnic (2).
3. Glede na simptome, ki se pojavljajo pri določeni bolnici, so pomembne različne diferencialne diagnoze. Kadar ima bolnica dismenorejo, je ta lahko primarna (ta je zelo pogosta in se pojavlja pri 50 % žensk v rodnem obdobju) ali sekundarna (ta je lahko poleg endometriozii posledica mioinov, adenomioze, Ashermanovega sindroma in pelvične vnetne bolezni – slednja se lahko kaže tudi kot bolečina v spodnjem delu trebuha). Takšno simptomatiko imajo tudi zarastline, endometritis, neoplazme, spolna zloraba in druge. Disparevnija je lahko posledica nezadostne navlažitve, infekcije ali mišično-skeletnih bolezni. Anovulacija, nepravilnosti lutealne faze, bolezni in vnetja jajcevodov pa lahko pripeljejo do neplodnosti. Izključiti je treba tudi nekatere bolezni gastrointestinalnega trakta, kot so kronična vnetna črevesna bolezen, zaprtje in bolezen urinarnega trakta (1).
4. Na endometriozo moramo posumiti pri ženskah (najpogosteje v rodnem obdobju), ki imajo enega ali več izmed simptomov ali znakov:
  - kronična bolečina v spodnjem delu trebuha,
  - dismenoreja, ki vpliva na dnevne aktivnosti in kakovost življenja,
  - bolečina med ali po spolnem odnosu,
  - gastrointestinalni simptomi,
  - simptomi urinarnega trakta (posebej prisotnost krvi v urinu ali boleče uriniranje),
  - neplodnost ob prisotnosti vsaj enega od zgoraj naštetih simptomov.

Končno diagnozo je treba potrditi s pomočjo slikovnih preiskav. Kadar gre za prisotnost endometriozii na jajčnikih, nam lahko diagnozo poda že transvaginalni UZ, ki ga lahko

dopolni MRI, kadar gre za lezije, večje od 5 cm. Kadar kljub nepovednemu UZ in MRI ostaja sum na endometriozo, se lahko diagnostično izvede laparoskopija, ki je hkrati tudi metoda zdravljenja (1, 3).

5. Natančen mehanizem nastanka endometrioze ni poznan. Najširše sprejeta teorija pojasnjuje nastanek z retrogradnim tokom menstrualne tekočine. Med krvavitvijo naj bi celice in menstrualni izločki potovali preko jajcevodov v peritonealno votlino in sprožili nastanek kroničnega vnetja, hkrati pa naj bi se živeče celice začele deliti. Vendar pa je teorija nepopolna, saj je retrogradni tok menstrualne tekočine pogost pojav in ne vodi vedno v endometriozo, zaradi česar na razvoj verjetno pomembno vplivajo tudi genetski in imunološki dejavniki. Druga teorija pojasnjuje nastanek endometrijskih celic z diferenciacijo peritonealnih celic nazaj v njihovo primitivno obliko in nato s ponovno diferenciacijo v endometrijske celice. Obstaja tudi teorija, ki pojasnjuje, da pride do žilnega in limfatičnega metastaziranja celic (4).
6. Glavna cilja zdravljenja sta zmanjšanje bolečin in izboljšanje plodnosti. Kadar je poglaviti cilj zmanjšanje bolečin, je najpogosteje zdravljenje z zdravili. Uporabljajo se nesterooidni antirevmatiki (angl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) in hormonska terapija, v prvi vrsti kombinirani oralni kontraceptivi ali progestogeni, kadar uporaba kombiniranih oralnih kontraceptivov ni možna. Hormonska terapija se predpiše za obdobje šestih mesecev in je ob izboljšanju simptomatike tudi diagnostična. Kadar simptomi vztrajajo, lahko terapijo nadomesti danazol ali agonisti gonadolibarina (angl. *gonadotropins releasing hormone*, GnRH), vendar se po prenehanju zdravljenja simptomi pogosto hitro povrnejo. Kadar je namen zdravljenja izboljšanje plodnosti, se endometriozo najpogosteje zdravi kirurško, kjer se poleg povrnitve plodnosti pomembno zmanjšajo bolečine in tudi možnost za ponovitev bolezni. Zdravljenje je laparoskopsko, pri čemer se spremembe odstrani z izrezom ali elektrokoagulacijo. V hujših primerih, kadar ženska ne načrtuje več družine in ima močno izraženo simptomatiko, pa je možna tudi histerektomija in obojestranska salpingo-ooforektomija (1, 3, 4).

---

## LITERATURA

1. Mounsey A, Wilgus A, Slawson DC. Diagnosis and management of Endometriosis. *American Family Physician* [Internet]. 2006 [citirano 2021 Jul 10]; 74 (4): 594–600 Dosegljivo na: <https://www.aafp.org/afp/2006/0815/p594.html>
2. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil steril* [Internet]. 2008 [citirano 2021 Jul 10]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939902/>
3. Endometriosis overview [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence, 2021 [citirano 2021 Jul 10]. Dosegljivo na: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/endometriosis>
4. Tsamantioti E, Mahdy H. Endometriosis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citirano 2021 Jul 10]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567777/>

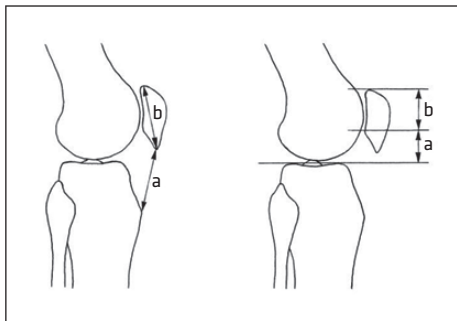




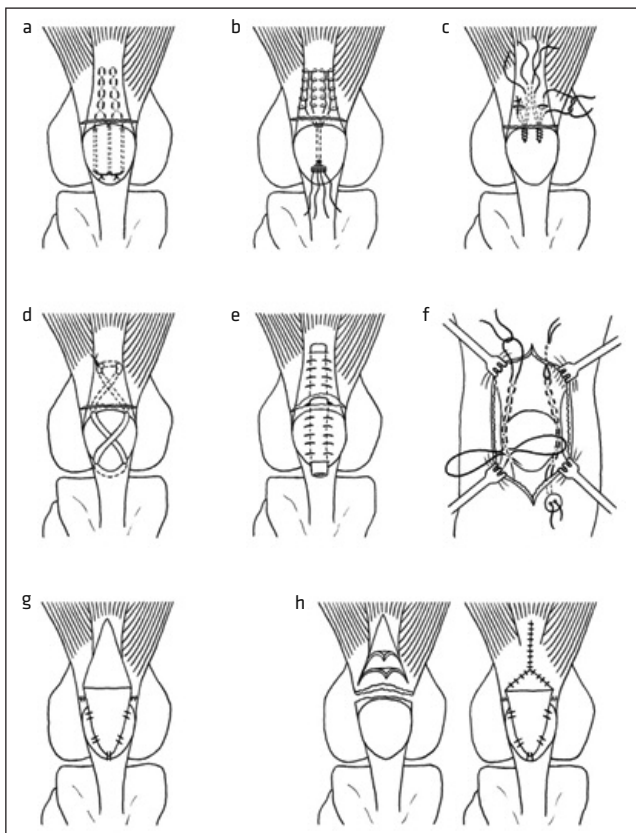
## Popravek članka Raztrganine ekstenzornega mehanizma kolena

V drugi letošnji številki Medicinskih razgledov smo objavili članek Leban R, Fabjan A, Andoljšek M. Raztrganine ekstenzornega mehanizma kolena. Med Razgl. 2021; 60 (2): 171–186. V pripevku sta bili napačno objavljeni slika 1 in slika 2, zato objavljamo ustrezni različici.

Avtorjem in bralcem se za napako iskreno opravičujemo.



**Slika 1.** Metodi določanja višine pogačice na stranskem posnetku kolena v 30° fleksiji (55–57). Insall-Salvatijev indeks (levo) primerja dolžino patelarne vezi (*a*) in dolžino pogačice (*b*). Normalna vrednost razmerja *a/b* je 0,8–1,2. Slabost te metode je spremenljivost v oddaljenosti tuberkla golenice od ravni sklepa ter v velikosti spodnjega, nesklepnega dela pogačice pri različnih ljudeh. Blackburne-Peelov indeks (desno) primerja razdaljo od sklepane površine golenice do sklepnega dela pogačice (*a*) z dolžino sklepnega dela pogačice (*b*). Normalna vrednost razmerja *a/b* je 0,54–1,06 oz. 0,80–0,95.



**Slika 2.** Kirurške tehnike zdravljenja raztrganine kvadricepsove kite (15, 26, 31, 36, 52, 57, 60). *a* – tunnelni kostni šivi skozi pogačico, šivanje po Bunnellu, *b* – kortikalni gumb, šivanje po Krackowu, *c* – šivna sidra, šivanje po Mason-Allenu, *d* – ojačitev z umetno vezivo iz poliestrskih vlaken, *e* – ojačitev z zvitek polipropilenske mrežice, napeljanim skozi kito in vezivo nad pogačico, *f* – ojačitev z Bunnellovimi izvlečnimi jeklenimi šivi, *g* – tehnika ojačitve kite po Scuderiju (reženj delne debeline iz proksimalnega konca kite obrnemo preko raztrganine in prišijemo), *h* – tehnika podaljšave kite po Codivilli (reženj cele debeline iz proksimalnega konca kite razdelimo v dva sloja, povrhnji sloj obrnemo preko raztrganine in prišijemo, globokega pa uporabimo pri plastiki V-Y).



# Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 7. maja 2021 do 4. avgusta 2021

## Diplomanti medicine

Žlak Tim	17. 11. 2020	Kavčič Sara	24. 6. 2021
Friš Eva Lina	2. 3. 2021	Škrget Emanuel Enej	24. 6. 2021
Seljak Urška	2. 3. 2021	Leskovar Jernej	28. 6. 2021
Šink Mark	14. 4. 2021	Skok Žiga	28. 6. 2021
Istenič Lea	4. 5. 2021	Adamlje Tanja	29. 6. 2021
Lipužič Andrej	5. 5. 2021	Ahačič Ema	29. 6. 2021
Škorc Petra	5. 5. 2021	Marčec Lina Tarja	29. 6. 2021
Plavc Laura	10. 5. 2021	Meško Jaš	29. 6. 2021
Sluga Ana	20. 5. 2021	Krepek Mihela	30. 6. 2021
Besal Rok	1. 6. 2021	Strajnar Kaja	30. 6. 2021
Žagar Nika	1. 6. 2021	Babnik Timotej	1. 7. 2021
Bitenc Marie	2. 6. 2021	Demšar Erika	1. 7. 2021
Dugar Franja	9. 6. 2021	Gortnar Ajda	1. 7. 2021
Pugelj Tjaša	15. 6. 2021	Kekec Laura	1. 7. 2021
Drobnič Marjeta	16. 6. 2021	Kostelac Romina	1. 7. 2021
Janežič Lea Dora	16. 6. 2021	Kramar Jera	1. 7. 2021
Jutraž Nika	16. 6. 2021	Medvešek Eva	1. 7. 2021
Tavčar Nada	16. 6. 2021	Vrevc Eva	1. 7. 2021
Bitenc Mojca	18. 6. 2021	Vrevc Neža	1. 7. 2021
Kurinčič Nina	21. 6. 2021	Lavrenčič Rok	5. 7. 2021
Erdani Danijel	22. 6. 2021	Tršan Jure	6. 7. 2021
Arkar Ula	23. 6. 2021	Bratuš Tina	7. 7. 2021
Auprih Maša	23. 6. 2021	Jerman Nika	7. 7. 2021
Berlot Maruša	23. 6. 2021	Alič Urban	9. 7. 2021
Čolaković Asja	23. 6. 2021	Žbogar Stanislav	9. 7. 2021
Kavčič Veronika	23. 6. 2021	Josipović Luka	12. 7. 2021
Melanič Artur	23. 6. 2021	Ugovšek Sabina	12. 7. 2021
Puntar Špela	23. 6. 2021	Kunstelj Peter	22. 7. 2021
Vraničar Kaja	23. 6. 2021	Mukenauer Rebeka	28. 7. 2021
Žlindra Gašper	23. 6. 2021	Gobec Katja	30. 7. 2021

## Diplomanti dentalne medicine

Žle Filip	5. 2. 2021	Kamerički Anja	21. 6. 2021
Grebenc Petra	28. 4. 2021	Dedić Edi	24. 6. 2021
Kastelic Lara	28. 4. 2021	Fojkar Maruša	24. 6. 2021
Potočnik Sandra	14. 5. 2021	Flisar Iris	19. 7. 2021
Matič David	21. 5. 2021	Ilev Zlatko	19. 7. 2021
Mršek Ajda	25. 5. 2021	Predovnik Miha	19. 7. 2021

## Diplomanti Medicinske fakultete Univerze v Mariboru

Ferčec Barbara	7. 5. 2021	Cugmaš Maša	7. 7. 2021
Spasojević Aleksandra	18. 5. 2021	Hafner Eva	7. 7. 2021
But Jana	25. 5. 2021	Koščak Jan	7. 7. 2021
Sečkar Lea	1. 6. 2021	Lamanovska Biljana	7. 7. 2021
Novak Kamila Marta	2. 6. 2021	Meško Doroteja	7. 7. 2021
Poredoš Eva	2. 6. 2021	Delopst Vid	8. 7. 2021
Martinčič Maruša	2. 6. 2021	Forjan Alen	8. 7. 2021
Medved Špela	10. 6. 2021	Marhold Teja	8. 7. 2021
Ulbl Janina	15. 6. 2021	Pernat Miha	8. 7. 2021
Unger Sabina	15. 6. 2021	Pokeržnik Janja	8. 7. 2021
Kralj Amanda	17. 6. 2021	Tumpej Tina	9. 7. 2021
Lukan Manja	17. 6. 2021	Varda Luka	9. 7. 2021
Vlahovič Aljoša	17. 6. 2021	Piatkov Nikola	12. 7. 2021
Makoter Karla	21. 6. 2021	Dolšek Lucija	13. 7. 2021
Strmšek Sanja	22. 6. 2021	Dovečar Maruša	16. 7. 2021
Turk Maja	22. 6. 2021	Gjuras Estera	16. 7. 2021
Šumiga Žan	23. 6. 2021	Podlesnik Peršak Ivan	19. 7. 2021
Zdovc Miha	23. 6. 2021	Gomboc Laura	21. 7. 2021
Capl Simona	30. 6. 2021	Bartol Mirjam	22. 7. 2021
Razboršek Luka	1. 7. 2021	Jerele Erika	22. 7. 2021
Rožanc Kristina	1. 7. 2021	Bogovič Jan	23. 7. 2021
Prusnik Katarina	2. 7. 2021	Ilar Jasmina	23. 7. 2021
Vinter Blaž	2. 7. 2021	Mikša Nastja	27. 7. 2021
Pavlič Marcel	6. 7. 2021	Jarc Primož	2. 8. 2021

## 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 pripravljene 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 plagiatorov. 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, opisan in ne trdil (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 dognanij 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. Vancouverški 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: priručnik 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.

#### *Paročila 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 (ORAHHS); 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](mailto:prispevki@medrazgl.si)

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

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

se strinjate s prenosom avtorskih pravic na Društvo Medicinski razgledi. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji in originalni izvod poslati po navadni pošti na naslov uredništva: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo objavili. Izjavo najdete na naši spletni strani: [http://www.medrazgl.si/arhiv/mr\\_izjava\\_o\\_avtorstvu.pdf](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: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

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

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

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

*Chapter in a book*

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

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

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

*Conference proceedings*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Legal documents*

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

#### *Web sites*

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

#### *Journal articles on the internet*

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

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

#### *Books on the internet*

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

#### *Databases on the internet*

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

#### *Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk*

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

#### *Books on CD-ROM, DVD, or Disk*

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

#### *Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk*

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](mailto: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](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**

Anžej Hladnik, Anamarija Hribar,  
Filip Korošec, Jurij Martinčič,  
Anita Meglič, Hana Rakuša

### **EDITORIAL BOARD**

Manca Bregar, Lucia Jankovski, Tamara Jarm, Julija Kalcher, Lucija Kobal, Nina Kobal, Katja Kores, Ana Karin Kozjek, Tilen Kristanc, Dora Laginja, Naneta Legan Kokol, Maja Osojnik, Zala Roš, Uroš Tršan, Ines Žabkar, Nika Žagar, Sandra Žunič

### **READERS FOR SLOVENIAN**

Mateja Hočever Gregorič, Gašper Tonin

### **READER FOR ENGLISH**

Lea Turner

---

### **DTP**

SYNCOMP d. o. o.

### **PRINTING PRESS**

Nonparel d. o. o.

### **FRONT COVER**

Gaja Markovič

---

### **SUPPORTED BY**

Faculty of Medicine, University  
of Ljubljana  
Slovenian Research Agency

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 1,500 copies per issue.  
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

---

### **COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2021**

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.



- 285** Frequency of Rubber Dam Use Among Slovenian Dentists – *Tomi Samec*
- 293** Structural Brain Network Analysis and Clinical Use – *Alja Kavčič, Katarina Šurlan Popović, Aneta Soltirovska Šalomon*
- 303** A Modern Approach to the Management of Patients with Early Uterine Cancer – *Eva Drmota, Nina Kovačević, Sebastjan Merlo*
- 311** Chylous Ascites – A Case Report – *Brina Šket, Željka Večerič-Haler*
- 319** Intraventricular Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants – *Maša Koce, Lilijana Kornhauser Cerar, Štefan Grosek*
- 335** Health Effects of a Vegan Diet and a Critical Analysis of Research – *Ana Benkovič, Maja Casar, Nada Rotovnik Kozjek*
- 345** Surgical Approach to the Management of Brachial Plexus Injuries in Adults – *Klemen Lovšin, Oskar Pavel Grilc, Andrej Lapoša, Klemen Rogelj*
- 361** Intrapancreatic Accessory Spleen – A Case Report – *Luka Pušnik, Domen Plut*
- 371** Necrotizing External Otitis – *Nejc Krištofelc, Simon Stopar*
- 381** Diagnostic Challenge
- 385** Correction Notice
- 387** List of Graduated Students
- 395** Guidelines for Authors