



RAZPIS

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani v skladu z Navodili in pravili (objavljena na: <https://www.mf.uni-lj.si/o-studiju/informacije-za-studente/presernove-naloge>), ki se uporabljajo poleg Pravilnika o organizaciji in delovanju UL MF in Pravilnika o podeljevanju Prešernovih nagrad študentom Univerze v Ljubljani

OBJAVLJA

RAZPIS ZA PREŠERNOVE NAGRADE ŠTUDENTOM MEDICINSKE FAKULTETE UNIVERZE V LJUBLJANI ZA ŠTUDIJSKO LETO 2020/2021

1. Inštituti in katedre Medicinske fakultete so bili z dopisom št. 018-1 /20 z dne 14. 2. 2020 pozvani, da posredujejo predloge tem za Prešernove nagrade Univerze v Ljubljani. Prejetih je bilo 104 predlogov tem, ki izpolnjujejo pogoje za razpis v skladu z zgoraj navedenimi navodili).

V skladu s Pravilnikom o podeljevanju Prešernovih nagrad študentom Univerze v Ljubljani, Medicinska fakulteta lahko predlaga največ **3 dela** za Univerzitetno Prešernovo nagrado. V skladu s Pravilnikom o organizaciji in delovanju UL MF, Medicinska fakulteta lahko nagradi največ **10 del** s Fakultetno Prešernovo nagrado in **20 del** s Fakultetnim Prešernovim priznanjem.

2. Merila za ocenjevanje predlaganih del za nagrade

- jasnost opredelitve raziskovalnega problema in oblikovanja hipotez,
- znanstvena odličnost ali uporabna vrednost
- širina in poglobljenost teoretske zasnove naloge in metodološka korektnost izvedbe,
- poznavanje domače in tuje literature ter doslednost pri njenem navajanju,
- razčlenjevanja temeljitost,
- samostojnost, prodornost, izvirnost, ustvarjalnost in odmevnost naloge (morebitna objava v znanstveni ali strokovni literature,
- zmogljivost oblikovanja besedila in jezikovna kultura.

Delo mora biti napisano skladno:

- s Pravilnikom o podeljevanju Prešernovih nagrad študentom Univerze v Ljubljani
- s povzetkom Mentorstvo in avtorstvo del, ki jih študentje Medicinske fakultete predlože za Prešernovo nagrado
- z Navodili za pisanje del, ki jih študentje Medicinske fakultete predlože za Prešernovo nagrado.

3. Pogoji za sodelovanje

Avtor raziskovalne naloge za Prešernovo nagrado ali priznanje UL MF mora imeti v času oddaje naloge, status dodiplomskega študenta na UL MF. Potrdilo o statusu odda skupaj z nalogo na tajništvo UL MF. **Prešernove naloge morajo biti izdelane in oddane v času študija do zaključka enovitega magistrskega študijskega programa.** Naloge oddane po zaključku študija, ne morejo kandidirati za Prešernovo nagrado oz. priznanje. Na posamezno temo se lahko prijavijo največ 3 študenti, če mentor ob oddaji predloga teme ne določi manjšega števila avtorjev.

V primeru, da so naloge za Prešernovo nagrado ali priznanje UL MF pripravili študentje iz različnih fakultet UNI-LJ bo UL MF sprejela delo samo, če je vsaj eden avtor dela, študent UL MF.

Isti študent lahko v enem koledarskem letu odda na UL MF samo eno nalogo za Prešernovo nagrado ali priznanje.

4. Rok za oddajo nalog je vključno **1. september 2021 do 14. ure.**

5. Študent mora iz razpisa izbrano temo za Prešernovo nalogo prijaviti na el. naslov: marija.martincic@mf.uni-lj.si. V kolikor si izbere temo za Prešernovo nalogo kot izbirni raziskovalni predmet, ga mora prijaviti ob vpisu v referatu za dodiplomski študij do **30. septembra 2020.**

RAZPISANE TEME

1. Naslov teme: »Vpliv desne hemikolektomije na absorpcijo vitamina B12 in pojavnost sindroma ileocekalne zaklopke.

Mentor: doc. dr. Jurij Janež

Organizacijska enota: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Desna hemikolektomija je operativni poseg v trebušni votlini, ki vključuje odstranitev desne strani debelega črevesa, končnega dela tankega črevesa (terminalni ileum) in ileocekalne zaklopke. To je stičišče med tankim in debelim črevesom. Po poročanju nekaterih avtorjev je funkcija ileocekalne zaklopke zadrževanje vsebine v tankem črevesju dovolj dolgo, da se absorbirajo voda, hranila in vitamin B-12. Po mnenju teh avtorjev bi bolniki po desni hemikolektomiji lahko imeli spremembe v konsistenci, prostornini ali izgledu blata ter oslABLJENO absorpcijo vitamina B-12 in hranil.

Namen študije je preveriti, če desna hemikolektomija pri bolnikih z rakom kolona ali določenimi nerakavimi boleznimi, kot je vnetna črevesna bolezen, res lahko povzroči težave, opisane v literaturi. Te težave se namreč ne ujemajo s kliničnim opažanjem. Z raziskavo bomo dobili več informacij o hitrejši peristaltiki, o spremembah v konsistenci in pogostosti odvajanja blata ter o vitaminskem pomanjkanju, obenem pa bomo lahko tudi ocenili postoperativno vrednost nadomestila.

Metode: Raziskava bo prospektivna kohortna klinična študija. V raziskavo bomo zaporedoma vključili 30-40 bolnikov, pri katerih bo napravljena desna hemikolektomija zaradi benigne ali maligne bolezni na desnem delu debelega črevesa. Izključeni bodo bolniki z metastatskim rakom, paliativno operacijo, bolniki s stomo ali kratkim črevesjem, bolniki z večjimi kirurškimi zapleti (razred IIIb po Dindo-Clavien-ovi klasifikaciji).

Analizirali bomo medicinsko dokumentacijo bolnikov po desni hemikolektomiji in izmerili makroskopske anatomsko-patološke parametre (dolžina resekcije tankega in debelega črevesja). Bolnike bomo prosili, da izpolnijo vprašalnike (ki so že omenjeni v literaturi) o njihovi kakovosti življenja. Pred in po operaciji jim bomo določili serumske koncentracije vitamina B12.

Vprašalniki so: EORTC QLQ-CR29 (Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka – Vprašalnik o kvaliteti življenja) za bolnike po resekciji kolona zaradi onkološke bolezni. Bolniki z

gastro-intestinalnimi boleznimi, ki niso rakave, pa bodo odgovarjali na GIQLI vprašalnik (Gastrointestinal Quality of Life Index).

Pridobili smo tudi soglasje etične komisije in že začeli vključevati bolnike.

Rezultati: Pri bolnikih pričakujemo po operaciji nižje serumske koncentracije vitamina B12 kot pred operacijo ter spremembe v odvajanju blata. Rezultate o kvaliteti življenja bomo razbrali iz izpolnjenih vprašalnikov. Izsledke raziskave bomo statistično obdelali ter jih strnili v študentsko Prešernovo nalogo in tudi v znanstveno-raziskovalni članek.

Zaključki: Izsledki raziskave nam bodo dali pomembne informacije o kvaliteti življenja in absorpciji vitamina B12 po operaciji. V klinični praksi nam bodo informacije koristile pri odmerjanju nadomestkov vitamina B12 in razumevanju operativnega posega na kvaliteto življenja po operaciji.

2. Naslov teme: »Vpliv terapije z inhibitorjem angiotenzinskih receptorjev in neprilizinskim inhibitorjem na parametre ultrazvočne preiskave srca pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem z zmanjšanim iztisnim deležem«

Mentor: doc. dr. Robert Marčun

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Kombinacija inhibitorja angiotenzinskih receptorjev in neprilizinskega inhibitorja pri bolnikih s srčnim popuščanjem z zmanjšanim iztisnim deležem opazno zmanjša tveganje smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov in število hospitalizacij zaradi poslabšanja srčnega popuščanja. Izboljšanje klinične slike je pogosto večje, kot bi pričakovali iz rutinske 2D ultrazvočne preiskave, zato lahko za preučevanje vpliva terapije na obratno preoblikovanje levega prekata uporabimo še bolj natančne in ponovljive indikatorje globalne funkcije srca (global longitudinal strain).

Metode: Opravili bomo retrospektivno analizo podatkov o bolnikih, ki so imeli za srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem uvedeno terapijo z inhibitorjem angiotenzinskih receptorjev in neprilizinskim inhibitorjem med letom 2016 in 2019 v Kardiološki ambulanti na Kliniki Golnik.

Pričakovani rezultati: Pričakujemo, da se bo bolnikom po terapiji z inhibitorjem angiotenzinskih receptorjev in neprilizinskim inhibitorjem izboljšala funkcijska zmožnost, laboratorijski kazalci obremenitve srca in obratno preoblikovanje miokarda, določeno z rutinsko 2D ultrazvočno preiskavo srca in s speckle tracking analizo globalnega longitudinalnega strain-a.

Pričakovan zaključek: Terapija z inhibitorjem angiotenzinskih receptorjev in neprilizinskim zaviralcem pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem z zmanjšanim iztisnim deležem vodi v obratno preoblikovanje miokarda, ki ga lahko izmerimo z rutinsko UZ preiskavo srca in s speckle tracking analizo globalnega longitudinalnega strain-a.

Opredelitev značaja naloge: klinična tema

3. Naslov teme: »Serumski označevalci granulomskega vnetja in razvoja fibroze pri sarkoidozi«

Mentorica: izr. prof. dr. Marjeta Terčelj

Somentorica: dr. Katja Lakota, mag. farm.

Organizacijska enota: KO za pljučne bolezni in alergijo; Katedra za Interno medicino; UKC LJ in KO za revmatologijo; Laboratorij za imunologijo revmatizma; UKC LJ

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Uvod: Sarkoidoza je sistemska vnetna motnja, povezana z granulomatoznim vnetjem, ki najpogosteje prizadene pljuča, lahko pa tudi druge organe in ima različne klinične izide od spontane remisije do nastanka fibroze. Časovni potek bolezni je skoraj nepredvidljiv. Trenutno še ni biološkega označevalca, ki bi zdravniku lahko pomagal pri napovedi stabilnosti oziroma napredovanja sarkoidoze ali odkritju fibrotičnega procesa.

Hipoteza in cilj naloge: Določiti pomen nivojev serumskih napovednih označevalcev za napredovanje bolezni in njihove korelacije s slikovno diagnostiko in testom pljučne funkcije pri

bolnikih s sarkoidozo. Predvidevamo, da nam bodo potencialni označevalci lahko služili pri določitvi razvoja granulomov in fibroze.

Material in metode: Ob postavitvi diagnoze so bili 100 bolnikom s sarkoidozo odvzeti vzorci seruma. Kontrolni serumi so bili pridobljeni od 55 krvodajalcev. Z metodo hkratnega določanja analitov (multiplex) bodo določeni serumski nivoji serumskega amiloida A, kemokinov (CCL5, CXCL10, CXCL9, CCL2, CCL18), topnih receptorjev (IL2R, TNFR1I), fibrotičnih označevalcev (SP-D, CA15-3, Col1a1) in drugih označevalcev (Uteroglobulin). Ob postavitvi histološke diagnoze so bili zapisani klinični podatki, testi pljučne funkcije in slikovna diagnostika ter nekateri markerji vnetja pri rutinski diagnostiki.

Predvideni rezultati: Želimo pridobiti nova znanja o bioloških označevalcih in kliničnih parametrih, da bi prepoznali bolnike, pri katerih se bo razvila progresivna bolezen s pljučno fibrozo in jim tako zagotoviti ustrežnejšo imunosupresivno terapijo.

Zaključek: Ocena vnetne aktivnosti in napoved fibroze sta ključnega pomena za usmerjanje terapevtskih odločitev in vodenje bolnikov. Predhodne študije so že prepoznale določene označevalce, vključno z SAA, kot sestavni del granulomatoznega vnetja in kot možne označevalce aktivnosti sarkoidoze, trenutno pa še ne poznamo biološkega označevalca za razvoj pljučne fibroze.

Opredelitev značaja naloge: Klinično in imunološko retrospektivna in prospektivna raziskava

4. Naslov teme: Analiza majhnih nekodirajočih RNA iz urinskih zunajceličnih veziklov pri Fabryjevi bolezni

Mentorica: izr. prof. dr. Katarina Trebušak Podkrajšek

Somentorica: asist. dr. Marija Holcar

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Fabryjeva bolezen je redka lizosomalna bolezen povezana s spremembami gena *GLA*, ki vodijo v zmanjšano aktivnost α -galaktozidaze A in kopičenje globotriaosilceramidov v lizosomih. Posledica je okvara različnih tkiv in organov, tudi ledvic. Nefropatija pri Fabryjevi bolezni se izraža z različnim kliničnim potekom, ki ga ni mogoče pojasniti samo z vplivom okoljskih dejavnikov in akumulacijo glikolipidov. Epigenetski dejavniki, vključno z miRNA iz zunajceličnih veziklov, vplivajo na razvoj bolezni pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in z diabetično nefropatijo. Na področju Fabryjeve nefropatije so le redke raziskave proučevale proste miRNA v urinu, ni pa raziskav, ki bi se osredotočale na nekodirajoče RNA izolirane iz zunajceličnih veziklov. Namen naloge je raziskati vpliv vezikularnih epigenetskih dejavnikov na razvoj in hitrost napredovanja nefropatije pri Fabryjevi bolezni. Pričakujem, da se zvrsti vezikularnih nekodirajočih RNA pri bolnikih s hitrejšim potekom bolezni razlikujejo od zvrsti pri bolnikih z milejšim potekom.

Metode: Iz kronoloških vzorcev urina bolnikov s Fabryjevo boleznijo, ki se razlikujejo v prisotnosti in stopnji nefropatije, bomo izolirali zunajcelične vezikle. Sledilo bo profiliranje vezikularnih nekodirajočih RNA s sekvenciranjem naslednje generacije, njihova bioinformatična analiza in identifikacija tistih zvrsti, ki bi lahko bile vpletene v razvoj in napredovanje nefropatije.

Rezultati in zaključki: Opredelitev dejavnikov, ki vplivajo na razvoj Fabryjeve nefropatije, bi omogočilo zgodnje prepoznavanje tistih bolnikov, ki imajo večje tveganje za njen razvoj, kar bi vzpostavilo možnosti za njihovo učinkovito zdravljenje ali upočasnitev razvoja.

Opredelitev značaja naloge: Retrospektivna klinična raziskava

5. Naslov teme: Povezava med celokupno esterazno aktivnostjo sline in stanjem obzobnih tkiv

Mentor: prof. dr. Aljoša Bavec

Somentor: doc. dr. Rok Gašperšič

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani / Center za ustne bolezni in parodontologijo Stomatološke klinike UKC

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Parodontalna bolezen (PB) je kronična vnetna bolezen obzobnih tkiv, ki ima za posledico njihovo razgradnjo. Kljub jasno opredeljenim kliničnim karakteristikam posameznega stadija in gradusa

bolezni pa ostaja vzrok za začetek bolezni in različno agresiven potek bolezni pri različnih posameznikih nepojasnen. Posledično zdravljenje PB, ki je usmerjeno v odstranjevanje zobnih oblog, ni vedno uspešno. Zato se zadnje čase pozornost raziskav na področju parodontologije usmerja v dejavnike vnetno-imunološkega sistema in biokemične dejavnike slin. V tej raziskavi se bomo osredotočili na skupino encimov esteraz v področju ustne votline. Esteraze so različno klinično povezane s parodontalno boleznijo. Pacienti s PB imajo lahko zmanjšano butirilholinesterazno aktivnost, v primeru oksidativnega stresa pa se jim lahko poveča paraoksonazna aktivnost. Namen raziskave je ugotoviti, kako se aktivnost esteraz razlikuje v različnih populacijah ljudi v R. Sloveniji glede na stopnjo bolezni obzobnih tkiv in če te razlike sovpadajo s klinično sliko ustne votline.

Metode: V raziskavo bodo vključeni posamezniki izbrani med pacienti, ki so jih njihovi osebni zobozdravniki napotili na parodontalno zdravljenje. Vključeni bodo sistemsko zdravi kadilci in nekadilci, stari 25 – 70 let, z nezdravljeno, zmerno do napredovano obliko kroničnega parodontitisa. V raziskavo bodo vključeni tudi posamezniki, ki nimajo kroničnega parodontitisa in bodo predstavljali kontrolno skupino. V testno skupino bomo vključili 30 preiskovancev ($n = 30$), enako velika bo kontrolna skupina ($n = 30$). Pri vsakem pacientu bomo odvzeli dva vzorca slin, nestimuliran in s parafinom stimuliran vzorec. Pri vsakem pacientu bomo nadaljnje opravili temeljit kliničen pregled ustne votline. Z encimskimi testi bomo merili totalno esterazno aktivnost v slini. Meritve bomo izvajali spektrofotometrično v UV območju in sicer bomo merili arilesterazno aktivnost s substratom fenilacetatom. Na izbranih vzorih bomo poskušali identificirati prisotnost paraoksonaze-1 (PON1) z uporabo specifičnega substrata, paraoksona, in inhibitorja PON1, 2-hidroksikinolina. Rezultat meritev bodo krivulje časovnega poteka nastajanja produkta reakcije (ang. progress curves), katerim bomo s programom iFIT določili kinetična parametra K_m in V_{max} za posamezen vzorec.

Rezultati: Rezultate kinetičnih lastnosti encima bomo primerjali s prizadetostjo obzobnih tkiv. Pričakujemo, da bo povečana encimska aktivnost esteraz povezana s kroničnim parodontitisom.

Zaključki: Slovenci smo med populacijami z najvišjo prevalenco PB. PB predstavlja najpomembnejši vzrok za izgubo zob v odrasli dobi, kar je povezano s težavami s prehranjevanjem, govorom, nizko samopodobo in slabšo kvaliteto življenja. Zgodnje odkrivanje PB s pomočjo hitrih, natančnih in poceni neinvazivnih encimskih metod, ki temeljijo na izmerjenih kinetičnih parametrih K_m in V_{max} in posledično zgodnje zdravljenje bi zagotovo pripomoglo k odpravljanju omenjenih težav.

Značaj naloge: klinično-bazična

6. Naslov teme: »Primerjalna ocena anatomije vratu in grla človeka, ovce in prašiča kot modela za simulacijsko učenje urgentne krikotiroidotomije«

Mentorica: izr. prof. Tatjana Stopar Pintarič

Somentor: asist. Nejc Umek, dr. med.

Organizacijska enota: Inštitut za anatomijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Situacije v katerih bolnika ni mogoče intubirati in oksigenirati so razmeroma redke, vendar zahtevajo takojšnje in učinkovito ukrepanje. Ker se postopkov urgentne krikotiroidotomije ne da učiti in vaditi v praksi, je simulacijsko učenje nujno. Trenutno so v uporabi različni modeli vratu in grla iz umetnih materialov, hibridni modeli iz živalskih tkiv in umetnih materialov ter kadavrski živalski modeli. Cela ovčja glava z vratom postaja čedalje bolj uveljavljen model za učenje urgentne krikotiroidotomije. Zaradi posebnosti ovčje anatomije (grlo leži zelo površinsko in je izbočeno naprej), je ovca primerna predvsem kot model za suhe vratove. Nasprotno pa ima prašič na vratu veliko podkožne maščobe in bi lahko bil primeren model za debele vratove.

Namen: Morfometrično primerjati anatomske značilnosti vratu, grla in sapnika človeka, ovce in prašiča.

Metode: S kljunastim merilom bomo izmerili glavne morfometrične značilnosti vratu (debelina kože, podkožnega tkiva, premere grla, sapnika itd.). Opredelili bomo lego velikih in srednje velikih žil glede

na grlo in sapnik. Ocenili in morfometrično opisali bomo tudi ultrazvočno anatomijo hrustancev grla ter endoskopsko anatomijo grlnega dela žrela ter grla.

Rezultati: Pričakujemo, da bodo morfometrične značilnosti vratu prašiča, dobro odražale debel vrat človeka, morfometrične značilnosti vratu ovce pa suh vrat človeka.

Zaključki: Z rezultati bomo prispevali k izboljšanju modelov za simulacijsko učenje urgentne krikotiroidotomije in posredno k varnosti pacientov.

Opredelitev značaja naloge: temeljna biomedicinska raziskava

7. Naslov teme: »Ramenskomedenična mišična distrofija: razlike med spoloma v mišični biopsiji«

Mentorica: doc. dr. Marija Meznarič

Somentorica: doc. dr. Lea Leonardis

Organizacijska enota: Univerza v Ljubljani, Medicinska Fakulteta, Inštitut za anatomijo / Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični inštitut za klinično nevrofiziologijo

Kratka obrazložitev teme vsebinske usmeritev in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Razlike med spoloma, ki so relevantne za medicino, vključno za področje nevrologije in živčnomišičnih bolezni, je dokaj slabo proučeno področje, čeprav so v normalni miologiji razlike med spoloma dobro znane. Zaradi hitro razvijajočega področja zdravljenja živčnomišičnih bolezni, je morebitne "naravne" razlike med spoloma med boleznijo neobhodno poznati, kar aktualizira načrtovano raziskavo.

Metode: Na mišičnih biopsijah bolnic in bolnikov z ramenskomedenično mišično distrofijo, ki so bile že odvzete v Centru za živčnomišične bolezni Kliničnega inštituta za klinično nevrofiziologijo v Ljubljani in rutinsko analizirane na Inštitutu za anatomijo MF UL, bomo z računalniško podprtimi metodami ovrednotili razsežnost atrofije mišičnih vlaken. Rezultate bomo korelirali s kliničnimi podatki. Tako bolnice in bolniki, ki jih bomo vključili, niso sodelovali v raziskavah preskušanja zdravil niti se niso zdravili z imunosupresivnimi zdravili.

Pričakovani rezultati: Hipoteza, ki jo želimo preveriti: med bolnicami in bolniki z ramenskomedenično mišično distrofijo obstajajo razlike v stopnji atrofije mišičnih vlaken.

Pričakovani zaključki: Pričakujemo, da bomo pri ramenskomedenični mišični atrofiji potrdili razlike med spoloma glede značilnosti mišične biopsije (stopnje atrofije mišičnih vlaken).

Opredelitev značaja naloge: bazični.

8. Naslov teme: »Mišično-kostne bolezni pri slovenskih splošnih in abdominalnih kirurgih«

Mentor: prof. dr. Aleš Tomažič

Somentor: doc. dr. Jan Grosek

Organizacijska enota: Univerzitetni klinični center Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Z delom povezana mišično-kostno obolenja (MKO) so eno najpogostejših poklicnih obolenj evropskih delavcev. K njihovem nastanku pripomorejo ponavljajoči se gibi, težka bremena, gibi pri najbolj oddaljenih dosegih rok pa tudi vibracije in prisilne drže.

Posledice se odražajo tako pri vsakdanjem življenju oziroma omejitvah pri posameznih aktivnostih kot tudi v velikem bremenu za zdravstvo in družbo kot celoto.

Številni zdravstveni profili imajo tovrstne težave zaradi narave dela ter neustrezne ergonomije na delovnem mestu. Objavljeni pregledni članki in metanalize potrjujejo, da v negativnem smislu izstopajo kirurgi. Večina kirurgov ima namreč z delom povezane bolečine, in sicer od generaliziranih bolečin in utrujenosti do lokaliziranih težav s hrbtom, vratom, ramenskim obročem. Še posebej veliko tveganje za razvoj MKO imajo kirurgi, ki večino svojega časa opravljajo minimalno invazivne kirurške posege. V zadnjih dvajsetih letih je takšen način operiranja namreč doživel nesluten razmah na številnih kirurških področjih in prinesel mnogo prednosti pacientom, žal pa temu ni sledila tudi dobrobit za posameznega kirurga. Nasprotno- vedno več je objavljenih raziskav, ki potrjujejo, da so kirurgi, ki večinoma operirajo na minimalno invaziven način, še posebej podvrženi tveganju za nastanek MKO.

Namen raziskovalnega dela: Primarni namen našega raziskovalnega dela je ugotavljanje prevalence mišično-kostnih bolečin/obolenj pri splošnih in abdominalnih kirurgih v Sloveniji.

Sekundarni namen raziskave pa je ugotavljanje, ali na prevalenco teh bolečin/obolenj vplivajo naslednji dejavniki:

- Vrsta operativnih posegov (klasična proti minimalno invazivni/laparoskopski)
- Spol
- Število let kirurške prakse
- Drugi dejavniki

Pomen za znanost: V tujini objavljene raziskave potrjujejo zaskrbljujoče visoko prevalenco mišično-kostnih obolenj pri kirurgih vseh kirurških specialnosti. Še posebej ranljiva skupina so tisti, ki večinoma operirajo na minimalno invaziven način. Podatki Evropske agencije za zdravje in varnost pri delu kot posebej ogrožene poklicne skupine izpostavljajo delavce v kmetijstvu in ribištvu, pri katerih je prevalenca teh obolenj nad 70%. Pri minimalno invazivnih kirurgih ta delež presega 90%.

Z našo raziskavo želimo dobiti vpogled tudi v zdravstveno stanje slovenskih splošnih in abdominalnih kirurgov. V kolikor bodo tudi rezultati našega raziskovalnega dela pokazali takšno alarmantno stanje kot objavljene mednarodne raziskave, bo verjetno potrebno ukrepati na dveh ravneh:

1. Podobno raziskavo narediti pri vseh slovenskih kirurgih, ne samo splošnih in abdominalnih.
2. Aktivno pristopiti k ugotavljanju, ali je glavni problem takšnega stanja pomankljiva ergonomija v operacijskih dvoranah oziroma ali je ergonomija ustrezna, pa je zdravstveni delavci ne upoštevajo v ustrezni meri.

Znano dejstvo namreč je, da kirurgov (pa tudi zdravnikov drugih specialnosti) v Sloveniji primanjkuje in ta trend pomanjkanja lahko žal pričakujemo tudi v bližnji prihodnost. Zaradi tega je potrebno ne samo poskušati poskrbeti za povečanje števila zdravnikov, temveč predvsem vplivati na to, da se obstoječe število ne zmanjšuje. V tem pogledu je preprečevanje absentizma in celo predčasnega konca poklicne poti zaradi invalidnosti kot posledica MKO zagotovo ključnega pomena.

Metode: Splošnim in abdominalnim kirurgom vseh slovenskih bolnišnic bomo poslali poseben vprašalnik, ki smo ga se sestavili na osnovi dveh tujih vprašalnikov, in sicer

Cornell-ovega (Hedge A s sodelavci, 1999) ter nizozemskega mišično-kostnega vprašalnika (Hildebrandt VH s sodelavci, 2010). Vsi kirurgi bodo svoje sodelovanje potrdili s podpisom informiranega pristanka, zagotovljena bo popolna anonimnost, saj osebnih podatkov ne bodo vpisovali. Naloga bo v odobritev posredovana tudi Komisiji za medicinsko etiko Republike Slovenije.

Vprašalniki so razdeljeni na tri dele:

1. Osnovni podatki oziroma karakteristike
 - Spol, starost, višina, teža, levo oziroma desnoročnost
 - Rekreacija (vrsta, število ur/teden)
2. Podatki o naravi kirurškega dela
 - Specialist ali specializant, število let kirurške prakse, število ur operiranja/teden, delež minimalno invazivnih kirurških posegov
3. Podatki o težavah/bolečinah po posameznih delih telesa
 - Bolečine, nelagodje, utrujenost v devetih anatomskih predelih, ki so shematsko prikazani

Opredelitev značaja naloge: Prospektivna-nacionalna presečna raziskava

9. Naslov teme: »Napovedni dejavniki za recidiv po intraleziji izpraznitvi benignega kostnega tumorja perifernega skeleta«

Mentor: izr. prof. dr. Blaž Mavčič

Organizacijska enota: Katedra za ortopedijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Benigni kostni tumorji kljub nemaligčnosti lahko z lokalno rasto povzročijo bolečine, stanjšanje kortikalne kosti ali zlom. Večino agresivnih benignih kostnih tumorjev zdravimo z

intralezijsko izpraznitvijo in polnitvijo kostnega defekta. Doslej še ni izdelanih mednarodnih smernic glede trajanja pooperativnega spremljanja teh tumorjev zaradi tveganja za recidiv, saj se napovedni dejavniki med različnimi populacijami in histološkimi diagnozami zelo razlikujejo.

Namen: Analizirali bomo napovedne dejavnike za recidiv po intralezijski izpraznitvi benignega kostnega tumorja perifernega skeleta.

Metode: Retrospektivna opazovalna kohortna raziskava bo zajela približno 300 pacientov, ki so bili na Ortopedski kliniki kirurško zdravljeni z intralezijsko izpraznitvijo benignih kostnih tumorjev perifernega skeleta v obdobju 2010-2020 in nato spremljani vsaj eno leto po operaciji. Pri vsakem pacientu bomo opredelili starost, spol, lokalizacijo tumorja, histološko diagnozo, velikost tumorja, operaterja, polnilo kostnega defekta po izpraznitvi ali osteosintezo, zaplete zdravljenja, čas pooperativnega spremljanja in pojavnost morebitnega recidiva v tem obdobju. Z multivariatno analizo bomo preučili vpliv teh dejavnikov na tveganje za kasnejši recidiv benignega kostnega tumorja.

Pričakovani rezultati in zaključki: Pričakujemo, da bodo napovedni dejavniki za recidiv vključevali histološko diagnozo, operaterja ter velikost tumorja, tveganje za recidiv pa ne bo odvisno od ostalih dejavnikov. To bo prva kohortna raziskava s področja aktivnih in agresivnih benignih kostnih tumorjev na slovenski populaciji, izsledki pa bodo imeli neposredno klinično uporabnost pri oblikovanju sodobnih smernic za njihovo pooperativno spremljanje.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava

10. Naslov teme: »Vpliv genetske variabilnosti matriksnih metaloproteinaz na pozne zaplete kirurškega zdravljenja raka dojke z izpraznitvijo pazdušne kotanje«

Mentorica: prof. dr. Vita Dolžan

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo, UL MF

Somentor: prof. dr. Nikola Bešič

Organizacijska enota: Onkološki inštitut Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Prospektivna dvojno slepa randomizirana raziskava »Primerjava jakosti akutne in pogostosti kronične bolečine po šibkejši in močnejši pooperativni analgeziji po operaciji izpraznitve pazdušnih bezgavk zaradi raka dojke glede na farmakogenomiko presnove tramadola (04/2015-DORETAonko/si)«, ki je potekala na Onkološkem Inštitutu Ljubljana v letih 2015 – 2018 je pokazala, da imajo bolnice, ki so prejemale manjše odmerke analgetikov, po enem letu slabšo gibljivost in bolj izražen edem zgornje okončine. Naše dosedanje raziskave so že pokazale, da genetska variabilnost v presnovi tramadola vpliva na pojav neželenih učinkov in na učinkovitost lajšanja bolečine, to pa bi lahko pomembno vplivalo tudi na sodelovanje bolnic pri fizioterapevtski rehabilitaciji. Na pooperativni izid pa bi lahko vplivale tudi genetsko pogojene razlike v strukturi vezivnega tkiva. Eden izmed dejavnikov, ki lahko vpliva na lastnosti vezivnega tkiva, bi lahko bile matriksne metaloproteinaze (MMP). MMP so endopeptidaze, ki imajo ključno vlogo v procesih preoblikovanja tkiva, morfogeneze, angiogeneze, metastaziranja in celjenja tkiv.

Kandidat bo v nalogi preverjal hipotezo, da so genetski polimorfizmi matriksnih metaloproteinaz MMP2, MMP9 in MMP14 povezani s poznimi zapleti po operaciji izpraznitve pazdušnih bezgavk zaradi raka dojke.

Metode in rezultati: V retrospektivno raziskavo bomo vključili 99 bolnic, ki so na Onkološkem inštitutu Ljubljana sodelovale v raziskavi 04/2015-DORETAonko/si. Kandidat bo za določanje pogostih funkcionalnih polimorfizmov v genih za MMP2, MMP9 in MMP14 uporabil metode, ki temeljijo na alelni-specifični kvantitativni reakciji PCR. Z logistično regresijo bo preverjal povezave genotipov MMP z izidi bolnic po enem letu zdravljenja (pristotnost limfedema, kronične in nevropatske bolečine in omejena gibljivost rame); pri tem bo kot kovariate upošteval klinične dejavnike in višino odmerka tramadola.

Zaključki: Pričakujemo, da bomo z boljšim poznavanjem dejavnikov, ki vplivajo na pozne zaplete kirurškega zdravljenja lahko s prilagajanjem pooperativne obravnave izboljšali dolgoročne izide kirurškega zdravljenja.

Opredelitev značaja naloge: retrospektivna klinična raziskava

11. Naslov teme: »Vpliv genetske variabilnosti prenašalcev cisplatina na odgovor na zdravljenje pri bolnikih z malignim mezoteliomom«

Mentor: izr. prof. dr. Viljem Kovač

Organizacijska enota: Onkološki inštitut Ljubljana

Somentorica: prof. dr. Vita Dolžan

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Maligni mezoteliom (MM) je redek in agresiven tumor seroznih površin, ki je povezan predvsem z izpostavljenostjo azbestu. Zdravljenje MM s kemoterapijo temelji na kombinacijah cisplatina s pemetreksedom ali z gemcitabinom. Naše predhodne raziskave so že pokazale, da je genetska variabilnost v poteh presnove in delovanja cisplatina, kot tudi mehanizmov popravljanja poškodb DNA povezana z učinkovitostjo in toksičnimi učinki zdravljenja pri bolnikih z MM. Na kopičenje cisplatina v celici pomembno vplivajo tudi prenašalci, ki omogočajo olajšano difuzijo cisplatina v celico, kot tudi od ATP odvisni prenašalci, ki črpajo cisplatin iz celic. Tudi v genih za te prenašalce so bile opisane genetske spremembe, še zlasti genetski polimorfizmi, ki lahko vplivajo na kopičenje cisplatina v celicah.

Kandidat bo v nalogi preveril hipotezo, da je genetska variabilnost prenašalcev cisplatina povezana z odgovorom na zdravljenje s cisplatinom pri bolnikih z MM.

Metode in rezultati: V retrospektivno raziskavo bomo vključili 277 bolnikov s histološko potrjenim plevralnim ali peritonealnim MM, ki so se na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravili s kemoterapijo, ki je temeljila na cisplatinu. Kandidat bo za določanje pogostih funkcionalnih polimorfizmov v genih za prenašalce topljencev (SLC22A1, SLC47A1) in ABC prenašalcev (ABCB1, ABCC2, ABCG2) uporabil metode, ki temeljijo na alelni-specifični reakciji PCR. Za statistično opredelitev vpliva polimorfizmov na odgovor na zdravljenje bo uporabil logistično regresijo, neparametrične teste ali Coxov model sorazmernih tveganj.

Zaključki: Pričakujemo, da bomo z boljšim poznavanjem dejavnikov, ki vplivajo na učinkovitost in toksičnost zdravljenja s cisplatinom lahko izboljšali obstoječe klinično-farmakogenetske modele za napoved odgovora na zdravljenje pri bolnikih z MM, s čimer bi lahko omogočili prilagajanje sheme zdravljenja genetskim značilnostim posameznega bolnika z MM.

Opredelitev značaja naloge: retrospektivna klinična raziskava

12. Naslov teme: »Vloga magnetnoresonančnih biomarkerjev pri možganski amiloidni angiopatiji«

Mentorica: izr. prof. dr. Katarina Šurlan Popović

Organizacijska enota: Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Somentor: Cene Jerele, dr. med.

Organizacijska enota: Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Sporadična možganska amiloidna angiopatija je posledica kopičenja amiloida- β v kortikalnih in leptomeningealnih malih žilah in je eden izmed najpogostejših vzrokov za simptomatsko, lobarno, znotrajmožgansko krvavitev pri starejših ljudeh. Možganska amiloidna angiopatija je hkrati povezana tudi z povečano incidenco ishemičnih možganskih kapi. Pri ljudeh z možgansko amiloidno angiopatijo na magnetno resonančni preiskavi (MRI) možganovine preiskavi najdemo značilne biomarkerje obolenja malih žil, kot so številne, na določen možganski reženj vezane mikrokrvavitve, površinska sideroza možganske skorje, razširjeni obžilni prostori v področju centra semiovale in hiperintenzivne spremembe bele možganovine. Prisotnost omenjenih MRI biomarkerjev tudi pomembno vpliva na izbor zdravljenja. V študiji bomo raziskali skupno in posamezno napovedno vrednost MRI biomarkerjev možganske amiloidne angiopatije za nastanek simptomatske

znotrajmožganske krvavitve in ishemične možganske kapi, pri bolnikih s klinično dokazano sporadično možgansko amiloidno angiopatijo.

Metode: V raziskavo bomo vključili 50 bolnikov s klinično dokazano sporadično možgansko amiloidno angiopatijo, ki so utrpeli ishemično možgansko kap ali znotrajmožgansko krvavitev. Vsi bolniki so imeli pred akutnim dogodkom opravljeno MRI preiskavo po rutinskem protokolu za prikaz možganovine. Protokol MRI preiskave vedno vključuje tudi difuzijsko in suscetibilno poudarjene sekvence, ki so občutljive na akutno ishemično možgansko kap in krvavitev. Na MRI preiskavi bomo poiskali prisotnost biomarkerjev in jih ustrezno vrednotili. Njihovo napovedno vrednost za nastanek akutnega dogodka bomo preverili z ustreznimi statističnimi testi.

Predvideni rezultati: Pričakujemo, da bomo potrdili napovedno vrednost posameznega MRI biomarkerja za akutni možganski dogodek pri bolnikih s klinično dokazano sporadično možgansko amiloidno angiopatijo.

Zaključki: Predvideni rezultati bi potrdili vlogo rutinske MRI preiskave za prepoznavo bolnikov s sporadično možgansko amiloidno angiopatijo, ki jih ogroža akutni možganski dogodek, kot sta znotrajmožganska krvavitev in ishemična možganska kap.

Opredelitev značaja naloge: klinična študija.

13. Naslov teme: Vpliv metformina na biogenezo mitohodrijev celic raka dojke v in vitro pogojih

Mentor: prof. dr. Peter Veranič

Organizacijska enota: Inštitut za biologijo celice, UL MF)

Sometorica: doc. dr. Mojca Pavlin

Organizacijska enota: Skupina za nano in biotehnološke aplikacije UL FE

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Spremenjene presnovne poti so ena od temeljnih značilnosti rakavih celic, kar omogoča razvoj novih tarčnih pristopov. Učinkovine, ki vplivajo na presnovo, bi namreč lahko bile uporabne pri zdravljenju različnih vrst raka. Vrsta epidemioloških raziskav je pokazala, da metformin zmanjša pojavnost določenih vrst raka, med drugim tudi raka dojke. Metformin sistemsko znižuje nivo glukoze v krvi zaradi manjšega sproščanja iz jetrnih zalog, hkrati pa nivoju celice deluje tudi kot inhibitor kompleksa I v dihalni verigi in aktivator AMPK

Metode: Kandidat bo celice MDA-MB-231 (trojno negativnega raka dojke) izpostavil različnim koncentracijam metformina. S pretočno citometrijo in presevno elektronsko mikroskopijo bo določil relativno količino mitohodrijev celic MDA-MB-231 ter velikost mitohodrijev. Preživetje celic bo določal spektrofotometrično po barvanju z metodo Hoechst in analiziral nivo oksidativnega metabolizma z napravo Seahorse analyser.

Rezultati: Kandidat bo ugotovil vpliv metformina na velikost in število mitohodrijev, preživetje celic in stopnjo oksidativnega metabolizma v rakavih celicah MDA-MB-231.

Zaključki: Prevideni zaključki študije so, da bo metformin časovno in koncentracijsko odvisno povečal število in velikost mitohodrijev celic MDA-MB-231.

14. Naslov teme: "Klinične značilnosti otrok s centralno prezgodnjo puberteto"

Mentorica: doc. dr. Magdalena Avbelj Stefanija

Somentorica: asist. Jasna Šuput Omladič, dr. med.

Organizacijska enota: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Pediatrična klinika, KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Prezgodnja puberteta se pojavlja pri 1:5000- 10.000 otrok, je lahko znanilec nevarnega obolenja in ima razen zgodnje spolne dozorelosti lahko za posledico tudi nižjo končno višino. Namen raziskave je opredeliti klinične značilnosti bolnikov s centralno prezgodnjo puberteto in sicer (i) ocena

incidence centralne prezgodnje pubertete v Sloveniji; (ii) primerjava kliničnih značilnosti idiopatske in organske centralne prezgodnje pubertete in (iii) po posameznih skupinah in glede na zdravljenje analizo dosežene končne višine.

Metode: Raziskava zajema retrospektivno analizo podatkov iz zdravstvene dokumentacije bolnikov, ki so bili obravnavani na endokrinološkem oddelku Pediatrične klinike zaradi prezgodnje pubertete v letih 1997-2019. Večina podatkov je že zbranih. Nekatere posameznike bomo povabili za dodaten obisk za izmero končne telesne višine, teže in pridobitev podatkov o menarhi in menstrualnem ciklusu. Pri otrocih in mladostnikih vključenih v raziskavo bi zbrali in analizirali naslednji nabor kliničnih podatkov: Telesna višina staršev, starost ob diagnozi, teža in višina izražena z SDS ob diagnozi, hormonski izvidi (LH (bazalno in ob stimulaciji), FSH (bazalno in ob stimulaciji), estradiol, testostosterone, DHEAS, AD2, inhibin B), razlika med kronološko starostjo in skeletno starostjo iz Rtg levega zapestja, starost ob začetku in zaključku morebitnega zdravljenja z analogom GnRH, starost ob menarhi, telesne mere ob menarhi, urejenost menstrualnega cikla, dosežena končna telesna višina.

Rezultati in pomen: Pričakujemo, da bomo z rezultati opredelili incidenco centralne prezgodnje pubertete v našem prostoru in ugotovili vpliv osnovne bolezni, hormonskih kazalcev in zdravljenja na doseženo končno višino glede na tarčno višino in pričakovano končno višino. Rezultati bodo doprinesli k poznavanju učinkovitosti zdravljenja prezgodnje pubertete z analogom GnRH in s tem prispevali k postavitvi smernic za zdravljenje prezgodnje pubertete.

Značaj naloge: klinična naloga

15. Naslov teme: »Motnje cirkadianega ritma pri pacientih z obstruktivno apnejo spanja«

Metntorica: prof. dr. Damjana Rozman

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo, Center za funkcijsko genomiko in bio-čipe, UL MF

Somentorica: prof dr. Leja Dolenc Grošelj

Organizacijska enota: Univerzitetni klinični center, Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Pri bolnikih z obstruktivno apnejo med spanjem (OSA) prihaja do ponavljajočih se zapor zgornje dihalne poti med spanjem, ki posledično vodi v prekinjeno spanje, prekomerno dnevno zaspanost in kronično hipoksemijo ter hiperkapnijo, kar predstavlja pomemben dejavnik tveganja za metabolične bolezni. Bolniki z OSA pogosto kažejo tako inzulinsko odpornost kot oksidativni stres, dva pojavi, ki prispevata k resnosti in napredovanju spremljajočih metaboličnih obolenj, vendar mehanizmi ostajajo nejasni. Do danes obstaja le študija, objavljena oktobra 2019, ki je z meritvami qPCR pokazala spremenjeno izražanje genov cirkadiane centralne ure pri pacientih z OSA 1. Študija, ki je bila neuravnotežena (10-krat več primerov kot kontrol) je pokazala, da je meritev genov CRY1 in PER3 ob polnoči lahko potencialni biološki označevalec za hudo obstruktivno apnejo.

Namen raziskave je poiskati cirkadiane RNA označevalce v krvi pacientov z OSA in jih vzporediti s pacientovimi zdravstvenimi podatki in objektivnimi meritvami spanja z aktimetrijo (aparatura Actiwatch), kot tudi z aktimetričnimi meritvami kontrolne populacije.

Hipoteze: 1. V krvi pacientov bomo našli cirkadiane mRNA označevalce iz skupine genov centralne cirkadiane ure, ki se bodo statistično značilno povezovali s pacientovimi zdravstvenimi podatki.

2. Pacienti z OSA bodo imeli značilno različne ritme aktivnosti, določene z objektivnim merjenjem z aktimetrijo, v primerjavi s kontrolno populacijo. Metode: Sodelovanje pri odvzemih periferne venske krvi bolnikom, ki bodo hospitalizirani na Nevrološki kliniki UKC LJ, v 4-urnih intervalih po standardnih postopkih. Izolacija RNA ter določanje izražanj agenov s qPCR. Statistična obdelava rezultatov biokemijskih meritev in meritev aktivnosti objektivnega merjenja z aktimetrijo (aktimetri Actiwatch). Pričakovani rezultati: Pričakujemo, da se bodo cirkadiani vzorci med skupino OSA in kontrolno skupino razlikovali. Pričakujemo še, da bomo ta vzorec lahko povezali z aktivnostjo pacientov napram kontrolam kot tudi z drugimi spremljajočimi bolezenskimi stanji pacientov.

Zaključek: Do danes obstaja ena sama študija, ki je z meritvami qPCR pokazala spremenjeno izražanje genov cirkadiane centralne ure pri pacientih z OSA, vendar tega niso povezovali z aktivnostjo in metaboličnim stadijem pacientov. Naša načrtovana študija zato predstavlja novost, rezultati pa bodo relevantni tudi za klinično prakso.

Opredelitev značaja naloge: Naloga ima bazični kot tudi klinični raziskovalni vidik inbo doprinesla v obeh domenah. Pred začetkom raziskave bomo pridobili etično dovoljenje, ki bo vključevalo soglasje pacientov zajemanje vzorcev krvi med spanjem, oziroma v 24h ciklu.

16. Naslov teme: »Vpliv genetske variabilnosti v mehanizmih popravljanja poškodb DNA na odgovor na zdravljenje z obsevanjem pri raku dojk«

Mentorica: doc. dr. Tanja Marinko

Organizacijska enota: Onkološki inštitut Ljubljana

Somentorica: doc. dr. Katja Goričar

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Pri zdravljenju zgodnje oblike raka dojk se pogosto uporablja obsevanje, ki izboljša lokalno kontrolo bolezni in preživetje bolnic. Pri obsevanju pa se pogosto pojavijo tudi akutni ali pozni neželeni učinki zdravljenja, ki lahko pomembno vplivajo na učinkovitost zdravljenja in kvaliteto življenja. Obsevanje povzroča direktne poškodbe DNA, tako poškodbe baz kot enojne in dvojne prelome verig. Na stopnjo radiacijske poškodbe celice vpliva sposobnost popravljanja poškodb na DNA, ki je lahko odvisna tudi od genetskih dejavnikov. Med najbolj škodljivimi poškodbami so dvojni prelomi verig, ki se popravljajo preko homologne rekombinacije.

Hipoteza: Kandidat bo tako v nalogi preveril hipotezo, da je genetska variabilnost v mehanizmih popravljanja poškodb DNA s homologno rekombinacijo povezana z odgovorom na zdravljenje z obsevanjem pri raku dojk.

Metode in rezultati: V raziskavo bodo vključene bolnice z zgodnjo obliko raka dojk, ki so bile zdravljene na Onkološkem inštitutu Ljubljana z dopolnilnim obsevanjem in dopolnilno sistemsko terapijo. Za vse bolnice smo pridobili podatke o poznih zapletih zdravljenja, s poudarkom na kardiotsičnosti. Kandidat bo za določanje pogostih funkcionalnih polimorfizmov v genih, ki sodelujejo pri popravljanju s homologno rekombinacijo (NBN, RAD51, XRCC3) uporabil metode, ki temeljijo na alelni-specifični kvantitativni reakciji PCR. S statistično analizo bo kandidat preveril povezavo preučevanih polimorfizmov z odgovorom na zdravljenje z obsevanjem pri bolnicah z zgodnjim rakom dojk.

Zaključki: Pričakujemo, da bomo identificirali nove genetske označevalce, povezane z neželenimi učinki zdravljenja, kar bi lahko pripomoglo k boljšemu razumevanju odgovora na zdravljenje z obsevanjem pri raku dojk.

Opredelitev značaja naloge: retrospektivna klinična raziskava

17. Naslov teme: »Zdravljenje bolnikov z metastatskim melanomom z imunoterapijo in imunsko pogojeni neželeni učinki«

Mentorica: izr. prof. dr. Janja Ocvirk

Organizacijska enota: Katedra za onkologijo UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Imunoterapija z inhibitorji imunskih nadzornih točk je standarden način zdravljenje bolnikov z metastatskim melanomom. Ob zdravljenju z imunoterapijo se pojavljajo tudi imunsko pogojeni neželeni učinki. Med najbolj pogostimi je vpliv na delovanje ščitnice. Bolnikom ob zdravljenju redno spremljamo nivoje hormonov. Neželeni učinki se beležijo tudi po stopnji izraženosti. Pri bolnikih z visoko stopnjo izraženosti imunske pogojenega neželenega učinka moramo včasih zdravljenje z imunoterapijo tudi dokončno ukiniti.

Namen raziskave je ugotoviti ali se celokupno preživetje in odgovori na zdravljenje razlikujejo med skupino bolnikov z imunske pogojenimi neželenimi učinki in tistimi, ki jih niso imeli kakor tudi če ukinitvev imunoterapije zaradi imunske pogojenih neželenih učinkov negativno vpliva na celokupno preživetje bolnikov z metastatskim melanomom.

Podatke bi zbirali retrospektivno za skupino bolnikov, z metastatskim melanomom, ki so bili zdravljeni z imunoterapijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana v obdobju od 2015 do 2019 (okoli 250 bolnikov). Preživetje bo izračunano po Kaplan – Meyerjevi metodi. Za primerjavo preživetja in odgovora na zdravljenje bo uporabljen Log rank test.

Predvidevamo, da imajo bolniki z imunsko pogojnimi neželenimi učinki daljše preživetje, da če je bilo zdravljenje z imunoterapijo predčasno ukinjeno zaradi imunsko pogojenega neželenega učinka, to negativno ne vpliva na celokupno preživetje.

V literaturi ni najti podatkov o povezanosti imunsko pogojenih neželenih učinkih zdravljenja z imunoterapijo in izhodom zdravljenja pri bolnikih z metastatskim melanomom.

Opredelitev značaja naloge: retrospektivna kohortna raziskava

18. Naslov teme: »Kirurgija raka dojk po zdravljenju z neoadjuvantno sistemsko terapijo«

Mentor: doc. dr. Andraž Perhavec

Organizacijska enota: Onkološki inštitut Ljubljana

Somentorica: dr. Simona Borštnar, dr. med.

Organizacijska enota: Onkološki inštitut Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Vrstni red zdravljenja raka dojk zavisi od stadija bolezni in bioloških značilnosti tumorja. Z neoadjuvantno sistemsko terapijo zdravimo bolnice z rakom dojk stadija IIA ali višjim, če biološke značilnosti tumorja napovedujejo dober odgovor na zdravljenje s sistemsko terapijo. Najboljši odgovor na sistemsko terapijo lahko pričakujemo pri trojno negativnih (TN), HER2 pozitivnih, hormonsko neodvisnih (HER2+ HR-) in HER2 pozitivnih, hormonsko odvisnih (HER2+ HR+) raki, slabši pa pri HER2 negativnih, hormonsko odvisnih (HER2- HR+) raki, ki pa so najpogostejši raki dojk. Pri slednjih je odločitev o neoadjuvantni sistemski terapiji odvisna od ostalih bioloških značilnosti tumorja kot sta gradus in proliferacijski indeks (npr. MIB-1). Prednosti zdravljenja z neoadjuvantno sistemsko terapijo so možnost manjšega obsega operacije tako v dojki kot v pazduhi in prognostična informacija, saj imajo bolnice z rakom dojk, ki dobro odgovorijo na zdravljenje s sistemsko terapijo, boljšo prognozo. Razpoznamo pa tudi tiste bolnice, ki na standardno predoperativno sistemsko terapijo niso dobro odgovorile in zato po operaciji potrebujejo še dodatno sistemsko zdravljenje, ki jim lahko izboljša izhod bolezni.

V raziskavo bodo vključene vse bolnice, ki so bile zdravljene z neoadjuvantno sistemsko terapijo v obdobju med leti 2008 in 2019. Zbrali bomo podatke o demografskih značilnostih bolnic, bioloških značilnosti tumorja, stadiju bolezni, slikovnih preiskavah pred in po neoadjuvantni sistemski terapiji, vrsti sistemske terapije, tipu operativnega posega, patološkem odgovoru na zdravljenje in o dopolnilnem zdravljenju.

Z našo raziskavo bomo skušali ugotoviti, kako neoadjuvantna sistemska terapija vpliva na obseg kirurškega zdravljenja glede na podtip raka dojk.

Opredelitev značaja naloge: klinična retrospektivna raziskava

19. Naslov teme: »Napovedna vrednost izraženosti androgenega receptorja (AR) za razsoj v kosti pri trojno-negativnem raku dojk«

Mentor: doc. dr. Boštjan Šeruga

Organizacijska enota: Katedra za onkologijo UL MF in Onkološki inštitut Ljubljana

Somentorica: dr. Barbara Gazić, dr.med.

Organizacijska enota: Onkološki inštitut Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: V sklopu dopolnilnega sistemskega zdravljenja bolnice s trojno negativnim rakom dojk (ER-, PR- in HER2-) lahko prejmejo kemoterapijo in bisfosfonate. Bisfosfonati zmanjšajo tveganje za razsoj v kosti. Pri bolnicah s trojno negativnim rakom dojk so kosti le redko mesto prvega razsoja. Signalizacija v androgenem receptorju (AR) v rakavi celici ima pomembno vlogo v razvoju kostnih zasevkov pri hormonsko odvisnem raku dojk. Tudi nekateri trojno-negativni tumorji dojk izražajo AR.

Delovna hipoteza: Trojno-negativni raki dojk, ki razseje v kosti, pogosteje in izraziteje izražajo AR kot trojno-negativni rak, ki razseje v druge organe.

Metode: Z imunohistokemično metodo bomo analizirali izraženost AR v primarnih tumorjih bolnic s trojno negativnim rakom dojk, ki so zbolele v obdobju od 2005 do 2015 in kadarkoli kasneje razsejale v kosti in/ali druge oddaljene organe. Ocenili bomo delež tumorskih celic, ki izražajo AR in stopnjo

intenzivnosti reakcije na AR. Podatke bomo analizirali s hi-kvadrat testom ter modeloma linearne in logistične regresije.

Rezultati: Bolnice s trojno-negativnim rakom dojk, ki razsejejo v kosti, v primarnem tumorju pogosteje in intenzivneje izražajo AR kot bolnice, ki razsejejo v druge organe.

Zaključki: Na osnovi izraženosti AR v primarnem tumorju lahko zanesljivo identificiramo bolnice s trojno-negativnim rakom dojk, ki imajo večje tveganje za razsoj v kosti in je zato pri njih dopolnilno zdravljenje z bisfosfonati smiselno.

Opredelitev značaja naloge: klinična retrospektivna raziskava

20. Naslov teme: »Vpliv uvedbe programa »Skrb za bolnikovo kri« na zmanjšanje incidence predoperativne anemije in potrebe po transfuziji krvi po večjih kirurških posegih«

Mentorica: doc. dr. Maja Šoštarč

Organizacijska enota: Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo/

Somentor: mag. Marko Bitenc, dr. med.

Organizacijska enota: Kirurgija Bitenc doo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: po kirurškem posegu poveča tveganje za pooperativne zaplete, podaljša bolnišnično zdravljenje in poslabša izhod kirurškega zdravljenja. Neopredeljena in nezdravljena slabokrvnost pred operacijo predstavlja neodvisni napovedni dejavnik za perioperativne zaplete in transfuzijo v perioperativnem obdobju.

Namen raziskave: Z raziskavo želimo ugotoviti ali uvedba programa »Skrb za bolnikovo kri« vpliva na incidenco predoperativne anemije ter zmanjša potrebo po transfuziji krvi. Delovne hipoteze: 1. Po uvedbi programa »Skrb za bolnikovo kri« se zmanjša incidenca predoperativne anemije; 2. Po uvedbi programa »Skrb za bolnikovo kri« se zmanjša potreba po transfuziji krvi, 3. Bolniki, ki so vključeni v program »Skrb za bolnikovo kri« imajo manj pooperativnih zapletov.

Metode: V raziskavo bomo vključili bolnike, ki so operirani v zdravstveni ustanovi Kirurgija Bitenc doo. zaradi urološkega ali pljučnega obolenja. Laparoskopske urološke operacije na prostati in ledvicah ter torakalne operacije zaradi pljučnega tumorja predstavljajo večji kirurški poseg, kjer je lahko pričakovana krvavitev tudi do 500 ml. Analizirali bomo koliko bolnikov je bilo v obdobju 2016-2018 pred uvedbo programa »Skrb za bolnikovo kri« pred operacijo anemičnih. 2019 leta bomo v Kirurgiji Bitenc doo uvedli program »Skrb za bolnikovo kri«. Nato bomo analizirali incidenco predoperativne anemije in potrebe po transfuziji krvi v dveh letih od uvedbe programa. Bolnike, ki so bili operirani v obdobju 2016-2018 bomo primerjali z bolniki, ki bodo operirani po uvedbi programa »Skrb za bolnikovo kri« glede demografskih podstkov, vrste operativnega posega, predoperativne koncentracije Hb in potrebe po transfuziji krvi. Obenem bomo ugotovili ali je izhod zdravljenja pri bolnikih, ki so bili vključeni v program »Skrb za bolnikovo kri« boljši.

Pričakovani rezultati: Po uvedbi programa »Skrb za bolnikovo kri« je nižja incidenca predoperativne anemije in zmanjša se potreba po transfuziji krvi po operaciji.

Zaključki: Rezultati raziskave nas bodo usmerjali v optimizacijo perioperativne obravnave bolnikov.

Značaj naloge: klinična raziskava

21. Naslov teme: »Analiza izražanja izbranih molekul miRNA v zunajceličnih veziklih, izoliranih iz tkiv in krvi bolnikov s ploščatoceličnim rakom glave in vratu«

Mentorica: izr. prof. dr. Petra Hudler

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo

Somentor: asist. dr. Tadej Dovšak

Organizacijska enota: Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: V razvoj ploščatoceličnega raka glave in vratu so vpleteni številni dejavniki, med katere prištevamo epigenetske in genetske spremembe, kajenje, čezmerno uživanje alkohola, okužbo z visokorizičnimi virusi HPV in slabo ustno higieno. Večina rakov glave in vratu je odkritih v poznih stadijih, zato je 5-letno preživetje relativno nizko. Preživetje se v zadnjih desetletjih kljub sodobnim radio- in kemo-terapevtskim metodam ni pomembno izboljšalo. V raziskavah so bile odkrite številne

spremembe v DNA, RNA in proteinih, vendar še vedno niso znani specifični biološki označevalci, ki bi bili uporabni za spremljanje razvoja, poteka in napredovanja bolezni. Kandidat bo v raziskovalni nalogi v skupini pacientov z rakom glave in vratu preučil izražanje izbranih miRNA iz tkivnih zunajceličnih veziklov in njihovo izražanje primerjal z izražanjem miRNA iz zunajceličnih veziklov, izoliranih iz krvi istih pacientov.

Metode: Kandidat bo vzpostavil metodo za izolacijo zunajceličnih veziklov iz tumorskih in ne-tumorskih tkiv pacientov z rakom glave in vratu. Iz krvi istih pacientov bo z ustaljenimi metodami prav tako izoliral zunajcelične vezikle. V vseh treh skupinah izoliranih zunajceličnih veziklov bo preučil izražanje izbranih molekul miRNA in njihovo izražanje primerjal s statističnimi metodami. S parametričnimi in neparametričnimi statističnimi testi bo opredelil razlike v izražanju izbranih miRNA med tkivi pacientov in ali je izražanje povezano s histopatološkimi značilnostmi tumorjev.

Rezultati: Pričakujemo, da se izražanje izbranih molekul miRNA, izoliranih iz zunajceličnih veziklov krvi, tumorskih in pripadajočih ne-tumorskih tkiv, razlikuje med posameznimi preučevanimi tkivi.

Zaključki: Z analizo sprememb v izražanju miRNA v tkivih pacientov z rakom glave in vratu bomo pridobili podatke o mehanizmih, ki so ključni za rast malignih celic. Pričakujemo tudi, da bomo z novo pridobljenimi informacijami prispevali k znanju o problematiki nastanka in napredovanja raka.

Opredelitev značaja naloge : bazična raziskava.

22. Naslov teme: «Vzpostavitev kroničnega cisplatinskega modela pri miših»

Mentorica: doc. dr. Nika Kojc

Organizacijska enota: Inštitut za patologijo, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Zdravljenje bolnikov z akutno ali kronično ledvično odpovedjo kljub napredku še zmeraj ostaja problematično. Ker so ledvica zelo kompleksen organ, v katerem potekajo medsebojno odvisni procesi, so živalski modeli v raziskavah ledvičnih bolezni neobhodni. Zato je veliko prizadevanj usmerjenih v iskanje boljših živalskih modelov, vključno s cisplatinim modelom kronične ledvične odpovedi.

Do nedavnega so bile vse študije usmerjene na cisplatinški model akutne ledvične odpovedi, ki je zelo enostaven. Žal je prišlo pri miših do velikih razlik med uporabljenimi odmerki (od 5 mg/kg do 40 mg/kg), torej od odmerka, ki ne povzroči sprememb v funkcionalnih parametrih ledvic, do odmerka, ki presega LD100.

Na podlagi poglobljenega proučevanja obsežne literature kot tudi dosedanjih praktičnih izkušenj ugotavljamo, da so lahko ledvica močno prizadeta tudi takrat, ko so tradicionalni funkcijski parametri (BUN, serumski kreatinin – za katere vemo da so nespecifični) ali pa histološka slika v mejah normale. Prizadetost ledvic lahko zanesljivo potrdi ali ovrže le histološka in ultrastrukturalna analiza ledvičnega tkiva.

V zadnjem času so začeli pri miših vzpostavljati protokole za kronično ledvično odpoved, z odmerki, ki so blizu LD50, kar predstavlja model za kronično ledvično bolezen.

Bolezen pri živalih bomo izzvali s pomočjo večkratne intraperitonealne aplikacije cisplatina, kar po določenem času povzroči povečanje sečnine v krvi, padec telesne teže in mikroskopske spremembe ledvic (fokalna žarišča nekrotičnih sprememb v proksimalnih tubulih ledvic). Pri omenjeni dozi preživetje živali v opazovanem času ne sme biti ogroženo (kar je cilj raziskave kot tudi 3R).

Opredelitev značaja naloge : temeljna raziskava.

23. Naslov teme: »Evaluacija mikro RNA, prisotne v zunajceličnih veziklih, kot biološkega označevalca za neinvazivno odkrivanje zavrtnite presajene ledvice«

Mentor izr. prof. dr. Miha Arnol

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino, UL MF

Somentorica: izr. prof. dr. Metka Lenassi

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Presaditev ledvice predstavlja optimalno zdravljenje bolnikov s končno ledvično odpovedjo. Vodilni vzrok odpovedi delovanja presadka je zavrnitev, za izboljšanje možnosti preživetja presadka pa je ključno čimprej odkritje zavrnitve. Trenutno se v klinični praksi uporablja patohistološka analiza vzorca ledvične biopsije (nadzorna ali indikacijska biopsija). Ledvična biopsija je invaziven postopek z možnostjo zapletov, v odvzetem vzorcu so histopatološke spremembe lahko odsotne, ponovne biopsije pa so poleg večjega tveganja za zaplete tudi organizacijsko zahtevne in drage. Namen naloge je evaluacija miRNA, prisotne v zunajceličnih veziklih (ZV), kot biološkega označevalca za neinvazivno odkrivanje zavrnitve presajene ledvice. ZV so heterogena populacija iz celic sproščenih membranskih veziklov, ki se kopičijo tudi v urinu in s tem omogočajo neinvazivno diagnostiko ledvičnih bolezni. Naša hipoteza je, da se profil miRNA v ZV sproščenih v urin pri zavrnitvi presajene ledvice značilno razlikuje od profila miRNA v ZV sproščenih v urin, kadar zavrnitve ne dokažemo. Raziskavo bomo izvedli na manjšem številu vzorcev urina bolnikov s presajeno ledvico, ki so se prostovoljno vključili v etično odobreno raziskavo (0120-216/2019/04). Iz urina bomo najprej s pomočjo velikostno izključitvene kromatografije izolirali ZV, iz katerih bomo nato s pomočjo kita izolirali celoten nabor miRNA. Te bomo prepisali v cDNA in s pomočjo panelov na osnovi PCR v realnem času (qPCR) preverili izražanje 179 miRNA, pogosto prisotnih v urinu. Z bioinformacijsko analizo bomo nato identificirali miRNA, ki se značilno razlikujejo med bolniki z zavrnitvijo presadka in bolniki brez zavrnitve presadka, ter preverili njihovo izražanje s qPCR na novi manjši skupini preiskovancev. Predvidevamo, da bomo identificirali vsaj 3 vrste miRNA v ZV iz urina, ki bodo značilno raznoliko izražene pri bolnikih z zavrnitvijo presadka in bolnikih, kjer zavrnitve ne bomo dokazali. Pomen: Raziskava bo uporabila nove pristope za identifikacijo neinvazivnih bioloških označevalcev v urinu bolnikov z zavrnitvijo presajene ledvice, z velikim pomenom za bodočo klinično prakso.

Opredelitev značaja naloge : klinična raziskava

24. Naslov teme: »Evaluacija koncentracije in velikosti zunajceličnih veziklov iz krvne plazme kot biološkega označevalca stopnje diferenciacije tumorja pri bolnikih z adenokarcinomom trebušne slinavke«

Mentorica: izr. prof. dr. Metka Lenassi

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo, UL MF

Somentor izr. prof. dr. Aleš Tomažič

Organizacijska enota: Katedra za kirurgijo, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Ozadje: Adenokarcinom trebušne slinavke (PDAC) je eden izmed najpogostejših vzrokov smrti pri onkoloških bolnikih v Sloveniji in po svetu. Zdravljenje pri resektabilnem tumorju poteka z radikalno operativno odstranitvijo tumorja in nadaljuje z adjuvantno terapijo. Kljub napredku kirurškega in adjuvantnega zdravljenja se prognoza bolezni v zadnjih letih ni bistveno izboljšala. Boljša predoperativna karakterizacija tumorjev bi omogočila izbor bolnikov z dobro prognozo po operaciji. S tem bi omejila nepotrebne invazivne kirurške posege in optimizirala zdravljenje v dobro bolnikov. **Namen naloge** je evaluacija koncentracije in velikosti zunajceličnih veziklov (ZV) iz krvne plazme kot biološkega označevalca za neinvazivno karakterizacijo tumorja pri bolnikih s PDAC. ZV so heterogena populacija iz celic sproščenih membranskih veziklov, s pomembno vlogo v medcelični komunikaciji. Kopičijo se tudi v krvi in s tem omogočajo neinvazivno diagnostiko, kar so že pokazale številne študije pri različnih boleznih. Naša hipoteza je, da koncentracija in/ali velikost ZV v plazmi bolnikov s PDAC odraža stopnjo diferenciacije tumorja. **Metode:** Raziskavo bomo izvedli na vzorcih krvne plazme klinično dobro okarakteriziranih bolnikov s PDAC (N=36), ki so se prostovoljno vključili v etično odobreno študijo (št. 0120-155/2016-2). Iz krvne plazme bomo najprej s pomočjo ultracentrifugiranja preko gradienta saharoze izolirali ZV, in nato s pomočjo tehnike sledenja posameznega delca (NTA; angl. Nanoparticle tracking analysis) določili njihovo koncentracijo in velikost. Vsem vzorcem ZV

bomo s pomočjo ELISE določili vsebnost HDL. S statistično analizo bomo nato preverili povezavo med kliničnimi dejavniki in karakteristikami ZV pri bolnikih s PDAC. Rezultati: Pričakujemo, da bo histološko določena stopnja diferenciacije tumorja povezana s koncentracijo in/ali velikostjo ZV iz plazme bolnikov s PDAC. Pomen: Raziskava bo uporabila nove pristope za identifikacijo neinvazivnih bioloških označevalcev v plazmi bolnikov s PDAC, z velikim pomenom za bodočo klinično prakso.

Opredelitev značaja naloge : klinična raziskava

25. Naslov teme: »Določitev znotraj-kostne variabilnosti v količini DNA pri človeških vretencih in rebrih«

Mentorica: znan. svet. dr. Irena Zupanič Pajnič

Organizacijska enota: Inštitut za sodno medicino, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Za molekularno genetsko identifikacijo skeletnih ostankov pogrešanih oseb uporabljamo v forenzičnih preiskavah kosti ali zobe. Količina ohranjene DNA se med različnimi skeletnimi elementi razlikuje in najnovejše študije (Antinick s sod. 2019 in Emmons s sod. 2020) kažejo, da razlike v količini ohranjene DNA ne obstajajo le med različnimi skeletnimi elementi, ampak tudi znotraj posameznih skeletnih elementov in da je ta variabilnost lahko celo večja kot je variabilnost v količini DNA med različnimi kostnimi elementi (Antinick 2019). Razlika v količini DNA se je pokazala predvsem med spongiozno in kompaktno kostnino, k čemur naj bi prispevala ohranjena mehka tkiva v spongiozni kostnini, kar so s tehniko mikro-računalniške tomografije - mikro-CT (Andranowski 2017) in rentgensko fotoelektronsko spektroskopijo (Andranowski 2019) tudi dokazali. V raziskovalni študiji se bomo omejili na preiskovanje znotraj-kostne variabilnosti v količini DNA pri vretencih in rebrih, ki so bila izkopana iz istega povojnega grobišča, kar nam bo omogočalo primerjavo med kostmi različnih skeletov, saj so na razgradnjo delovali enaki dejavniki okolja enako dolgo. Predvidevamo obdelavo 20 do 30 reber in vretenc skeletov, ki so bili vključeni v rutinske sodnomedicinske preiskave in so arhivirani na Inštitutu za sodno medicino. Pri raziskavi bomo uporabili sodobne molekularno genetske metode, ki vključujejo obdelavo kosti (čiščenje, brušenje, mletje), dekalifikacijo, ekstrakcijo DNA v napravi Biorobot EZ1 in določanje količine DNA z metodo kvantitativne reakcije PCR v realnem času. Menimo, da bodo rezultati raziskave pomembno prispevali k možnostim uporabe reber in vretenc za molekularno genetsko identifikacijo skeletnih ostankov v sodni medicini.

Opredelitev značaja naloge: naloga iz javnega zdravstva

26. Naslov teme: »Prevalenca okužbe s Helicobacter pylori pri otrocih v Sloveniji«

Mentor: izr. prof. Matjaž Homan

Organizacijska enota: Katedra za pediatrijo UL MF /Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo, nutricionistiko na Pediatrični kliniki

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Uvod: Prevalenca Helicobacter pylori (HP) okužbe v splošni populaciji v razvitih državah sveta postopoma upada. Pregled raziskav o prevalenci okužbe pri odraslih ljudeh v razvitih državah Evrope je pokazal, da je še vedno od 17 do 32 % ljudi okuženih s to spiralno bakterijo (1, 2). V povprečju se vsako leto prevalenca okužbe zmanjša za okoli 3 %. Z bakterijo se večinoma okužimo v otroštvu, vseeno pa je odstotek okuženih otrok nižji v primerjavi z odraslo populacijo. Leta 2000 je bilo v Nemčiji okuženih 6.5 % otrok v starostni skupini 12-14 let, v populaciji šolskih otrok na Nizozemskem je bil ta odstotek nekoliko višji (10 %) (3). Odstotek prekuženosti zavisi predvsem od ekonomske razvitosti družbe, tako je na primer v Nigeriji z bakterijo še vedno okuženih 63 % otrok starih 10 let (4). Gubina s sod. je v letu 2005 opravila raziskavo s pomočjo določanja protiteles proti bakteriji in opisala 25.1 % prevalenco okužbe z HP. Deset let pred tem je ista raziskovalka opravila podobno raziskavo v Sloveniji in opisala dvakrat višjo prevalenco okužbe. V obeh raziskavah je bilo v vzorcu zajetih le malo otrok (5). Tako v Sloveniji prevalenčna raziskava okužbe s HP pri otrocih sploh še ni bila narejena. Pri

večini kronično okuženih bolnikov poteka okužba asimptomatsko. Pri tem pa je potrebno poudariti, da je pri petini otrok in odraslih bolnikov posledica okužbe erozivni gastritis, razjeda želodca ali dvanajstnika in redkeje limfom MALT želodca. Od leta 1994 je bakterija HP razglašena za karcinogen prvega reda, saj pri odraslih bolnikih lahko povzroči želodčnega raka.

Namen raziskave: Zastavili smo si sledeče specifične cilje:

- Glavni namen naše raziskave je prvič v Sloveniji opredeliti prevalenco okužbe z bakterijo HP na primerno velikem vzorcu otrok. V Sloveniji se namreč razmišlja o populacijskem presejanju okužbe s HP pri mladostnikih in posledičnem eradikacijskem zdravljenju z namenom, da bi zmanjšali obolevnost zaradi raka želodca. Z našo raziskavo bi potrdili ali ovrgli smiselnost takšnega presejanja pri mladostnikih glede na prevalenco okužbe.
- Poleg tega bomo ugotavljali v katerem starostnem obdobju se okuži največji delež otrok, zato bomo stopnjo okužbe določili v treh starostnih obdobjih: v starosti 6 let- pred vstopom v šolo, v starosti 14 let- 8 razred osnovne šole in v starosti 17 let- tretji letnik srednje šole, takrat, ko se opravljajo redni sistematski pregledi pri otrocih.
- Z dodatno anketo, ki jo bodo izpolnili otroci/starši, bomo poskušali povezati določene dejavnike okolja in HP okužbo.

Metode:

Izračun reprezentativnega vzorca otrok: Za ugotavljanje prevalence otrok bomo odvzeli vzorec blata v populacijah otrok v starostnih skupinah, ko se izvaja splošni sistematski pregled, torej 6-letni otroci, 14-letni otroci in 17-letni mladostniki. Velikost potrebnih vzorcev za izvedbo testiranja smo v vsaki predlagani populaciji določili na osnovi znanstveno uveljavljenih standardov zagotavljanja ustrezne statistične natančnosti dobljenih ugotovitev za raziskave na medicinskem področju, in sicer bomo statistično značilnost rezultatov ugotavljali s stopnjo tveganja 5 % ter z močjo statističnega testa 90 % za razliko do 2 odstotni točki med pravo in vzorčno ocenjeno vrednostjo deleža. Iz teh izhodišč lahko izpeljemo, da bomo za vsako od treh populacij morali vključiti 305 otrok, skupno torej 915 otrok. Ocenjujemo, da bomo s tolikšnimi vzorci z dovolj visoko natančnostjo ocenili delež okuženih otrok v Sloveniji v testiranih populacijah. Pri tem bomo s sodelovanjem zdravstvenih domov po celotni Sloveniji zagotovili tudi regionalno reprezentativnost vzorca testiranih otrok in mladostnikov. V raziskavi bomo dodatno ugotavljali značilnosti rizičnih skupin, s čimer bomo omogočili, da se bodo nadaljnje raziskave na tem področju podrobneje posvetile skupinam z ugotovljenimi dejavniki tveganja.

Opis udeležencev raziskave: V raziskavo bomo zajeli otroke, ki jih bodo obravnavali kolegi pediatri v zdravstvenih domovih po Sloveniji, v okviru rednih sistematskih pregledov in sicer v starosti 6 let- pred vstopom v šolo, v starosti 14 let- osmi razred osnovne šole in v starosti 17 let- tretji letnik srednje šole. Skupno bomo v raziskavo vključili 915 otrok (glej izračun potrebnega vzorca otrok). Vključili bomo lahko vse otroke z izjemo tistih, ki imajo ali so imeli v preteklosti dokazano okužbo s HP (izključitvena kriterija).

Zasnova raziskave: Izvedli bomo prospektivno raziskavo. Otroci bodo oddali ob sistematskem pregledu vzorec blata. Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo ULMF v Ljubljani bodo vzorce blata testirali na prisotnost antigena bakterije HP

Istočasno bodo starši/otroci izpolnili vprašalnik, kjer bodo navedena vprašanja, s katerimi bomo poskušali opredeliti dejavnike, ki so pomembni za prenos bakterije.

V kolikor bomo s presejalnim testom postavili sum na okužbo s HP bakterijo bomo povabili otroka/starše za nadaljno obravnavo na Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko na Pediatrični kliniki v Ljubljani.

Metode: Za ugotavljanje prevalence bomo uporabili diagnostični test LIASON HP SA test ameriškega proizvajalca DiaSorin. Test uporablja sodobno metodologijo določanja antigenov s pomočjo monoklonskih protiteles in kemiluminiscenčne metode CLIA, ki se je v primerjalnih raziskavah izkazala za zanesljivo metodo, primerljivo nekaterim drugim invazivnimi in neinvazivnimi testi (hitri ureazni test, histologija, urea dihalni test, encimsko imunski test, imunska kromatografija). Test, s katerim bomo

opravljali testiranje ima vse potrebne certifikate za diagnostično testiranje (FDA in CE) in dokaže prisotnost bakterije v blatu z okoli 95 % občutljivostjo in specifičnostjo.

Pričakovani rezultati in pomen za znanost: Pričakujemo, da bo prekuženost otrok z bakterijo HP v populaciji slovenskih otrok in mladostnikov znašala okrog 10 %, pri čemer bo odstotek prekuženosti naraščal postopno s starostjo. Pričakujemo, da bomo ugotovili tudi, da nekateri dejavniki povečajo možnost okužbe s HP: večje število ljudi, ki živi v skupnem gospodinjstvu, nižja izobrazbena struktura staršev, že prisotna okužba s HP v družini, slabe prehrabne navade, kratek čas dojenja otroka, negativna anamneza na alergije in astmo.

Značaj naloge: Z epidimiološko raziskavo bomo prvič v Sloveniji opredelili prekuženost otrok z HP bakterijo in to v različnih starostnih obdobjih, še več, poskusili bomo opredeliti povezanost določenih rizičnih dejavnikov za bakterijsko okužbo sluznice želodca.

27. Naslov teme: »Vpliv dolgotrajne uporabe umetne trebušne slinavke na presnovno urejenost in kvaliteto življenja otrok s sladkorno boleznijo tipa 1«

Mentor: doc. dr. Klemen Dovč

Somentorica: izr. prof. dr. Nataša Bratina

Organizacijska enota: Katedra za pediatrijo, UL MF / Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in boleznih presnove, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Sladkorna bolezen tipa 1 predstavlja pomembno in dolgotrajno obremenitev za posameznika in njegovo družino. Pojavnost dolgoročnih zapletov lahko močno odložimo s primerno presnovno urejenost. Sodobni tehnološki pripomočki omogočajo bolj intenzivno vodenje sladkorne bolezni tipa, najsodobnejši pripomoček umetna trebušna slinavka pa do določene mere odmerjanje inzulina prilagaja že samodejno. S postopnim prehodom iz znotrajbolnišničnega okolja v nenadzorovano uporabo postaja umetna trebušna slinavka realna terapevtska možnost za posameznike s sladkorno boleznijo tipa 1. Namen raziskave je analizirati vpliv uporabe umetne trebušne slinavke na presnovno urejenost in kvaliteto bivanja pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 in njihovih starših ali skrbnikih. Oceniti želimo prisotnost in težo ketoacidoze ter oceniti potek zdravljenja in potrebo po inzulinu in morebitne zaplete v času prve hospitalizacije.

Metode: Raziskava bo potekala kot presečna raziskava pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, ki za uravnavanje ravni glukoze uporabljajo umetno trebušno slinavko vsaj pol leta. Primerjali bomo presnovno urejenost, izraženo kot čas v (3,9-10 mmol/l), pod (<3,9 mmol/l) in nad (>10 mmol/l) zaželenim območjem ravni glukoze ter vrednosti glikiranega hemoglobina, v obdobju pred uporabo umetne trebušne slinavke z obdobjem uporabe. Preiskovanci bodo izpolnili vprašalnike o kvaliteti življenja, o človeških faktorjih ter o odnosu do diabetične tehnologije.

Pričakovani rezultati: Uporaba umetne trebušne slinavke je povezana z izboljšanjem presnovne urejenosti in izboljšanjem kvalitete življenja pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 1.

Zaključki: Z analizo podatkov uporabe umetne trebušne slinavke bomo ocenili varnost in učinkovitost delovanja tega naprednega pripomočka, ki postaja del rutinske rabe, hkrati pa bomo vrednotili tudi njen vpliv na kvaliteto življenja pri posameznikih s sladkorno boleznijo tipa 1.

Opredelitev značaja naloge : klinična (presečna)

28. Naslov teme: »Presnovne motnje pri otrocih z motnjo avtističnega spektra«

Mentorica: doc. dr. Mojca Žerjav Tanšek

Somentorica: dr. Maja Jekovec-Vrhovšek

Organizacijska enota: Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Motnja avtističnega spektra (MAS) je razvojno-nevrološka motnja, ki se pojavi v otroštvu in za katero je značilno kakovostno spremenjeno vedenje na področju socialne interakcije, verbalne in neverbalne

komunikacije. Etiopatogeneza MAS ni povsem pojasnjena, najverjetneje gre za delovanje več genetskih in okoljskih dejavnikov. Raziskave še vedno poizkušajo odkriti ključne nevrobiološke mehanizme.

Študije proučujejo pridružene motnje (kot npr. epilepsijo, motnje spanja) in vse več študij povezuje avtizem s presnovnimi motnjami, ki so v redkih primerih v sklopu znanih diagnoz vrojenih presnovnih bolezni. Nekatera odstopanja v meritvah presnovkov se pri bolnikih z MAS pojavljajo pogosteje in so etiološko nepojasnjena.

V nalogo bi vključili otroke, ki so bili napoteni na Klinični oddelek za razvojno, otroško in mladostniško nevrologijo Pediatrične klinike Ljubljana za dodatno diagnostiko ob sumu na MAS. Zdravnik bo otroka ocenil po lestvici Childhood Autism Rating Scale (CARS).

Preverili in vključili bi podatke že opravljenih preiskav: presnovne, elektrofiziološke (EEG), slikovne (MR glave), genetske (molekularno kariatipizacijo, NGS) in jih po potrebi dopolnili glede na klinično sliko bolnika.

Opravili bi presnovne preiskave, ki so predvidene za diagnozo vrojenih bolezni presnove in v obsegu priporočene laboratorijske diagnostike. Opredelili bi možna odstopanja /razmerja meritev ter ocenili delež vrojenih presnovnih bolezni v tej skupini bolnikov ter povezavo z izraženo MAS. Opravljena bo primerjava podatkov analiz s primerljivimi objavljenimi podatki. Na osnovi pridobljenih podatkov bodo načrtovana nacionalna priporočila za obseg laboratorijske diagnostike vrojenih presnovnih bolezni pri obravnavi otrok z MAS.

Opredelitev značaja naloge: klinična

29. Naslov teme: »Ocena pogostnosti in strahu pred hipoglikemijo v populaciji otrok in mladostnikov ter mladih odraslih s sladkorno boleznijo tipa 1 in njihovih staršev«

Mentorica: izr. prof. dr. Nataša Bratina

Somentor: doc. dr. Klemen Dovč

Organizacijska enota: Katedra za pediatrijo UL MF / Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Hipoglikemija je pri sladkorni bolezni tipa 1 (SBT1) najpogostejši akutni nezaželeni pojav. Po definiciji je to znižana raven glukoze v krvi pod 3,6 mmol/L. Simptomi, ki spremljajo hipoglikemijo so iz skupine adrenergičnih znakov, (tresenje, potenje in palpitacije). Drugo skupino znakov predstavljajo nevroglukopenični simptomi (vrtoглаvica, upočasnjenost, motnje mišljenja, zmedenost, agresivnost, zmanjšanje intelektualnih sposobnosti, delna ali popolna izguba zavesti s krči in koma).

Akutni simptomi vplivajo na vse vidike vsakdanjega funkcioniranja (razpoloženje, vedenje in kognicije) in znižujejo kakovost življenja otrok in mladostnikov s SBT1 kot tudi njihovih staršev.

Srečanje s hipoglikemijami pri ljudeh s SBT1 lahko prispeva k razvoju fobičnega strahu pred nizkimi vrednostmi krvnega sladkorja, ki ga imenujemo strah pred hipoglikemijo in se najpogosteje meri z vprašalnikom HFS (angl. Hypoglycemia fear survey). Pri otrocih s SBT1 vključuje anksioznost, odvisnost od drugih, občutke krivde, stres v odnosih, obsesivnost pri samokontroli in izogibajoča vedenja.

Pri starših otrok in mladostnikov s SBT1, ki nosijo veliko odgovornost za otrokovo zdravje in so pogosto zaskrbljeni zaradi nihanj krvnega sladkorja je strah pred hipoglikemijo povezan s strahom pred otrokovo nezavestjo in/ali hipoglikemijo s krči. Posledica tega se kaže v pogostih meritvah krvnega sladkorja in tesnobi, da ne bodo ob otroku, ko jih bo potreboval ali pa da vzgojitelji, učitelji, ne bodo znali poskrbeti za otroka.

Zaradi strahu pred hipoglikemijo lahko družina vzdržuje višje vrednosti krvnega sladkorja pri otroku, da bi se izognili morebitni hipoglikemiji kar vodi v slabo presovno urejenost

Metode: Raziskava bo potekala kot presejalna raziskava, vabljeni bodo otroci in mladostniki s SBT1, ki so obravnavani na KOEDBP Pediatrične klinike (cca. 600 oseb s SBT1), pri otrocih mlajših od 10 let tudi starši. Preiskovanci in starši, bodo rešili vprašalnik, ki bo zajemal demografske podatke (datum rojstva, začetek bolezni, način vodenja bolezni, zadnji izmerjeni HbA1c) in se v nadaljnjem poteku

osredotočil na število težkih hipoglikemij, pogostnost hipoglikemij, strah pred hipoglikemijo in kvaliteto življenja. Za raziskavo bomo pridobili mnenje etične komisije, raziskava bo prijavljena na ClinTrial.

Pričakovani rezultati: Raziskava bo podala ključne podatke o pogostnosti hipoglikemij in izraženosti strahu pred hipoglikemijo pri mladih s SBT1 in ločeno pri starših najmlajših. Strah pred hipoglikemijo bomo analizirali glede na višino HbA1c oziroma variabilnost glikemije.

Opredelitev značaja naloge : klinična (presečna)

30. Naslov teme: »Pogostnost simptomov in znakov bolezni sečil pri otrocih v Sloveniji«

Mentor: doc. dr. Matjaž Kopač

Organizacijska enota: Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Simptomi in znaki bolezni sečil pri otrocih predstavljajo pomemben delež dela pediatra. Lahko so močno ali blago izraženi. Na voljo je malo podatkov o njihovi pogostnosti, čeprav so posamezne bolezni sečil dobro raziskane. Z raziskavo želimo kvantitativno opredeliti pogostnost simptomov in znakov bolezni sečil pri otrocih v Sloveniji. Delovna hipoteza je, da so le-ti pri otrocih primerljivi s tujino, a hkrati pogostejši, kot bi sklepali iz pogostnosti bolezni sečil. Z njihovim zgodnjim odkrivanjem lahko hitreje odkrijemo nekatere bolezni sečil in tako vplivamo dolgoročno na ugodnejši potek.

Metode: Pediatrom po vsej Sloveniji bomo poslali spletni vprašalnik po e-pošti, z usmerjenimi vprašanji o pogostnosti simptomov in znakov bolezni sečil pri otrocih, ki se jih večinoma da ugotoviti z anamnezo, telesnim pregledom in z analizo urina. Raziskava je po metodologiji presečna in retrospektivna, nanašajoč se na časovni interval v neposredni preteklosti in sicer teden dni pred izpolnjevanjem vprašalnika. Predvidoma bomo rezultate o pogostnosti lahko ekstrapolirali tudi na letno raven.

Rezultati: Pričakujemo, da bomo dobili podatke o absolutni in relativni pogostnosti simptomov in znakov bolezni sečil pri otrocih v realnem okolju v slovenski populaciji otrok, kar doslej pri nas še ni bilo opravljeno.

Zaključki: Na podlagi ugotovljene pogostnosti simptomov in znakov bolezni sečil pri otrocih bomo lahko ocenili breme bolezni sečil v populaciji otrok. Na podlagi tega bi lahko ocenili pomen nekaterih testiranj (predvsem urina) pri asimptomatskih otrocih, npr. v okviru sistematskih pregledov.

Opredelitev značaja naloge: klinična

31. Naslov teme: »Zdravljenje otrok z monosimptomatsko enurezo«

Mentorica: doc. dr. Anamarija Meglič

Organizacijska enota: Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča (problem, namen in delovna hipoteza): Monosimptomatska enureza (MNE) je nehoteno uhajanje urina med spanjem pri otroku starejšem od pet do šest let brez pridruženih drugih motenj uriniranja.(1,2). V starosti sedem let moči še okrog 10 odstotkov otrok, nato pa s starostjo delež upada (3). Ugotovljena prevalenca enureze pri petletnikih v Sloveniji je v skladu z ugotovitvami drugih avtorjev (4). Zdravljenje prvega reda je po mednarodnih smernicah enostavno: dezmozopresin pred spanjem in omejen vnos tekočine zvečer ali alarm za zbujanje ob močenju z navodili za uporabo alarma in poskusna prekinitev zdravljenja po 3-mesečnem obdobju (1,2). Pri nas se večinoma odločamo za predpis dezmozopresina na recept brez doplačila, ker je pričakovano sodelovanje otroka in družine večje kot je pri predpisu alarma, ki je moteč za ostale člane družine in je plačljiv.

V literaturi kot neugoden prognostični dejavnik za uspeh zdravljenja MNE navajajo predvsem pridruženost vedenjskih in čustvenih motenj, motenj spanja in neupoštevanje sočasnih priporočil, npr. o omejevanju vnosa tekočine pred spanjem (5-8). V naši klinični praksi ugotavljamo, da so najpogostejši razlogi za neuspeh zdravljenja MNE prehitra prekinitev zdravljenja z dezmozopresinom in nezadostno

upoštevanje navodil o načinu prejemanja zdravila, vnosa tekočin in drugih, ker otrok in starši z njimi niso ustrezno seznanjeni.

Delovna hipoteza: V preiskavi bomo poskusili dokazati, da možnost uspešnosti zdravljenja MNE z dezmpresinom pomembno povečamo s poskusno prekinitvijo zdravljenja šele tri mesece po dosegu 100% suhih noči in boljšim sodelovanjem zaradi dobre informiranosti otroka in staršev z navodili o načinu prejemanja zdravila, vnosa tekočin in drugih, dosegljivimi na spletu.

Metode: Pregledali bomo zdravstveno dokumentacijo približno 100 otrok z MNE, zdravljenih na naši kliniki v zadnjih letih in iz dodatnih podatkov s pomočjo vprašalnikov zbrali potrebne podatke o uspehu zdravljenja, ki jih bomo ustrezno statistično obdelali in objavili kot članek v mednarodni literaturi.

Zaključki: Z izsledki raziskave bomo lahko prispevali k izboljšanju smernic za uspešno zdravljenje otrok z MNE.

Opredelitev značaja naloge: klinična

32. Naslov teme: »Vloga merjenja prevodnosti kože za prepoznavo bolečinskega odziva pri novorojenčkih«

Mentorica: doc. dr. Aneta Soltirovska Šalomon, dr. med.

Organizacijska enota: Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Novorojenček ima razvite vse nevroanatomske poti za zaznavanje bolečine. Nezdravljena bolečina pri novorojenčkih je povezana s kratkoročnimi in dolgoročnimi razvojnimi posledicami. Pokazatelji, ki jih uporabljamo za merjenje bolečinskega odziva pri novorojenčkih so vedenjski, fiziološki in biokemični in so odvisni od starosti, zrelosti ter bolezenskega stanja. Kot objektivni pokazatelj nocicepcije se vse bolj uveljavlja merjenje prevodnosti kože, ki se poveča med bolečinskim dražljajem. Nanjo vpliva potnost kože, ki se spreminja v odvisnosti od delovanja simpatičnega živčnega sistema. Meri se s posebnimi elektrodami – SCA (angl. Skin Conductance Algesimeter), ki se jih namesti na plantarni del stopala ali palmarni del dlani.

Namen: Opredeliti pomen in uporabnost nadzora nocicepcije z merjenjem prevodnosti kože pri bolnih novorojenčkih, izpostavljenih bolečinskemu dražljaju.

Hipoteze: SCA metoda je v primerjavi z meritvami fizioloških (srčni utrip, frekvenca dihanja, nasičenost krvi s kisikom). in vedenjskih parametrov bolj občutljiva in specifična za prepoznavo bolečine. Na meritve s SCA ne vplivajo gestacijska in postnatalna starost, ali bolezni, ki vplivajo na rezultate meritev fizioloških parametrov.

Metode: Opravili bomo prospektivno opazovalno študijo; v raziskavo bomo vključili do 50 novorojenčkov hospitaliziranih na KO za Neonatologijo, ki bodo imeli venepunkcijo predvideno v sklopu obravnave osnovnega bolezenskega stanja. Z aparatom za monitoriranje bolečinskega odziva (angl. "Pain monitorjem"), ki na neinvaziven način s pomočjo posebnih elektrod meri prevodnost kože, bomo opravili meritve ob bolečinskem dražljaju in jih primerjali s stanjem v mirovanju ter z uveljavljenimi kliničnimi metodami prepoznave bolečine.

Rezultati: Pričakujemo, da bodo rezultati meritev nocicepcije z SCA metodo bolje korelirali z bolečinskim dražljajem kot rezultati meritev fizioloških parametrov. Raziskava bo doprinesla nova spoznanja o bolečinskem odzivu pri novorojenčkih. Z njo bomo prispevali k izboljšanju kvalitete zdravljenja bolnih novorojenčkov in k izboljšanju nadzora nad porabo analgetikov; vplivali bomo na zmanjševanje akutnih zapletov zaradi bolečinskih in stresnih dražljajev in na zmanjšanje negativnih vplivov, ki jih ima bolečina na razvoj otrok

Opredelitev značaja naloge: klinična

33. Naslov teme: »Kolonizacija dihal z Ureaplasma parvum in Ureaplasma urealyticum in bronhopulmonalna displazija pri nedonošenčkih z izjemno majhno gestacijsko starostjo«

Mentor: prof. dr. Štefan Grosek

Organizacijska enota: Služba za neonatologijo, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Somentorica: asist. Tina Perme, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Urogenitalne mikoplazme (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* in *Ureaplasma urealyticum*) so komezalne bakterije v genitourinarnem traktu žensk, ki povzročajo neželene izhode nosečnosti in številna bolezenska stanja pri izjemno majhnih nedonošenčkih, med njimi bronhopulmonalno displazijo (BPD), nekrotizantni enterokolitis in težjo znotrajventrikelsko krvavitev. Znotrajmaternično vnetje povzročeno z bakterijo *Ureaplasma spp.* povzroča prezgodnji porod. So med najmanjšimi živimi mikroorganizmi in so izolirane iz aspiratov traheje pri kar 60 % nedonošenčkov z izjemno majhno gestacijsko starostjo (ang. Extremely Low Gestational Age Newborns, ELGANs). Ena izmed razlag, zakaj so ti mikroorganizmi lahko rezistentni na antibiotike oz. zakaj ostajajo v dihalih ELGANs je, da tvorijo na površini biofilm, ki jih ščiti pred antibiotiki in pred prepoznavo prirojenega imunskega sistema na eni strani, na drugi strani pa so ugotovili razlike v genetski variabilnosti genov, ki regulirajo prirojeni imunski sistem. Pri nedonošenčkih rojenih s težo pod 1500 gramov telesne teže so ugotovili kolonizacijo z ureaplazmo pri tretjini nedonošenčkov, pri tistih, ki spadajo v ELGANs skupino, pri 60 odstotkih. Po rojstvu lahko opazimo pri ELGANs koloniziranih z bakterijo *Ureaplasma spp.* levkocitozo v krvi, manj težek potek dihalne stiske nedonošenčkov in zgodnejše in težje pojavljanje bronhopulmonalne displazije. V retrospektivni klinično epidemiološki raziskavi bomo pregledali maternalne podatke nosečnosti in poroda ter klinične, laboratorijske, radiološke in mikrobiološke podatke nedonošenčkov ELGANs (gestacijska starost med 23 0/7 in 27 6/7 tedni), ki so bili zdravljeni na Enoti za intenzivno nego in terapijo novorojencev, KO za perinatologijo Ginekološke klinike, UKC Ljubljana v razdoblju od 1. 1. 2009 do 31. 12. 2019. Zanima nas incidenca, prevalenca kolonizacije in okužbe ter ali obstaja razlika v teži BPD med nedonošenčki, pri katerih smo ugotovili okužbo in brez dokazane okužbe.

Opredelitev značaja naloge : klinično-epidemiološka

34. Naslov teme: »Ocena tekočinskega stanja z merjenjem premera spodnje votle vene z ultrazvokom in sestave telesa z bioelektrično impedanco pri novorojenčkih«

Mentor: prof.dr. Darja Paro-Panjan

Somentor: dr. Jana Lozar Krivec, dr.med.

Organizacijska enota: Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Sestava telesa se pri plodu in novorojenčku razlikuje od sestave telesa odrasle osebe, saj je delež vode v telesu višji, predvsem zaradi višjega deleža vode v zunajceličnem prostoru. Po rojstvu pride zaradi številnih fizioloških procesov do sprememb v tekočinskem ravnovesju. Bolezenska stanja pogosto motijo fiziološke procese, ki uravnavajo tekočinsko ravnovesje, zato je ocena tekočinskega stanja za vodenje bolnega novorojenčka pomembna. V klinični praksi si pri vodenju tekočinskega zdravljenja pomagamo s kliničnimi znaki (srčni utrip, arterijski krvni tlak, kapilarni povratek, periferna saturacija s kisikom, diureze, sprememba telesne teže ...), ki pa ne omogočajo zanesljive ocene volumskega stanja. Volumsko stanje bolj ustrezno ocenimo z oceno polnitve srca in odzivnostjo na tekočine, kar zahteva določeno stopnjo znanja ultrazvočne preiskave srca, ali pa z invazivnimi postopki, ki pa se jih pri novorojenčku zaradi krhkosti organizma izogibamo.

Ustrezno tekočinsko stanje se odraža v normalni polnitvi srca. Meritve spodnje votle vene (VCI) so v pomoč pri oceni tlaka v VCI in s tem polnilnega tlaka za desno srce. Če je VCI sploščena, njen

anteroposteriorni premer majhen in se dodatno močno zmanjša ob globokem spontanem vdihu, je osrednjevenski tlak znižan, če pa je premer velik in ne niha z dihanjem, je osrednjevenski tlak zvišan.

Merjenje bioelektrične impedance je neinvazivna metoda s katero lahko ugotovljamo sestavo telesa, količino vode in suhe mase v telesu ter stanje prehranjenosti. Številne raziskave so potrdile, da je bioelektrična impedanca zanesljiva metoda za merjenje sestave telesa in je lahko v pomoč pri določanju bilance tekočin. Merjenje bioelektrične impedance temelji na merjenju električne prevodnosti telesnih tekočin s predpostavko, da sta maščobno in kostno tkivo slaba električna prevodnika, električna prevodnost funkcionalnega tkiva (beljakovinskih struktur) pa je zaradi večje vsebnosti vode in elektrolitov boljša.

Namen: V nalogi želimo primerjati dve neinvazivni metodi za oceno tekočinskega stanja, in sicer merjenje premera in nihanja premera spodnje votle vene z dihanjem ter merjenje količine tekočine v telesu z bioelektrično impedanco, in s tem opredeliti pomen obeh metod za uporabo pri novorojenčku.

Metode: V raziskovalni nalogi bomo pri vključenih novorojenčkih istočasno izvedli meritve VCI in meritev sestave telesa z bioelektrično impedanco. Meritvi bomo pri istem preiskovancu ponovili večkrat, v konsektivnih dnevih. Istočasno izvedene meritve ter spremembe v meritvah med dnevi bomo primerjali.

Rezultati: Pričakujemo, da se bosta delež vode (predvsem zunajcelična tekočina) in telesna teža zaradi fizioloških procesov po rojstvu spremenili, meritve VCI pa se bodo spremenile le v primeru večjih odstopov v tekočinskem ravnovesju.

Opredelitev značaja naloge : kohortna klinična raziskava

35. Naslov teme: »Kaskadno presejanje sorodnikov prvega in drugega reda otrok z družinsko hiperholesterolemijo ali redko dislipidemijo«

Mentor: doc. dr. Urh Grošelj

Somentor: Matej Mlinarič, dr. med.

Organizacijska enota: Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Družinska hiperholesterolemija (DH) velja za najpogostejšo monogensko bolezen (1/250). Nezdravljena DH je povezana s pospešeno aterosklerozo ter posledično 10-krat večjim tveganjem za nastanek srčno-žilnih obolenj (BSO) pri odraslih. Osebe z DH, ki nimajo postavljene diagnoze, živijo v povprečju 16 let manj kot osebe z DH s postavljeno diagnozo. Med prirojene motnje v presnovi lipidov sodi tudi genetsko in klinično heterogena skupina redkih dislipidemij. Za njihovo podrobno opredelitev je ključna tudi genetska diagnostika. V Sloveniji kot edini v svetovnem merilu populacijsko presejamo hiperholesterolemijo pri predšolskih otrocih, ki jih zatem opredelimo še s pomočjo genetske analize, ki smo jo vpeljali na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana. To presejanje nam omogoča tudi odkrivanje redkih dislipidemij. Vse podatke zbiramo v slovenskem nacionalnem registru DH in redkih dislipidemij. Dodatno v zadnjih letih bolj sistematično kaskadno presejamo za DH tudi otrokove sorodnike prvega in drugega reda.

Namen: Želimo odkriti sorodnike prvega in drugega reda otrok z DH ali redko dislipidemijo. Želimo raziskati potek neodkrite bolezni. Zbrane klinične podatke staršev in starih staršev bomo primerjali s kliničnimi podatki njihovih otrok.

Metode: V raziskavo želimo zajeti vsaj 400 sorodnikov prvega in drugega reda otrok pri katerih še ni bila speljana genetska diagnostika. S pomočjo vprašalnika bomo pri vsakemu preiskovancu vzeli natančno anamnezo in speljana bo genetska analiza po ustreznih postopkih. Vse zbrane podatke bomo analizirali z ustreznimi statističnimi metodami.

Zasnova: kohortna/epidemiološka raziskava.

Aktualnost (doprinos znanosti): S ciljanim zbiranjem podatkov bomo primerjali klinične podatke sorodnikov prvega in drugega reda s kliničnimi podatki prvo odkritih otrok in pripomogli k

razumevanju naravnega poteka neodkrite bolezni. S postavitvijo diagnoze in ustrezno nadaljnjo obravnavo pa omogočimo vsem sodelujočim tudi možnost daljšega življenja.

Opredelitev značaja naloge : presečna klinična raziskava

36. Naslov teme: »Uporaba lestvic CARS in ACSF za oceno motnje avtističnega spektra pri predšolskih otrocih»

Mentor: prof. dr. David Neubauer

Somentorica: dr. Maja Jekovec-Vrhovšek, dr. med.

Organizacijska enota: UKC, Pediatrična klinika Ljubljana, KO za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo / Katedra za pediatrijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Motnja avtističnega spektra (MAS) je opredeljena s triado: prizadetost na področjih komunikacije, socialne interakcije in zanimanja oz. imaginacije. Diagnozo avtizem navadno postavi več strokovnjakov na podlagi ocene več zaporednih pregledov otroka.

Pri opredelitvi so nam v pomoč ocenjevalne lestvice za avtizem.

Lestvica Childhood Autism Rating Scale (CARS) je uporabna kot diagnostično orodje za MAS in za opredelitev možne diferencialne diagnoze (druge razvojna motnje, npr. razvojni zaostanek oz. motnja v duševnem razvoju). Lestvica Autism Classification System of Functioning: Social Communication (ACSF:SC) je orodje za ugotavljanje otrokove zmožnosti socialne komunikacije.

V nalogi želimo ugotoviti uporabnost lestvice CARS za opredelitev MAS in lestvice ACSF:SC za opis socialne komunikacije pri otrocih, starih 3-6 let, ki so bili napoteni na Klinični oddelek za razvojno, otroško in mladostniško nevrologijo Pediatrične klinike Ljubljana zaradi MAS.

Zdravnik bo otroka ocenil po lestvici CARS.

Starše bomo prosili, da ocenijo socialno komunikacijo svojega otroka v zadnjem mesecu po lestvici ACSF: SC.

Ugotavljali bomo primerljivost ocen: klinične ocene, rezultat po lestvici CARS in ACSF:SC.

Pri otrocih z odločbo po Zakonu o usmerjanju otrok s posebnimi potrebami bomo primerjali rezultate z oceno stopnje primanjkljajev v socialni komunikaciji in interakciji in na področju vedenja in aktivnosti po kriterijih za opredelitev vrste in stopnje primanjkljajev, ovir oz. motenj otrok s posebnimi potrebami, Zavod RS za šolstvo, 2015.

Opredelitev značaja naloge: klinična

37. Naslov teme: »Diagnostični pokazatelji sepse pri novorojenčku«

Mentorica: doc. dr. Petja Fister

Organizacijska enota: Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča. Zgodnji znaki sepse pri novorojenčku so lahko subtilni, klinični potek pa hiter in fulminanten. Zato je pomembno, da septične novorojenčke diagnosticiramo čim prej, jih ločimo od neokuženih in začnemo z ustreznim zdravljenjem.

Namen: V naši raziskavi želimo analizirati napovedno vrednost hematoloških in proteinov akutne faze vnetnega odgovora za identifikacijo novorojenčkov s sepsa in oceniti vrednost perinatalnih dejavnikov, kliničnih znakov in hematoloških točkovalnih sistemov za diagnosticiranje sepse pri novorojenčku.

Hipoteza: Novorojenčki z dokazano sepsa bodo imeli višji delež nezrelih (I) in zrelih (M) nevtrofilcev v primerjavi s kontrolno skupino. Imeli bodo višja razmerja I: T, višja razmerja I: M in degenerativne spremembe nevtrofilcev. Novorojenčki z dokazano sepsa bodo imeli višji koncentraciji proteinov akutne faze.

Metode: V retrospektivno raziskavo bomo vključili novorojenčke, ki so bili v naši enoti obravnavani zaradi sepse v zadnjih 10 letih. Kontrolno skupino bo sestavljala skupina novorojenčkov, ki so bili hospitalizirani zaradi diagnostičnih postopkov. Iz dokumentacije bomo razbrali klinične značilnosti

novorojenčkov (gestacijsko starost, porodne mere, način poroda, ocene po Apgarjevi po rojstvu, starost ob bolezni). Analizirali bomo materine in perinatalne dejavnike, klinične znake sepse, popolno krvno sliko, CRP in PCT.

Pričakovani rezultati in zaključki: Z ugotavljanjem kliničnih in laboratorijskih značilnosti novorojenčkov s sepsa bomo morda lahko natančneje opredelili tiste kazalnike, ki nam z večjo gotovostjo kažejo na septično dogajanje. Rezultati naloge nam bodo v prihodnosti v pomoč pri oskrbi in zdravljenju bolnih novorojenčkov. Nalogo smo poslali v odobritev Komisiji Republike Slovenije za medicinsko etiko.

Opredelitev značaja naloge : klinična raziskava

38. Naslov teme: »Primerjava kontinuirane meritve krvnega tlaka, ambulantnih in domačih meritev krvnega tlaka pri otrocih in mladostnikih z arterijsko hipertenzijo«

Mentorica: doc. dr. Rina Rus

Organizacijska enota: UKC, Pediatrična klinika, Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: V primerjavi z odraslo populacijo, se arterijska hipertenzija (AH) pri otrocih in mladostnikih pojavlja redkeje. Vedno več je dokazov, da ima AH pri odraslih pogosto svoje zametke že v otroštvu, kar pa lahko pomembno poveča obolevnost in smrtnost zaradi srčnožilnih obolenj v odrasli dobi. Zaradi preprečevanja zgodnje obolevnosti in umrljivosti zaradi srčnožilnih obolenj v odrasli dobi je pomembno zgodnje odkrivanje AH v otroštvu in mladostniškem obdobju.

Zaradi zgodnjega odkrivanja AH pri zdravih otrocih pričnemo meriti krvni tlak na sistematskih pregledih od 3 leta dalje, pri ogroženih skupinah otrok pa krvni tlak merimo bolj zgodaj. Meritve krvnega tlaka pri otrocih morajo biti izvedene v mirnem okolju s primerno veliko manšeto. Kadar je pri otroku več meritev krvnega tlaka v območju AH, ga pediater napoti na pregled v antihipertenzivno ambulanto. V ambulanti merimo krvni tlak na obeh rokah v mirnem okolju 3 x in zabeležimo srednjo vrednost. Ob sumu na AH pri otroku izvedemo 48-urno kontinuirano merjenje krvnega tlaka z avtomatskim merilcem.

Za spremljanje učinkovitosti zdravljenja pogosto ponavljamo kontinuirano merjenje krvnega tlaka z avtomatskim merilcem, ob čemer si ti otroci in mladostniki merijo krvni tlak tudi doma, v mirnem okolju in vodijo dnevnik krvnega tlaka.

Obstaja več priporočil, kolikokrat naj bi si otrok ali mladostnik doma pomeril krvni tlak, da bi bile meritve bolj zanesljive in predvsem primerljive s kontinuirano meritvijo krvnega tlaka. Doma si krvni tlak otroci in mladostniki največkrat merijo občasno, običajno 1 do 2 x na teden, kljub priporočilom smernic, ki priporočajo 6 do 7 dnevno zaporedno merjenje krvnega tlaka vsaj 2 x zjutraj in zvečer.

Pričakovani rezultati in zaključki: Z raziskavo želimo ugotoviti ali sta občasno in zaporedno merjenje krvnega tlaka enako učinkoviti pri spremljanju zdravljenja AH.

Namen naloge je oceniti kateri način merjenja krvnega tlaka doma (občasno merjenje ali zaporedno) je najbolj primerljivo z meritvami krvnega tlaka v antihipertenzivni ambulanti in z 48-urnim kontinuiranim merjenjem krvnega tlaka pri oceni učinkovitosti medikamentoznega zdravljenja.

Opredelitev značaja naloge: klinična naloga

39. Naslov teme: »Vpliv genetske variabilnosti matriksnih metaloproteinaz na razvoj in odgovor na zdravljenje pri Parkinsonovi bolezni«

Mentorica: doc. dr. Katja Goričar

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo, UL MF

Somentorica: izr. prof. dr. Maja Trošt

Organizacijska enota: Nevrološka klinika, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Parkinsonova bolezen je napredujoča nevrodegenerativna bolezen možganov, povezana s propadom dopaminergičnih nevronov. Pri nastanku Parkinsonove bolezni so vključeni različni celični

procesu, na primer agregacija proteinov, avtofagija, imunski odgovor in vnetje. Matriksne metaloproteinaze so endopeptidaze, ki sodelujejo pri preoblikovanju tkiva ter proliferaciji in migraciji celic, pomembno vlogo pa imajo tudi pri cepitvi vnetnih mediatorjev in s tem pri nevrovnetju. Raziskave so že pokazale, da so lahko matriksne metaloproteinaze povezane tudi s patogenezo neurodegenerativnih bolezni. Metaloproteinaze sodelujejo tudi pri cepitvi alfa-sinukleina, ki se lahko kopiči pri Parkinsonovi bolezni. Na delovanje in izražanje matriksnih metaloproteinaz lahko vplivajo genetski dejavniki, zato bo kandidat v nalogi preveril hipotezo, da so pogosti funkcionalni polimorfizmi v genih MMP2 in MMP9 povezani z razvojem Parkinsonove bolezni, pa tudi z odgovorom na dopaminergično zdravljenje.

Metode in rezultati: V raziskavo bomo vključili okrog 200 bolnikov s Parkinsonovo boleznijo, ki se zdravijo na Kliničnem oddelku za bolezni živčevja Nevrološke klinike, UKC Ljubljana in okrog 150 zdravih krvodajalcev. Za določanje pogostih funkcionalnih polimorfizmov MMP2 in MMP9 bomo uporabili metode, ki temeljijo na alelni-specifični kvantitativni reakciji PCR. S statistično analizo bomo preverili povezavo preučevanih polimorfizmov s tveganjem za nastanek Parkinsonove bolezni in z odgovorom na dopaminergično zdravljenje pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

Zaključki: Rezultati naloge bodo prispevali k boljšemu poznavanju vloge genetske variabilnosti matriksnih metaloproteinaz pri razvoju in poteku Parkinsonove bolezni.

Opredelitev značaja naloge : retrospektivna klinična raziskava

40. Naslov teme: »Analiza posameznih celic v mikrofluidičnem sistemu«

Mentor: izr. prof. dr. Jure Derganc

Organizacijska enota: Inštitut za biofiziko, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Analiza nekaterih celičnih lastnosti predstavlja velik izziv, saj klasični pristopi omogočajo le natančne meritve na majhnem številu posameznih celic ali pa manj natančne meritve povprečnih vrednosti na velikih populacijah celic. V zadnjem času se zato v kliniki intenzivno raziskuje možnost uporabe mikrofluidičnih metod, ki bi omogočale natančne meritve na velikem številu posameznih celic.

Namen: Cilj raziskovalne naloge je vzpostaviti mikrofluidično metodo, s katero bo mogoče pod mikroskopom analizirati odziv večjega števila posameznih celic na zunanji stimulus v realnem času. Z uporabo mikrofluidične tehnike bo tako mogoče zbrati podatke o velikem številu posameznih celic in analizirati korelacije med različnimi celičnimi lastnostmi ali identificirati nekatere redke celične fenotipe.

Metode: V raziskavi bomo uporabili sodobne mikroskopske metode (fluorescenčna mikroskopija, hitra kamera z zajemanjem 3000 slik/sek, računalniško podprta obdelava slike) in različne metode za izdelavo mikrofluidičnih sistemov (laboratorija na čipu).

Opredelitev značaja naloge: bazična raziskava

41. Naslov teme: »Vpliv delovanja metformina na rast in delovanje celic Jurkat v odvisnosti od nivoja hranil«

Mentor: doc. dr. Bojan Božič

Somentorica: viš. znan. sod., doc. dr. Mojca Pavlin

Organizacijska enota: Inštitut za biofiziko, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Delovanje imunskih celic je odvisno od nivoja hranil, delovanje presnovnih poti pa se ključno prepleta z njihovim delovanjem. Tako lahko tudi spremembe v presnovnih poteh vplivajo na odziv imunskih celic. Presnovne potrebe imunskih celic se spreminjajo tekom diferenciacije in aktivacije. Spremembe v energijski presnovi podprejo na primer hitro proliferacijo aktiviranih T limfocitov in njihove efektorske funkcije, zato se nivo glikolize zelo poveča. V odvisnosti od tipa imunskih celic, diferenciacije in aktivacije se na celičnem nivoju zelo spremenijo razmerja med nivoji glikolize, oksidativne fosforilacije in presnove maščobnih kislin. Preučuje se možnost uporabe učinkovin, ki vplivajo na presnovne poti kot nov pristop pri zdravljenju. Ena izmed teh učinkovin je metformin, ki na sistemskem nivoju pomaga uravnati nivo glukoze v krvi, hkrati pa na nivoju celice deluje kot inhibitor kompleksa I elektronske transportne verige.

Metode: Kandidat bo celice Jurkat izpostavil različnim koncentracijam metformina ter analiziral proliferacijo celic spektrofotometrično z metodo hoekst, spremembe v označevalcih aktivacije bo

določil s pretočno **citometrijo**, za analizo delovanja presnovnih poti pa bo uporabil metodo po **prenosu western**.

Rezultati: Naloga bo ovrednotila v in vitro pogojih delovanje metformina na celice Jurkat kot modelnih T limfocitov pri različnih nivojih glukoze in piruvata. Kandidat bo določil vpliv metformina na rast in aktivacijo Jurkat celic pri različnih nivojih glukoze in piruvata.

Zaključki: Predvideni zaključki študije so, da bo na delovanje metformina na Jurkat celic najbolj vplival nivo glukoze, delno pa tudi nivo piruvata.

Opredelitev značaja naloge: bazična raziskava

42. Naslov teme: »Primerjava učinkovanja hipoosmolarne raztopine in antibiotika nistatina na celice«

Mentorica: znan. sod. dr. Špela Zemljič Jokhadar

Somentor: doc. dr. Gregor Gomišček

Organizacijska enota: Inštitut za biofiziko, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Celici, ki jo damo v hipotonično raztopino, se v prvi fazi poveča volumen. Odvisno od sestave hipotonične raztopine, se volumen lahko še naprej povečuje ali pa nastopi faza reguliranega zmanjševanja volumna. Tudi pri delovanju porotvornih snovi se volumen celic poveča, vendar mehanizem njihovega učinkovanja še ni dokončno razjasnjen. Ena izmed teorij napoveduje povečanje volumna celic zaradi osmotskih pojavov.

Namen: Kot podporo tej teoriji bomo preučevali delovanje porotvornega antibiotika nistatina na celice in primerjali spreminjanje njihovih oblik, naraščanje volumna in pojav tenzijskih por s tistimi pojavi, ki jih bomo opazili v hipoosmotičnih raztopinah.

Metode: S pomočjo optične faznokontrastne, fluorescenčne in konfokalne mikroskopije bomo preučevali vpliv hipoosmotičnih raztopin in koncentracije nistatina v raztopini, v kateri so celice.

Rezultati: Spremljanje morfoloških sprememb in merjenje volumnov celic v odvisnosti od časa bo pokazalo, da pride pri uporabi visokih koncentracij nistatina do primerljivih morfoloških sprememb in največjih volumnov celic kot pri hipoosmotičnih raztopinah. Maksimalne vrednosti volumnov in pojav tenzijskih por bodo izmerjeni pri daljših časih pri uporabi nistatina zaradi časa, potrebnega za tvorbo nistatinskih kanalčkov.

Opredelitev značaja naloge: bazična raziskava

43. Naslov teme: »Vpliv označevanja celic na pojav tenzijskih por«

Mentor: doc. dr. Gregor Gomišček

Somentor: doc. dr. Bojan Božič

Organizacijska enota: Inštitut za biofiziko UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Celici, ki jo damo v hipotonično raztopino, se v prvi fazi poveča volumen. Če se ta poveča preko kritične meje, zaznamo različne tenzijske pore, tj. poke membrane. Podoben učinek smo izmerili tudi v ovarijskih epitelnih celicah kitajskega hrčka, ki smo jih izpostavili delovanju porotvornega antibiotika nistatina.

Namen: Zanimalo nas bo, ali pride pri uporabi fluorescentnega označevalca calceina, s katerim lažje opazujemo izliv vsebine celice v okolico, do pojava pokov membrane prej oziroma pri nižjih osmotskih razlikah med celico in okolico. Podoben pojav bomo raziskali tudi pri tenzijskih porah, ki so povzročene z izpostavitvijo celice visokim koncentracijam nistatina. Pri pritrdilnem odgovoru bomo skušali najti razlago za ta efekt.

Metode: Za ugotavljanje razlik v morfologiji celic in v časovnem nastanku tenzijskih por bomo uporabili optično faznokontrastno, fluorescenčno in konfokalno mikroskopijo.

Rezultati: Pričakujemo, da bodo morfološke spremembe, povečanje prostornine in pojav tenzijskih por hitrejši ob uporabi fluorescentnega označevalca calceina, ker prisotnost calceina v celici poveča njeno osmolarnost.

Opredelitev značaja naloge : bazična raziskava

44. Naslov teme: »Napovedni dejavniki za zgodnji pooperativni potek po radikalni odstranitvi sečnega mehurja in derivaciji urina s prelivno stomo«

Mentor: doc. dr. Tomaž Smrkolj

Ustanova: Katedra za kirurgijo, UL MF / Klinični oddelek za urologijo, Univezitetni klinični center Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Tip raziskave: klinična, monocentrična, prospektivna, neintervencijska študija

Izhodišča: Radikalna odstranitev sečnega mehurja in derivacija urina s prelivno stomo je zlati standard zdravljenja raka sečnega mehurja z visoko stopnja pooperativnih zapletov.

Namen raziskave je preučiti napovedne dejavnike, in sicer: neoadjuvantna KT ali brez, BMI, predhodne op. v trebuhu, hidronefroza (da/ne), nefrostoma (da/ne), velikost tumorja po CT (največji premer), predoperativna priprava (klistir, kompletno čiščenje črevesa, prehrambeni napitki pred op.), trajanje op. (trajanje anestezije, trajanje op. rez do šiv), izguba krvi, enetero-entero anastomoza (ročna, steplerska), velikost in število drenov, zapora stene (posamezni šivi, loop), transfuzija med OP, histološki izvid po cistektomiji na potek zgodnjega postoperativnega obdobja.

Delovna hipoteza je, da zgoraj naštetih dejavnikov pomembno vplivajo na potek in zaplete zgodnjega postoperativnega obdobja.

Metode: Preiskovanci bodo bolniki, pri katerih bo na KO za urologijo, UKC Ljubljana, opravljena radikalna odstranitev sečnega mehurja in derivacija urina s prelivno stomo. Predvidoma bomo vključili 60 bolnikov oziroma tiste, ki bodo operirani v letu 2020. Podatke pred operacijo, med operacijo, po operaciji in histološki izvid, ki predstavljajo neodvisne spremenljivke oziroma preučevane napovedne dejavnike bomo s statističnimi metodami povezali s podatki po operaciji, ki predstavljajo pooperativni potek oziroma odvisne spremenljivke.

Rezultati: Pričakujemo, da bomo identificirali tiste napovedne predoperativne, intraoperativne in pooperativne dejavnike, na katere lahko vplivamo in s tem izboljšamo pooperativni potek v smislu zmanjšanja zapletov.

Zaključki: Raziskava bo prispevala pomembne podatke o napovednih dejavnikih ter podala usmeritve pri izboru predoperativne priprave, intraoperativnih tehnikah in pooperativnih spremenljivkah, s katerimi ugodno vplivamo na zgodnji klinični potek neposredno po cistektomiji, kar bo tudi praktično uporabno.

45. Naslov teme: »Nadzorovano sproščanje terapevtskega proteina iz sesalskih celic s signalno potjo na osnovi proteolize«

Mentor: prof. dr. Marko Goličnik

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo, UL MF

Somentor: prof. dr. Roman Jerala

Organizacijska enota: Kemijski inštitut, Hajdrihova 19, Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Diabetes je skupina presnovnih bolezni z resnimi dolgoročnimi zapleti, katerega zdravljenje ima velik vpliv na kvaliteto življenja pacienta in na njegovo zdravstveno stanje. Diabetes je le ena izmed bolezni, kjer sintezna biologija obljublja možnost velikega napredka v zdravljenju s pomočjo nadzorovanega sproščanja terapevtskih proteinov (v tem primeru inzulina) iz celic. Z uporabo metod sintezne biologije lahko s pomočjo retencijskega signala inzulin zadržimo v endoplazmatskem retikulumu. Z indukcijo znotrajceličnih proteaz lahko nato retencijski signal odstranimo, čemur sledi sproščanje proteina iz celic. Dodatno raven varnosti lahko zagotovimo z uporabo logičnih vrat na osnovi cepljenih ortogonalnih proteaz, ki za sproščanje proteina zahtevajo dva vhodna signala.

Metode: Sesalske celične linije HEK293T želimo z metodami sintezne biologije spremeniti tako, da bodo spodobne nadzorovanega sproščanja terapevtskega proteina inzulina na zgoraj opisani način. Uspešnost vsake stopnje signalne poti bomo preverjali s pomočjo različnih metod zaznavanja (merjenje luminiscentnega in fluorescentnega signala, mikroskopija, ELISA, masna spektrometrija...).

Rezultati: Pokazati želimo, da s signalno potjo na osnovi proteolize dosežemo nadzorovano sproščanje inzulina iz celic ob signalu.

Zaključki: Sposobnost nadzorovanega sproščanja inzulina iz celic pomeni velik korak naprej v zdravljenju diabetesa. Hkrati pa deluje kot dokaz principa, da ima nadzorovano sproščanje drugih terapevtskih proteinov v medicini velik pomen tudi za zdravljenje drugih bolezni.

Opredelitev značaja naloge: bazična

46. Naslov teme: »Dejavniki, ki vplivajo na klinično sliko bolnikov z mutacijo p.G90D gena za rodopsin«

Mentor: prof. dr. Marko Hawlina

Somentor: Asist. dr. Ana Fakin

Organizacijska enota: Katedra za oftalmologijo, UL MF / Očesna klinika, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Rodopsin je na svetlobo občutljiva membranska beljakovina, ki vsebuje vitamin A v obliki *cis*-retinala in se nahaja v paličnih fotoreceptorjih mrežnice. Pomembna je za zaznavo šibkih svetlobnih dražljajev v temnem okolju oz. nočni vid. Mutacije v genu *RHO*, ki zapisuje beljakovino rodopsin, so povezane z različnimi boleznimi mrežnice, kot so kongenitalna stacionarna nočna slepota, sektorska pigmentna retinopatija (RP) in klasična RP. Za vse je tipična nočna slepota, medtem ko pri težjih oblikah pride tudi do izgube dnevnega vida. Dedovanje je dominantno. Klinična je lahko zelo raznolika tudi pri bolnikih iste družine, za kar razlog ni poznan in otežuje napovedovanje prognoze. Mehanizem propada fotoreceptorjev pri *RHO*-RP naj bi bil podoben kot pri pomanjkanju vitamina A, in sicer napačno signaliziranje med *RHO* in fosfodiesterazo (PDE) v temi. Študije so pokazale, da lahko suplementi vitamina upočasnijo propadanje fotoreceptorjev pri *RHO*-RP.

Namen raziskave: Opredeliti klinično sliko bolnikov z mutacijo p.G90D gena za rodopsin in določiti dejavnike, ki vplivajo na izraženost bolezni in njen težji potek.

Hipoteza: Predvidevamo, da je nivo vitamina A v krvi povezan s težo klinične slike. Obenem predvidevamo, da na težo klinične slike vpliva tudi življenjski slog in mutacije v drugih genih.

Metode: Vključili bomo bolnike z mutacijo *RHO* p.G90D, ki se vodijo na Očesni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, ter vse njihove sorodnike, ki navajajo težave z nočnim vidom. Pričakovano število preiskovancev je 10-20. Preiskovanci bodo izpolnili vprašalnik o življenjskemu slogu (kajenje, alkohol, prehrana, telesna aktivnost, spanje, pridružene bolezni) ter opravili kompleten klinični pregled, vidno ostrino (Snellen), barvni vid (Ishihara), vidno polje (Campus Goldmann), optično koherentno tomografijo (OCT) makule, OCT angiografijo in slikanje avtofluorescence očesnega ozadja (AF) z aparatom Heidelberg Engineering Spectralis ter elektrofiziološke preiskave. Opravili bomo genetsko testiranje za potrditev mutacije, obenem pa sekvenciranje genov, povezanih z drugimi distrofijami mrežnice, za identifikacijo morebitnih genetskih modifikatorjev. Pri preiskovancih bomo preverili nivo vitamina A v krvi na tešče.

Pričakovani rezultati: Pričakujemo, da bodo naši rezultati pokazali, da imajo preiskovanci z enako mutacijo raznoliko klinično sliko. Obetamo si, da bomo lahko variabilnost razložili z razlikah v koncentraciji vitamina A v krvi, življenjskem slogu in variantami v drugih genih.

Zaključki: Identična mutacija v genu za rodopsin lahko povzroča raznolik spekter klinične slike. Variabilen fenotip bi lahko povzročale raznolike variante v drugih genih, način življenja in koncentracija vitamina A v periferni krvi. Opredelitev dejavnikov, ki vplivajo na težo klinične slike pri pacientih z mutacijo gena za rodopsin je pomembna za ustrezen način vodenja bolnikov in napovedovanja prognoze pri posamezniku. Dobljeni rezultati nam bodo pomagali pri boljšem izobraževanju ljudi s to mutacijo, saj jim bomo znali svetovati, na katere dejavnike naj bodo pozorni, da se bodo izognili težji klinični sliki in s tem tudi večjim težavam v vsakdanjem življenju, ki jih povzroča retinalna distrofija. Glede na dominanten način dedovanja bi lahko identificirali tudi bolnike, ki še niso razvili bolezenskih znakov in prospektivno opazovali naravni potek bolezni.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava

47. Naslov teme: »Analiza rasti celic v odvisnosti od različne poroznosti (mehanske strukture) biokompatibilnih membran, uporabljenih v rekonstrukcijskih kirurških posegih«

Mentor: prof. dr. Uroš Ahčan.

Organizacijska enota: Katedra za kirurgijo, UL MF /Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino

Somentorica: prof. dr. Mateja Erdani Kreft

Organizacijska enota: Inštitut za biologijo celice

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Trenutni poudarek v medicini kot ključni parameter, ki opredeljuje hitrost vraščanja celic v biokompatibilni material, je kemijska sestava oz. površinske značilnosti polimera ter nastale sile v stiku s človeškimi celicami. Dosedanja biokompatibilnost materialov se tako rešuje s tehnikami spreminjanja površinskih interakcij. V uporabi so različni biomedicinski tanki filmi, ki vsebujejo biološko pomembne kemijske elemente (dušik, natrij, kalcij). Biorazgradljivost se regulira z manipulacijo stabilnosti kemične sestave polimera, manjši pa je poudarek na vplivu geometrije in stresu na okoliška tkiva, kar potencialno lahko privede do iritacije in zavrnitve vgrajenega biomateriala.

Nova generacija membran so nanostrukturirane tkanine izdelane s procesom elektrospinninga, kar omogoča gradientno poroznost. Slednja lahko variira od 50 nm do več 1.000 nm. Membrane prepuščajo zrak in vodno paro, mehansko pa preprečujejo vstop tekočin, bakterij in virusov. Strukturiranje membrane ima možnost regulacije poroznosti in večslojnosti, kar zagotovi upravljanje s hitrostjo in možnostjo prehajanja ter vraščanja celic v biokompatibilen material. Tako tovrstne membrane odpirajo nove možnosti pri rekonstrukcijskih posegih in sanacijah opeklin z izboljšanjem manipulacije hitrosti vraščanja tkiva in razgradljivosti biokompatibilnih materialov.

Namen dela in cilj raziskave: Namen naloge je analiza korelacije med mehanskimi lastnostmi (poroznostjo) biokompatibilnih materialov in hitrostjo vraščanja celic in analiza vpliva poroznosti na stopnjo biorazgradljivosti materiala v danem časovnem okviru. Na osnovi rezultatov naloge bi na klinični ravni omogočili nove razvojne možnosti uporabe opornih mrež v rekonstrukcijskih kirurških posegih.

Metode: Raziskava bo na predklinični ravni zajemala laboratorijske meritve hitrosti rasti celic na membranah, izdelanih iz FDA certificiranega poliamida in polietilena, v odvisnosti od različnih poroznosti (od 50 nm do 1.000 nm). Na klinični ravni bomo formirali teoretično osnovo postopka za izgradnjo mrež, uporabljenih v rekonstrukcijskih kirurških posegih, ki bodo dosedanje rešitve poenostavili in izboljšali iz vidika trajnosti in biokompatibilnosti rekonstrukcijskih protez.

Pomen za znanost: Dokaz vpliva mehanskih lastnosti (poroznosti) membran na vraščanje celic v biokompatibilni material.

Opredelitev značaja naloge: bazična in klinična raziskava.

48. Naslov teme: »Vpliv časa trajanja simptomov na incidenco pooperativnih zapletov pri bolnikih z akutnim vnetjem slepiča«

Mentor: doc. dr. Gregor Norčič

Organizacijska enota: KO za abdominalno kirurgijo UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Akutni apendicitis je eno izmed najpogostejših urgentnih stanj v abdominalni kirurgiji. Od nekdaj velja splošno prepričanje, da je kirurško zdravljenje potrebno čimprej po postavitvi diagnoze, ker lahko sicer pride do zapletov bolezni predvsem v smislu predrtja slepiča in razvoja peritonitisa. Zaradi tovrstne klinične prakse se številne operacije izvajajo v nočnem času, tako tudi na KO za abdominalno kirurgijo, ker v času dežurstva pogosto izvedemo 2-3 tovrstne operacije, kar pogosto ob drugih prav tako urgentnih posegih predstavlja veliko obremenitev za dežurno ekipo. Po drugi strani pa se v zadnjem času pojavlja čedalje več publikacij, ki ugotavljajo, da se kirurško zdravljenje nezapletenega akutnega apendicitisa lahko varno preloži za nekaj ur. Večina tovrstnih študij se sicer opira na retrospektivno zbrane podatke, le-ti se večinoma nanašajo na interval med postavitvijo diagnoze in operacijo, pa tudi priporočila glede časovnega intervala znotraj katerega je operacijo še varno odložiti se med seboj razlikujejo.

Na KO za abdominalno kirurgijo, bi želeli izvesti prospektivno študijo v okviru katere bi ugotavljali tako vpliv intervala od nastopa simptomov do operacije, kakor tudi intervala od postavitve diagnoze do operacije ter njun vpliv na incidenco pooperativnih zapletov po operaciji.

Metode: S pomočjo strukturiranega vprašalnika, ki bi ga izpolnil sprejemni zdravnik v urgentni ambulanti bi izvedli prospektivno opazovalno študijo. Vprašalnik bi vseboval vse relevantne anamnestične podatke z natančnimi časovnimi opredelitvami, podatke o opravljeni diagnostiki, času trajanja te diagnostike in tudi terminu in vrsti operacije. Odločitev o najprimernejšem trenutku

kirurškega zdravljenja bi bila tako kot do sedaj prepuščena lečecemu kirurgu. Prav tako pa bi v vprašalniku strukturirano opredelili intraoperativno najdbo in tehnično izvedbo operacije. Pooperativne zaplete bi spremljali na podlagi že uveljavljenega kliničnega vprašalnika.

Rezultati: Analizirali bi čas trajanja hospitalizacije po operaciji, morebitne reoperacije, vrednosti vnetnih parametrov po operaciji, potrebo po zdravljenju z antibiotiki in nastop morebitnih pooperativnih abscesov in/ali ponovnih hospitalizacij. Primerjali bi skupino bolnikov, ki bi bili operirani zgodaj po začetku simptomov s skupino bolnikov, ki bodo iz različnih razlogov operirani nekoliko kasneje.

Zaključki: V kolikor bi rezultati prospektivne obzervacijske študije potrjevali primerljivo stopnjo zapletov med obema skupinama bolnikov in s tem ugotovitve drugih podobnih študij bi to lahko imelo praktično uporabne posledice za vsakdanjo klinično prakso in/ali bi lahko celo služili kot podlaga za zastavo randomizirane klinične študije.

49. Naslov teme: »Napovedni dejavniki uspešnosti zdravljenja depresije s TMS«

Mentor: doc.dr. Jurij Bon

Somentorica: doc.dr. Brigita Novak Šarotar

Organizacijska enota: Katedra za psihiatrijo, UL MF /n Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Depresija je pogosto kronična in ponavljajoča se duševna motnja, povezana z zmanjšano kakovostjo življenja in sposobnostjo funkcioniranja, iz česar izvira tudi visoko bolezensko breme za širšo družbo. Veliko bolnikov z depresivno motnjo ob zdravljenju z zdravili ali psihoterapijo ne doseže remisije. Med alternativnimi oblikami biološkega zdravljenja depresije izstopajo metode usmerjene možganske stimulacije, ki med drugim vključujejo tudi repetitivno transkraniialno magnetno stimulacijo (rTMS). Trenutno je uporaba rTMS klinično indicirana pri bolnikih, ki niso zadovoljivo odgovorili na ustrezna poskusa zdravljenja z vsaj dvema različnima antidepresivoma. Zaradi relativno visoke varnosti metode in odsotnosti stranskih učinkov pa se v raziskavah vse bolj uveljavlja tudi v drugačnih okvirih, kot so naprimer akutno zdravljenje depresije s potencialno hitrejšim učinkom, ali zdravljenje drugih motenj razpoloženja, kot so anksiozne motnje.

Namen dela: Namen raziskave je preveriti, ali je uspešnost zdravljenja z rTMS odvisna od izraženosti različnih delov klinične slike pri depresiji, naprimer večjih sklopov simptomov, kot so znižano razpoloženje, motnje volje ali anksioznost, spremljajočih dejavnikov, kot so izraženost zunanjih stresnih dejavnikov, upad vsakdanjega funkcioniranja bolnikov, ter drugih dimenzij, ki običajno vplivajo na stopnjo rezistentnosti depresije.

Metode dela in načrt raziskave: V raziskavo bodo zajeti bolniki s kronično depresijo, obravnavani v Centru za klinično psihiatrijo Univerzitetne psihiatrične klinike Ljubljana (UPKL). Pregledali bomo medicinsko dokumentacijo vključenih bolnikov, opravili bomo opredelitev klinične slike preko uveljavljenih lestvic za določanje simptomov in spremljajočih dejavnikov pri depresiji, ter ponovili klinično oceno po zdravljenju z rTMS.

Predvideni rezultati: V kolikor se v raziskavi izkaže, da je uspešnost zdravljenja z rTMS odvisna od specifičnih vidikov klinične slike depresije, bo v klinični praksi to pomagalo pri izbiri ustreznih bolnikov za zdravljenje in obenem doprineslo k teoretičnim podlagam za uporabo rTMS pri drugih razpoloženskih motnjah.

Značaj naloge: klinična raziskava.

50. Naslov teme: »Vpliv TSH na zanositev pri zdravljenju neplodnosti«

Mentorica: doc. dr. Helena Ban Frangež

Organizacijska enota: Ginekološka klinika, KO za reprodukcijo, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Zdravljenje neplodnosti je kompleksen proces, ki vključuje tako medikamentozno in kirurško terapijo kot tudi zdravljenje s postopki zunajtelesne oploditve. Ščitnica ima pri zdravljenju neplodnosti pomembno vlogo, saj se motnje delovanja ščitnice pogosto kažejo tudi z motnjami ovulacije in zmanjšano sposobnostjo zanositve.

Namen raziskave je ugotoviti, ali je višina TSH hormona povezana z verjetnostjo naravne zanositve po kirurškem zdravljenju neplodnosti ter v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo. **Metode:**

Analiza prospektivno zbranih podatkov o sterilnostnih operacijah (v letih 2014 -2017), ki jih moramo dopolniti s podatki o nosečnostih operirank ter vrednostjo TSH pred začetkom zdravljenja.

Rezultati: Pričakujemo, da se bo srednja vrednost TSH pri ženskah, ki so naravno zanosile po kirurškem zdravljenju TSH razlikovala od vrednosti žensk, ki niso zanosile.

Značaj naloge: klinična

51. Naslov teme: »Vaginalna in cervikalna flora ter kontaminacija katetra pri bolnicah v postopku zunajtelesne oploditve«

Mentorica: doc. dr. Sara Korošec

Organizacijska enota: Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, Klinični oddelek za reprodukcijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Po postopku zunajtelesne oploditve (IVF) je prezgodnji porod 2-krat pogostejši kot v splošni populaciji. Eden izmed dejavnikov tveganja zanj je nenormalna vaginalna flora neplodnih zdravljenih bolnic. Le to je lahko ostaja asimptomatsko, ali pa povezano z neuspehom zdravljenja, s spontanim splavom, prezgodnjim porodom, razpokom plodovih ovojev, horioamnionitisom, okužbami ploda in cerebralno paralizo. V prospektivni študiji bi ocenili kolonizacijo rodil pri bolnicah, vključenih v postopek IVF v času prenosa zarodkov v maternico, ki je ključen del postopka pred implantacijo zarodka.

Metode: Tanek vodilni kateter se vstavi v maternico skozi maternični vrat, skozenj embriolog vstavi sterilni kateter z zarodki. Na konici katetra, ki jo izvlečemo iz maternične votline, kakor tudi v nožnici in materničnem vratu, bi želeli ugotavljati prisotnost mikroorganizmov, neznačilnih za normalno kolonizacijo in potencialno škodljivih za zanositev, donositev in perinatalni izid. Vključili bi 100 bolnic, ki bi imele prenos zarodka v naši ustanovi. S standardnim setom za brise na patogene bakterije bi vzeli vzorec vagine in porcije. Na bakteriološko analizo bi poslali tudi odrezano konico katetra, uporabljenega za prenos zarodka.

Rezultati: Pričakujemo pogostejšo prisotnost neobičajnih ali patogenih mikroorganizmov v rodilih bolnic v postopku IVF. Kontaminacija katetra bo pokazala, v kolikšni meri bi lahko bili mikroorganizmi vneseni ali predhodno prisotni v maternični votlini.

Zaključki: Raziskava bo identificirala glavne povzročitelje in bila vodilo za usmerjeno zdravljenje, s čimer bo omogočena natančnejša obravnava neplodnih bolnic z namenom izboljšanja uspeha zdravljenja in zmanjšanja obolevnosti v nosečnosti ter deleža prezgodnjih porodov.

Vrsta: klinična naloga

52. Naslov teme: » Skrajševanje dolgotrajne pooperativne katetrizacije po vaginalni operaciji zdrsa rodil na 24 ur: randomizirana kontrolirana raziskava«

Mentorica: doc. dr. Mija Blaganje

Organizacijska enota: Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Sprednja vaginalna kolpoprafija je standardna metoda operativnega zdravljenja, ki jo uporabljamo pri pacientkah z zdrsom rodil. Po posegu se pacientkam vstavi stalni urinski kateter (Foley kateter) z namenom preprečitve prekomernega raztezanja mehurja zaradi prehodne pooperativne pareze, kar bi lahko imelo negativen vpliv na izid operacije. Na Ginekološki kliniki v Ljubljani in večini slovenskih bolnišnic je običajno trajanje katetrizacije po sprednji vaginalni kolporafiji že več desetletij od 3 do 4 dni. Trajanje katetrizacije posledično narekuje tudi trajanje hospitalizacije. Ta je v primeru sprednje vaginalne kolporafije, ne glede na to, da gre za manjši kirurški poseg, ki se v nekaterih tujih ustanovah opravlja ambulantno, včasih daljša kot hospitalizacija po velikih ginekoloških operacijah z abdominalnim pristopom.

Namen raziskave: je skrajševanje dolgotrajne pooperativne katetrizacije po vaginalni operaciji zdrsa rodil s sprednjo vaginalno kolporafijo s 3-4 dni, na 24 ur. Predpostavljamo, da se število ponovnih vstavitvev katetra in število okužb sečil med primerjanima skupinama ne bo razlikovalo.

Metode: V raziskavo bomo vključili odrasle bolnice, ki bodo na Ginekološko kliniko napotene na kirurško zdravljenje zdrsa medeničnih organov, ki bo vključevalo sprednjo vaginalno kolporafijo, bodisi kot samostojen poseg ali v kombinaciji z drugimi posegi. Bolnice bodo s pomočjo randomizacijske tabele razdeljene v dve enako veliki skupini po 50 posameznic (na podlagi izračuna), prvi bomo kateter

odstranili 24 ur po operaciji, drugi skupini kot običajno: 3.-4. dan po operaciji. Ob odstranitvi katetra bomo pacientkam odvzeli vzorec urina in ga kultivirali za potrditev morebitne okužbe sečil, beležili bomo število ponovnih vstavitvev katetra zaradi retence urina.

Rezultati: Pričakujemo, da med obema skupinama ne bo statistično pomembnih razlik.

53. Naslov teme teme: »Ocena hemodinamskih lastnosti pri nosečnicah z zastojem plodove rasti«

Mentorica: doc.dr. Tanja Premru-Sršen

Somentorica: Mirjam Druškovič, dr.med.

Organizacijska enota: Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Zastoj plodove rasti je eden od glavnih vzrokov za perinatalno umrljivost in obolevnost (1-4). Z zastojem plodove rasti so povezani številni zapleti pri novorojenčku kot so moten nevrološki in kognitivni razvoj (5) in endokrino-metabolne motnje ter srčno-žilna obolenja kasneje v življenju (6,7). Prepoznavanje in ustrezna postavitev diagnoze zastoja plodove rasti je ena glavnih nalog perinatologa, saj z ustrezno diagnozo, spremljanjem nosečnosti in določitvijo optimalnega časa za dokončanje nosečnosti, lahko zmanjšamo perinatalno obolevnost in umrljivost za okoli 50% (3, 8). Vzrokov za zastoj plodove rasti je več vrst in jih lahko na: plodove, materine in posteljnične (9). Najpogostejši vzrok (25-30%) za zastoj plodove rasti, je neustrezna placentacija pri strukturno normalno razvitih plodovih (10-13).

Po podatkih slovenskega nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS) je bila v Sloveniji (2018) incidenca zastoja plodove rasti 4,9 %. Z obstoječim protokolom za ugotavljanje zastoja plodove rasti v Sloveniji z merjenjem razdalje med sramno kostjo in vrhom maternice (simfiza-fundus razdalja) pri zdravih nosečnicah in s serijskimi ultrazvočnimi meritvami pri nosečnicah s tveganjem za zastoj plodove rasti ustrezno odkrijemo le okoli 11 % plodov, ki zaostajajo v rasti (14). Problem slabega odkrivanja zastoja plodove rasti, ki ni le slovenski problem, je v neenotni definiciji zastoja plodove rasti in nezadostni metodologiji odkrivanja.

Nosečnosti, pri katerih pride do zastoja plodove rasti imajo slabši izid kot nosečnosti z normalno velikim plodom. Obstajajo dokazi, da kardiovaskularni sistem matere igra pomembno vlogo pri patofizioloških vzrokih pri zastojem plodove rasti v nosečnosti (15). Številne raziskave so pokazale, da se kardiovaskularni sistema nosečnice neustrezno prilagodi na moten uteroplacentarni pretok pred 20 tednom nosečnosti, kar vodi v zaplete kasneje v nosečnosti: gestacijska hipertenzija, preeklampsija in zastoj plodove rasti, ali kombinacija vseh treh (16-20). Nekaj raziskav o hemodinamskih spremembah v nosečnosti je že ugotovilo, da imajo nosečnice z zastojem plodove rasti lahko zmanjšan minutni in utripni volumen srca (15, 21), povečan žilni upor (22, 23), povečan periferni upor (15) in večji srednji arterijski tlak (15). Problem omenjenih raziskav je, da so bile skupine nosečnic z zastojem plodove rasti nehomogene glede definicije zastoja plodove rasti, ali metodologije, ki ni enostavno uporabna pri vsakdanjem kliničnem delu (24,25). V naši raziskavi bomo skupine opredelili po novejši Delphi definiciji zastoja plodove rasti, ki je nastala s konsenzom mednarodnih strokovnjakov (26), za merjenje hemodinamskih lastnosti pa bomo preiskusili neinvazivno metodo, ki je enostavna, hitra in uporabna tudi pri ambulantnem delu.

Namen raziskave: Namen raziskave je ugotoviti hemodinamske lastnosti nosečnic z zastojem plodove rasti, ki nimajo drugih spremljajočih bolezni (študijske nosečnice). Hemodinamske lastnosti zdravih nosečnic z zastojem plodove rasti bomo primerjali s hemodinamskimi lastnostmi zdravih nosečnic s primerno velikimi plodom za gestacijsko starost (kontrolne nosečnice). Ugotoviti želimo, ali med obema skupinama nosečnic obstajajo morebitne klinično pomembne razlike v hemodinamskih lastnostih ter napovedno vrednost hemodinamskih lastnosti za izid nosečnosti.

Metode: Raziskava bo prospektivna opazovalna. V raziskavo bomo vključili 150 študijskih nosečnic s postavljeno diagnozo zastoja plodove rasti po Delphi dogovoru (14). Nosečnice bomo razdelili v 2 skupini glede na višino nosečnosti v zgodnji zastoj (< 32 tednov nosečnosti) in pozni zastoj plodove rasti (≥ 32 tednov nosečnosti).

V kontrolno skupino bomo vključili 150 zdravih nosečnic z normalno velikimi plodovi. Izključili bomo nosečnice s plodom z razvojnimi nepravilnostmi, večplodne nosečnosti in nosečnice s predobstoječimi obolenji (kronična hipertenzija, diabetes, kardiovaskularna, ledvična, jetrna, hematološka obolenja).

Meritve in biokemične preiskave bomo pri študijskih nosečnicah opravljali od postavitve diagnoze zastoja plodove rasti po Delphi dogovoru (26) do poroda na en teden do tri tedne. Vsaki študijski nosečnici bomo poiskali ustrezno kontrolno nosečnico. Neinvazivno merjenje hemodinamskih parametrov pri nosečnici bomo opravili z USCOM 1A napravo: utripni volumen (UV, mls), srčna frekvenca (HR, utrip/min). Izmerili bomo srednji arterijski tlak (MAP, mmHg). Izračunali bomo minutni volumen (MV) = utripni volume (UV) x frekvenca srca (HR) in periferni žilni upor ($\text{dynes}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^5$) = MAP/MV .

Ugotavljali bomo korelacije in povezave med posamenimi meritvami ter povezave med skupinami meritev ter percentilo ocenjene plodove teže, kombiniranim izidom pri nosečnici (gestacijska hipertenzija, preeklampsija/eklampsija, HELLP) in kombiniranim izidom pri novorojenčku (prezgodnji porod, sprejem na Enoto za intenzivno nego in zdravljenje, intubacija, Apgar po petih minutah manj kot 3, intenzivno zdravljenje). Percentile porodne teže bomo določali po slovenski prilagojeni krivulji rasti (30).

Rezultati: Pričakujemo, da bodo hemodinamski parametri med študijskimi in kontrolnimi nosečnicami pomembno razlikovali tako pri zgodnjem kot pri poznem zastoju plodove rasti. Pričakujemo tudi razlike v hemodinamskih lastnostih med študijskimi nosečnicami z zgodnjim in s poznim zastojem plodove rasti ter med skupinami zastoja v rasti po Delphi dogovoru (14). Pričakujemo, da bomo z vsakim dodatnim hemodinamskim parametrom izboljšali napovedovanje kasnejših zapletov pri nosečnicah in plodovih kot so preeklampsija, gestacijska hipertenzija, slabšanje plodovega stanja, in izid pri novorojenčku.

Tip raziskave: prospektivna klinična opazovalna raziskava

54. Naslov teme: »Genetsko ozadje kardiomiopatij v slovenski populaciji«

Mentor: izr. prof. dr. Karin Writzl

Somentor: dr. Aleš Maver, dr. med.

Organizacijska enota: Klinični inštitut za genomsko medicino (KIGM), UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Kardiomiopatije (KM) so etiološko in fenotipsko heterogena skupina bolezni srčne mišice. Pri nastanku bolezni ima pomembno vlogo več kot 100 različnih genov, zato je analiza eksoma preiskava izbora za ugotavljanje genetskega vzroka bolezni. Genetsko ozadje KM se med posameznimi populacijami razlikuje, pri nekaterih so bile ugotovljene tudi »founder« mutacije (npr. nizozemska in italijanska populacija). V zadnjih letih so bili z nastankom KM povezani novi geni, pri nekaterih genih pa je bila predhodno ugotovljena povezava ovržena.

Namen preiskave: Ugotoviti želimo genetsko ozadje kardiomiopatij v slovenski populaciji in oceniti diagnostičen izplen po reinterpretaciji eksomskih podatkov.

Metode: V retrospektivno analizo bo vključenih približno 50 preiskovancev s hipertrofično KM in približno 50 preiskovancev z dilatativno ali aritmogeno KM, pri katerih je bila med letoma 2014 in 2020 na KIGM narejena genetska analiza z metodo sekvenciranja nove generacije (klinični eksom ali celoten eksom). Pri vseh, pri katerih ni bi ugotovljen genetski vzrok bolezni (patogena ali verjetno patogena genetska različica v genu povezanem s KM), bo narejena reinterpretacija podatkov eksomskega sekvenciranja. Pri vseh, kjer je bila ugotovljena ena ali več različic nejasnega pomena, bo narejena ponovna interpretacija patogenosti različice po kriterijih Ameriškega združenja za medicinsko genetiko (ACMG kriteriji). Sledila bo analiza podatkov, pri kateri bomo opredelili v katerih genih se pojavljajo patogene različice, ali se posamezne patogene različice pojavljajo pri več neodvisnih preiskovancih, pri kakšnem deležu različic nejasnega pomena je ponovna interpretacija patogenosti vodila v reklasifikacijo različice in kakšen je bil diagnostičen izplen genetske preiskave pred in po ponovni analizi genetskih podatkov.

Pričakovani rezultati: Pričakujemo, da bo rezultat analize pokazal spekter genetskih različic v sklopu različnih tipov kardiomiopatij, da bo ponovna analiza genetskih podatkov izboljšala diagnostičen izplen genetske preiskave pri preiskovancih s KM in da bo ponovna interpretacija prispevala k boljši opredelitvi kliničnega pomena različic pri bolnikih.

Zaključki: Naloga bo prispevala k razumevanju genetskega ozadja kardiomiopatij v slovenski populaciji. Možno je, da bodo rezultati retrospektivne analize služili kot osnova za raziskavo ugotavljanja korelacije med genotipom in fenotipom.

Značaj naloge: naloga ima bazični kot tudi klinični raziskovalni vidik.

55. Naslov teme: »Ocenjevanje učinkovitosti uterotonikov z EMG«

Mentorica: doc.dr.Andreja Trojner Bregar

Organizacijska enota: Katedra za ginekologijo in porodništvo UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Poporodna krvavitev je glavni vzrok maternalne umrljivosti. V zahodnem svetu je tveganje za življenje ogrožujočo poporodno krvavitev ocenjeno na 2 na 1000 porodov. V klinični praksi je preventiva poporodne krvavitve rutinska in ključnega pomena. Uterotonik prve izbire za preprečevanje poporodne krvavitve je oksitocin. Kljub temu je Cochrane-ova meta analiza zaključila, da so najučinkovitejša zdravila za preprečevanje poporodne krvavitve nad 500 ml v primerjavi z oksitocinom: kombinacija ergometrina z oksitocinom, misoprostola in oksitocina in karbetocin.

Karbetocin je sintetični termostabilni analog oksitocina z daljšo razpolovno dobo. Ima isti mehanizem delovanja in iste stranske učinke kot oksitocin. Priporočena doza karbetocina je 100 µg, kar je ekvivalent 10 µg (5 enot) oksitocina. V WHO multicentrični dvojno slepi randomizirani raziskavi (CHAMPION trial) so odkrili, da je aplikacija 100 µg termostabilnega karbetocina enakovredna 10 enotam oksitocina za preventivo poporodne krvavitve po vaginalnem porodu.

Krčenje maternice v nosečnosti, porodu in po porodu lahko beležimo z uporabo elektromiografije (EMG). Elektrohisterografija (EMG maternice) lahko objektivno opredeli kontraktibilnost miometrija in posledično tudi učinkovitost različnih uterotonikov.

Metode: Raziskava bo randomizirana študija, ki bo primerjala EMG parametre pri porodnicah, ki bodo prejele oksitocin v primerjavi s tistimi, ki bodo prejele karbetocin po elektivnem carskem rezu.

Rezultati: Objektivizirati želimo učinkovitost različnih uterotonikov na krčenje maternice s pomočjo elektromiografskih meritev aktivnosti maternice.

Zaključki: Rezultati naše raziskave bodo v pomoč pri vsakdanjem kliničnem delu za preprečevanje poporodne krvavitve. Ta je eden izmed najhujših zapletov v porodništvu, za katerega se redno izvajajo aktivni preventivni ukrepi.

Opredelitev značaja naloge: klinična

56. Naslov teme: »Nevronske mikro RNA in samomor«

Mentorica: izr. prof. dr. Alja Videtič Paska

Somentorica: asist. dr. Katarina Kouter

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Samomor je dobro opisan javnozdravstveni problem, ki je rezultat prepletanja socioloških, okoljskih in bioloških dejavnikov. Raziskovanje molekularnih osnov samomorilnega vedenja je pokazalo, da imata tako genetska kot epigenetska komponenta pomembno vlogo. Mehanizem izražanja genov je uravnavan tudi z mikro RNA, in zanimivo je, da se kar 70 odstotkov vseh mikro RNA izraža v možganih, le-tam pa so vključene v uravnavanje nevrogeneze in nevroplastičnosti. Pomemben transportni sistem mikro RNA po telesu predstavljajo eksosomi, ki omogočajo medcelično komunikacijo tako na bližnje kot daljše razdalje. Namen raziskovalne naloge je analiza izražanja nekaterih mikro RNA v možganskem tkivu, saj pričakujemo, da se vzorci izražanja razlikujejo med žrtvami samomora in kontrolnimi osebami ter tako posredno omogočajo identifikacijo pomembnih biooznačevalcev samomorilnega vedenja.

Metode: V predlagani nalogi bi se osredotočili na analizo izražanja nekaterih mikro RNA v možganih (in eksosomih) žrtev samomora in kontrolnih oseb. Kandidatne mikro RNA bi identificirali na podlagi pregleda literature.

Rezultati: V raziskavi bomo identificirali oz. potrdili nove kandidatne mikro RNA, ki potencialno prispevajo k spremenjeni signalizaciji v možganih in s tem k samomoru ter posredno tudi k duševnim ali razpoloženskim motnjam.

Zaključki: Analiza mikro RNA iz eksosomov na žrtvah samomora do sedaj še ni bila opravljena. Z izsledki raziskave bi doprinesli k celovitejšemu in globljemu vpogledu v samomor in razširili nabor kandidatnih biooznačevalcev ter tako prispevali novo znanje k razumevanju mehanizmov bolezni.

Opredelitev značaja naloge: bazična

57. Naslov teme: »Razširjenost glive *Cryptococcus neoformans* sensu lato v okolju na geografskem področju Slovenije«

Mentorica: doc. dr. Tadeja Matos

Organizacijska enota: Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Cryptococcus spp. so glive kvasovke, ki se nahajajo v okolju in povzročajo okužbe pri ljudeh in živalih. Že dolgo je znano, da je njihova naravna ekološka niša prst, zlasti tista, ki je bogata z iztrebki ptic. Poleg tega okolja, pa v zadnjih letih vedno več raziskovalcev ugotavlja, da je lahko njihova ekološka niša tudi drugje, najpogosteje omenjajo lubje različnih drevesnih vrst po vsem svetu, v zadnjem času pa proučujejo tudi vlogo artropodov na drevesih pri razširjanju kriptokokov. Njihov obstoj v okolju je pogojen s količino padavin in s temperaturo. V sredozemskem okolju tako zasledimo predvsem vrsto *C. neoformans*, medtem ko zmerno celinsko podnebje ugaja vrsti *C. deneoformans*. V zadnjih letih se je močno spremenila tudi taksonomska razvrstitev vrst znotraj rodu *Cryptococcus*. Opisanih je sedem različnih vrst. V našem geografskem področju se pojavljata predvsem *C. neoformans* in *C. deneoformans*.

Namen naloge je odkriti in opisati prisotnost *Cryptococcus* spp. na različnih drevesnih vrstah in na artropodih (zlasti mravlje, pa tudi ose, čebele, muhe), ki so tesno povezani z življenjem na the drevesih, v Sloveniji. Poznavanje razširjenosti te glive bi nam pomagalo pri razumevanju nastanka bolezni, predvsem pri poznavanju vira te glive v naravi, ki je verjetno povezan z nastankom bolezni.

Vzorčenje bo potekalo v šestih različnih slovenskih regijah s čimer bi geografsko pokrili celotno površino Slovenije. Skupaj bomo zbrali najmanj štiristo vzorcev iz različnih drevesnih vrst in vinskih trt. Vzorčili bomo liste, plodove in druge dele rastlin, prst v bližini drevesa, ptičje iztrebke na deblu dreves, lubje, razpoke v deblih in votle dele v deblu in različne vrste artropodov. Pridobljene vzorce bomo gojili na trdnem gojišču niger seed. Kremasto ali rjavo obarvane kolonije, sumljive za kriptokoke, bomo osamili in identificirali z masno spektrometrijo.

Pričakujemo, da bomo z nalogo ugotovili na katerih področjih Slovenije je razširjenost vrst *Cryptococcus* spp. največja. Glede na epidemiološke podatke kliničnih izolatov menimo, da bo med izolati prevladovala vrsta *C. deneoformans*. Pričakujemo, da bomo največ *C. neoformans* sensu lato odkrili na drevesnih vrstah iz rodov *Platanus*, *Olea* in *Prunus*.

58. Naslov teme: "Vpliv terapevtske izpraznilne lumbalne punkcije po subarahnoidni krvavitvi na izid bolezni"

Mentorica: izr. prof. dr. Janja Pretnar Oblak

Somentor: Igor Rigler, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za nevrologijo UL MF/ KO za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika UKCL

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Subarahnoidna krvavitev (SAK) je krvavitev v subarahnoidni prostor, ki se kaže s simptomi in znaki, ki so posledica difuzne in/ali žariščne okvare živčevja. Spontana SAK je v 80% posledica razpoka anevrizme na možganski arteriji, v 20% pa je vzrok drugačen in občasno ostaja tudi nepojasnen. Zdravljenje bolnikov s SAK je usmerjeno v preprečitev ponovne krvavitve in drugih zapletov, zaradi katerih imajo preživeli lahko trajne nevrološke okvare, smrtnost pa znaša kar 40%. Ponovno krvavitev preprečimo z izključevanjem anevrizme iz krvnega obtoka bodisi z endovaskularnim posegom ali kirurško. Kri, ki se je že pred oskrbo anevrizme razlila po subarahnoidnem prostoru, stane tam in počasi razpada ter se v nekaj tednih izloči, je ključen patogenetski dejavnik klinične slike in zapletov. Simptome in znake zdravimo simptomatsko (analgetiki, nevroleptiki, antiepileptiki) in vzročno (kalcijevi antagonisti za preprečevanje vazospazma, ventrikularna drenaža za zmanjšanje

hidrocefalusa).

Študije kažejo, da je večina zapletov po preboleli SAK posledica kvarnega učinka krvi in njenih razpadnih produktov. Znano je, da drenaža likvorja pri SAK pomembno zmanjša številne zaplete, vendar je hkrati povezana s tveganjem za bakterijski meningitis. Primerjalno z lumbalno drenažo se je serijska lumbalna punkcija (LP) izkazala za enako učinkovito pri preprečevanju zapletov SAK, a z bistveno manjšo incidenco meningitisa. Raziskava v enem centru je na skupini 43 bolnikov s SAK, kjer so vsi imeli opravljeno serijsko LP, pokazala zelo nizko število vazospazma in hidrocefalusa. V literaturi sicer nismo našli nobene večje raziskave, ki bi preučevala učinkovitost zdravljenja s serijsko LP in bi primerjala dve skupini pacientov s SAK; ena bi bila deležna serijske LP, druga pa bi bila zdravljena brez odstranjevanja likvorja.

Z našo raziskavo bi zato pri bolnikih s SAK želeli opredeliti, če s serijsko izpraznilno LP po endovaskularni oskrbi anevrizme, ko ni večjega tveganja, da bi anevrizma ponovno zakravela, lahko zmanjšamo stopnjo glavobola, porabo zdravil, pojavnost delirija, preživetje in trajne nevrološke okvare.

Protokol raziskave: V raziskavo bomo vključili 60 zaporednih bolnikov z endovaskularno zdravljeno anevrizmatsko SAK, ob čemer bi predhodno izključili drugo znotrajlobanjsko patologijo in motnjo koagulacije. Bolnike bomo razdelili na dve enako veliki in čim bolj podobni skupini, pri čemer bomo pri eni skupini opravili serijsko izpraznilno LP, pri drugi pa ne. Obe skupini bomo primerjali glede na naslednje parametre: stopnja in dinamika glavobola ter porabo analgetikov, stopnjo slabosti ter porabo antiemetikov; izraženost delirija ter porabo nevroleptikov; nevrološki status in nevropsihološka ocena 3 mesece po SAK.

Predvideni rezultati: pričakujemo, da bodo imeli bolniki z anevrizmatsko SAK in endovaskularno oskrbljeno anevrizmo, ki bodo deležni izpraznilne LP, manj glavobola, slabosti, bruhanja in delirija kot tisti, ki so obravnavani brez izpraznilne LP.

Zaključek: Namen raziskave je opredeliti, če z izpraznilno LP lahko zmanjšamo sekundarne zaplete po anevrizmatski SAK in izboljšamo izid bolezni.

Opredelitev značaja naloge:prospektivna klinična raziskava

59. Naslov teme: "Spremljanje izraženosti značilnih presnovnih možganskih vzorcev pri bolnikih z neurodegenerativnimi boleznimi možganov"

Mentorica: izr. prof. dr. Maja Trošt

Mentor: doc. dr. Urban Simončič

Organizacijska enota: Katedra za nevrologijo UL MF/ Fakulteta za matematiko in fiziko UL

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: demence in parkinsonizmi so pogoste neurodegenerativne bolezni možganov. Diferencialna diagnoza lahko predstavlja diagnostični izziv zaradi prekrivajočih se kliničnih značilnosti med sindromi demenc in tudi med parkinsonizmi. Uporaba bioloških označevalcev, kot je npr. funkcijsko slikanje možganov z radiofarmakom [18F]fluorodeoksiglukozo in pozitronsko izsevno tomografijo (18F-FDG PET), lahko pomembno izboljša diagnostično natančnost. 18F-FDG PET slikanje omogoča vpogled v presnovne spremembe možganov, do katerih pride že zgodaj v poteku bolezni, še pred strukturnimi spremembami. Z uporabo naprednih mrežnih analiz 18F-FDG PET slik, so bili določeni značilni presnovni vzorci nekaterih tipov demence in parkinsonizma. Izraženosti značilnih presnovnih vzorcev lahko merimo tudi prospektivno z uporabo algoritma za topografsko vrednotenje profila (TVP) in s tem pomembno izboljšamo diagnostično natančnost že v zgodnji fazi bolezni. Z napredovanjem bolezni izraženost za bolezen značilnega vzorca narašča. Raziskati želimo spremembe izraženosti presnovnih možganskih vzorcev ob napredovanju bolezni.

Metode, rezultati in zaključki: v retrospektivno raziskavo bomo vključili vse bolnike z neurodegenerativnimi demencami in parkinsonizmi, ki so med januarjem 2010 in marcem 2020 večkrat

opravili 18F-FDG PET slikanje možganov. Z uporabo algoritma TVP bomo izmerili izraženost presnovnih možganskih vzorcev ob vsakem slikanju. Razliko v izraženosti med slikanji bomo nato primerjali z napredovanjem klinične slike. Pričakujemo, da bo pri bolnikih narasla izraženost vzorca, značilnega za preiskovančevo nevrodegenerativno bolezen, izraženost drugih vzorcev pa se ne bo spremenila. Hkrati pričakujemo, da bo sprememba izraženosti vzorcev korelirala z napredovanjem klinične slike, kar bo potrdilo, da so presnovni možganski vzorci nevrodegenerativnih bolezní možganov robusten biomarker demenc in parkinsonizmov.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava

60. Naslov teme: "Očesni gibi pri heterozigotnih nosilcih *GBA1* mutacije s Parkinsonovo boleznijo"

Mentor: doc. dr. Dejan Georgiev

Somentor: prof. dr. Borut Peterlin

Organizacijska enota: Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika UKC Ljubljana/ Katedra za nevrologijo UL MF / Klinični inštitut za medicinsko genetiko, UKCLjubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Parkinsonova bolezen (PB) je druga najpogostejša nevrodegenerativna motnja, ki se kaže s tipičnimi motoričnimi simptomi – bradikinezijo, rigidnostjo in tremorjem (1). Raziskave kažejo, da je en najpomembnejših dejavnikov tveganja za razvoj PB heterozigotna mutacija v genu za *GBA1*, ki kodira lizosomski encim glukocerebrozidazo, vpleteno v razgradnji sfingolipidov, in ki v homozigotnem stanju povzroča Gaucherjevo bolezen (GB) (2). Pri heterozigotnih nosilcih *GBA1* mutacije se PB (*GBA1*-PB) začne prej, imajo pa tudi večjo verjetnost razvoja drugih nevropsihiatričnih simptomov. Poleg ostalih simptomov imajo bolniki z nevronopatsko obliko GB tudi moteno bulbomotoriko (moteno iniciacijo, predvsem horizontalnih sakadičnih očesnih gibov, okulomotorno apraksijo, patološki vestibulookularni refleksi, itd) (3). Znano pa je, da bolniki s PB specifičnih motenj bulbomotorike, razen hipometričnih sakad, nimajo. Do sedaj ni bilo študije, ki bi sistematično raziskala očesne gibe pri *GBA1*-PB.

Namen dela: Namen študije je dvojni. 1. Klinično in s sistemom za sledenje očesnih gibov (»eye-tracking«) opredeliti in opisati eventualno prisotnost (subtilnih) motenj bulbomotorike pri *GBA1*-PB. 2. Klinično in s pomočjo sistema za sledenje očesnih gibov opredeliti prisotnost kognitivnih motenj pri *GBA1*-PB.

Metode: V raziskavo bomo vključili bolnike z *GBA1*-PB in bolnike s PB, ki niso nosilci mutacije za *GBA1* gen. Poleg kliničnega nevrološkega pregleda in natančne kvantifikacije motoričnega stanja z ustreznimi lestvicami, bodo preiskovanci tudi natančno kognitivno testirani. S sistemom za sledenje očesnih gibov bomo opredelili osnovne parametre tako horizontalnih, kot tudi vertikalnih, sakadičnih in očesnih gibov sledenja. Poleg tega bomo uporabili »eye-tracking« paradigmo s katero bomo skušali opredeliti tudi prisotnost blage kognitivne motnje pri preiskovancih.

Pričakovani rezultati: S študijo bomo skušali opredeliti prisotnost specifičnih motenj bulbomotorike in blage kognitivne motnje pri *GBA1*-PB. Rezultati študije bodo bistveno prispevali k razumevanju značilnosti *GBA1*-PB, kar pa bo pomagalo k boljšemu diagnosticiranju bolezni.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava

61. Naslov teme: "Prizadetost centralnega živčnega sistema pri bolnikih z miotonično distrofijo"

Mentorica: doc. dr. Lea Leonardiš

Organizacijska enota: Klinični inštitut za klinično nevrofiziologijo, Nevrološka klinika, UKCLjubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Miotonična distrofija (MD) tip 1 (MD1) in tip 2 (MD2) sta dedni multisistemni bolezni, pri katerih se poleg šibkosti mišic, miotonije, endokrinih motenj, bolezni srca in oči lahko pojavijo tudi znaki okvare centralnega živčevja z upadom višjih kortikalnih funkcij. Namen raziskave je oceniti prizadetost

limbičnega sistema, ki je povezan s kognitivnimi funkcijami, motnjami spanja in voha ter strukturnimi spremembami možganov. Naša hipoteza je, da bodo simptomi in znaki okvare limbičnega sistema (predvsem amigdalo stialnega dela) izrazitejši z daljšim trajanjem bolezni in starostjo bolnika, hujši pri bolnikih z MD1 kot pri teh z DM2 in da bo prisotna povezava med slikovno diagnostiko, psihološkimi testi in diagnostiko spanja. Bolniki z MD bodo opravili magnetno-resonančno slikanje glave, teste kognitivnih sposobnosti in voha ter polisomnografijo s testi srednje latence uspavanja. Rezultati raziskave bodo pomagali pri nadaljnji obravnavi bolnikov in boljšem razumevanju njihovega fenotipa.
Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava

62. Naslov teme: "Sindrom zapestnega prehoda in operativna prekinitev tetive mišice palmaris longus"

Mentor: prof. dr. Simon Podnar

Somentor: asist. dr. Albin Stritar, dr. med.

Organizacijska enota: Nevrološka klinika UKCLjubljana / KO za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino, Kirurška klinika, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: M. palmaris longus, dolga dlanska mišica predstavlja del prvega sloja volarne skupine mišic podlakti. Je vestigialna mišica, njen namen še ni definitivno določen. Opravljala naj bi funkcijo tenzorja palmarne aponevroze, delovala naj bi tudi kot sinergist palčne dlanske kepe. Mišica je odsotna pri približno 14 % belcev.

Vpliv mišice na razvoj sindroma zapestnega prehoda prav tako ni popolnoma raziskan, njena prisotnost ni dokazan neodvisni dejavnik tveganja za razvoj sindroma. Učinek obremenjevanja tetiv na porast tlakov znotraj zapestnega prehoda je bil dokazan z biomehanskimi študijami. Obremenitev mišice palmaris longus pri ekstenziji zapestja povzroči največji absolutni porast tlaka v karpalnem kanalu. Na podlagi tega sklepamo, da bi lahko prekinitev tetive te mišice v sklopu operacije sindroma zapestnega prehoda vplivala na končni funkcionalni izid zdravljenja.

Metode: Izvedli bomo prospektivno randomizirano študijo. V raziskavo bomo predvidoma vključili 14 bolnikov obeh spolov, starejših od 18 let, s prisotno m. palmaris longus in z indikacijami za operativno zdravljenje sindroma karpalnega kanala. Razdeljeni bodo v dve skupini - kontrolno in študijsko. Pred operacijo bomo pri vsakem bolniku opravili standardizirane klinične preizkuse, elektromiografske meritve in ultrazvočno preiskavo. Bolnike bomo spremljali do zaključka zdravljenja, na tej točki bomo našteje preiskave ponovili in rezultate ovrednotili.

Rezultati: Pričakujemo, da bo funkcionalni izhod bolnikov s prekinjeno tetivo boljši kot pri bolnikih z neprekinjeno tetivo.

Opredelitev značaja naloge: prospektivna klinična raziskava

63. Naslov teme: »Obravnava enostranskega funkcionalnega križnega griza s sistemom prosojnih opornic pri otrocih v predpubertetnem obdobju«

Mentorica: prof. dr. Maja Ovsenik;

Somentor: asist. Aljaž Golež

Organizacijska enota: Katedra za čeljustno in zobno ortopedijo, Inštitut za fiziologijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Enostranski funkcionalni križni griz je v transverzali je pri otrocih v Sloveniji ena izmed najpogostejših ortodontskih nepravilnosti. Namen raziskovalne naloge je primerjava učinkovitost in hitrost odprave ortodontske nepravilnosti pri otrocih v predpubertetnem obdobju z uporabo dveh različnih ortodontskih pripomočkov in vpliv terapije na orofacialne funkcije, ki pomembno vlogo pri preprečevanju ponovitve nepravilnosti.

Metode dela: 30 otrok z enostranskim funkcionalnim križnim grizom v predpubertetnem obdobju bomo vključili v prospektivno raziskavo. Paciente bomo naključno razporedili v dve preiskovalni skupini. Pri vseh sodelujočih preiskovancih bomo opravili klinični pregled z anamnezo, preiskovančevo stanje zobovja bomo posneli z intraoralnim čitalnikom iTero, napotili na fotografiranje in z objektivnimi tridimenzionalnimi postopki

ovrednotili stanje v ustni votlini. Za natančno vrednotenje neskladij med širino čeljustnic in prostorskih razmer si bomo pomagali z uporabo računalniških orodij.

Z uporabo 3D ultrazvočnega sistema bomo ocenili položaj jezika in vzorec požiranja. Gingivalno zdravje in ustno higieno bomo ocenili s pomočjo gingivalnega indeksa in indeksa plaka.

Prva skupina preiskovancev bo prejela klasični aparat za hitro širjenje zgornje čeljustnice (RME), druga skupina pa terapijo z uporabo termoplastičnih opornic (Invisalign). Po 30 dnevih se bodo preiskovanci vrnili na kontrolni pregled, kjer bomo ponovili analize. Po 60 dnevih od prejetja ortodontskih aparatov bomo terapijo zaključili in analizirali končno stanje. Po zaključku terapije sledi obdobje retencije, preiskovance bomo spremljali nadaljnje 4 mesece.

Rezultati in zaključki: Pričakujemo, da bomo križni griz rešili tako s terapijo s termoplastičnimi opornicami, kot s terapijo z RME, da bo pri obeh načinih terapije ob koncu zdravljenja večja transverzalna širina zgornje čeljustnice, da bodo morfološke značilnosti zgornje čeljustnice pri obeh terapijah izboljšane, da bo po koncu zdravljenja pogostost nepravilnih oralnih funkcij manjša. Pričakujemo tudi, da Invisalign termoplastične folije omogočajo boljše higieno tako v obdobju aktivne terapije kot v obdobju retencije. Ker v zvezi s problematiko, ki jo bomo obravnavali mi, ni bila izvedena še nobena raziskava, menimo, da bi raziskovalna naloga pomembno pripomogla k poznavanju sistema prosojnih opornic, in indikacij za njegovo uporabo, in s tem olajšala ortodontom odločitve o njihovi uporabi.

Značaj naloge: klinična

64. Naslov teme: »Stigmatizacija odvisnosti od alkohola s strani zdravnikov različnih medicinskih strok kot ovira za zdravljenje«

Mentorica: izr. prof. dr. Maja Rus Makovec

Organizacijska enota: Katedra za psihiatrijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Alkohol se glede na škodo, ki jo povzroča pozamezniku in drugim, uvršča na prvo mesto človeku najbolj škodljivih drog; breme bolezni, povezano z alkoholom, je v Evropski regiji 8%. Zato je učinkovitost napotitev na zdravljenje velikega pomena. Z alkoholom zasvojeni pacienti so pogosto in disproporcionalno marginalizirani, in sicer tako v fazi aktivne zasvojenosti kot v obdobju stabilne remisije. Pri zaposlenih v zdravstvu se stigma odraža tako, da zasvojenim pacientom ponudijo manj kot optimalno možnost zdravljenja. Zaradi odnosa medicinskega osebja do zasvojenih bolnikov se ti redkeje odločijo za zdravljenje odvisnosti.

Problem in namen raziskave V študiji želimo pridobiti podatke o tem, do katere mere je izražena stigma odvisnosti od alkohola in zdravljenja odvisnosti pri vzorcu zdravnikov različnih medicinskih specialnosti v Sloveniji, pri študentih MF različnih letnikov in jo primerjali s prepričanji pacientov, ki so vključeni v intenzivno zdravljenje odvisnosti od alkohola.

Metode: Večinoma bo šlo za metodo spletnega anketiranja pri zdravnikih (preko strokovnih združenj zdravnikov), na enak način bodo povabljeni k anketiranju študentje MFUL. Za sodelovanje bomo zaprosili tudi paciente, ki se zdravijo zaradi odvisnosti od alkohola na Univerzitetni psihiatrični kliniki na oddelku za zdravljenje odvisnosti. Izraženost stigme glede odvisnosti od alkohola bomo primerjali z izraženostjo stigme glede depresije in prepričanja o učinkovitosti zdravljenja različnih kroničnih nenalezljivih bolezni.

Hipoteza: Med zdravniki različnih specialnosti ni pomembnih razlik v izraženosti stigmatizacije odvisnosti od alkohola glede na vrsto njihove specialnosti. Med študenti MF obstajajo pomembne razlike v izraženosti stigmatizacije odvisnosti od alkohola glede na to, ali so se že imeli možnost informiranja o učinkovitosti zdravljenja odvisnosti ali ne. Med različnimi podskupinami udeležencev ne bo pomembnih razlik glede stigmatizacije primerljivih bolezenskih stanj.

Rezultati in zaključek: Pričakujemo, da med zdravniki različnih specialnosti stopnja stigmatizacije odvisnosti od alkohola in zdravljenja ni pomembno nižja od stopnje stigmatizacije pri pacientih, da pa je pomembno nižja pri študentih, ki so educirani o sodobnih pogledih na zdravljenje odvisnosti. Z rezultati študije bomo pridobili informacije, potrebne za oblikovanje strategije za manjšanje raziskovane stigme pri zdravnikih in študentih MF.

Opredelitev značaja naloge : klinična raziskava

65. Naslov teme: »Vpliv presnovnih hormonov na uravnavanje energijske presnove prek z AMP aktivirane protein kinaze v skeletnomišičnih celicah«

Mentor: doc. dr. Sergej Pirkmajer

Somentor: asist. raz. Klemen Dolinar

Organizacijska enota: Inštitut za patološko fiziologijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Skeletne mišice so največje tkivo v telesu in glavno mesto od inzulina odvisnega privzema glukoze po obroku, zaradi česar so pomembne za ohranjanje normalne koncentracije glukoze v krvi. Z AMP aktivirana protein kinaza (AMPK) je znotrajcelični energijski senzor in pomemben regulator presnove glukoze v skeletni mišici. Aktivacija AMPK spodbudi od inzulina neodvisen privzem glukoze in poveča delovanje inzulina v skeletni mišici. Farmakološka aktivacija AMPK v skeletni mišici je zato ena najbolj obetavnih strategij za razvoj novih oblik zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2. Medtem ko so učinki aktivacije AMPK na mišično presnovo precej natančno poznani, pa so slabše raziskani vplivi presnovnih hormonov na uravnavanje energijske presnove prek AMPK. Namen raziskovalne naloge je preučiti, kako presnovni hormoni vplivajo na uravnavanje energijske presnove prek AMPK v skeletni mišici. Raziskovalno delo bo potekalo v Laboratoriju za molekularno nevrobiologijo. Kot eksperimentalni model bomo uporabili kulturo skeletnomišičnih celic. Delovanje presnovnih hormonov in aktivatorjev AMPK bomo preučili z analizo aktivacije znotrajceličnih signalnih poti in presnovne aktivnosti. Eksperimentalni model in analize metode so v Laboratoriju za molekularno nevrobiologijo v rutinski uporabi. Za izvedbo raziskave niso potrebna dodatna etična dovoljenja.

Opredelitev značaja naloge: temeljna raziskava, ki ima klinični pomen.

66. Naslov teme: »Prekomerna razrast bakterij (SIBO) po obsežnejših resekcijah v območju zgornje prebavne cevi«

Mentorica: doc. dr. Tadeja Pintar

Organizacijska enota: Katedra za kirurgijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Povzetek: Prekomerna razrast bakterij (SIBO) po obsežnejši resekciji zgornje prebavne cevi je vzrok številnim po-operacijskim zapletom, ki pogosto ostanejo nepojasnjeni in neprepoznani. Resekcije v zgornji prebavni cevi, ki so povezane s SIBO napravimo zaradi bolezni požiralnika, želodca, trebušne slinavke in bolezenske debelosti. Posledica slednjega je okrnjena resorpcija hranil, presnovni zapleti, avtoimunske sistemske bolezni, sindrom črevo – dermatitis-artritis (BADAS), ciroza jeter in kronične vnetne bolezni v prebavni cevi in izven nje. Med presnovnimi zapleti SIBO je pogost pojav prekomerna izguba telesne mase zaradi motene resorpcije hranil. Zgodnje prepoznavanje in zdravljenje z antibiotiki, zdravljenje presnovnih zapletov, okužb in drugih znakov SIBO prepreči posledice, ki pomembno vplivajo na kvaliteto preživetja bolnikov.

Namen raziskave: V razpoložljivi literaturi ne najdemo podatkov o študijah, ki bi prikazale in primerjale incidenco SIBO pri bolnikih, ki jih zdravimo zaradi malignih in nemalignih bolezni v zgornji prebavni cevi. Namen raziskave je prikazati incidenco pojava SIBO po resekcijah zaradi malignih bolezni: raka želodca, raka trebušne slinavke in ne-malignih bolezni, pri bolnikih, ki jim zaradi bolezenske debelosti napravimo enega izmed želodčnih obvodov: klasični obvod po Roux-en-Y LRYGBP), obvodu z eno anastomozo (OAGBP) in jejunoilealnim obvodom z eno anastomozo (SADI). Raziskava je namenjena tudi zgodnjemu odkrivanju in zdravljenju SIBO in tako preprečevanju presnovnih zapletov.

Opis raziskave: V raziskavo bomo vključili bolnike z rakom želodca, ki jim bomo napravili totalno gastrektomijo, rakom trebušne slinavke, ki jim bomo napravili Whipplevo resekcijo (cefalično duodenopankreatektomijo), totalno pankreatektomijo, LRYGBP, OAGBP, SADI. Upoštevali bomo predoperativno zdravljenje, ki je pri posameznih opazovanih skupinah lahko neoadjuvantno zaradi maligne bolezni. Med opazovane spremenljivke bomo vključili standardne antropometrične meritve, BIA, laboratorijske izvide hemograma, elektrolitov, proteinograma, hepatograma, ki jih bolniku odvzamemo neodvisno od raziskave. Pri vseh bolnikih bomo opravili ne invazivni test za dokaz ogljika in metana v izdihanem zraku: bolnik bo prejel peroralno mešanico ogljikovih hidratov in vode

(laktulozo ali glukozo) in nato uporabil standardni dihalni test; pri zdravih osebah 90-120 minut po zaužitju ogljikovih hidratov ne pričakujemo prisotnosti ogljika in/ali metana v izdihanem zraku: v enakem času pri zdravi osebi ob normalnem transit-time (čas prehoda) vsebina iz tankega črevesa doseže debelo črevo, kjer se metan in ogljik sprostita. Bolnik bo dihalni test opravil v časovnem razmiku 15 min, v skupnem trajanju 135 min. Prisotnost metana ali ogljika v izdihanem zraku pomeni SIBO; pojav bomo ocenili kvantitativno in kvalitativno. Bolnik lahko test opravi v bolnišničnem ali domačem okolju 1, 3, 6 in 9 mesecev po operaciji.

Pri potrjeni bolezni SIBO bo bolnik prejel kombinacijo protimikrobnih sredstev, tiamina in nadomestno zdravljenje pri obsežnejši malabsorpciji, ki je določeno z znanimi algoritmi zdravljenja.

Pričakovani rezultati: Rezultati raziskave bi lahko pomembno prispevali k izboljšanju kvalitete zdravljenja, zgodnjemu odkrivanju presnovnih zapletov in zgodnjemu zdravljenju. Poleg tega pričakujemo, da bi z upoštevanjem opazovanih dejavnikov in analizo slednjih lahko prikazali nekatere dejavnike, ki so povezani s povečano incidenco SIBO oziroma napovedujejo pojav v različnih obdobjih po operaciji in različnih sprožilnih dejavnikih.

67. Naslov teme: »Učinkovitost in varnost zdravljenja bolnikov s pljučno embolijo na domu - podatki iz klinične prakse«

Mentor: doc. dr. Gregor Tratar

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Venski tromboembolizmi (VTE) so skupina bolezni, bi združuje vensko trombozo (VT) in pljučno embolijo. Zdravljenje VT je povezano z razmeroma malo ogrožujočimi zapleti, zato lahko večino bolnikov varno zdravimo ambulantno. PE pa se lahko prezentira s hujšo klinično sliko, vključno s šokom in nenadno smrtjo, zato smo do ambulantne obravnave takih bolnikov zadržani. Ovrednoteni klinični točkovalniki omogočajo izbor bolnikov s PE, pri katerih je varen zgodnji odpust iz bolnišnice in nadaljnja ambulantna obravnava. Z našo raziskavo želimo ugotoviti, pri kakšnem deležu ambulantno zdravljenih bolnikov s PE so pred napotitvijo ocenili varnost takšne napotitve s pomočjo validiranih ocen tveganja. Preverili bomo tudi dejansko zabeleženo smrtnost glede na profil tveganja ob postavitvi diagnoze.

Retrospektivo bomo analizirali podatke bolnikov s PE, ki smo jih zdravili ambulantno na Kliničnem oddelku za žilne bolezni UKC Ljubljana v zadnjih 10 letih. Podatke bomo pridobili iz registra bolnikov z anti koagulacijskim zdravljenjem Trombo ter iz elektronskih zapisov UKC Ljubljana. Preverili bomo, pri kakšnem deležu bolnikov je bila odločitev o napotitvi na ambulantno obravnavo sprejeta na podlagi sistematične ocene tveganja za zaplete. Nato bomo retrogradno ocenili profil tveganja za vsakega bolnika s pomočjo točkovalnika s-PESI (simplified pulmonary severity index) in izračunali 30-dnevno smrtnost v posameznih skupinah tveganja. Tako bomo ugotovili, ali so na ambulantno obravnavo res usmerjeni bolniki, pri katerih je to varno, ter ali se podatki o zgodnji smrtnosti ambulantno zdravljenih bolnikov v vsakdanji klinični praksi ujemajo s tistimi iz objavljenih kliničnih raziskav.

Opredelitev značaja naloge : klinična raziskava

68. Naslov teme: »Metodološki pristop opredelitve napovednih dejavnikov za oceno stopnje alergijske reakcije po piku žuželke«

Mentorica: doc. dr. Andreja Kukec

Organizacijska enota: Katedra za javno zdravje, UL MF

Somentor: prof. dr. Mitja Košnik

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Izhodišče: Epidemiološki podatki, kažejo, da je bilo do sedaj v svetu izvedenih manjše število raziskav, ki so ocenjevale povezanost med serološkimi testi in resnostjo alergijske reakcije po piku žuželke. Velik izziv za raziskovalce predstavlja opredelitev dejavnikov tveganja za oceno resnosti alergijske reakcije po piku žuželke. Posledično je namen naše raziskave, skozi prizmo oblikovanega metodološkega pristopa, opredeliti napovedne dejavnike za oceno stopnje alergijske reakcije po piku žuželke.

Metode: Po epidemiološki zasnovi bomo izvedli presečno raziskavo. Bolnikom z alergijsko reakcijo po prvem piku žuželke, ki so bili obravnavani na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik od leta 1997

do 2015 bomo poslali oblikovani anketni vprašalnik. Z vprašalnikom bomo pridobili o naslednjih dejavnikih tveganja: spol, starost, območje opazovanja, genetska predispozicija, ukvarjanje s čebelarstvom in kmetijsko dejavnostjo. V naslednjem koraku bomo vprašalnik validirali. Za oceno zanesljivosti posameznih vprašanj v anketi bomo ocenjevali s koeficienti Cronbach alfa. Opravili bomo tudi deskriptivno statistiko ter prikazali najpogostejše dejavnike tveganja v povezavi z obravnavano temo.

Rezultati: Pričakujemo, da bomo prvič na nacionalni ravni oblikovali metodološki pristop za opredelitev napovednih dejavnikov za oceno stopnje alergijske reakcije po piku žuželke. Metodološki pristop vključuje elemente iz javnozdravstvene in klinične medicine. Pomemben rezultat predstavlja tudi validacija vprašalnika.

Zaključek: Raziskav na temo napovednih dejavnikov za oceno stopnje alergijske reakcije po piku žuželke je malo. Zato bo razviti metodološki pristop in validacija vprašalnika pomembno prispevala k dodatnim dokazom.

69. Naslov teme: »Uporabnost vzorcev metastatskih bezgavk pri natančni opredelitvi značilnosti celic pljučnega raka«

Mentorica: doc.dr. Mateja Marc Malovrh

Somentor: doc.dr. Aleš Rozman

Organizacijska enota: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije Golnik

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Izhodišča: Pri metastatskem pljučnem raku je za izbor optimalnega zdravljenja ključna natančna opredelitev značilnosti rakavih celic. Predvsem pri žlezem raku je poleg statusa PDL1 potrebno poznati tudi prisotnost mutacij (EGFR, ALK, ROS1, NTRK), za katere je razvito tarčno zdravljenje. Tumorske celice pridobimo iz najlažje dostopnega mesta, v to kategorijo sodijo metastatske bezgavke – periferne, ki jih vzorčimo s punkcijo (brez ali s pomočjo ultrazvočnega vodenja) ali intratorakalne bezgavke, ki jih večinoma punktiramo bronhoskopsko pod nadzorom ultrazvoka (TBNA-EBUZ). Namen naše raziskave je ugotoviti, kako uporabne so obstoječe, v rutini uporabljane tehnike vzorčenja metastatskih bezgavk pri natančni opredelitvi tipa pljučnega raka.

Metode: V preiskavo bomo vključili bolnike s pljučnim rakom, pri katerih je kot prvi izbor pridobivanja rakavih celic indicirano vzorčenje perifernih ali intratorakalnih metastatskih bezgavk z namenom potrditve in opredelitve tipa raka. Upoštevali bomo lokacijo, značilnosti bezgavke, tehniko punkcije, vrsto pljučnega raka. V citoloških izvidih bomo preverili diagnostičnost metode ter opravljene teste, ki jih je bilo potrebno in možno izvesti iz pridobljenega materiala (ITF1, P40, EGFR, KRAS, ALK, ROS1, NTRK in določitev statusa PDL1).

Pričakovani rezultati: Pri vzorčenju perifernih bezgavk bo delež s punkcijo pridobljenih vzorcev, ki bi omogočali natančno tipizacijo pljučnega raka, verjetno nizek, pričakujemo, da bo tehnika vzorčenja perifernih bezgavk z ultrazvočnim vodenjem pridobila več rakavih celic za potrebne preiskave. Pri bronhoskopskem EBUZ-TBNA vzorčenju intratorakalnih bezgavk predvidevamo, da v visokem odstotku vzorcev pridobimo dovolj rakavih celic za izvedbo vseh potrebnih testov za opredelitev tipa raka.

Rezultati nam bodo omogočili boljši vpogled v uporabnost rutinskih tehnik vzorčenja metastatskih bezgavk in nas vodili k morebitnim izboljšavam obstoječih tehnik vzorčenja, oz. spremembam diagnostičnega protokola.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava

70. Naslove teme: »Pomen biopsije miokarda pri sodobni obravnavi bolezni miokarda«

Mentor: doc. dr. Gregor Poglajen

Organizacijska enota: KO za kardiologijo, UKC Ljubljana/ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Izhodišča: Biopsija miokarda še vedno predstavlja zlati standard diagnostike bolezni akutnih in kroničnih bolezni miokarda. Zavedati pa se moramo, da gre za standard, postavljen v času, ko so bile slikovne tehnike in tehnologije (UZ srca, magnetnoresonančno slikanje srčne mišice ipd.) precej manj razvite. V zadnjem desetletju je prišlo do pomembnega tehnološkega napredka slikovnih metod, ki jih uporabljamo v diagnostiki, te pa so postale tudi precej dostopnejše širšemu krogu bolnikov. Namen

naše študije je tako ponovno oceniti pomen biopsije miokarda pri sodobni obravnavi akutnih in kroničnih boleznih miokarda.

Metode: Opravili bomo retrosektivno analizo kliničnih, slikovnih in histoloških podatkov bolnikov, ki so imeli v obdobju od leta 2009 do leta 2019 na KO za kardiologijo opravljeno biopsijo miokarda. Zanimalo nas bo, v kolikšni meri je izvid biopsije miokarda pomembno vplival na bolnikovo končno diagnozo in načrt bolnikovega zdravljenja. Sočasno nas bodo zanimali tudi zapleti, ki bi utegnili biti povezani z biopsijo miokarda.

Pričakovani rezultati:

Pričakujemo, da bodo zbrani rezultati pokazali, da:

- na osnovi izvida biopsije miokarda redko spremenimo bolnikovo izhodiščno diagnozo
- na osnovi izvida biopsije miokarda redko spremenimo bolnikovo zdravljenje
- biopsija miokarda ostaja nepogrešljiva v posebnih skupinah bolnikov (po presaditvi srca, sum na specifične miokarditise ali granulomatozne bolezni miokarda)

Pričakovan zaključek: V sodobni obravnavi akutnih in kroničnih boleznih miokarda lahko neinvazivna slikovna diagnostika v veliki meri zmanjša potrebo po biopsiji srčne mišice.

Značaj naloge: klinična raziskava

71. Naslov teme: »Slovenska standardna serija inhalacijskih alergenov«

Mentorica: doc.dr. Mihaela Zidarn

Somentor: asist. Peter Kopač, dr.med.

Organizacijska enota: Katedra za Interno medicino, UL MF/Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Alergijski vzrok rinokonjunktivitisa/astme iščemo s kožnimi testi alergije z inhalacijskimi alergeni ali z določanjem sIgE v krvi. Preiskavi imata podobno diagnostično vrednost, določanje širokega nabora sIgE v krvi je dražje. Zaradi zahtev po standardizaciji proizvodnje se opušta proizvodnja mnogih ekstraktov alergenov.

Z raziskavo želimo oceniti katere alergene je v Sloveniji potrebno vključiti v standardno serijo inhalacijskih alergenov. Glede na možnost, da nekateri komercialno dostopni alergenski ekstrakti v prihodnje ne bodo več dostopni, želimo opredeliti katere dodatne alergene je potrebno testirati z določanjem prisotnosti sIgE protiteles.

V ta namen bomo opravili kožne teste in preverili prisotnost sIgE protiteles z vsemi komercialno dostopnimi sezonskimi zunanji alergeni, ki so bili do sedaj zaznani na merilnih postajah v Sloveniji. Pri alergeni katerih pogostnost senzibilizacije bo več kot 3%, bomo analizirali še klinično pomembnost senzibilizacije.

Dobro opredeljena Slovensko standardna serija inhalacijskih alergenov je osnova za klinično in raziskovalno delo na področju alergijskih boleznih, ki jih povzročajo alergeni v vdihanem zraku.

Opredelitev značaja naloge : klinična raziskava

72. Naslov teme: »Vrednosti diaminooksidaze v krvi zdravih odraslih oseb«

Mentor: prof. dr. Mitja Košnik

Somentor: doc. dr. Matija Rijavec

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino, UL MF / Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Diaminooksidaza (DAO) je encim v črevesni sluznici, ki razgrajuje s hrano zaužit histamin in druge biogene amine. Pomanjkanje tega encima naj bi bil razlog za histaminsko intoleranco, ki povzroča simptome podobne alergiji po zaužitju s histaminom bogate hrane. Določanje koncentracije DAO v krvi se uporablja kot diagnostični test v pomoč pri postavitvi diagnoze histaminske intoleranca. Vendar obstaja dvom, ali koncentracija encima v krvi res odraža aktivnost encima v črevesni sluznici.

V nalogi želimo preučiti, kakšna je razporeditev koncentracije DAO v krvi zdravih odraslih osebter kakšna je ponovljivost testa. S tem bi se opredelili do referenčnih vrednosti, ki jih proizvajalec testa predlaga za postavitev diagnoze.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava

73. Naslov teme: »Alkoholni maček: mehanizem in blaženje simptomov z N-acetilcisteinom«

Mentor: izr. prof. dr. Miran Brvar

Somentorica: dr. Lucija Šarc, dr. med.

Organizacijska enota: Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana/ Katedra za interno medicino, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Najpogostejša posledica prekomernega pitja etanola je alkoholni maček. Alkoholni maček bi lahko bil posledica acetaldehida, ki je presnovek etanola, in tudi oksidacijskega stresa zaradi zaužitja etanola. N-acetilcistein (NAC) vpliva na presnovo acetaldehida in lahko ublaži oksidacijski stres ter je v prosti prodaji kot prehransko dopolnilo. Pri pregledu literature nismo našli klinične raziskave, kjer bi preučili učinke NAC na potek alkoholnega mačka. Namen raziskave je ugotoviti, ali acetaldehid v krvi in laboratorijski znaki oksidacijskega stresa sovpadajo s simptomi alkoholnega mačka, ali NAC vpliva na koncentracijo acetaldehida in oksidacijski stres, in ali zaužitje NAC vpliva na izraženost simptomov alkoholnega mačka. V raziskavo bomo vključili okoli 40 zdravih prostovoljcev (študentov medicine), ki uživajo alkoholne pijače in so že imeli alkoholni maček ter se redno in neodvisno od naše raziskave udeležujejo dvodnevni izobraževanj, kjer zvečer uživajo alkoholne pijače in noč prespijo v najetem prenočišču. Kot običajno bodo po zaužitju večerji pričeli z zabavo in pitjem alkoholne pijače, na voljo bodo imeli tudi sladkan napitek in prehransko dopolnilo NAC. Ob tem bomo prostovoljcem neinvazivno merili nivo etanola v izdihanem zraku. Ob pričetku pitja in zaužitju zadnjega odmerka alkoholne pijače jim bomo odvzeli vzorec venske krvi. Naslednje jutro bodo prostovoljci izpolnili vprašalnik za oceno teže alkoholnega mačka, hkrati pa jih bomo vzeli vzorec venske krvi. V krvi bomo določili nivoje etanola in acetaldehida ter oksidacijskega stresa in statusa antioksidantov ter raziskali njihovo sovpadanje s simptomi alkoholnega mačka glede na zaužitje NAC. Cilj je ugotoviti možnost blaženja ali preprečevanja alkoholnega mačka s pomočjo NAC. V primeru pozitivnih rezultatov bo imel projekt veliko uporabno vrednost. Predlog raziskave je bil oddan KME.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava

74. Naslov teme: »Klinične in epidemiološke lastnosti sistemske skleroze v Sloveniji«

Mentorica: doc. dr. Katja Perdan Pirkmajer

Somentorica: doc. dr. Alojzija Hočevar

Organizacijska enota: Klinični oddelek za revmatologijo, UKC Ljubljana /Katedra za interno medicino

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Sistemska skleroza je redka kronična sistemska avtoimunska bolezen, ki pogosteje prizadene ženske in jo zaznamuje prizadetost predvsem drobnih arterij in obsežna fibroza. Izmed vseh vnetnih revmatičnih bolezni ima največjo umrljivost in obolevnost ter močno zmanjšuje kakovost življenja. Klinična slika je raznolika, skoraj vsi bolniki s sistemsko sklerozo pa imajo Raynaudov fenomen, zadebeljeno, opeto kožo, ki se običajno začne na distalnih delih udov, prizadetost zgornjih prebavil (posebno požiralnika) in protijedrna protitelesa (ANA). Ti bolniki najpogosteje umirajo zaradi prizadetosti pljučnega intersticija ali pljučne arterijske hipertenzije. Življenje ogrožajoč zaplet je tudi sklerodermalna ledvična kriza. Pomembno je vedeti, da imata klinična oblika bolezni in prisotnost za sistemsko sklerozo specifičnih protiteles prognostično vrednost in vplivata na obravnavo teh bolnikov.

Klinična slika bolnikov s sistemsko sklerozo v Sloveniji ni dobro opredeljena, novih epidemioloških podatkov po spremembi razvrstitvenih meril za sistemsko sklerozo za Slovenijo nimamo. Zato jih bomo opredelili pri v našem centru spremljani skupini bolnikov.

Izsledki raziskave bodo klinično pomembni tako za vsakdanje klinično delo, kot tudi s strokovno-raziskovalnega stališča.

Opredelitev značaja naloge: Klinično-epidemiološka raziskava

75. Naslov teme: »Vpliv električne stimulacije kožne veje vagusa na breme atrijskih aritmij pri bolnikih s paroksizmalno atrijsko fibrilacijo«

Mentor: izr. prof. dr. Matjaž Šinkovec

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Namen raziskave je ugotoviti, če podprazna stimulacija avrikularne veje vagusa na uhljih vpliva na breme atrijskih aritmij pri bolnikih s paroksizmalno AF.

Cilj raziskave je ugotoviti terapevtski učinek neinvazivne metode stimulacije vagusa na atrijske aritmije z že identificiranimi parametric stimulacije.

Pri 40 bolnikih s paroksizmalno atrijsko fibrilacijo bomo izvajali ambulantno stimulacijo in klinične učinke spremljali z ambulantnim EKG monitoriranjem.

Opredelitev značaja naloge : klinična raziskava

76. Naslov teme: »Diagnostična obravnava bolnikov s sumom na stabilno koronarno arterijsko bolezen«

Mentorica: doc.dr.Marta Cvijić

Organizacijska enota: Klinični oddelek za kardiologijo, UKC Ljubljana

Somentor: asist.Tomaž Podlesnikar, dr.med.

Organizacijska enota: Klinični oddelek za kardiologijo, UKC Ljubljana; Oddelek za kardiokirurgijo, UKC Maribor

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Izhodišča: Koronarna bolezen sodi med najpogostejše in najpomembnejše srčno-žilne bolezni. Diagnostični postopki obravnave teh bolnikov so različni in vključujejo obremenitveno testiranje (cikloergometrija), neinvazivne slikovne preiskave (obremenitveni ultrazvok srca, CT koronarnih arterij, perfuzijska scintigrafija srca z obremenitvijo) ali pa invazivno slikovno diagnostiko (koronarna angiografija). Pravilna diagnostična obravnava bolnikov s sumom na stabilno koronarno bolezen je pomembna za ustrezno zdravljenje bolnikov.

Naš center je trenutno vključen v mednarodni register (EURECA - EUropean REgistry on CARdiovascular Imaging), kjer se prospektivno zbirajo podatki glede uporabe kardiovaskularnih slikovnih diagnostičnih preiskav pri bolnikih s sumom na stabilno koronarno bolezen.

V našem prostoru natančnih podatkov o obravnavni bolnikov s sumom na stabilno koronarno boleznijo nimamo.

Namen:

- opredeliti katere diagnostične preiskave se uporabljajo v klinični praksi pri bolnikih s sumom na stabilno koronarno bolezen

-opredeliti klinične značilnosti bolnikov, ki vplivajo na odločitev o izbiri in izid diagnostične **obrnave**

Metode: V raziskavo bomo zajeli zaporedne bolnike v obdobju treh mesecev (približno 400 bolnikov), ki imajo diagnostično preiskavo zaradi suma na stabilno koronarno bolezen opravljeno v UKC Ljubljana in so vključeni v register EURECA. Ugotavljali bomo povezavo med izbrano diagnostično preiskavo in kliničnimi značilnostmi bolnika. Bolnike bomo perspektivno spremljali – napotitve na dodatne diagnostične preiskave ali terapevtske posege, neželene dogodke, počutje bolnikov s standardiziranimi vprašalniki o kakovosti življenja. Ovrednotili bomo povezavo med opravljeno diagnostično preiskavo in izidom diagnostične obravnave teh bolnikov.

Pomen za znanost: Izsledki raziskave bodo pomembni za opredelitev uporabe diagnostičnih preiskav pri bolnikih s sumom na stabilno koronarno bolezen v našem prostoru.

Opredelitev značaja naloge: klinična opazovalna raziskava

77. Naslov teme: »Vpliv hoje na kopičenje radiofarmaka v trebušnih organih pri perfuzijski scintigrafiji srca«

Mentorica: doc. dr. Monika Štalc

Organizacijska enota: Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Izhodišče: Zaradi kopičenja radiofarmaka v trebušnih organih (jetrih in črevesu) nastanejo pri perfuzijski scintigrafiji srca (PSM) artefakti, ki motijo pravilno oceno perfuzije srčne mišice, najpogosteje spodnje stene levega prekata in je zato potrebno slikanje pri okrog 30% bolnikov ponoviti. Z različnimi ukrepi (pitje tekočine, zaužitje mastnega obroka ali hoja) pred slikanjem poskušamo zmanjšati pojav le-teh. Namen: preučiti vpliv uporabe števecv korakov na pojav artefaktov zaradi kopičenja radiofarmaka v trebušnih organih po farmakološki obremenitvi pri PSM.

Hipoteza: bolniki po farmakološki obremenitvi, pri katerih bi uporabili števec korakov, bi imel manj artefaktov zaradi kopičenja radiofarmaka v trebušnih organih kot tisti, ki bi dobili le ustno navodilo, da naj med čakanjem na slikanje hodijo po lastni presoji in kot nepokretni bolniki.

Metode: Po opravljeni farmakološki obremenitvi bomo pokretne bolnike naključno razdelili v skupino, ki bo prejela števec korakov in navodilo, da naj do slikanja prehodijo vsaj 1000 korakov in v skupino, ki bo dobila le ustna navodila, da naj se do slikanja sprehajajo po lastni presoji. Po opravljenem slikanju bomo na scintigramih ocenili prisotnost artefaktov in potrebo po ponavljanju slikanja. Prisotnost artefaktov bomo ocenili tudi pri slabo pokretnih bolnikih in pri tistih, ki jih bomo obremenili na kolesu. Rezultati: Število artefaktov bo pri bolnikih, pri katerih bomo uporabili števec korakov, manjše kot pri tistih, ki bodo dobili le ustna navodila in pri slabo pokretnih, še vedno pa večje kot pri tistih, ki jih obremenimo na kolesu. Zaključki: Z uporabo števec korakov pri bolnikih po farmakološki obremenitvi pri PSM zmanjšamo število artefaktov zaradi kopičenja radiofarmaka v trebušnih organih in tako potrebo po ponavljanju slikanja.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava

78. Naslov teme: »Neinvazivna ocena varic zgornjih prebavil z elastografijo vranice«

Mentor: prof. dr. Borut Štabuc

Organizacijska enota: UKC Ljubljana, Klinični oddelek za gastroenterologijo

Somentor: asist. dr. Andrej Hari, dr. med.

Organizacijska enota: SB Celje, Oddelek za bolezni prebavil

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Izhodišče: Varice zgornjih prebavil nastanejo zaradi portalne hipertenzije (PH) in predstavljajo tveganje za varikozno krvavitev. Ugotovimo in opredelimo jih z ezofago-gastroduodenoskopijo. Tveganje za krvavitev zmanjšamo z uporabo beta blokatorjev ali z endoskopskim postavljanjem ligatur predvsem pri bolnikih, ki imajo velike varice. Evropsko združene za PH ocenjuje, da je mogoče varice zgornjih prebavil pri bolnikih s kompenzirano jetrno cirozo opredeliti s pomočjo ultrazvočnega elastografskega pregleda jeter in/ali vranice. Predlagana mejna elastografska vrednost vranice je 50 kPa, vendar je potrebnih več raziskav da potrdimo vlogo elastografije pri napovedi varic v zgornjih prebavilih.

Namen raziskave/delovna hipoteza: Ugotoviti, ali lahko pri bolnikih s kompenzirano cirozo z elastografijo vranice uspešno napovemo odsotnost varic zgornjih prebavil.

Metode: Pri 30 bolnikih s kompenzirano jetrno cirozo bomo opravili elastografijo vranice in gastrokopijo. Ciroza bo opredeljena ultrazvočno (morfološki in elastografski pregled). Izračunali bomo izključitveno napovedno vrednost elastografije vranice za prisotnost varic in izključitveno mejno elastografsko vrednost naše populacije.

Rezultati: Pričakujemo potrditev delovne hipoteze, kar pomeni, da je elastografija vranice uporabna za neinvazivno oceno odsotnosti VNT.

Zaključki in znanstveni pomen: Potrditev delovne hipoteze bi pomembno zmanjšala potrebo po invazivnem posegu (gastroskopiji) v skupini bolnikov s kompenzirano jetrno cirozo. Na neinvaziven način (ultrazvočni elastografski pregled) bi lahko ocenili odsotnost VNT in na ta način z letnim ultrazvočnim sledenjem odlagali gastroskopski pregled.

Značaj naloge: klinična raziskava

79. Naslov teme: »Napovedniki motenega delovanja endotelija pri bolnikih po srčnem infarktu«

Mentor: izr. prof. dr. Borut Jug

Organizacijska enota: KO za žilne bolezni, UKC Ljubljana/ Katedra za interno medicino, MF Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Srčni infarkt je kot zaplet aterosklerotične žilne bolezni tesno povezan z moteno endotelijsko funkcijo. Dolgoročno spreminjanje endotelijske funkcije s časom — kakor tudi morebitni napovedniki zanj — so pri bolnikih po srčnem infarktu slabo preučeni.

V raziskavo želimo vključiti bolnike po srčnem infarktu, ki so zaključili srčno-žilno rehabilitacijo in smo jim ob zaključku rehabilitacije določili od pretoka odvisno vazodilatacijo brahialne arterije, ki je kazalnik endotelijske funkcije (izhodišče).

Bolnike bomo 10-12 mesecev po zaključeni rehabilitaciji povabili, da jim ponovno določimo od pretoka odvisno vazodilatacijo brahialne arterije; tako bomo pridobili vpogled v dolgoročno spreminjanje endotelijske funkcije s časom ter preverili, v kolikšni meri nanj vplivajo i) klinične značilnosti (staorst, spol, prisotnost drugih bolezni), ii) aderenza s sekundarnopreventivnimi zdravili in iii) življenjski slog.

Opredelitev značaja naloge

80. Naslov teme: »Dolgoročni funkcionalni izid, kognitivne, čustvene in vedenjske posledice ter kvaliteta življenja po nezgodni možganski poškodbi«

Mentor: doc. dr. Primož Gradišek

Organizacijska enota: Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo MF UL / Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok UKC Ljubljana

Somentor: Vanja Oven, dr. med.

Organizacijska enota: Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Izhodišča: Možganske poškodbe so pogost vzrok umrljivosti in invalidnosti med mlajšo populacijo. Poleg funkcionalne nevrološke prizadetosti imajo osebe z možgansko poškodbo kognitivne, čustvene in vedenjske posledice. Nevrološki izid tradicionalno ocenjujemo ob odpustu iz bolnišnice in 6 mesecev po poškodbi s pomočjo Glasgowske lestvice izhoda (GOS), kvaliteto življenja pa leto dni po poškodbi. Dolgoročnejši rezultati zdravljenja so v literaturi nezadosti raziskani. Dosedanje raziskave ugotavljajo, da se do 90% poprave možganskih funkcij zgodi v do 2 letih po poškodbi.

Namen raziskave: Z namenom ocene dolgoročnega funkcionalnega izida, kognitivnih, čustvenih in vedenjskih posledic bomo v prospektivni observacijski raziskavi preučili kohorto oseb, ki so utrpeli možgansko poškodbo v letih 2015-2018.

Delovni hipotezi:

1. Funkcionalni nevrološki izid oseb po možganski poškodbi se izboljšuje s časom od poškodbe še več kot 2 leti od poškodbe.
2. Dejavniki, ki so povezani z boljšim funkcionalnim izidom, kognitivnimi, čustvenimi in vedenjskimi posledicami so značilnosti akutne možganske poškodbe, demografski in nevropsihološki dejavniki.

Metode:

V raziskavo bomo vključili vse osebe, ki so v obdobju 2015-2018 utrpeli akutno nezgodno možgansko poškodbo in so imele s pomočjo izmerjeni GOS 6 mesecev po poškodbi. GOS bomo nato ponovno prospektivno ocenili. Kvaliteto življenja, kognitivne, čustvene in vedenjske posledice bomo ocenjevali z: ordinalno lestvico kvalitete življenja po možganski poškodbi (QoLIBRI), Montrealsko lestvico spoznavnih sposobnosti (MoCA), lestvico tesnobe in depresije (HADS), Mayo-Portlandovim vprašalnikom prilagodljivosti, resnost težav s spanjem (ISI) in post-travmatsko stresno motnjo z instrumentom PCL-5. Vsi vprašalniki so validirani; preiskovancem jih bomo poslali po pošti. V primeru neodzivnosti bomo osebe intervjuvali po telefonu. Etično sprejemljivost po ocenila KME RS.

Pričakovani rezultati: Funkcionalni nevrološki izid se izboljšuje še več kot 2 leti od možganske poškodbe. Dejavniki, ki vplivajo na boljši funkcionalni izid, manjše kognitivne in čustvene ter vedenjske motnje so povezani z značilnostmi akutne možganske poškodbe, demografskimi in nevropsihološkimi dejavniki.

Zaključki: Rezultati raziskave bodo pripomogli k boljšemu vpogledu v dolgoročne posledice po možganski poškodbi, kar bo v dobrobit akutim pacientom, svojcem in zdravstvenemu osebju.

Značaj naloge: klinična raziskava

81. Naslov teme: »Biološko zdravljenje težke astme in odziv pri preklapljanju iz anti IgE na anti IL- 5: klinični in biomarkerski odziv«

Mentorica: doc. dr. Sabina Škrjat, dr. med

Somentor: asist. dr. Boštjan Rituper, dr. med.

Organizacijska enota: Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Izhodišča: Sodobne principe obravnave bolnikov s težko astmo zahteva fenotipizacijo bolezni pred uvedbo bioloških zdravil. V primeru neuspeha z zdravljenjem z anti IgE ni povsem jasno na osnovi katerih kliničnih in laboratorijskih parametrov bi lahko napovedali dober odziv na zamenjavo biološke terapije za anti IL-5 (interlevkin 5).

Namen: Namen raziskave je preveriti klinični odziv in nekatere klinične in laboratorijske parametre bolnikov s težko astmo, pri katerih je bilo zdravljenje z zdravili iz skupine iz anti IgE neuspešno ter so bili nato prevedeni na biološko terapijo iz skupine anti IL-5.

Hipoteza: Pričakujemo, da obstajajo razlike v nekaterih kliničnih in laboratorijskih parametrih med skupinama bolnikov, ki na zdravljenje z biološkimi zdravili iz skupine anti IgE odgovorijo in tistimi, ki na to zdravljenje ne odgovorijo.

Metode: Pri bolnikih ki so bili zdravljeni z anti IgE bomo retrospektivno preverjali nekatere klinične in biomarkerske parametre.

Pričakovani rezultati: Pričakujemo, da bodo izhodne klinične uteži in biomarkerske vrednosti, med responderji in nonresponderji za zdravljenje z anti IgE, različne.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava

82. Naslov teme: »Fibulin 3 v plazmi in pleuralnem izlivu kot označevalec mezotelioma«

Mentor: doc. dr. Aleš Rozman

Somentorica: doc. dr. Mateja Marc Malovrh

Organizacijska enota: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije Golnik

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Izhodišča: Mezoteliom plevre je maligna neoplazma s slabo prognozo zaradi slabe odzivnosti na trenutno poznane načine zdravljenja in tudi zato, ker bolnike pogosto odkrijemo v napredovali fazi bolezni. Glede na poročila je možno s pomočjo fibulina-3 v plazmi in pleuralnem izlivu razločiti bolnike z mezoteliomom (tudi v začetni fazi bolezni) od tistih, ki imajo benigni ali maligni pleuralni izliv druge etiologije. Namen naše raziskave je natančneje preučiti potencial fibulina-3 kot označevalca mezotelioma.

Metode: V raziskavo bomo vključili bolnike z eksudativnim pleuralnim izlivom, pri katerih bomo z vsemi potrebnimi invazivnimi preiskavami potrdili končno diagnozo mezotelioma, druge vrste malignom plevre, benigno azbestno bolezen plevre, nespecifično vnetje plevre. Bolnike z maligno prizadetostjo plevre bomo sledili do smrti, bolnike z benignim, oz. nespecifičnim izvidom bomo sledili vsaj tri leta. Bolnikom bomo ob hospitalizaciji zaradi diagnostike pleuralnega izliva odvzeli vzorec krvi in pleuralnega izliva, v katerih bomo določali koncentracijo fibulina 3 po encimsko-immunski metodi (USCN Life Science). Za namen raziskave bomo uporabili tudi klinične podatke, kot so: končna diagnoza, izpostavljenost azbestu, izvide rutinskih slikovnih in biokemičnih testov ter ostale podatke iz anamneze in telesnega pregleda, sledenja. Podatke bomo obdelali z deskriptivnimi statističnimi metodami.

Pričakovani rezultati: Pričakujemo, da bodo vrednosti koncentracij fibulina-3 značilno povišane pri mezoteliomu glede na ostale oblike pleuralne prizadetosti in da bo moč primerjati in povezati vrednosti koncentracij fibulina-3 z ostalimi kliničnimi in biokemičnimi podatki.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava

83. Naslov teme: »Urinski in plazemski pokazatelji učinkovitosti zdravljenja s tolvaptanom pri bolnikih z avtosomno dominantno policistično ledvično boleznijo«

Mentorica: doc. dr. Andreja Marn Pernat

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino, UL MF / KO za nefrologijo, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela

Raziskovalno delo zajema klinično področje nefrologije, ki zdravi bolnike z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic (ADPKD, v angl. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease). To je najpogostejša genetska ledvična bolezen, ki je v 6 – 8% vzrok za končno ledvično odpoved. Nedavno je bilo registrirano prvo specifično zdravilo tolvaptan, ki kot antagonist vazopresinskih receptorjev V2 prepreči učinke vazopresina na proliferacijo cističnih celic in izločanje cistične tekočine, s čimer zavira rast ledvičnih cist. To upočasnjuje nezadržno propadanje ledvičnega tkiva in podaljša čas do končne

ledvične odpovedi. Če s tolvaptanom dosežemo pomembno zmanjšanje osmolalnosti seča, se upočasnijo slabšanje ledvičnega delovanja in napredovanje ledvične bolezni. Zdravljenje s tolvaptanom spremeni tudi plazemsko osmolalnost in koncentracijo kopeptina, plazemskega označevalca vazopresina, kar odraža učinkovitost odmerka zdravila.

Kratka vsebina raziskave: Vključili bomo 20 odraslih bolnikov s hitro napredujočo ADPKD in ocenjeno glomerulno filtracijo (CKD-EPI) nad 30 ml/min. Pred uvedbo tolvaptana in nato čez 2 tedna, 4 tedne in nato 1-krat mesečno, bomo določili 24-urno količino seča, osmolalnost seča, osmolalnost plazme in plazemsko koncentracijo kopeptina, ter spremembe naštetih parametrov primerjali z dnevnim odmerkom zdravila, ki ga bo bolnik prejemal.

Pomen za znanost: Urinski in krvni kazalci nam bodo v klinični praksi pomagali pri odločitvi o najbolj učinkovitem odmerku zdravila tolvaptan za vsakega bolnika posebej, katerega bo le ta še dobro prenašal.

Opredelitev značaja naloge: klinično raziskovalna naloga s ciljem doseči optimalno zdravljenje

84. Naslov teme: »Ocenjevanje uspešnosti in zapletov zdravljenja venskih trombembolizmov med nosečnostjo in v poporodnem obdobju«

Mentor: izr. prof. Matija Kozak

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino UL MF, KO za žilne bolezni, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Pri nosečih ženskah se poveča tveganje za nastanek venskih trombembolizmov. Potrebujemo ustrezno zdravljenje, ki je prilagojeno njihovem stanju – nosečnosti ali poporodnemu obdobju. Čeprav gre za ne tako redka stanja, se navodila v literaturi, kako predpisano zdravljenje izvajati, nekoliko razlikujejo. Tudi naša praksa je modificirana glede na nekatera priporočila.

Namen raziskave: Ocenili bi nadzor in učinek zdravljenja venskih trombembolizmov pri nosečnicah med nosečnostjo in v poporodnem obdobju.

Preiskovanci in metode: V raziskavo bi vključili vse ženske, ki so se zdravile in se še zdravijo v ambulanti za vodenje zdravljenja venskih trombembolizmov pri nosečnicah (Klinični oddelek za žilne bolezni UKC Ljubljana).

Ocenjevali bi učinek zdravljenja - uspešnost zdravljenja in pojav morebitnih zapletov tako v akutni fazi bolezni kot tdi v kroničnem obdobju. .

Predvideni zaključki: Predvidevamo, da se bo pokazalo, da je način zdravljenja, ki ga uporabljamo pri nas, ustrezen.

Raziskava je klinična. Poleg ocene uspešnosti predpisanega zdravljenja si obetamo tudi, da bomo z analizo ocenili naš pristop k zdravljenju in le-to po potrebi modificirali. Takšno oceno nujno potrebujemo za naše nadaljnje ukrepanje, kar predstavlja tudi izziv dosedanjemu vedenju o tej problematiki.

85. Naslov: »Vpliv polimorfizma rs2243250 gena za interleukin 4 in rs7069102 gena za sirtuin na pojavnost diabetične nefropatije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2«

Mentor: prof. dr. Danijel Petrovič

Organizacijska enota: Inštitut za histologijo in embriologijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Diabetična nefropatija (DN) je pogost mikrovaskularni zaplet sladkorne bolezni (SB). V patogenezi DN igrajo pomembno vlogo okoljski in genetski dejavniki tveganja. Vnetje igra pomembno vlogo v razvoju DN, zato smo se odločili, da bomo raziskali vlogo dveh vnetnih genov.

Namen: Z raziskavo želimo ugotoviti ali sta polimorfizem proti-vnetnega citokina interleukina 4 (IL-4) rs2243250 in polimorfizem rs7069102 gene za sirtuin (SIRT1) povezana z nastankom DN pri bolnikih s SB tipa 2.

Metode in rezultati: V retrospektivno raziskavo bomo vključili približno 700 preiskovancev s SB tipa 2 več kot 10 let. Razdeljeni bodo v dve skupini, preiskovance z DN (bolniki) in preiskovance s SB tipa 2 brez DN (kontrolna skupina). Za analizo polimorfizmov rs2243250 in rs7069102 bomo uporabili metodo verižne reakcije s polimerazo v realnem času in metodo TaqMan SNP Genotyping Assay. V raziskavi bomo uporabili standardne statistične metode kot so Studentov t-test, test hi-kvadrat, logistično regresijsko analizo.

Zaključki: Naša raziskava je prva, ki bo preučevala vpliv polimorfizma rs2243250 v genu za IL-4 in polimorfizma rs7069102 v genu za SIRT-1 pri nastanku DN. Ugotovitve te raziskave bi tako lahko pomembno vplivale na boljše poznavanje DN.

Značaj naloge: Retrospektivna klinična raziskava.

Opredelitev značaja naloge: Raziskovalna; retrospektivna študija

PONOVO RAZPISANE TEME

1. Naslov teme: »Značilnosti kliničnega poteka kožnih T-celičnih limfomov« - ponovno razpisana tema – prvič ponovno razpisana tema

Mentor: izr. prof. dr. Mateja Dolenc-Voljč

Organizacijska enota: Katedra za dermatovenerologijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Kožni T-celični limfomi so heterogena skupina limfomov, ki nastanejo zaradi proliferacije malignega klona T celic v koži. Najpogostejša oblika je Mycosis fungoides. Obravnavamo jih kot nizko maligne limfome, ki so v začetnih stadijih omejeni na predel kože, v nadaljnjem poteku pa lahko napredujejo v bezgavke in notranje organe. Glede na površino prizadete kože, vrsto kožnih sprememb in prizadetost drugih organov jih po mednarodni klasifikaciji uvrščamo v 4 stadije (IA, IB, IIA, IIB, III in IV). Stadij bolezni pomembno vpliva na prognozo in način zdravljenja.

Namen raziskave je analizirati klinične in histopatološke značilnosti kožnih T-celičnih limfomov pri bolnikih, zdravljenih na Dermatovenerološki kliniki UKC Ljubljana.

Metode: V raziskavo bomo vključili predvidoma 100 bolnikov s kožnimi T-celičnimi limfomi. Vključili bomo le bolnike, pri katerih bo diagnoza T-celičnega limfoma potrjena s histopatološko preiskavo kože. Pri vseh preiskovancih bomo pridobili podatke o starosti in spolu, anamnestične podatke o trajanju kožnih sprememb, dosedanjem poteku in zdravljenju bolezni ter pridruženih boleznih. Opravili bomo dermatološki pregled, opredelili lokalizacijo in vrsto kožnih žarišč, odstotek obolele kože (z indeksom SWAT), opredelili stadij bolezni in analizirali histopatološke značilnosti.

Znanstvena aktualnost dela: V klinični praksi opažamo naraščanje pogostnosti kožnih T-celičnih limfomov pri bolnikih po 50. letu starosti. V slovenskem prostoru ta bolezen doslej ni bila raziskovana in nimamo sistematično zbranih podatkov o trajanju posameznih stadijev in hitrosti napredovanja bolezni v višje stadije.

Rezultati: Pridobljeni podatki bodo omogočili korelacijo med kliničnim potekom bolezni in histopatološkimi značilnostmi limfoma in boljše poznavanje kliničnih značilnosti te bolezni pri naših bolnikih.

Opredelitev značaja naloge: klinična naloga

2. Naslov teme: »Pogostost indikatorjev sumljivega izgleda vidnih živcev za glavkom in pogostost glavkoma v populaciji bolnikov, ki se spremljajo v presejalnem programu za diabetično retinopatijo« - prvič ponovno razpisana tema

Mentor: izr. prof. dr. Barbara Cvenkel

Organizacijska enota: Katedra za oftalmologijo / Očesna klinika

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Glavkom je napredujoča okvara vidnega živca in je med vodilnimi vzroki nepovratne slepote na svetu. Zaradi dolgo asimptomatskega poteka ostaja približno polovica primerov bolezni nediagnosticirana. V presejalnem programu za diabetično retinopatijo (PPDR) se sladkornim bolnikom enkrat letno slika očesno ozadje, iz teh slik pa je mogoče oceniti izgled vidnega živca in odkriti morebitne sumljive spremembe, nevarne za glavkom. PPDR bi tako lahko služil tudi kot oportunistično presejanje za glavkom pri bolnikih, ki se spremljajo v PPDR.

Namen raziskave: Določiti pogostost glavkoma in za glavkom specifičnih indikatorjev sumljivega izgleda vidnega živca v populaciji bolnikov, ki se spremljajo v PPDR, ter na ta način pokazati, da ima PPDR potencial za odkrivanje novih primerov glavkoma.

Metode: Med bolniki, ki se spremljajo v PPDR na Očesni kliniki, bomo izbrali tiste, ki imajo na sliki očesnega ozadja vidno vsaj eno izmed sumljivih sprememb vidnega živca za glavkom, in jih povabili na očesni pregled, s katerim bomo ugotovili, ali ima bolnik glavkom ali ne.

Pričakovani rezultati: Napovedne vrednosti posameznih indikatorjev sumljivega izgleda vidnih živcev za glavkom. Kombinacije indikatorjev bodo imele večjo napovedno vrednost kot posamezni indikatorji. Med bolniki z glavkomom jih bo približno polovico takih, ki bodo imeli diagnozo znano od prej, približno polovico pa jih bo na novo diagnosticiranih.

Zaključki: Rezultati raziskave bodo pokazali, kakšen potencial ima PPDR za odkrivanje novih primerov glavkoma in kateri so tisti indikatorji, ki so najbolj napovedni za glavkom.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava, epidemiološka raziskava

3. Naslov teme: »Ultrazvočno antimikrobno fotodinamično zdravljenje kroničnega parodontitisa« - drugič ponovno razpisana tema

Mentor: doc. dr. Boris Gašpirc

Organizacijska enota: Katedra za ustne bolezni in parodontologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Parodontalna bolezen je glavni vzrok izgube zob v odrasli in starejši populaciji, ter hkrati preko različnih mehanizmov bakterijskega razsoja, vnetnih mediatorjev in navzkrižne imunske reakcije, vpliva na sistemsko zdravje bolnikov s parodontalno boleznijo. Zdravljenje kroničnega parodontitisa je usmerjeno v nekirurško ali kirurško dekontaminacijo okužene koreninske površine z mehanskimi, kemičnimi ali laserskimi metodami. Pri antimikrobnem fotodinamičnem zdravljenju (aFDZ) laserski žarek aktivira molekule barvila, da razpadejo do prostih kisikovih radikalov, ki poškodujejo in uničijo bakterije. Bengalsko rožnato barvilo (BR) se lahko aktivira na dva načina, lasersko in ultrazvočno. Namen raziskave je ugotoviti klinično učinkovitost ultrazvočne aFDZ z BR v primerjavi s klasičnim mehanskim luščenjem in glajenjem prizadetih koreninskih površin.

Metode: V raziskavo bomo vključili 20 pacientov z napredovano, generalizirano obliko kroničnega parodontitisa. Po anamnezi, kliničnem pregledu in zapisu oralne in parodontalne patologije bomo po metodi razcepljenih ust pacientove zobe naključno razdelili v dve skupini. Prvo skupino v kateri bo polovica pacientovih zob bomo zdravili z ultrazvočno aFDZ, drugo, kontrolno skupino, z mehanskim luščenjem in glajenjem. Klinične meritve in mikrobiološke rezultate bomo primerjali med skupinama pred zdravljenjem, ter po enem in treh mesecih po zdravljenju.

Rezultati in klinična uporabnost: Pričakujemo, da bomo z ultrazvočno aFDZ učinkoviteje dekontaminirali koreninsko površino v primerjavi z mehanskim luščenjem in glajenjem. Rezultati bodo služili za določanje smernic nekirurškega zdravljenja kroničnega parodontitisa.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava.

4. Naslov teme: »Neinvazivno zgodnje razpoznavanje potencialno malignih lezij v ustni votlini s toluidinskim in bengalskim rožnatim barvilom« - prvič ponovno razpisana tema

Mentor: doc. dr. Boris Gašpirc

Organizacijska enota: Katedra za ustne bolezni in parodontologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Najpogostejše predrakaste spremembe so klinično podobne beli, rdeči ali mešanici belih in rdečih sprememb sluznice. Ta klinična stanja so znana kot levkoplakija ali eritroplakija. Obstajajo tudi druga patološka stanja, ki se štejejo za potencialno maligna, vključno z ustnim lichen planusom in oralno submukozno fibrozo, redkejša stanja vključujejo diskoidni eritematozni lupus in nekatere redke dedne bolezni, kot sta dyskeratosis congenita in epidermoliza bullosa. Malignega potenciala zgoraj

omenjenih oralnih lezij ni mogoče natančno napovedati samo na podlagi njihovih kliničnih značilnosti, histološka ocena je bistvena za vse sumljive lezije. Histološka preiskava dokaže, da ima lezija maligni potencial (displazijo) ni pa je mogoče uporabiti za napovedovanje malignih sprememb. Tako prisotnost displazije kaže, da ima lahko oralna lezija povečano tveganje za maligno transformacijo. Namen raziskave je ugotoviti klinično učinkovitost neinvazivnega barvanja s toluidinskim modrilom in bengalskim rožnatim barvilom na izbor mesta odvzema tkivnega vzorca, ter posledično zgodnje razpoznavne potencialno malignih lezij v ustni votlini.

Metode: V raziskavo bomo vključili 20 pacientov pri katerih bodo v ustni votlini prisotne potencialno maligne lezije ali stanja. Po podrobni anamnezi, kliničnem pregledu in zapisu oralne in parodontalne patologije bomo paciente naključno razdelili v dve skupini. V prvi skupini bomo sumljive lezije obarvali s toluidinskim modrilom, v drugi skupini z bengalskim rožnatim barvilom. V obeh skupinah bomo iz obarvanih potencialno malignih lezij odvzeli vzorce tkiva za histološko preiskavo. Primerjali bomo občutljivost in specifičnost rezultatov barvanja lezij z rezultati histološke preiskave.

Rezultati in klinična uporabnost: Pričakujemo, da bomo z ultrazvočno aFDZ učinkoviteje dekontaminirali koreninsko površino v primerjavi z mehanskim luščenjem in glajenjem. Rezultati bodo služili za določanje smernic nekirurškega zdravljenja kroničnega parodontitisa.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava.

5. Naslov teme: »Tridimenzionalno in histološko ovrednotenje povečanja dlesni pri pacientih med čeljustno-ortopedsko obravnavo« - drugič ponovno razpisana tema

Mentor: izr. prof. dr. Jasmina Primožič

Somentor: prof. dr. Maja Ovsenik

Organizacijska enota: Katedra za čeljustno in zobno ortopedijo, UL Medicinska fakulteta

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: povečanje dlesni je pogost zaplet ortodontske obravnave z nesnemnim ortodontskim aparatom. Za obravnavo povečanja dlesni se poleg mehanskega odstranjevanja oblog z ultrazvočnim čistilcem (UZ) lahko uporabi tudi antimikrobno fotodinamično zdravljenje (aFDZ).

Namen in cilji raziskave: ovrednotiti povečanje dlesni in nastalih sprememb s pomočjo tridimenzionalne in histološke preiskave pri pacientih v čeljustno-ortopedski obravnavi.

Metode: v prospektivno študijo bomo vključili 30 preiskovancev, ki so v čeljustno-ortopedski obravnavi in imajo vidno povečanje dlesni v zgornjem zobnem loku. Uporabili bomo "split-mouth" model. Ob začetku raziskave in ob vsakem pregledu, po 1 tednu, po 1 mesecu in po 2 mesecih, bomo z elektronsko parodontalno sondo izmerili globino obzobnega žepa, odmik dlesni in raven kliničnega prirastišča, določili delež krvavitve ob sondiranju, indeks sulkusne krvavitve in indeks plaka, s tridimenzionalnim slikovnim sistemom ugotavljali spremembe razsežnosti medzobne papile in s pomočjo odvzema vzorca tkiva ugotavljali histološke značilnosti povečanja dlesni.

Zaključek: tridimenzionalno in histološko ovrednotenje bo pomagalo razjasniti povečanje dlesni pri pacientih med čeljustno-ortopedsko obravnavo.

Opredelitev značaja naloge: klinična študija.

6. Naslov teme: »Dejavniki, ki vplivajo na glasovne zmogljivosti v obdobju rasti in razvoja vokalnega aparata« - prvič ponovno razpisana tema

Mentor: prof. dr. Irena Hočevnar Boltežar

Organizacijska enota: Katedra za otorinolaringologijo UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča. V času rasti in dozoravanja glasovnega aparata številni mladostniki opustijo aktivno petje zaradi spremenjenih in zmanjšanih glasovnih zmogljivosti. Strokovnjaki so mnenja, da to ni potrebno, saj s prilagajanjem pevskega repertoarja in vaj glasovnim zmogljivostim posameznika lahko ohranimo veselje do petja in hitreje razvijamo pevske sposobnosti pri večini mladostnikov. Z raziskavo bomo

objektivno in subjektivno ugotavljali glasovne zmogljivosti mladostnikov med 15 in 18 letom, da bi ugotovili, kateri dejavniki vplivajo nanj.

Preiskovanci in metode. V raziskavo bomo zajeli vsaj 30 dijakov prvega razreda in vsaj 30 dijakov 4 razreda obeh spolov ene od ljubljanskih gimnazij. Obe skupini bosta izpolnili vprašalnik o poznavanju svojega glasu, skrbi za glas, morebitnih glasovnih težavah, boleznih, ki lahko vplivajo na glas, govornih in pevskih navadah, višini ter telesni masi. Pri vseh preiskovancih bomo izmerili obseg vratu, izmerili maksimalni fonacijski čas, posneli glasovne vzorce najvišjega in najnižjega petega in govornega glasu, srednje govorne lege pri različnih glasnostih ter napravili akustično analizo za določitev temeljne grlne frekvence F0, perturbacije višine (jitter) in amplitude (shimmer), indeks mehke fonacije (soft phonation index, ki je merilo stika med glasilkama) ter izmerili glasnost. Subjektivno bomo ocenili stopnjo hripavosti v glasu na podlagi štiristopenjske lestvice. Hripave dijake bomo povabili na foniatrični pregled za ugotovitev vzroka hripavosti.

Primerjali bomo dijake z glasovnimi težavami in tiste brez njih, dekleta in fante ter dijake prvih in četrtih letnikov med seboj glede podatkov iz vprašalnika, telesne višine, indeksa telesne mase, obsega vratu, subjektivne ocene glasu ter akustičnih značilnosti glasovnih vzorcev.

Pomen za znanost: Rezultati bodo prispevali k redkim raziskavam glasovnih sposobnosti mladostnikov v zadnjih treh desetletjih, ko sta opazna pospešena rast in dozorevanje otrok. Možna objava v reviji s faktorjem vpliva.

Opredelitev značaja naloge: opazovalna, neinterventna

7. Naslov teme: »Prehodnost perifernih arterij po skozikožnih revaskularizacijskih posegih ob antiagregacijskem ali antikoagulacijskem zdravljenju« - prvič ponovno razpisana tema

Mentor: prof. dr. Aleš Blinc

Organizacijska enota: KO za žilne bolezni, Interna klinika, UKCL in Katedra za interno medicino MF UL

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Bolnike po skozikožnih revaskularizacijskih posegih na perifernih arterijah ščitimo pred ponovnimi žilnimi zaporami praviloma z antiagregacijskim zdravljenjem. Nekateri bolniki prejemajo zaradi pridruženih bolezni antikoagulacijsko zdravljenje. Ni jasno, ali se antiagregacijsko in antikoagulacijsko zdravljenje razlikujeta v učinkovitosti preprečevanja ponovnih arterijskih zapor po skozikožnih revaskularizacijskih posegih.

Metode: Z retrospektivno analizo bomo pregledali podatke o bolnikih, ki so imeli v Katetrskem laboratoriju KO za žilne bolezni Interne klinike UKCL opravljen tehnično uspešen revaskularizacijski poseg na perifernih arterijah spodnjih udov v letih 2014-2018. Približno 2000 anonimiziranih bolnikov bomo razdelili v skupino, ki je dolgoročno prejemala antiagregacijsko zdravljenje, in skupino, ki je dolgoročno prejemala antikoagulacijsko zdravljenje. Na podlagi antropometričnih podatkov in podatkov o komorbidnostih bomo z metodo uteževanja nagnjenja (angl., propensity matching) oblikovali dve primerljivi skupini. Iz podatkov o kontrolnih pregledih bomo ugotavljali klinično prehodnost revaskulariziranih arterij po letu dni ali več in skupini s testom log-rank primerjali med seboj.

Pričakovani rezultati: Naloga bo prispevala k razumevanju vloge antikoagulacijskega zdravljenja v preprečevanju ponovnih perifernih arterijskih zapor po katetrskih revaskularizacijskih posegih, kar je aktualna, a slabo raziskana tema. Možno je, da bodo rezultati retrospektivne analize služili kot osnova za prospektivno raziskavo.

Opredelitev značaja naloge: Retrospektivna analiza podatkov s sodobno statistično analizo na podlagi uteževanja nagnjenja (angl., propensity matching).

8. Naslov teme: »Molekularne povezave med cirkadianim ritmom in miRNA v hepatocelularnem karcinomu« - prvič ponovno razpisana tema

Mentor: doc. dr. Tadeja Režen

Somentor: Rok Razpotnik, mag. biokem.

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo UL MF, Center za funkcijsko genomiko in bio-čipe

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Študije kažejo tesno povezavo med kroničnimi motnjami cirkadiane ure, holesterolne homeostaze in razvojem hepatocelularnega karcinoma (HCC). Molekularni mehanizmi, ki so odgovorni za opažene spremembe, pa so pogosto zapleteni in vključujejo številne signalne poti in ravni regulacije. Zato je pogosto težko enostavno pojasniti, katere signalne poti so odgovorne za opažene spremembe v izražanju genov.

V bolnikih s HCC so izmerili povišano izražanje hsa-mir-17 tako v tumorjih kot v serumu. Pokazano je bilo tudi že, da hsa-mir-17 uravnava izražanje *CLOCK* gena, transkripcijskega faktorja, ki uravnava cirkadiano izražanje genov. Spremenjeno izražanje gena *CLOCK* in cirkadiane signalne poti so izmerili tudi v tumorjih HCC. Bioinformatične analize so pokazale, da lahko hsa-mir-17 potencialno veže tudi mRNA *LDLR* (LDL receptor) in inhibira njegovo izražanje. V skladu s to napovedjo je bilo izmerjeno znižano izražanje mRNA *LDLR* v tumorjih HCC, med tem ko je bila krožna RNA prepisana iz istega gena povišano izražena. Poleg tega je izražanje *LDLR* gena regulirano tudi s transkripcijskimi faktorji cirkadiane ure in ima pokazano cirkadiano izražanje v mišjih jetrih.

Namen: Zanima nas, kako se na nivoju gena *LDLR* iz homeostaze holesterola srečajo različne signalne poti: cirkadiana in miRNA. Zanima nas tudi, kako korelira izražanje krožne RNA z mRNA iz istega gena. Cilje naloge je pokazati povezavo med mir-17/*LDLR*/cirkadianim ritmom in izdelati model uravnavanja v HCC.

Hipoteze:

- 1) Nadizražanje hsa-miR-17 zniža mRNA *LDLR*, ne spremeni pa izražanje krožne RNA.
- 2) Ob indukciji izražanja *LDLR* gena s cirkadianimi transkripcijskimi faktorji, se poviša tudi krožna RNA.
- 3) Nadizražanje hsa-miR-17 prepreči povišanje izražanja mRNA *LDLR* s cirkadianimi transkripcijskimi dejavniki, vendar ne tudi krožne RNA.

Metode: izolacija plazmidne DNA iz bakterij, delo z nesmrtnimi celičnimi linijami, transfekcija HepG2 celic s plazmidno DNA in miRNA mimikom, izolacija RNA in analiza z RT-qPCR, statistična analiza podatkov.

Opredelitev značaja naloge: bazična raziskovalna naloga na nesmrtnih celičnih linijah

9. Naslov teme: »Genetsko ozadje družinskih eritrocitov v slovenski populaciji« - prvič ponovno razpisana tema

Mentor: izr. prof. dr. Nataša Debeljak

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Somentor: izr. prof. dr. Irena Preložnik Zupan,

Organizacijska enota: Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Družinska eritrocitoza je redka dedna krvna motnja, ki se odraža s povečano maso eritrocitov v telesu. Primarna prirojena eritrocitoza je povezana z različicami receptorja za eritropoetin (*EPOR*); sekundarna prirojena eritrocitoza je posledica različic enega izmed genov vključenih v zaznavanje nivoja kisika (*VHL*, *EPAS1*, *EGLN1*, *EPO*) ali v povečano afiniteto hemoglobina za kisik (*HBB*, *HBA1*, *HBA2*, *BPGM*).

V izbranih družinah bolnikov s sumom na družinsko eritrocitozo bomo proučili genetsko ozadje bolezni ter poskusili ovrednotiti vpliv različic na klinično izražanje bolezenskega stanja. S pregledom literature bomo opredelili smernice za zdravljenju posameznih kliničnih oblik bolezni. Hipoteza: v slovenski populaciji bolnikov s sumom na družinsko eritrocitozo imamo prisotne različice genov, predhodno že povezane z boleznijo.

Metode: Pregled literature, izbor bolnikov, izolacija DNA, PCR, sekvenciranje, analiza različic. Raziskava bo potekala v sodelovanju s sodelavci Specializiranega hematološkega laboratorija UKC Ljubljana.

Pričakovani rezultati in zaključki: V izbranih družinah s sumom na družinsko eritrocitozo, ki vključujejo bolnike in zdrave sorodnike, bomo določili alternativne oblike genov povezanih z boleznijo. Ovrednotili bomo vpliv genetskih različic na izraženo stanje bolezni ter določili smernice za zdravljenje posameznih oblik bolezni.

Opredelitev značaja naloge: bazična in klinična

10. Naslov teme: »Tridimenzionalna analiza kapilarne mreže dihalnih mišic človeka« - prvič ponovno razpisana tema

Mentor: prof. dr. Erika Cvetko

Somentor: asist. Nejc Umek, dr. med.

Organizacijska enota: Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Skeletne mišice se razlikujejo v gostoti kapilarne mreže in izražanju težkih verig miozina. Te razlike se odražajo v različnih funkcionalnih lastnostih in specializaciji posameznih skeletnih mišic ter dovzetnosti mišic za določene bolezenske procese.

Namen: Primerjati gostoto kapilarne mreže in izražanje težkih verig miozina med različnimi humanimi dihalnimi skeletnimi mišicami z uporabo metode tridimenzionalne analize kapilarne mreže ob posameznem vlaknu skeletne mišice.

Metode: Kapilare in mišična vlakna skeletnih mišic bomo označili z imuno-fluorescentnimi označevalci na debelih tkivnih rezinah. Sklade slik bomo zajeli s konfokalnim mikroskopom in jih nato analizirali z uporabo programov za tridimenzionalno kvantitativno analizo slike. Težke verige miozina bomo določali z imunohistokemijskimi metodami v posameznih mišičnih vlaknih.

Rezultati in zaključki: Z osvetlitvijo razlik v kapilarizaciji in sestavi dihalnih skeletnih mišic glede na izražanje težkih verig miozina bi lahko prispevali k boljšemu razumevanju vplivov različnih bolezni na dihalne mišice in dihalno funkcijo

Opredelitev značaja naloge: temeljna biomedicinska raziskava

11. Naslov teme: »Uporaba prehranskih dopolnil in prepovedanih snovi: primerjava med športniki in nešportniki

Mentor: izr. prof. Helena Lenasi

Organizacijska enota: Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

V zadnjem času je v porastu uporaba tako prehranskih dopolnil kot tudi prepovedanih snovi, ki jih pogosto označujemo s terminom doping. Zakonodajo na tem področju uravnava ameriški Zakon o prehranskih dodatkih, zdravju in izobraževanju (DSHEA) ter WADA (World anti-doping agency), v Sloveniji pa Evropska direktiva o prehranskih dodatkih in SLOADO (Slovenska antidopinška organizacija). V strokovno-znanstveni literaturi so si podatki o učinkovitosti omenjenih snovi pri doseganju rezultatov in vplivih na vzdržljivost precej nasprotujoči. Sistematično zbranih podatkov, v kakšni meri po omenjenih snoveh posegajo ljudje v slovenskem prostoru, ni zaslediti. Namen naloge je, s pomočjo vprašalnikov (nekaterih standardnih in prirejenih) pridobiti podatke o uporabi omenjenih snovi med športniki in nešportniki. V raziskavo bomo vključili čim večje število športnikov, profesionalnih, tekmovalnih in rekreativnih, kot tudi nešportnikov. Pričakujemo, da bo uporaba prehranskih dopolnil večja med vrhunskimi športniki, vendar predvidevamo, da je trend poseganja po prehranskih dopolnilih visok tudi med rekreativnimi športniki in nešportniki. Pri slednjih pričakujemo napačno uporabo v smislu prevelikih ali premajhnih količin, predvsem zaradi dezinformiranosti na tem področju. Obetamo si, da bomo z raziskavo dobili boljši vpogled v stanje uporabe prehranskih dopolnil in prepovedanih snovi v slovenskem prostoru. Na podlagi kritičnega ovrednotenja podatkov in

izsledkov, ki jih bomo z raziskavo dobili, se lahko pripravijo akcijski načrti informiranja in izboljšav na področju prehranskih dopolnil.

Značaj naloge: epidemiološka

12. Naslov teme: »Preverjanje računalniškega modela povezanosti izraženosti PD-L1 in odgovora na imunoterapijo z retrospektivno analizo podatkov bolnikov, zdravljenih z imunoterapijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana«

Mentor: doc. dr. Martina Vrankar

Organizacijska enota: Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije

Somentor: Damijan Valentinuzzi, mag. med. fiz.

Organizacijska enota: Onkološki inštitut Ljubljana in Inštitut Jožef Stefan

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Imunoterapija je v zadnjih letih nov način zdravljenja bolnikov z rakom. Pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč se je za učinkovito pokazalo zdravljenje z monoklonalnimi protitelesi, ki se vpletajo v imunsko signalno pot PD-1/PD-L1 in spodbudijo lastni imunski sistem k prepoznavanju tumorskih celic in njihovemu uničenju. Podatki o povezavi med izraženostjo PD-L1 na tumorskih celicah in odgovorom na zdravljenje s PD-L1 inhibitorji so si nasprotujoči. Nekatere klinične raziskave so pokazale, da je izraženost PD-L1 na tumorskih celicah napovedni dejavnik za odgovor na imunoterapijo. Izraženost PD-L1 na tumorskih celicah je pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč za zdaj edini molekularni napovedni dejavnik, ki se ga v klinični praksi uporablja za odločitev, ali in kdaj v zdravljenje vključiti imunoterapijo. Izraženost PD-L1 na tumorskih celicah se je raziskovalo tudi v predkliničnih raziskavah. Pred nedavnim objavljena raziskava z računalniškim modelom odziva na imunoterapijo je pokazala najboljši odziv na zdravljenje z imunoterapijo pri tistih bolnikih, pri katerih je PD-L1 srednje izražen [1].

Metode: Opisan računalniški model želimo preveriti v klinični praksi. Retrospektivno bomo zbrali podatke o izraženosti PD-L1 na tumorskih celicah pri vseh bolnikih, ki so se na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravili z imunoterapijo od leta 2014. Predvidevamo, da bo okoli 100 bolnikov primernih za našo analizo. Glede na izraženost PD-L1 bomo bolnike razdelili v 3 skupine (nizka, srednja, visoka) in z različnimi statističnimi metodami (npr. regresijski modeli ogroženosti in preživetja, neparametrični testi, itd..) ugotavljali povezave izraženosti PD-L1 z odgovorom na zdravljenje in s preživetjem. Če se bo napoved modela izkazala za pravilno, bomo določili tudi optimalne meje izraženosti PD-L1 za uvrstitev bolnikov v eno od treh omenjenih skupin.

Rezultati: Pričakujemo, da bomo potrdili rezultate računalniškega modela izraženosti PD-L1 na tumorskih celicah in odgovora na zdravljenje s podatki iz klinične prakse. Raziskava bo prispevala k boljšemu razumevanju izraženosti PD-L1 kot napovednega dejavnika za zdravljenje z imunoterapijo.

Opredelitev značaja naloge: klinična

13. Naslov teme: »Določanje cirkadianega ritma na modelnih sistemih in pri ljudeh« - prvič ponovno razpisana tema

Mentor: prof. dr. Damjana Rozman

Somentor: izr. prof. dr. Leja Dolenc Grošelj

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo, Center za funkcijsko genomiko in bio-čipe, UL MF Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Univerzitetni klinični center, Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Kronične motnje cirkadianega ritma so lahko povezane z boleznimi, kot so hormonsko odvisne vrste raka in metabolični sindrom. Zato je pomembno, da je notranja ura človeka (cirkadiani ritem) čim bolj usklajena z okoljem. Za oceno cirkadianega ritma posameznika uporabljamo meritve hormona melatonina (*angl. dim-light melatonin onset - DLMO*) in njegove koncentracije v slini ali krvni plazmi. Metoda ima vrsto pomanjkljivosti, postopek zahteva tudi dosledno sodelovanje preiskovancev.

Namen raziskave je optimizacija nove metode za določevanje cirkadianega ritma v krvnih celicah preko transfekcije s poročevalcem *Per-Luc* ter primerjava s priznano metodo DLMO.

Hipoteza: 1. Z vnosom poročevalca *Per-Luc* v žive krvne celice lahko v aparatu LumiCycle s pomočjo luminometrije izmerimo cirkadiani ritem (amplitudo in fazo) teh celic.

2. Metoda daje pri ekstremnih kronotipih primerljive rezultate z metodo DLMO.

Metode: Izolacija plazmidne DNA poročevalca *Per-Luc* iz bakterijskih celic; odvzem periferne venske krvi pacientom ter izolacija mononuklearnih celic; transfekcija celic s plazmidno DNA (elektroporacija) s poročevalcem *Per2-Luc*, merjenje cirkadianega ritma v realnem času z aparatom Lumicycle do 72 ur (3 dni). Statistična analiza podatkov, primerjava z metodo DLMO (rezultati, pridobljeni v sodelovanju) in interpretacija.

Pričakovani rezultati: Pričakujemo, da bomo uspeli optimizirati metodo za vnos vektorja *Per-Luc* v krvne celice. Pri tem so pomembni tako parametri elektroporacije kot tudi število celic, saj potrebujemo dovolj velik signal luminiscence za zaznavo z aparatom LumiCycle. Pričakujemo tudi, da bomo uspeli kritično ovrednotiti novo metodo v primerjavi z merjenjem melatonina v slini, kot tudi z vrednotenjem kronotipa posameznikov glede na individualni vprašalnik.

Zaključek: Prvi del naloge obsega bazično raziskavo, s ciljem vpeljave nove metode za določevanje cirkadianega ritma v krvnih celicah človeka. V drugem delu gre za klinično raziskavo na pacientih z ekstremnimi kronotipi. Naloga ima translacijski značaj z močno bazično kot tudi klinično komponento.

Opredelitev značaja naloge: naloga ima bazični kot tudi klinični raziskovalni vidik

14. Naslov teme: »Zaščitna vloga astrocitov pri zastrupitvi z ogljikovim monoksidom in optimizacija zdravljenja«

Mentor: znan. sod. dr. Damijana Mojca Jurič

Organizacijska enota: Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo Medicinska fakulteta UL

Somentor: doc. dr. Miran Brvar

Organizacijska enota: Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Zastrupitev z ogljikovim monoksidom (CO) povzroči apoptozo živčnih celic in astrocitov s kasnimi nevrološkimi posledicami, kar lahko preprečimo z zdravljenjem s kisikom. Hiperbarični kisik učinkovito zmanjšuje posledice delovanja CO v astrocitni in mešani (astrocitno-nevroski) celični kulturi, ne prepreči pa poškodb nevronske celične kulture.

Metode in rezultati: V pogojih in vitro bomo natančneje raziskali mehanizme, preko katerih astroцитi po zastrupitvi s CO in zdravljenju s hiperbaričnim kisikom spodbujajo preživetje in ščitijo funkcijo živčnih celic v kulturi. V kliničnem delu raziskave pa bomo pri bolnikih, zastrupljenih s CO, določili serumske markerje poškodbe možganov ter poskušali najti sovpadanje s klinično sliko (nezavest), metodo BIS, zdravljenjem (NBK/HBK) in izhodom zastrupitve (MRI možganov).

Opredelitev značaja naloge: bazična in klinična raziskava

15. Naslov teme: »Spolno vedenje slovenskih srednješolcev, 2020« - prvič ponovno razpisana tema

Mentor: izr. prof. dr. Bojana Pinter

Organizacijska enota: Ginekološka klinika UKCL, Katedra za ginekologijo in porodništvo MF UL

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Podatki lastnih raziskav o spolnem vedenju slovenskih srednješolcev v letih 1996, 2004 in 2012 kažejo, da večina začne s spolno dejavnostjo v obdobju srednješolskega izobraževanja. V ponovni raziskavi v letu 2020 želimo ugotoviti, kakšno je spolno vedenje in navade ter razvade, kakšna so stališča in poznavanje kontracepcije, SPO ter raba kontracepcije.

Metode: V reprezentativni vzorec bomo naključno vključili četrtno slovenskih srednjih šol, z enim naključno izbranim razredom tretjega letnika. Sodelovanje dijakov in dijakinj, predvidoma 1000, bo prostovoljno in anonimno. Šole bomo povabili k sodelovanju, po odobritvi bomo v izbranih razredih izvedli anonimno anketo z lastnim, že preverjenim vprašalnikom. Za statistično analizo bomo uporabili ustrezne statistične metode. Poleg osnovne analize bomo rezultate primerjali z rezultati lastnih raziskav iz let 1996, 2004 in 2012.

Predvideni rezultati: Z raziskavo bom pridobili podatke o trenutnem spolnem vedenju slovenskih srednješolcev ter opredelili trende za obdobje 1996 – 2020.

Opredelitev značaja naloge: epidemiološka naloga.

16. Naslov teme: »Analiza molekularnih, morfoloških in fizioloških vzrokov za prezgodnje razpoke plodovih ovojev« - prvič ponovno razpisana tema

Mentor: doc. dr. Andreja Trojner Bregar, dr. med.

Somentor: prof. dr. Mateja Erdani Kreft, univ. dipl. biol.

Organizacijska enota: Katedra za ginekologijo in porodništvo in Inštitut za biologijo celice Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Spontani razpok plodovih ovojev je del poroda, ki se lahko zgodi pred začetkom poroda v katerikoli gestacijski starosti. Prezgodnji predčasni razpok plodovih ovojev (PPROM) povzročajo številni klinični in epidemiološki dejavniki: okužbe rodil, poškodbe DNA zaradi oksidativnega stresa, povečane apoptoze in nekroze ter povečane koncentracije specifičnih proteaz v ovojih in amnijski tekočini, različna ginekološka stanja (mnogoplodna nosečnost, polihidramnion, vaginalna krvavitev, oslavljen maternični vrat ter predhodni kirurški posegi na maternici) in drugi dejavniki. Številni PPRM so idiopatski. Raziskave proučujejo zgradbo amnijskih membran, razpad intersticijskega kolagena, podedovane mutacije, ki regulirajo zgradbo kolagena. Družina matriksnih metaloproteaz je vključena v obnavljanje in razgradnjo kolagena pri nosečnicah, uravnavanje poteka s tkivnimi zaviralci matriksnih metaloproteinaz.

Metode: Mikroskopska analiza amnijskih membran zdravih nosečnic, ki bodo razdeljene v skupine, glede na trajanje nosečnosti in začetek poroda: prezgodnji porod (PP) s prezgodnjim predčasnim razpokom plodovih ovojev (PPROM); PP brez PPRM; porod ob roku z in brez spontanega razpoka plodovih ovojev.

Anamnestične in demografske podatke nosečnic bomo upoštevali pri analizi.

V porodnem bloku Porodnišnice Ljubljana bomo po pregledu posteljice pridobili biopsijske vzorce amnijskega ovoja za pripravo histoloških preparatov. Na Inštitutu za biologijo celice MF v Ljubljani, bomo vzorce pripravili za preparate, za histološke, histokemijske, imunohistokemijske ter ultrastrukturne analize.

Predvideni rezultati: Na osnovi molekularnih in morfoloških rezultatov ter anamnestičnih podatkov bomo primerjali lastnosti amnijskih membran med skupinami nosečnic.

Zaključki: Zgradba amnijskih membran se razlikuje med seboj glede na to, kdaj pride do razpoka plodovih ovojev in kako se porod prične. Raziskava ima potencial na področju proučevanja plodovih ovojev in prezgodnjega poroda.

Opredelitev značaja naloge: bazična/klinična.

17. Naslov teme: »Pojavnost okvare ledvic pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulacijsko zdravljenje« - prvič ponovno razpisana tema

Mentor: doc. dr. Gregor Tratar, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino

Somentor: asist. dr. Andrej Škoberne, dr. med.

Študenti: naloga je zasedena

Organizacijska enota: UKC Ljubljana, KO za nefrologijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: O nefropatiji, povezani z antikoagulacijskim zdravljenjem, govorimo, kadar pride do akutnega poslabšanja ledvične bolezni pri bolniku, ki prejema antikoagulacijska zdravila, pa za to ne najdemo drugega vzroka. Nekatere retrospektivne analize poročajo pojavu takšne nefropatije pri do 20 % bolnikov, ki prejemajo kumarine, vendar natančno incidenca bolezni ni poznana, prav tako pa ni jasno, ali je tovrstna nefropatija v enaki meri povezana tudi z uporabo neposrednih oralnih antikoagulantov (NOAK).

Namen: V predlagani prospektivni opazovalni raziskavi želimo opredeliti pogostnost pojavljanja nefropatije v povezavi z antikoagulacijskim zdravljenjem. Raziskava bo prospektivna. Vključili bomo vse bolnike z novo uvedenim antikoagulacijskim zdravljenjem, tako tiste, ki jim uvedemo kumarine, kot tiste, ki jim uvedemo NOAK.

Metode: Tri mesece bomo spremljali ledvično delovanje, spremembe v urinu ter klinično stanje bolnikov. Pričakujemo, da bomo v letu dni vključili 500 bolnikov.

Rezultati: Podatek o dejanski pojavnosti nefropatije v povezavi z antikoagulacijskim zdravljenjem pomeni korak v smeri boljšega razumevanja bolezni, hkrati pa bo izjemnega pomena tudi pri odločitvah o uvajanju antikoagulacijskega zdravljenja. Pričakujemo, da bomo uspeli opredeliti tudi dejavnike, ki napovedujejo razvoj nefropatije, kar bo pomembno vplivalo na klinično prakso.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava

18. Naslov teme: »Vpliv neprilizinskih inhibitorjev na obratno preoblikovanje levega prekata pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem« - prvič ponovno razpisana tema

Mentor: doc. dr. Gregor Poglajen, dr. med.

Organizacijska enota: Program za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca, KO za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Neprilizinski inhibitorji predstavljajo novo zdravilo pri zdravljenju srčnega popuščanja z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata. Študija Paradigm-HF je pokazala, da imajo bolniki, zdravljeni s to skupino zdravil boljše preživetje in potrebujejo manj hospitalizacij kot bolniki, ki so zdravljeni po trenutnem zlatem standardu (ACE zaviralec, blokator beta in mineralokortikoidni antagonist). Zaenkrat podatkov o vplivu neprilizinskih inhibitorjev na obratno preoblikovanje levega prekata ni.

Metode: Opravili bomo prospektivno randomizirano študijo, kjer bodo bolniki po presaditvi srca v razmerju 1:1 randomizirani v skupino, ki bo prejela standardno terapijo srčnega popuščanja in v skupino, ki bo prejela neprilizinske zaviralce. Ob izhodišču in po 6 mesecih bomo opravili klinični pregled, kontrolo laboratorijskih izvidov, UZ srca in kontrolo bioloških označevalcev fibroze in angiogeneze v miokardu.

Pričakovani rezultati: Pričakujemo, da bo uporaba neprilizinskih zaviralcev vodila v:

- izboljšano obratno preoblikovanje popuščajočega miokarda
- znižanje nivoja profibrotičnih bioloških označevalcev
- zvišanje nivoja bioloških označevalcev angiogeneze
- izboljšanje funkcionalne kapacitete bolnikov

Pričakovan zaključek: Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata uporaba neprilizinskih zaviralcev vodi v izboljšano obratno preoblikovanje popuščajočega miokarda

Opredelitev značaja naloge: klinična naloga

19. Naslov teme: »EKG kazalniki pri odraslih bolnikih s prirojenimi srčnimi napakami in kronično tlačno ali volumsko obremenitvijo desnega prekata« - prvič ponovno razpisana tema

Mentor: doc. dr. Katja Prokšelj, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Bolniki s prirojeno srčno napako (PSN) in kronično tlačno ali volumsko obremenitvijo desnega prekata (DP) so nagnjeni k poslabšanju funkcije DP, pojavu motenj srčnega ritma in nenadne srčne smrti. Mehanizmi nastanka malignih motenj srčnega ritma niso točno znani.

12-kanalni elektrokardiogram (EKG) omogoča neinvazivno zaznavo sprememb električnega potenciala pri kronični tlačni ali volumski obremenitvi DP. Nekateri EKG parametri (npr. dolžina in disperzija intervala QRS, dolžina intervala QTc) so znani kazalniki prognoze pri nekaterih skupinah bolnikov s PSN.

Visokoločljivostni EKG odlikuje večji zajem slik in shranjevanje časovno daljših, digitaliziranih posnetkov, ki jih lahko naknadno računalniško obdelamo. Omogoča določitev številnih novejših kazalnikov – kazalnikov depolarizacije (spremembo kompleksa QRS, strmina kompleksa QRS) in repolarizacije prekatov (TpTe, razmerje TpTe/QT, variabilnost intervala QT, morfologije vala T), variabilnost srčne frekvence in kazalnikov tridimenzijskega EKG.

Raziskav o uporabnosti visokoločljivostnega EKG in naprednih EKG kazalnikov pri bolnikih s PSN ni na voljo.

Namen: Z raziskavo želimo določiti napredne EKG kazalnike pri bolnikih s kronično tlačno ali volumsko obremenitvijo DP in jih primerjati s klasičnimi EKG kazalci, s kliničnimi in slikovno-diagnostičnimi kazalniki pri teh bolnikih.

Metode: V kohortno raziskavo bomo vključili odrasle bolnike s kronično tlačno ali volumsko obremenitvijo DP: bolnike s pljučno hipertenzijo, Fallotovo tetralogijo, pulmonalno stenozo in sistemskim DP.

Opravili bomo 5-minutni visokoločljivostni EKG posnetek in določili različne klasične (dolžina QRS, disperzija QRS, dolžina QTc, disperzija QTc, fragmentacija kompleksa QRS) in napredne EKG parametre (kazalniki depolarizacije in repolarizacije prekatov, variabilnost srčne frekvence in 3D EKG). Iz dokumentacije bomo pridobili demografske in klinične podatke (razred NYHA, razdalja 6-minutnega testa hoje, ultrazvočni kazalniki delovanja DP).

Pričakovani rezultati: Pričakujemo povezanost naprednih EKG kazalnikov s klasičnimi prognostičnimi EKG kazalniki ter s kliničnimi in slikovno-diagnostičnimi kazalniki pri teh bolnikih, kar bi lahko uporabljali pri kliničnem sledenju in dodatni oceni tveganja za nenadno srčno smrt.

Opredelitev značaja naloge: klinična naloga