



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 2019/2020

1. Inštituti in katedre Medicinske fakultete so bili z dopisom 14.2.2019 pozvani, da posredujejo predloge tem za Prešernove nagrade Univerze v Ljubljani. Sprejetih je bilo **108 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 **1. september 2020 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 2019.

RAZPISANE TEME

1. Naslov teme: »Vpliv prekokožnega (transdermalnega) vnosa plinastega ogljikovega dioksida na celjenje kronične rane«

Mentor: doc. dr. Igor Frangež, dr. med, dr. dent. med.

Organizacijska enota: Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Kirurška klinika, Oddelek za kirurške okužbe, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Prevalenca sladkorne bolezni v svetu narašča. Približno četrtnina diabetikov razvije kronično diabetično rano. K slabemu celjenju diabetičnih razjed prispevajo številni dejavniki, med katerimi velja z vidika naše raziskave omeniti predvsem: neustrezen angiogeni odziv, ki se kaže s specifično prizadetostjo prekrvitve, specifično za diabetes, in oslabele neovaskularizacijo. CO₂ terapija temelji na dveh fizioloških učinkih CO₂ na mikrožilje kože. Prvič, CO₂ ima kot metabolni produkt neposreden učinek na gladkomišične celice v steni žil, kar povzroča vazodilatacijo. Drugi učinek lahko razložimo s premikom disociacijske krivulje hemoglobina v desno, kar se kaže v večjem tkivnem privzemu kisika. Porast pretoka krvi bi lahko pomembno izboljšala prekrvitev rane in njene okolice, izboljšana oksigenacija pa bi pozitivno vplivala na proliferacijo in migracijo fibrblastov ter na tvorbo kolagena. Nastanek novih žil bi lahko bil posledica učinka CO₂ na lokalno sintezo angiogenega faktorja VEGF. Namen raziskave je preučiti porast pretoka krvi v kožnem mikrožilju in posledično izboljšanje oksigenacije tkiv, ter potrditi uporabnost prekokožne aplikacije CO₂ kot dodatne metode zdravljenja kroničnih ran.

Metode: Izvedli bomo prospektivno randomizirano dvojno slepo študijo. V raziskavo bomo predvidoma vključili 60 bolnikov obeh spolov, starejših od 18 let s prisotno kronično razjedo. Bolniki bodo randomizirani v dve skupini, študijsko in kontrolno.

Rezultati: Pričakujemo, da bo prekokožna aplikacija CO₂ izboljšala pretok krvi v kožnem mikrožilju, posledično izboljšala oksigenacijo tkiv ter pospešila celjenje kronične rane.

Opredelitev značaja naloge: klinična naloga

2. Naslov teme: »Krivulja učenja osnovnih spretnosti videotorakoskopske kirurgije na simulatorju« - ponovno razpisana tema

Mentor: doc. dr. Tomaž Štupnik, dr. med.

Organizacijska enota: Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Endoskopska kirurgija je tehnično bolj zapletena od odprte kirurgije, saj zahteva nekaj dodatnih spretnosti. Učenje osnovnih videotorakoskopskih (VATS) spretnosti na živalih ali ljudeh je etično sporno, zato smo v preteklih letih razvili simulator VATS kirurgije, ki omogoča trening s štirimi standardiziranimi nalogami. Naloge vključujejo tudi uporabo harmoničnega skalpela in endoskopskih spenjalnikov.

Videoposnetek izvedenih nalog lahko objektivno ocenimo s strukturiranim formularjem (OSATS) in z njim spremljamo napredek učenca ali ga primerjamo z drugimi učenci.

Metode in rezultati: VATS simulator bomo preizkusili na skupini preiskovancev (študentov medicine in specializantov kirurgije), ki bodo naloge večkrat ponovili, nato pa bomo raziskovali učno krivuljo, učinkovitost ocenjevanja s formularjem OSATS, različne načine učenja ter dolgoročno ohranitev pridobljenih spretnosti.

Opredelitev značaja naloge: klinična naloga

3. Naslov teme: »Vpliv resolucije slike na zaslonu endoskopskega sistema na kakovost videotorakopske kirurgije«

Mentor: doc. dr. Tomaž Štupnik, dr. med.

Organizacijska enota: Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Kakovost slike na zaslonu endoskopskega sistema je v zadnjih dveh desetletjih močno napredovala:

- do 50x povečana resolucija slike nam omogoča, da na njej prepoznamo neprimerljivo več podrobnosti,
- z uporabo zaslonov z večjo diagonalo lahko operiramo s širšim vidnim poljem in s tem zmanjšamo potrebo po premikanju endoskopa.

Čeprav vse to prispeva k bolj natančni in hitrejši kirurgiji, ni povsem jasno, kolikšen je resnični prispevek novih video tehnologij.

Metode in rezultati: Skupina študentov bo izvedla štiri naloge na simulatorju, za katere bomo vsakemu študentu naključno dodelili enega izmed treh video sistemov treh različnih generacij. Naloge bomo posneli v polni resoluciji 4k in ocenili s strukturiranim formularjem (OSATS).

Nato bomo poskusili preko dobljenih ocen kvantificirati koristi HD in 4k tehnologije v primerjavi s SD ter vpliv velikosti zaslona.

Opredelitev značaja naloge: klinična naloga

4. Naslov teme: »Z zdravjem povezana kakovost življenja pri bolnikih po delni ali celotni odstranitvi želodca (subtotalni in totalni gastrektomiji) zaradi žleznega raka želodca«

Mentor: izr. prof. dr. Aleš Tomažič, dr. med.

Somentor: asist. dr. Jan Grosek, dr. med.

Organizacijska enota: Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo UKC Ljubljana, Katedra za kirurgijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Temelj kirurškega zdravljenja raka želodca je radikalna resekcija (R0), brez ostankov bolezni, pogosto v kombinaciji s pred in/ali pooperativnim sistemskim zdravljenjem.

Bolniki se morajo po operaciji naučiti živeti brez želodca. Več težav imajo bolniki po totalni gastrektomiji. Tanko črevo sčasoma relativno dobro prevzame naloge želodca, vendarle pa morajo bolniki v zgodnji fazi po operaciji jesti pogoste, energijsko in hranilno goste obroke v zelo majhnih količinah. Ustrezna sestava hrane in pravilen režim hranjenja preprečita ali ustavita hujšanje pa tudi t.i. dumping sindrom (zgodnji in pozni). Hkrati je zaradi odstranitve želodca spremenjena/otežkočena tudi dostopnost žolča in encimov trebušne slinavke v črevesu. To lahko vodi do slabše prebave in vsrkavanja hranil v črevesu. Slednje je lahko slabše tudi zaradi prehitrega ali neustreznega prehoda hrane skozi prebavila. Postopoma se črevo prilagodi in vsrkavanje hranil se izboljša. Bolniki lahko potrebujejo dodatke prebavnih encimov kot tudi vitaminov in mineralov. Po totalni gastrektomiji bolniki potrebujejo doživljenjsko dodajanje vitamina B12.

Namen raziskovalnega dela: Namen raziskave je **primerjava z zdravjem povezane kakovosti življenja med:**

- vsemi bolniki po resekciji želodca in splošno populacijo
- bolniki po totalni in subtotalni gastrektomiji
- med dvema skupinama bolnikov po subtotalni gastrektomiji, in sicer skupino z "Roux-Y" rekonstrukcijo ter skupino z "Billroth II" rekonstrukcijo.

Metode: Vsem bolnikom, pri katerih je bila na našem kliničnem oddelku med letoma 2014 in 2018 narejena radikalna resekcija želodca bomo poslali dva v slovenski jezik prevedena in validirana vprašalnika EORTC (Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje na področju raka), in sicer **QLQ-C30** ter **QLQ-STO22**. Prvi je splošni vprašalnik, drugi pa je izdelan specifično za ocenjevanje z zdravjem povezane kakovosti življenja bolnikov z rakom želodca.

Pomen za znanost: Radikalna kirurška resekcija s čim manj zapleti ali celo smrtnosti je zagotovo glavni temelj zdravljenja bolnika z rakom želodca. Preživetje je ključni, ni pa edini kazalnik uspešnosti onkološkega zdravljenja. Upravičeno tudi pri onkoloških bolnikih vedno večji pomen pridobiva ocenjevanje kakovosti bolnikovega življenja in poskus izboljševanja le tega.

Opredelitev značaja naloge: Retrospektivna – opazovalna

5. Naslov teme: »Učinkovitost in varnost transvenskega odstranjevanja vsadnih srčnih elektronskih naprav z ekstrakcijskimi napravami«

Mentor: doc. dr. Juš Kšela, dr. med.

Organizacijska enota: KO za kirurgijo srca in ožilja, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Odstranjevanje vsadnih srčnih elektronskih naprav se je do nedavnega opravljalo preko polne sternotomije, na mirujočem srcu ob odpiranju srčnih votlin in ob uporabi izventelesnega krvnega obtoka. Omenjeni agresivni kirurški posegi so za bolnike predstavljali večje tveganje, daljšo hospitalizacijo in počasnejšo rehabilitacijo. V zadnjih 3 letih smo v UKC Ljubljana pričeli vsadne srčne elektronske naprave odstranjevati z novo metodo transvenskega pristopa, ko bolnikom omenjene naprave odstranimo s setom posebnega kirurškega orodja kar preko venskega sistema, kjer je elektronska naprava vstavljena. Učinkovitost in varnost metode je bila dokazana v nekaj dosedaj objavljenih študijah, malo pa je podatkov ali lahko s takšnimi napravami odstranjujemo tudi elektrode, ki so bile vstavljene izjemno dolgo (več kot 10 let po prvi implantaciji), so inficirane in posledično obložene z večjimi (1,5-2cm velikimi) vegetacijami ali pa so bile ob predhodnih operativnih posegih prekinjene na vstopnem mestu v telo.

Metode: Pri bolnikih, ki smo jih od leta 2016 do danes na KO za kirurgijo srca in ožilja UKC Ljubljana odstranili vsadne srčne elektronske naprave s transvenskim pristopom želimo retrospektivno oceniti klinični uspeh/ uspeh posega (clinical/procedural success) ter pogostost in naravo zapletov.

Rezultati: Pričakujemo, da bodo naši rezultati pokazali, da je tudi pri omenjenih podskupinah bolnikov z vsadnimi srčnimi elektronskimi napravami indicirano njihovo transvensko odstranjevanje.

Zaključek: Pričakujemo potrditev hipoteze, da lahko vsadne srčne elektronske naprave uspešno in varno odstranimo z ekstrakcijskimi napravami preko transvenskega pristopa tudi pri bolnikih, ki imajo naprave vstavljene izjemno dolgo, je v preteklosti prišlo do poškodbe oziroma prekinitve elektrod ali pa imajo na elektrodah vnetje s prstnostjo velikih vegetacij.

Opredelitev značaja naloge: Klinična (observacijska retrospektivna) raziskava

6. Naslov teme: »Rak želodca in metabolične posledice gastrektomije – pomen intervencij in pooperativnega sledenja«

Mentor: doc. dr. Tadeja Pintar, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za kirurgijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Namen naloge: Namen naloge je ovrednotiti dejavnike tveganja za pojav metaboličnih zapletov po odstranitvi želodca zaradi raka. Na osnovi rezultatov naloge bi bilo moč predlagati ustrezno intervencijo, s katero bi negativne vplive omejili.

Uvod. Metabolične posledice resekcije želodca zaradi raka pomembno okrnejo kvaliteto preživetja bolnika in skrajšajo pričakovano preživetje bolnikov. Tveganje za pojav metaboličnih zapletov je povezano z vrsto raka, predoperativnim zdravljenjem, telesno sestavo pred operacijo, vrsto kirurške resekcije in intervencijami, ki dokazano omilijo posledice gastrektomije na metabolično stanje bolnika. Ustrezne intervencije pomembno zmanjšajo negativen vpliv gastrektomije na pojav metaboličnih zapletov.

Metode: Pri bolnikih z rakom želodca bomo predoperativno odvzeli standardne laboratorijske preiskave, napravili meritev telesne sestave, ocenili ITM (Kg/m²), ocenili spremembe BM v

opazovanem obdobju, stadij bolezni glede na histopatološki izvid in vrsto tumorja, Charlson – Dindo lestvico zapletov, spremenljivke: starost, spol, razvade, vrsta hrane (3-dnevni prehranski dnevnik), določili raven vit. D in B12 in ob koncu opazovanega obdobja bolnika napotili na meritev mineralne kostne gostote (MKG). Rezultat bomo primerjali z predoperativnim izvidom CT in BIA. Spremenljivke bomo predstavili v srednji \pm SD, kategorične spremenljivke v odstotkih. Za primerjavo značilnosti bolnikov bomo uporabili Hi-kvadrat in/ali Fisherjev eksaktni test za kategorične spremenljivke in neodvisni t-test za zvezne spremenljivke. Napravili bomo multiplo logistično regresijo za določitev faktorjev, ki vplivajo na metabolične zaplete in multivariatno analizo za univariatne spremenljivke. Za analizo podatkov bomo uporabili SPSS, $p < 0.05$ pomeni statistično značilnost spremenljivke.

Ključne besede: rak želodca, gastrektomija, osteoporoza, metabolični zapleti, intervencija.

Opredelitev značaja naloge: Klinična raziskovalna naloga

7. Naslov teme: »Epigenetske razlike med kronično depresijo in s stresom povezanimi anksiozno depresivnimi stanji«

Mentor: doc. dr. Brigita Novak Šarotar, dr. med.

Somentor: doc. dr. Jurij Bon, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za psihiatrijo

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. Kljub napredku različnih oblik zdravljenja se velik delež bolnikov ne odzove ali ne doseže klinično pomembnega odziva na zdravljenje. Kroničnost oziroma neodzivnost na zdravljenje lahko napovedujejo različni dejavniki v klinični sliki in stresni dejavniki življenju bolnika. Za stresne dejavnike je ugotovljeno, da povzročajo epigenetske spremembe na genih, povezanih z nevroplastičnostjo in morda na ta način zavirajo sposobnost živčevja za vzpostavljanje homeostaze in odziv na zdravljenje z zdravili, ki spodbujajo nevroplastičnost. Stresne motnje se velikokrat izražajo s podobno klinično sliko kot depresija, v kateri podobno prevladujejo simptomi depresivnosti in anksioznosti.

Namen dela: Namen raziskave je preveriti, ali se stopnja epigenetskih sprememb pri kronični depresiji razlikuje od stopnje epigenetskih sprememb pri motnjah, ki so pretežno povezane z zunanjimi stresnimi dejavniki. Preučili bomo tudi povezanost omenjenih sprememb z deli klinične slike pri obeh kategorijah duševnih motenj.

Metode dela in načrt raziskave: V raziskavo bodo zajeti bolniki s kronično depresijo, obravnavani v Centru za klinično psihiatrijo Univerzitetne psihiatrične klinike Ljubljana (UPKL) in bolniki s stresnimi motnjami, obravnavani na Centru za mentalno zdravje UPKL. Pregledala se bo medicinska dokumentacija vključenih bolnikov, opravili bomo opredelitev klinične slike preko uveljavljenih lestvic za določanje simptomov in spremljajočih dejavnikov pri depresiji, ter določili stopnjo epigenetskih sprememb z odvzemom krvi in analizo na Inštitutu za biokemijo MF, predvsem metilacije genov, ki se povezujejo z depresijo.

Predvideni rezultati: Pričakujemo, da bodo rezultati raziskave prikazali razlike med epigenetskimi spremembami pri kronični depresiji in s stresom povezanimi motnjami, ki bodo korelirale z določenimi vidiki klinične slike pri obeh motnjah.

Opredelitev značaja naloge: Klinična raziskava

8. Naslov teme: »Povezanost med depresivno/anksiozno motnjo ter avtonomno srčno in žilno funkcijo pri ambulantno psihiatrično zdravljenih pacientih«

Mentor: izr. prof. dr. Maja Rus Makovec, dr. med.

Somentor: izr. prof. dr. Borut Jug, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za psihiatrijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Depresija (D) in anksioznost (A) sta povezani z večjo prevalenco srčno-žilnih bolezni, ni pa jasno, v kolikšni meri k njihovemu prepletanju prispevajo okrnjena avtonomna srčna in žilna funkcija.

Namen in cilji raziskave: Ugotoviti želimo povezanost med obstojem diagnoze iz DA spektra in drugih značilnosti pacientov v psihiatričnem ambulantnem zdravljenju ter predkliničnimi kazalniki srčno-žilnega zdravja, in sicer arterijsko togostjo, endotelijsko funkcijo in variabilnostjo srčne frekvenca.

Metode: Udeleženci z vodilno diagnozo iz DA spektra bodo pacienti, ki se zdravijo v Centru za izvenbolnišnično psihiatrijo. Specifična diagnostična kategorija z DA simptomatiko bo glede na sodelovanje pacientov dokončno oblikovana a posteriori. Izključitvena merila bodo psihoza, urgentno ali krizno stanje, akutno poslabšanje osnovne duševne motnje ter klinično izražena koronarna, možganskožilna ali periferna arterijska bolezen. Identificirali bomo pomembne somatske, demografske, stresne in druge psihosocialne dejavnike, merili bomo raven depresivnosti, anksioznosti, osebnostne kategorije in tip navezanosti, povzeli bomo značilnosti psihiatričnega in somatskega zdravljenja. Pri vseh udeležencih bomo ocenili avtonomno srčno funkcijo z visokoločljivim EKG ter žilno funkcijo, in sicer z ultrazvočno določitvijo hitrosti karotidnega pulznega vala (kazalnik arterijske togosti) ter od pretoka odvisne vazodilatacije brahialne arterije (kazalnik endotelijske funkcije). Za oceno povezanosti med dvema spremenljivkama s korelacijskim koeficientom 0,40 ob statistični moči 0,20 in statistični zanesljivosti $<0,05$, bomo potrebovali vsaj 50 udeležencev.

Hipoteza: Pričakujemo značilno povezanost med izraženostjo DA motnje z izbranimi kazalniki srčno-žilnega zdravja.

Zaključek: Poleg jasnejše analize povezanosti med DA in žilno funkcijo bomo rezultate uporabili za načrtovanje bolj usmerjenega celostnega psihiatričnega zdravljenja.

Opredelitev značaja naloge: Klinična raziskava.

9. Naslov teme: »Pojavnost okvare ledvic pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulacijsko zdravljenje«

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

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino

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

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 antikogulacijskim 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

10. Naslov teme: »Zaščitni dejavniki, povezani z izjemno dolgim preživetjem bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1« - ponovno razpisana tema

Mentor: doc. dr. Draženka Pongrac Barlovič, dr. med.

Organizacijska enota: KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni UKC Ljubljana in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Obstaja le malo opisov kliničnih značilnosti bolnikov, ki so s sladkorno boleznijo tipa 1 preživeli več kot 50 let. Pomemben delež le-teh je razvilo le blage stopnje mikrovaskularnih ali makrovaskularnih zapletov. Zaradi tega se je pojavila zanimiva hipoteza, da imajo nekateri bolniki endogene zaščitne faktorje, ki jih varujejo pred pojavom kroničnih zapletov, saj niso razvili kroničnih zapletov kljub primerljivi glikemični urejenosti s skupino bolnikov, ki je razvila kronične zaplete.

Namen: Z raziskavo želimo opredeliti značilnosti bolnikov, ki imajo izjemno dolgo preživetje s sladkorno boleznijo tipa 1 v Sloveniji, ter opredeliti možne zaščitne dejavnike pred razvojem kroničnih zapletov.

Metode in rezultati: V prvem delu raziskave bomo identificirali bolnike iz ambulante KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, s trajanjem sladkorne bolezni tipa 1 več kot 50 let, ter proučili klinični potek sladkorne bolezni. V drugem delu jih bomo povabili h kliničnemu pregledu, s posebnim poudarkom na oceni nefarmakološkega zdravljenja ter opredelitvi psiho-socialnih značilnosti. Opredelili bomo stopnjo kroničnih zapletov sladkorne bolezni, ocenili rezidualno funkcijo beta-celic, izraznost inflamatornih markerjev in markerjev oksidativnega stresa.

Zaključki: Potrditev prisotnosti zaščitnih faktorjev pri deležu bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 bi doprinesla k razumevanju dejavnikov, ki vplivajo na potek same bolezni ter omogočilo individualiziran pristop k intenzivnosti zdravljenja.

Opredelitev značaja naloge: klinična naloga

11. Naslov teme: »Vpliv neprilizinskih inhibitorjev na obratno preoblikovanje levega prekata pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem«

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

12. Naslov teme: »Klinične in epidemiološke značilnosti Sjögrenovega sindroma v Sloveniji«

Mentor: doc. dr. Katja Perdan Pirkmajer, dr. med.

Somentor: doc. dr. Alojzija Hočvar, dr. med.

Organizacijska enota: Klinični oddelek za revmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana/Katedra za interno medicino

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Sjögrenov sindrom je kronična sistemska avtoimunska vnetna bolezen, za katero je značilno limfocitno prežetje žlez z zunanjim izločanjem. Najpogosteje so prizadete solzne žleze in žleze slinavke, možna pa je prizadetost notranjih organov (pljuča, ledvica, jetra), živčevja, pogostejše kot v populaciji se pojavlja limfom. Najverjetneje je za revmatoidnim artritismom to druga najpogostejša vnetna revmatska bolezen. V zadnjih letih je postalo jasno, da so določene lastnosti vezane na vrsto protiteles, ki jih najdemo pri bolnikih. Zdi se, da anti-Ro protitelesa niso pomembna le diagnostično, pač pa tudi določajo fenotip bolezni.

Metode: Klinične lastnosti bolezni v Sloveniji še niso natančno opredeljene, pa tudi novih epidemioloških podatkov po spremembi razvrstitvenih meril za Sjögrenov sindrom za Slovenijo nimamo. Zato jih bomo opredelili pri v našem centru prospektivno sistematično spremljani skupini bolnikov.

Pričakovani rezultati: Izsledki raziskave bodo klinično pomembni za opredelitev skupine bolnikov s Sjögrenovim sindromom pri nas.

Opredelitev značaja naloge: Klinično-epidemiološka naloga

13. Naslov teme: »EKG kazalniki pri odraslih bolnikih s prirojenimi srčnimi napakami in kronično tlačno ali volumsko obremenitvijo desnega prekata«

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

14. Naslov teme: »Merjenje tlakov pleuralnega prostora med izpraznilno punkcijo (pleuralna manometrija) kot objektivna metoda pri ocenjevanju vpliva pleuralnega izliva na izražanje simptomov«

Mentor: doc. dr. Mateja Marc Malovrh, dr. med.

Somentor: doc. dr. Aleš Rozman, dr. med.

Organizacijska enota: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije Golnik

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Pri bolnikih z maligno boleznijo (predvsem rakom pljuč, dojke, mezoteliomom) se tekom bolezni pogosto pojavi maligni pleuralni izliv (MPE). Pred odločitvijo za trajno paliativno zdravljenje MPE (plevrodezo ali vstavitvijo trajnega drenažnega pleuralnega katetra) moramo ugotoviti, če je MPE tisti, ki bolniku povzroča simptome. Mehanizmi dispneje pri pleuralnem izlivu so kompleksni in zaenkrat še nepojasneni. Naš namen je ugotoviti povezanost začetnega pleuralnega tlaka in elastance pleuralnega prostora s stopnjo dispneje pred in olajšanjem dispneje po razbremenilni pleuralni punkciji.

Metode: V analizo bomo poleg bolnikovih splošnih zdravstvenih karakteristik in diagnoze pleuralne prizadetosti vključili kvantitativno analizo rentgenskih posnetkov pred in po punkciji, količino odstranjene pleuralne tekočine, subjektivno oceno stopnje dispneje na vizualni VAS lestvici pred in 2h po punkciji, meritev vitalnih funkcij (RR, frekvenca pulza in saturacija) pred in 2h po punkciji. Pleuralne tlake bomo merili s pomočjo vodnega manometra in iz zaporednih meritev pleuralnega tlaka med razbremenjevanjem izliva izračunali pleuralno elastanco.

Rezultati: Predvidevamo, da bo pri bolnikih, ki imajo težave zaradi pleuralnega izliva, začetni pleuralni tlak povišan in bo izračunana elastanca pljuč vsaj v prvem delu normalna. Pri bolnikih z že negativnim začetnim pleuralnim tlakom in povišano elastanco pa od razbremenilne pleuralne punkcije ne pričakujemo pomembne simptomatske koristi. Kot dodatno korist ob uporabi pleuralne manometrije pričakujemo varnost pri odstranitvi tudi večje količine pleuralne tekočine (tudi do 4000ml).

Zaključek: Pričakujemo, da se bo merjenje pleuralnih tlakov pri bolnikih z obsežnim pleuralnim izlivom izkazalo kot zanesljiva in varna objektivna metoda za ugotavljanje pomembnosti pleuralnega izliva pri povzročanju simptomov in bo v pomoč pri odločanju za trajno zdravljenje MPE.

Opredelitev značaja naloge: Klinična, prospektivna

15. Naslov teme: »Obremenitvena perfuzijska scintigrafija srca brez mirovanja - primerjava med hospitaliziranimi in ambulantnimi bolniki«

Mentor: doc. dr. Monika Štalc, dr. med.

Somentor: dr. Barbara Gužič Salobir, dr. med.

Organizacijska enota: Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Ocena reverzibilne ishemijske srčne mišice pri perfuzijski scintigrafiji miokarda (PSM) temelji na primerjavi sprememb v kopičenju radiofarmaka med obremenitvijo in v mirovanju. Bolniki, ki imajo povsem normalen izvid obremenitvenega dela PSM, imajo dobro prognozo. Pri teh bolnikih bi lahko drugi del preiskave - PSM v mirovanju, opustili. Tak način dela zahteva spremembo v organizaciji izvedbe preiskav. V našem centru te prakse pri vsakodnevnem kliničnem delu še nismo vpeljali.

Namen: preučiti delež ambulantnih in hospitaliziranih bolnikov, pri katerih bi lahko opravili le obremenitveni del PSM.

Hipotezi: 1. Delež hospitaliziranih bolnikov, pri katerih lahko opravimo le obremenitveni del PSM, je manjši kot delež ambulantnih bolnikov. 2. Z uporabo novih tehnologij, kot je npr. korekcija atenuacije, povečamo delež bolnikov, pri katerih lahko opravimo le obremenitveni del PSM.

Metode: Ponovno bomo pregledali obremenitvene scintigrame (brez in s korekcijo atenuacije) zaporednih hospitaliziranih in ambulantnih bolnikov, ki so na našem oddelku opravili PSM po rutinskem dvodnevem protokolu (obremenitev/mirovanje) ter ocenili delež tistih, ki so imeli povsem normalen obremenitveni del PSM in zato PSM v mirovanju ne bi potrebovali.

Rezultati: Delež hospitaliziranih bolnikov, pri katerih lahko opravimo le obremenitveni del PSM, je majhen in je manjši kot pri ambulantnih. Z uporabo korekcije atenuacije povečamo delež bolnikov, pri katerih lahko opravimo le obremenitveni del PSM.

Zaključki: Z uporabo novih tehnologij povečamo število bolnikov, pri katerih zadošča le obremenitveni del PSM, vendar je pri hospitaliziranih bolnikih ta delež še vedno majhen.

Opredelitev značaja naloge: Klinična naloga

16. Naslov teme: »Klinični in imunološki parametri bolnikov s težko astmo pri opredeljevanju kliničnega odgovora na zdravljenje z anti IL-5 mepolizumabom«

Mentor: doc. dr. Sabina Škr gat, dr. med.

Somentor: prof. dr. Peter Korošec, univ. dipl. biol.

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Pri težkih oblikah astma se odločamo o predpisu biološke terapije. Biološka terapija izbora za fenotip eozinofilne astme je anti IL-5.

Namen: Pričakujemo, da obstajajo razlike v nekaterih kliničnih, celičnih in imunoloških parametrih med skupinama bolnikov, ki na zdravljenje z biološkimi zdravili odgovorijo ("responderji") in tistimi, ki na to zdravljenje ne odgovorijo ("nonresponderji").

Metode: Med kliničnimi podatki bomo spremljali pljučno funkcijo, ACT (asthma control test), zmanjšanje odmerjanja sistemskega glukokortikoida. Pred in med zdravljenjem (najkasneje 4 mesece po začetku zdravljenja) bomo preverili stanje celic in nekatere imunološke parametre v induciranjem izmečku ter periferni krvi pri responderjih in nonresponderjih.

Pričakovani rezultati: Pričakujemo, da bodo nekateri celični in imunski parametri med skupinama različni in bodo kliniku v pomoč pri spremljanju odziva na zdravljenje ali dobili težo kot napovednik odziva na zdravljenje z mepolizumabom.

Opredelitev značaja naloge: Klinična naloga

17. Naslov teme: »Prehodnost perifernih arterij po skozikožnih revaskularizacijskih posegih ob antiagregacijskem ali antikoagulacijskem zdravljenju«

Mentor: prof. dr. Aleš Blinc, dr. med.

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).

18. Naslov teme: »Primerjava učinkov kontinuirane in intervalne telesne vadbe pri bolnikih po srčnem infarktu«

Mentor: izr. prof. dr. Borut Jug, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Aerobna-dinamična telesna vadba dokazano izboljša preživetje bolnikov s srčnim infarktom, najoptimalnejša vrsta vadbe pa ni dorečena. Novejše raziskave sicer nakazujejo, da intervalna vadba dolgoročno učinkoviteje izboljša telesno zmogljivost, hkrati pa se zaradi njene intenzivnosti pojavljajo pomisleki, da utegne sprožiti manj ugodne akutne odzive srčno-žilnega sistema.

Z raziskavo zato želimo primerjati akutni učinek kontinuirane in intervalne telesne vadbe na žilno funkcijo pri bolnikih po srčnem infarktu.

Metode: Bolnike po srčnem infarktu bomo zato randomizirali v skupino, ki bo približno eno uro vadila na sobnem kolesu s kontinuirano obremenitvijo (75 % VO₂max), ter skupino, ki bo približno eno uro vadila na sobnem kolesu intervalno (izmenični cikli 2-minuti pri 85% VO₂ max in 3 minute pri 65% VO₂ max). Natančno trajanje posamezne vadbe bomo opredelili tako, da bosta obe vrsti vadbe porabili isto količino energije.

Pred vadbo, takoj ob koncu vadbe ter eno uro po koncu vadbe bomo pri vseh bolnikih ultrazvočno ocenili od pretoka odvisno vazodilatacijo brahialne arterije ter s tem primerjali akutne spremembe endotelijske funkcije pri obeh vrstah telesne vadbe.

Opredelitev značaja naloge: klinična naloga

19. Naslov teme: »Korelacija oblike krivulje pretok/volumen s stopnjo emfizema na HRCT posnetkih pljuč«

Mentor: izr. prof. Matjaž Fležar dr. med.

Somentor: mag. Igor Požek dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Konkavna oblika krivulje pretok/volumen pri spirometriji opredeljuje obstruktivno motnjo ventilacije. Vendar je ta oblika lahko taka, da so zmanjšani pretoki, odvisni od napora oziroma taki, ki nastajajo v velikih dihalnih poteh (npr. PEF) skupaj z pretoki v ostalem delu izdihaja (npr. FEV1); lahko pa to ni povezano. Delovna hipoteza torej je, da spremenjena popustljivost pljučnega parenhima (v našem primeru emfizem pljuč) vpliva bolj na pretoke v delu izdihaja, ki ni odvisen od napora. V kolikor se izkaže, da je hipoteza pravilna, bo zdravnik pri prejemu izvida bolnika glede na obliko krivulje pretok/volumen že lahko sklepal na to, ali je poleg bolezni dihalne poti bolan tudi okolišnji pljučni parenhim ali ne.

Metode: Naloga je retrospektivna; študent bo potreboval analizirati cca. 100 HRCT posnetkov pljuč in obenem vrednotiti 100 krivulj pretok/volumen pri istih bolnikih.

Opredelitev značaja naloge: Klinično aplikativna, patofiziološka

20. Naslov teme: »Ocenjevanje funkcijske sposobnosti pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo«

Mentor: prof. dr. Pavel Poredoš, dr. med.

Organizacijska enota: Klinični oddelek za žilne bolezni, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodiščne raziskave: Ateroskleroza arterij spodnjih udov PAB je ena od najpogostejših pojavnih oblik ateroskleroze. Bolezen se kaže z različnimi simptomi, najpogosteje kot intermitentna klavdikacija; to je na napor (hojo) vezana ishemična bolečina v obremenjenih mišicah, ki mine v nekaj minutah, če bolnik obmiruje. Omejitve pri hoji pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnikov s periferno arterijsko boleznijo. Poleg tega pa naj bi bila funkcijska sposobnost teh bolnikov v celoti omejena in to ne le zaradi bolezenskih sprememb v perifernih arterijah temveč zaradi sistemskih učinkov bolezni.

Funkcijska zmogljivost je tesno povezana s kakovostjo življenja, zato jo je potrebno pri vsakem bolniku PAB natančno opredeliti. Ni pa povsem jasno s katerim testom se najbolj natančno količinsko opredeli funkcijsko sposobnost in kateri test telesne zmogljivosti najbolje pokaže na stopnjo prizadetosti perifernega arterijskega obtoka.

Namen raziskave: V naši raziskavi želimo ugotoviti kateri test telesne zmogljivosti najbolje kaže na stopnjo prizadetosti arterijskega obtoka spodnjih udov. Nadalje nameravamo ugotoviti ali je funkcijska sposobnost zmanjšana tudi pri bolnikih, ki imajo asimptomatsko obliko PAB, ter z testi telesne zmogljivosti oceniti uspešnost revaskularizacijskih posegov pri bolnikih s kroničnimi zaporami perifernih arterij.

Bolniki in metode dela: V raziskavo nameravamo vključiti tri skupine po 50 bolnikov s PAB:

- a. Bolniki z asimptomatsko PAB, ki imajo klinične zanke bolezni in zmanjšan gleženjski indeks.
- b. Bolniki s stabilno klavdikacijsko razdaljo (50 do 300 m)
- c. Bolniki, ki bodo imeli uspešno opravljeno perkutano revaskularizacijo perifernih arterij

Na začetku raziskave bodo vsi bolniki izpolnili vprašalnik o kakovosti življenja, nato bo opravljen temeljit klinični pregled, merjenje gleženjskih tlakov z dopplerjem in funkcijski testi: test hoje na tekočem traku, 6 minutni test hoje po hodniku in obremenitveno testiranje po Brusu. Pri bolnikih, ki bodo imeli revaskularizacijski poseg na perifernih arterijah, bodo meritve opravljene pred posegom in nato 4 do 6 tednov po posegu.

Pričakovani rezultati: Predvidevamo, da bodo rezultati naše raziskave odgovorili na vprašanje kateri test za preverjanje funkcijske zmogljivosti pri bolnikih s PAB je najbolj skladen z opisom bolnikovih težav (iz vprašalnika kakovosti) in najbolje opredeljuje uspešnost zdravljenja zapor perifernih arterij.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava

21. Naslov teme: »Velikost in delovanje ščitnice pri ženskah v reproduktivnem obdobju«

Mentor: izr. prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani in Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Za obdobje nosečnosti je zelo pomembna morebitna prisotnost bolezni ščitnice. Med njimi je najpomembnejši Hashimotov tiroiditis (HT), za katerega je značilna zvišana koncentracija protiteles proti ščitnični peroksidazi (antiTPO) in/ali proti tiroglobulinu (antiTg). Ultrazvočni vzorec pri bolnikih s HT je običajno hipohogen. Delovanje ščitnice je lahko dlje časa normalno, z leti pa se običajno pojavi premajhno delovanje ščitnice (hipotiroza). Pri nosečnicah s HT se lahko hipotiroza prvič pojavi prav med nosečnostjo, kar neugodno vpliva na potek nosečnosti in razvoj ploda. Z načrtovano raziskavo želimo opredeliti pogostnost HT pri ženskah v reproduktivnem obdobju in pri nosečnicah, saj je podatkov o tem v literaturi malo, poleg tega pa je pogostnost bolezni v različnih okoljih različna zaradi različne preskrbe z jodom.

Vsebinska raziskava: V raziskavo bomo povabili odrasle prostovoljke – ženske v reproduktivnem obdobju in nosečnice. V raziskavo ne bomo vključili žensk z znano boleznijo ščitnice. Iste nosečnice bomo predvidoma pregledali tudi nekaj mesecev po porodu. Z ultrazvočno preiskavo ščitnice bomo izmerili vse tri standardne premere obeh ščitničnih režnjev ter izračunali volumen žleze. Ocenili bomo tudi ehogenost žleze. Izmerili bomo serumsko koncentracijo tirotropina (TSH) ter koncentracijo protiteles antiTPO in antiTg.

Pomen za znanost: Pričakujemo, da bomo pri nenosečih ženskah v reproduktivnem obdobju ugotovili HT pogosteje kot pri primerljivo starih nosečnicah. Za nosečnost je namreč značilna imunska supresija, zaradi katere je lahko koncentracija protiteles lažno negativna. S ponovno meritvijo protiteles po porodu bomo predvidoma odkrili HT pri višjem deležu istih preiskovank kot med nosečnostjo. Podobnih raziskav v literaturi nismo zasledili, zato menimo, da bodo rezultati pomembno obogatili znanje o pojavnosti HT pri ženskah v reproduktivnem obdobju.

Opredelitev značaja naloge: klinična.

22. Naslov teme: »Praktična izvedba in izplen biokemičnega testiranja pri sorodnikih bolnikov s feokromocitomom ali paragangliomom«

Mentor: izr. prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Feokromocitomi in paragangliomi (PPGL) so redki nevroendokrini tumorji, ki sintetizirajo kateholamine. Povzročijo lahko hude, večinoma srčno-žilne zaplete ali celo smrt. Za dovolj zgodnjo diagnozo in ustrezno zdravljenje je ključno biokemično testiranje posameznikov z večjim tveganjem za PPGL. Ker je vsaj tretjina PPGL dednih, je zapovedano tudi biokemično testiranje vseh ožjih sorodnikov bolnikov s PPGL. Ni znano, kako dosledno je tovrstno presejanje v klinični praksi, niti kakšen je njegov izplen.

Namen raziskave: Z retrospektivno raziskavo želimo preveriti izvedbo biokemičnega testiranja pri ožjih sorodnikih naših bolnikov s PPGL v zadnjih petih letih, nato pa biokemično testiranje po potrebi ustrezno dopolniti, da bi odkrili nove bolnike s PPGL.

Delovna hipoteza: Predvidevamo, da biokemičnega testiranja ožjih sorodnikov naših bolnikov s PPGL ne izvajamo dovolj dosledno, čeprav lahko na ta način odkrijemo nove primere PPGL.

Metode: Pregledali bomo popise vseh bolnikov s PPGL, ki so se v letih 2014-2018 zdravili na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, UKC Ljubljana in preverili, če so bili njihovi ožji sorodniki že ustrezno testirani. Vse posameznike, ki biokemičnega testiranja še niso imeli, bomo povabili na določitev metanefrinov v plazmi in/ali v 24-urnem urinu. V primeru pozitivnih

izvidov, jih bomo napotili na ustrezno dodatno diagnostiko in zdravljenje po priporočilih za obravnavo PPGL

Zaključki: Izvedba in izplen biokemičnega testiranja pri ožjih sorodnikih bolnikov s PPGL.

Opredelitev značaja naloge: klinična.

23. Naslov teme: »Klinični in imunološki parametri bolnikov s težko alergijsko astmo pri opredeljevanju kliničnega odgovora na zdravljenje z anti- IgE omalizumabom«

Mentor: doc. dr. Renato Eržen, dr. med.

Somentor: doc. dr. Matija Rijavec, univ. dipl. mikrobiol.

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Pri težkih oblikah astma se odločamo o predpisu biološke terapije. Biološko zdravilo izbora za bolnike s težko obliko alergijske astme je anti IgE omalizumab.

Namen: Pričakujemo, da obstajajo razlike v nekaterih kliničnih, celičnih in imunoloških parametrih med skupinama bolnikov, ki na zdravljenje z biološkimi zdravili odgovorijo ("responderji") in tistimi, ki na to zdravljenje ne odgovorijo ("nonresponderji").

Metode: Med kliničnimi podatki bomo spremljali pljučno funkcijo, ACT (asthma control test), zmanjšanje odmerjanja sistemskega glukokortikoida in frekvence poslabšanj bolezni. Pred in med zdravljenjem (najkasneje 4 mesece po začetku zdravljenja) bomo preverili stanje periferne eozinofilije in nekatere imunološke parametre v periferni krvi pri responderjih in nonresponderjih.

Pričakovani rezultati: Pričakujemo, da bodo nekateri celični in imunski parametri med skupinama različni in bodo kliniku v pomoč pri spremljanju odziva na zdravljenje ali dobili težo kot napovednik odziva na zdravljenje z omalizumabom.

Opredelitev značaja naloge: klinična.

24. Naslov teme: »Napovedna vrednost koncentracij vedolizumaba za uspeh zdravljenja pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo«

Mentor: prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

Somentor: asist. dr. David Drobne, dr. med.

Ustanova: UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo in UL Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Vedolizumab je humanizirano IgG₁ monoklonsko protitelo, ki ga uporabljamo za zdravljenje težkih oblik kronične vnetne črevesne bolezni. Zaradi dragega zdravila z odloženim učinkom obstaja velika klinična potreba po diagnostičnem testu, ki bi zgodaj po uvedbi vedolizumaba lahko identificiral bolnike, ki bodo imeli od zdravila korist. V pilotni raziskavi, ki je potekala na Gastroenterološki kliniki UKC v Ljubljani, smo zaključili, da bi tak test lahko bila koncentracija vedolizumaba 6. teden po uvedbi zdravila. V času izvajanja omenjene raziskave je bilo zdravilo refundirano zgolj za rezistentne bolnike na ostala biološka zdravila. Posledično teh rezultatov ne moramo prenesti na bolnike, ki predhodno še niso prejeli drugih bioloških zdravil (bionavnih bolniki). Za njih je bilo zdravilo vedolizumab v Sloveniji registrirano aprila 2018. Naš namen je, da ugotovimo ali je koncentracija vedolizumaba v 6. tednu primeren diagnostični test tudi za to skupino bolnikov.

Metode: Raziskava bo prospektivna, opazovalna. Vključili bomo 20 zaporednih bionavnih bolnikov, ki bodo začeli z zdravljenjem z vedolizumabom na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo v Ljubljani. Klinični uspeh terapije bomo ocenjevali v 6., 14. in 30. tednu zdravljenja klinično (PRO-2 vprašalnik) in endoskopsko v 30. tednu zdravljenja (SES-CD in endoskopski Mayo točkovnik). Koncentracijo vedolizumaba bomo določili iz seruma dobljenega v 6. tednu terapije z metodo ELISA. Koncentracije bomo analizirali z Mann-Whitney U testom ter ROC krivuljo.

Rezultati: Nadejamo se, da bomo določili optimalno koncentracijo vedolizumaba za napoved uspeha terapije z vedolizumabom pri bionaivnih bolnikih.

Zaključek: Pričakujemo, da bomo določili optimalno koncentracijo vedolizumaba za zdravljenje bionaivnih bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo, in da bo ta metoda postala del ustaljene klinične prakse.

Opredelitev značaja naloge: klinična naloga.

25. Naslov teme: »Mejna vrednost četrte komponente komplemента (C4) za namen detekcije bolnikov s hereditarnim angioedemom«

Mentor: prof. dr. Mitja Košnik, dr. med.

Somentor doc. dr. Matija Rijavec, univ. dipl. biol.

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča in namen: Bolnikom s kliničnim sumom na hereditarni angioedem kot začetni test izmerimo četrto komponento komplemента in če je ta normalna, končamo diagnostiko. V literaturi se pojavljajo podatki, da na tak način lahko zgrešimo 10-20% bolnikov. Zato bi v tej analizi še enkrat pregledali anamneze bolnikov s C4 v nizko normalnem območju in tistim s suspektno anamnezo nadaljevali z laboratorijsko diagnostiko z določitvijo koncentracije in funkcije C1 inhibitorja.

Ključno vprašanje raziskave je, ali je pri sumu na hereditarni angioedem potrebno spremeniti referenčne vrednosti testa.

Opredelitev značaja naloge: klinična.

25. Naslov teme: »Vloga in pomen z lipoproteini povezane fosfolipaze A2 (Lp-PLA2) in interleukina ST2 pri koronarni bolezni«

Mentor: izr. gašpirc

prof. dr. Zlatko Fras, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Z lipoproteini povezana fosfolipaza A2 (Lp-PLA2) je encim, ki ga izločajo vnetne celice v aterosklerotičnih lezah, neodvisen napovedni dejavnik za razvoj srčno-žilnih dogodkov in povezan z nestabilnostjo aterosklerotičnih leh. ST2 sodi v družino interleukinov-1, ki so po akutnem miokardnem infarktu (AMI) povišani več tednov in povezani s procesi remodeliranja, fibroze in vnetja miokarda.

Namen in cilji raziskave so zasledovanje povezav med različnimi oblikami koronarne bolezni in Lp-PLA2 oz. ST2. Z analizo vrednosti ob sprejemu in po 24 tednih zdravljenja po akutnem koronarnem dogodku (s kombinacijo acetilsalicilne kisline, zaviralcev ACE in statina) želimo proučiti povezave z delovanjem endotelija in togostjo arterijske stene, pa tudi smiselnost spremljanja Lp-PLA2 oz. ST2 pri določanju učinkovitosti zdravljenja in prognozi.

Metode: Gre za kohortno, prospektivno študijo, v kateri bomo obravnavali 4 skupine: v prvih dveh bolnike z akutnim koronarnim sindromom (STEMI/NSTEMI (n≈25) oz. nestabilno angino pektoris (NAP) (n≈25), v tretji s stabilno angino pektoris (n≈25), četrta pa bo kontrolna (odrasli, stari 20-65 let, z visokim srčno-žilnim tveganjem) (n≈25). Vsakemu preiskovancu bomo določili visoko občutljiv troponin, ST2 (z Abcam IL-1 R4 (ST2) Human ELISA), in Lp-PLA2 (i-PLAQ™ test), pred in po zdravljenju pa izvedli tudi ultrazvočno merjenje od endotelija odvisne vazodilatacije brahialne arterije in togosti arterijske žilne stene z merjenjem hitrosti pulznega vala.

Pomen za znanost: Vrednosti Lp-PLA2 in ST2 v krvi so pomemben pokazatelj stabilnosti aterosklerotičnih sprememb in prognostičen dejavnik pri koronarnih bolnikih, lahko pa tudi podlaga za prilagajanje zdravljenja in pozornejše spremljanje. Ker iPLAQ™ test v dosedanjih raziskavah še ni bil uporabljen za določanje Lp-PLA2 iz plazme, bo študija tudi prva, v kateri bomo primerjali serumske in plazemske koncentracije Lp-PLA2.

Opredelitev značaja naloge: Kohortna, prospektivna klinična epidemiološka raziskava

27. Naslov teme: »Vpliv genetske variabilnosti receptorja za vitamin D na delovanje presadka in tveganje za razvoj zapletov pri bolnikih po presaditvi ledvice« – ponovno razpisana tema

Mentor: doc. dr. Gregor Mlinšek

Somentor: prof. dr. Vita Dolžan

Organizacijska enota: mentor: Klinični oddelek za nefrologijo, UKC Ljubljana, somentor: Inštitut za biokemijo, UL MF.

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Vitamin D se v telesu presnovi v aktivno obliko 1,25OH D3 (kalcitriol). Biološki učinki kalcitriola se izrazijo po njegovi aktivaciji receptorja vitamina D (VDR). Gen za VDR je zelo polimorfen. Vloga polimorfizmov VDR je za transplantacijsko medicino zanimiva z več vidikov: (1) Nizka koncentracija vitamina D (25-OHD3) 3 mesece po presaditvi je neodvisen dejavnik tveganja za intersticijsko fibrozo presadka; povezana je tudi s slabšim delovanjem ledvice eno leto po presaditvi. (2) Polimorfizmi VDR so lahko povezani z razvojem protiteles proti presadku in zavrnitvenimi reakcijami. (3) Polimorfizem FokI povezujejo s povečanim tveganjem za razvoj citomegalovirusne bolezni pri prejemnikih presadka. (4) Polimorfizem VDR FokI bi lahko vplival na nastanek posttransplantacijske sladkorne bolezni. (5) Polimorfizem BsmI je v eni raziskavi pomembno vplival na kostno maso po presaditvi.

Namen in cilji raziskave: Kandidat bo v nalogi preveril hipotezo, da so polimorfizmi gena VDR povezani z delovanjem presajene ledvice, incidenco okužbe s CMV ali Polioma BKV, zavrnitveno reakcijo, moteno toleranco za glukozo in zmanjšanjem kostne gostote.

Metode: V raziskavo bodo vključeni bolniki iz slovenske nacionalne kohorte bolnikov z delujočo presajeno levico. Podatki o demografskih, kliničnih in laboratorijskih značilnosti bolnikov, imunosupresivnem zdravljenju, delovanju presadka in zapletih bodo dostopni iz zdravstvene dokumentacije. Kandidat bo za določanje polimorfizmov gena VDR (rs11568820 - Cdx2, rs4516035 - GATA, rs2228570 – FokI, rs1544410 – BsmI, rs731236 – TaqI in rs739837) uporabil metode, ki temeljijo na reakciji PCR v realnem času (KASPAR testi). S statistično analizo bo preveril vpliv analiziranih polimorfizmov na značilnosti bolnikov eno leto po presaditvi ledvice.

Zaključek: Farmakogenetski pristop bi lahko pomembno prispeval k boljšemu poznavanju vloge polimorfizmov VDR, s tem pa posredno tudi vloge vitamina D v transplantacijski medicini.

Opredelitev značaja naloge: retrospektivna klinična raziskava.

28. Naslov teme: »Kronični potek bolezni pri bolnicah, ki so utrpele venski tromboembolizem sprožen z uporabo oranih kontraceptivov ali z stanji s spremenjenim hormonskim stanjem«

Mentor: izr. prof. Matija Kozak

Organizacijska enota: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za žilne bolezni, Zaloška 7, Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Uporaba oralnih kontracepcijskih sredstev je znan dejavnik tveganja za nastanek venskih tromboembolizmov pri uporabnicah. Ni pa povsem jasno, kaj prisotnost takšne tromboze pomeni za nadaljnje tveganje za ponovitev dogodka. Tudi ni povsem jasno, kako vrednostiti ta dejavnik tveganja, če je prisoten več let. V primerjavi s krajšo uporabo.

Namen raziskave: pregledali bi dokumentacijo vseh bolnic, ki so v zadnjih letih utrpele venski tromboembolizem povezan z uporabo oralnih kontraceptivov ali drugih hormonskih preparatov ali podobnih stanj (nosečnost, izvajanje zunajtelesne oploditve) in nato raziskali v kolikšni meri je prišlo do ponovitev dogodkov in kako je potekalo zdravljenje.

Preiskovanke in metode: V raziskavo bi vključili vse ženske, ki so se zdravile in se še zdravijo v ambulantni za vodenje zdravljenja venskih tromboembolizmov (Klinični oddelek za žilne bolezni UKC Ljubljana).

Ocenjevali bi uporabo kontracepcijskih sredstev pred nastopom venskih tromboembolizmov, potek zdravljenja in dolgoročne rezultate zdravljenja – pojav ponovnega dogodka.

Ocenili bi tudi učinkovitost preprečevalnega zdravljenja venskih tromboembolizmov pri teh osebah v nosečnosti.

Predvideni zaključki: Predvidevamo, da se bo pokazalo, da so ponovni dogodki redki in da s primernim načrtovanjem zdravljenja do njih ne prihaja.

Raziskava je klinična. S pomočjo te raziskave bomo ocenili tveganje za nastanek venskih tromboembolizmov pri tej skupini mladih žensk in učinkovitost preprečevalnega zdravljenja..

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava.

29. Naslov teme: »Kohortna analiza preživetja cementnih kolčnih endoprotez Link Lubinus SP II s spremljanjem do 33 let«

Mentor: izr. prof. dr. Blaž Mavčič

Organizacijska enota: Katedra za ortopedijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: cementna endoproteza Link Lubinus SP II se uporablja od 1982 z odličnimi rezultati v evropskih registrih endoprotetike. Večina dosedanjih objavljenih analiz v literaturi je zajela klinično spremljanje v obdobju prvih 15 let na serijah do 400 vključenih pacientov, ni pa še bilo objavljenih podatkov o 30-letnem dolgoročnem spremljanju tega tipa endoproteze.

Namen in cilji raziskave: v okviru predlagane raziskave bomo analizirali preživetje kohorte vgrajenih cementnih kolčnih endoprotez tipa Link Lubinus SP II na Ortopedski kliniki v obdobju 1985-2018 s kliničnim spremljanjem kohorte 3000 pacientov do 33 let.

Metode: retrospektivna opazovalna kohortna raziskava bo zajela vse paciente s tem vstavljenim tipom kolčne endoproteze v letih 1985-2018. Opredelili bomo pogostnost in vrste zapletov, zaradi katerih je potrebna revizijska operacija po artroplastiki z vsadkom Link Lubinus SP II, ter rezultate primerjali s podatki iz literature in tujih registrov endoprotetike. Preživetje kolčnega vsadka bomo ocenili s statistično metodo po Kaplan-Meierju, s Coxovim regresijskim modelom pa opredelili vpliv pridruženih spremenljivk (starost, spol, stran operacije, letni čas operacije, operater, operativni pristop) na omajanje endoproteze.

Pričakovani rezultati in zaključki: pričakujemo, da bo preživetje kolčne cementne endoproteze tipa Link Lubinus SP II primerljivo tujim registrom endoprotetike z manjšo pojavnostjo periprotetičnih zlomov in okužb v primerjavi z brezementnimi vsadki, po 20-30 letih kliničnega spremljanja pa bomo verjetno opazili povečanje deleža revizijskih operacij.

Opredelitev značaja naloge: Klinična raziskava.

30. Naslov teme: »Študij modifikacije površine femoralnega stebra Ti-brezementnih kolčnih endoprotez«

Mentor: izr. prof. dr. Drago Dolinar

Somentor: izr. prof. dr. Monika Jenko

Organizacijska enota: Ortopedska klinika UKC LJ in Katedra za ortopedijo, UL-MF MD-RI Inštitut za raziskavo materialov v medicini, IMT Ljubljana.

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: titanove kolčne endoproteze za brezementno implantacijo po podatkih iz literature omogoča boljšo osteointegracijo ali vraščanje v kost. Razširjen postopek modifikacije površine je peskanje z različnimi abrazivnimi sredstvi, najpogosteje s korundom (Al₂O₃). Ostanki abrazivnih

korundnih delcev (Al_2O_3) na peskani površini predstavljajo kontaminacijo in potencialne obrabne delce, ki naj bi povzročili prezgodnjo odpoved vsadkov vsled aseptičnega, mehaničnega omajanja.

Namen in cilji raziskave: je študij površinskih lastnosti (hrapavost in kot omočenja) in površinske mikrostrukture odstranjenih in novih nanostrukturiranih Ti6Al7Nb stegneničnih komponent brez cementnih kolčnih endoprotez. Raziskali bomo vpliv modifikacije površine s postopki hrapavenja na odstranjenih in novih stegneničnih komponentah na njihovo površinsko mikrostrukturo z različnimi postopki hrapavenja in različnimi abrazivnimi sredstvi. Določili bomo razlike v površinski mikrostrukturi stegneničnih komponent med različnimi postopki hrapavenja.

Metode: Pridobitev tehničnih lastnosti vseh predvidenih abrazivov kot so korund, keramični abraziv in titanove kroglice, določitev parametrov peskanja za posamezne vzorce. Različne postopke nanostrukturiranja površine, hrapavenja bodo izdelali v podjetju FerroČrtalič skupaj z MD-RI IMT in Ortopedsko kliniko UKC Ljubljana. Določili bomo hrapavosti Rz oziroma Ra, kot omočenja, vključke na peskani površini, ter površinsko mikrostrukturo.

Pričakovani rezultati: pričakujemo, optimalno nanostrukturirano površino, hrapavost TiAlNb vsadkov, pričakujemo, optimalen postopek modifikiranja površine- hrapavenja in abrazivnih sredstev TiAlNb vsadkov, rezultate raziskav bomo objavili v znanstvenih revijah z IF > 1.

Zaključek: raziskovalna naloga ima zelo pomembno klinično uporabnost, saj predvidevamo, da obrabni korundi delci pomembno vplivajo na prezgodnje aseptično omajanje kolčnih endoprotez.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava.

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

Mentor: doc. dr. Nika Kojc

Organizacijska enota: Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

Kratko obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: 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 cisplatinskim modelom kronične ledvične odpovedi.

Namen in cilji raziskave: do nedavnega so bile vse študije usmerjene na cisplatinski 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.

so zasledovanje povezav med različnimi oblikami koronarne bolezni in Lp-PLA2 oz. ST2. Z analizo vrednosti ob sprejemu in po 24 tednih zdravljenja po akutnem koronarnem dogodku (s kombinacijo acetilsalicilne kisline, zaviralcev ACE in statina) želimo proučiti povezave z delovanjem endotelija in togostjo arterijske stene, pa tudi smiselnost spremljanja Lp-PLA2 oz. ST2 pri določanju učinkovitosti zdravljenja in prognozi.

Metode: gre za kohortno, prospektivno študijo, v kateri bomo obravnavali 4 skupine: v prvih dveh bolnike z akutnim koronarnim sindromom (STEMI/NSTEMI ($n \approx 25$) oz. nestabilno angino pectoris (NAP) ($n \approx 25$), v tretji s stabilno angino pectoris ($n \approx 25$), četrta pa bo kontrolna (odrasli, stari 20-65 let, z visokim srčno-žilnim tveganjem) ($n \approx 25$). Vsakemu preiskovancu bomo določili visoko občutljiv troponin, ST2 (z Abcam IL-1 R4 (ST2) Human ELISA), in Lp-PLA2 (i-PLAQTM test), pred in po zdravljenju pa izvedli tudi ultrazvočno merjenje od endotelija odvisne vazodilatacije brahialne arterije in togosti arterijske žilne stene z merjenjem hitrosti pulznega vala.

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.

32. Naslov teme: »Tridimenzionalno in histološko ovrednotenje povečanja dlesni pri pacientih med čeljustno-ortopedsko obravnavo« - 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.

33. Naslov teme: »Prospektivna analiza uporabnosti rutinskih krvnih preiskav s pomočjo algoritma strojnega učenja v diagnostiki akutnih nevroloških sindromov«

Mentor: prof. dr. Simon Podnar

Organizacijska enota: Nevrološka klinika UKCL

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: V medicini postavljamo diagnoze na osnovi anamneze, kliničnega pregleda in usmerjenih preiskav. Med preiskavami so diagnostično pomembne tudi laboratorijske preiskave krvi. Pri pregledu rezultatov laboratorijskih preiskav krvi pa se zdravniki osredotočamo predvsem na vrednosti zunaj referenčnega območja, Na ta način praviloma spregledamo za posamezne bolezni značilne vzorce laboratorijskih rezultatov. Za prepoznavanje tovrstnih vzorcev pa so zelo uporabni računalniški algoritmi. V zadnjem desetletju se je močno razvilo strojno učenje oziroma uporaba umetne inteligence v medicini.

Namen in cilji raziskave: Algoritem »Smart Blood Analytics« (SBA) smo na Nevrološki kliniki že preizkusili. Z retrospektivno analizo krvne slike smo dokazali visoko natančnost metode pri diagnozi pacientov z možganskimi tumorji. S predlagano prospektivno raziskavo želimo ugotoviti kako učinkovit je algoritem SBA pri ločevanju med različnimi boleznimi, ki se pri pacientih kažejo s podobnimi kliničnimi slikami, npr.:

- nenadna izguba zavesti,
- nenaden hud glavobol,
- akutna vrtoglavica,
- akuten ali subakuten razvoj nevrološke simptomatike.

Pomen za znanost: Raziskava je pomembna za razvoj vloge umetne inteligence v klinični medicini. Najdeni vzorci, na osnovi katerih algoritem loči posamezne entitete med seboj, pa bi lahko služili tudi pri izboljšanju interpretacije krvnih preiskav zdravnikov.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava.

34. Naslov teme: »Identifikacija specifičnih presnovnih vzorcev neurodegenerativnih demenc z mrežno analizo 18F-FDG-PET slik možganov«

Mentor: izr. prof. dr. Maja Trošt

Somentor: doc. dr. Urban Simončič

Organizacijska enota: mentor: Katedra za nevrologijo UL MF, somentor: Fakulteta za matematiko in fiziko UL.

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: neurodegenerativne demence (demence zaradi Alzheimerjeve bolezni, demence z Lewyjevim telesci, frontotemporalna demenca idr.) predstavljajo velik problem za družbo, prekrivajoča klinična slika različnih demenc pa tudi precejšen kliničen diagnostični izziv. Razvoj novih bioloških označevalcev je nujno potreben za boljše razumevanje patofiziologije njihovega nastanka ter večjo diagnostično natančnost. Slikanje z [18F]fluorodeoksiglukoza in pozitronsko izsevno tomografijo (FDG-PET) nam omogoča vpogled v presnovne spremembe možganov, ki nastopijo še pred strukturno atrofijo. Z uporabo naprednih mrežnih analiz lahko iz slik bolnikov določimo specifične presnovne vzorce, značilne za posamezne demence, kvantifikacija izraženosti vzorca pa nam ponuja bolj natančno diagnozo že v zgodnji fazi bolezni, ko klinična slika še ni popolnoma izražena.

Metode in zaključki: retrospektivno analizo bomo vključili bolnike s kognitivnim upadom neurodegenerativne etiologije, ki so bili slikani s FDG-PET med januarjem 2010 in marcem 2019 ter skupino zdravih kontrol in z uporabo mrežne analize, ki temelji na skaliranem subprofilnem modelu, osnovanem na analizi glavnih komponent (angl. Scaled subprofile model/Principle component analysis), identificirali značilne presnovne vzorce različnih tipov neurodegenerativnih demenc.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava.

35. Naslov teme: »Semikvantitativna ocena radioloških parametrov in njihov vpliv na klinični izid trombektomije pri akutni ishemični možganski kapi v klinični praksi«

Mentor: izr. prof. dr. Janja Pretnar Oblak, dr. med.

Somentor: dr. Igor Rigler, dr. med.

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

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: mehanska trombektomija se je v zadnjih letih izkazala kot učinkovita terapija akutne ishemične možganske kapi (aIMK). Še vedno pa so mnenja glede izbire pacientov, ki so primerni za ta poseg, precej deljena. Opredeljujemo se glede na pričakovan klinični izid, na katerega pa vpliva več dejavnikov. Sprva je veljalo, da od začetka simptomov do posega ne sme miniti več kot 6 ur, kasnejši rezultati pa kažejo, da lahko tudi posegi, opravljeni do 24 ur po nastopu aIMK, še pripomorejo k izboljšanju stanja. Poleg časovnega okvirja obstajajo torej še drugi dejavniki, ki vplivajo na obseg poškodbe možganskega tkiva, ki pa jih moramo opredeliti in ovrednotiti. Napredne nevroradiološke tehnike omogočajo, da pri obravnavi pacienta ocenimo velikost potencialne kapi oziroma penumbre oz. tkiva, ki ga je s pravočasnim posegom še mogoče rešiti kot tudi prisotnost kolateralnega obtoka. Sprva so bile te tehnike (ocenjevanje velikosti umbre/penumbre s CT perfuzijo in ocenjevanje kolateral s CT

angiografijo) uporabljane le v okviru študij, z napredkom tehnik pa jih izvajamo vse hitreje in jih zato lahko uporabljamo tudi v klinični praksi. Pri rutinski uporabi nas omejuje zahtevna interpretacija rezultatov, ki je bila uporabljana v študijah. V okviru naloge bomo uvedli preproste semikvantitativne kriterije za ocenjevanje penumbre z opredelitvijo stopnje perfuzije in oceno kolateral ter preverili, ali je s hitro in enostavnejšo oceno le-teh možno napovedati pričakovan izhod po posegu.

Metode: raziskava zajema pregled radiološke in klinične dokumentacije pacientov, zbiranje podatkov, pregled literature o obstoječih smernicah, določitev načina ocenjevanja radioloških parametrov in statistično obdelavo zbranih podatkov.

Predvideni rezultati: pričakujemo, da bo naš način ocenjevanja penumbre in kolateral dovolj zanesljiv in uporaben, da bomo z njim lahko dokazali povezavo med stopnjo prizadetosti tkiva in kliničnim izhodom pacientov.

Zaključek: če se izkaže, da semikvantitativno ocenjevanje penumbre daje dobre rezultate, bi s tem načinom v praksi olajšali odločitev za trombektomijo. Izoblikovanje bolj enotnega protokola odločanja bi bilo koristno predvsem pri pacientih z aIMK, ki so prišli izven standardnega časovnega okna za poseg, ali je vprašljiva smiselnost transporta v terciarno ustanovo zaradi dodatne zakasnitve posega.

Opredelitev značaja naloge: retrospektivna klinična raziskava.

36. Naslov teme: »Vpliv lokalne vibracije dominantne roke na nekatere lokalne (laser-dopplerski pretok krvi, čezkožni parcialni tlak kisika, kožna temperatura, hitrost prevanja po motoričnem živcu) in sistemske fiziološke dejavnike pri delu z računalniško miško«

Mentor: doc. dr. Nejka Potočnik

Organizacijska enota: Inštitut za fiziologijo, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Namen raziskave je ugotoviti, ali lokalne vibracije delovne roke spremenijo vrednost nekaterih lokalnih ali sistemskih patofizioloških dejavnikov, ki lahko povzročajo nelagodni občutek ali bolečino v zapestju pri ljudeh, ki pri svojem vsakdanjem delu veliko uporabljajo računalniško miško.

Redke dosedanje raziskave so potrdile ugodne učinke lokalnih vibracij na pretok krvi v okolišnjem tkivu pri ljudeh. Pri poskusnih živalih je bila dokazana povečana angiogeneza zaradi vpliva lokalnih vibracij ter hitrejša popoškodovana regeneracija živčnih končičev. Ker omenjene patofiziološke spremembe v roki, ki je obremenjena s stalno ergonomsko prisilno držo zaradi dela z računalniško miško (zmanjšana prekrvljenost roke, poškodba živčnih vlaken v zapestju) vodijo v nastanek nelagodnega občutka, bolečin in končno sindroma karpalnega kanala, vodilne patologije pri pisarniških uslužbencih v zadnjih letih, se iščejo strategije, ki bi izboljšale ergonomijo omenjenega prisiljenega položaja. Lokalne vibracije se glede na zgornje utemeljitve zdijo primerna strategija.

Metode: V raziskavi nameravamo uporabiti vibracije podlakti delovne roke majhnih amplitud s frekvenco okoli 60Hz in je primeren, da se nanj nasloni podlakt delovne roke, ki drži računalniško miško. V prvi fazi raziskave bomo ugotavljali takojšnje učinke lokalne vibracije podlakti na prekrvljenost, oksigenacijo in kožno temperaturo, hitrost prevajanja impulza po motorični veji nervus medianusa ter spremljali morebitne spremembe sistemskih fizioloških dejavnikov pri zdravih preiskovancih in pri tistih, ki pri delu z računalniško miško že občutijo nelagodje in občasne bolečine v zapestju. V drugi fazi raziskave bodo preiskovanci, ki že občutijo težave, redno 1 mesec uporabljali vibracije pri delu z računalniško miško.

Rezultati: Ugotavljali bomo, ali je vrednost zgoraj omenjenih patofizioloških dejavnikov zaradi redne uporabe lokalnih vibracij spremenjena v smeri manjše verjetnosti za nastanek težav v zapestju zaradi uporabe računalniške miške.

Opredelitev značaja naloge: Klinična raziskava.

37. Naslov teme: »Vpliv fotobiomodulacije žlez slinavk na dejavnike tveganja za karies pri pacientih s kronično boleznijo reakcije presadka proti gostitelju (GVHD)«

Mentor: izr. prof. dr. Ksenija Cankar, dr. dent. med.

Somentor: asist. dr. Lidija Nemeth, dr. dent. med.

Organizacijska enota: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za fiziologijo, Katedra za zobne bolezni in normalno morfolologijo zobnega organa

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Pacienti s kronično boleznijo presadka proti gostitelju imajo zaradi prizadetosti žlez slinavk večje tveganje za razvoj zapletov povezanih s pomanjkanjem sline. Oralna GVHD povzroča tudi občutljivost ustne sluznice, bolečine ter večjo dovzetnost za okužbe. Taki pacienti imajo slabšo kvaliteto življenja.

Metode: Z raziskavo želimo ugotoviti, ali obsevanje žlez slinavk in ustne votline s terapevtsko lučjo vpliva na količino in kvaliteto sline tako, da se upočasnijo kariozni proces, zmanjša tveganje za karies, izboljša stanje obzobnih tkiv in ustne sluznice in s tem izboljša kvaliteta življenja pacientov s kronično boleznijo reakcije presadka proti gostitelju. Pri tem bomo paciente randomizirano razdelili v štiri skupine. Pacienti treh skupin bodo obsevani s terapevtskimi lučmi. Prvi s polarizirano večbarvno svetlobo, drugi z rdečo in infrardečo svetlobo brez utripanja in tretji z rdečo in infrardečo svetlobo z vzorcem utripanja. Pacienti v četrti skupini bodo obsevani z navadno placebo lučjo, ki se navidez ne bo razlikovala od drugih luči. Paciente bomo obsevali trikrat tedensko štiri tedne zapored. Učinke terapije bomo vrednotili po polovici obsevanj s slinskim testom ter štiri tedne po zaključku terapije s slinskim testom in pregledom ustne votline. Izračune tveganja za karies bomo naredili pred začetkom obsevanj, ob koncu obsevalne terapije in pesec dni za tem. Paciente bomo povprašali o splošnem in zobnem zdravstvenem stanju, prehrani ter vplivu oralnega zdravja na njihovo kvaliteto življenja. S slinskimi testi bomo ugotavljali količino, pH vrednost, pufersko kapaciteto ter količino bakterij v stimulirani in nestimulirani slini pacientov.

Rezultati: Dobljene podatke bomo nato statistično analizirali.

Zaključek: V raziskavi pričakujemo, da bomo potrdili našo delovno hipotezo, da se po obsevanju s terapevtsko lučjo: dejavniki tveganja za karies zmanjšajo, aktivnost karioznega procesa upočasnijo in kvaliteta življenja pacientov z GVHD izboljša.

Opredelitev značaja naloge: Klinična raziskava.

38. Naslov teme: »Uporaba prehranskih dopolnil in prepovedanih snovi med študenti: 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:

Izhodišča: V zadnjem času je močno v porastu uporaba prehranskih dopolnil kot tudi prepovedanih snovi, ki jih pogosto označujemo s terminom doping. Zakonodajno na tem področju urejata 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 vplivi na vzdržljivost precej nasprotujoči. Sistematično zbranih podatkov, v koliki meri po omenjenih snoveh posegajo mladi, v slovenskem prostoru ni zaslediti.

Namen in cilji raziskave: Namen naloge je s pomočjo anonimnih vprašalnikov (nekaterih standardnih in prirejenih) pridobiti podatke o uporabi omenjenih snovi med študenti Ljubljanske univerze ter napraviti tudi morebitne korelacije med uporabo teh snovi in telesno zmogljivostjo.

Metode: V raziskavo bomo vključili dve skupini zdravih mladih prostovoljcev: študente (Medicinske fakultete in Fakultete za šport), ki se redno ne ukvarjajo s športom ter študente, ki redno trenirajo šport (nabor bo potekal v atletskem klubu). Zbrali bomo njihove antropometrične podatke, ocenili BMI ter maksimalno aerobno zmogljivost (VO₂max), ter prehranjevalne navade in količino telesne aktivnosti, ki jo tedensko izvajajo.

V vpreašalniku bomo najpogosteje uporabljene prepovedane snovi razvrstili v standardne kategorije ter kvantificirali posamezne snove po pogostosti uporabe. Pričakujemo, da bo več zlorabe med vrhunskimi športniki; medtem ko ne pričakujemo korelacije med uporabo snovi in aerobno zmogljivostjo v nobeni od skupin (tako skupini športnikov kot nešportnikov).

Pričakovani rezultati in zaključki: Obetamo si, da bomo z raziskavo dobili boljši vpogled v stanje zlorabe prepovedanih (in dovoljenih) snovi v slovenskem prostoru med mladimi.

Opredelitev značaja naloge: epidemiološka.

39. Naslov teme: »Odsotnost nigrosoma-1 kot zanesljiv magnetnoresonačni marker pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo«

Mentor: prof. dr. Dušan Šuput, dr. med.

Somentor: asist. Gašper Zupan, dr. med.

Organizacijska enota: Center za klinično fiziologijo, UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Propad dopaminergičnih nevronov v substanci nigri (SN) je patognomonična histopatološka značilnost Parkinsonove bolezni (PB). PB je v večini primerov diagnosticirana na podlagi anamneze in kliničnih znakov, pri nejasnih primerih pa je potrebno slikanje z eno-fotonsko računalniško tomografijo z označevalcem dopaminskih transporterjev (»DaTscan«). Slednja metoda je slabše dostopna, proizvaja radioaktivno sevanje in je relativno draga. V primerjavi z »DaTscan« je magnetna resonanca (MR) relativno dostopna in cenejša ter ne proizvaja radioaktivnega sevanja. S posebnimi protokoli MR lahko uspešno prikažemo SN. Slednjo lahko na podlagi imunohistokemične metode z calbidiinom D28K in tirozinske hidrosilaze razdelimo na pet nigrosomov – omejenih področji, ki so bogata z dopaminergičnimi nevroni. Poleg zmanjšanja volumna, površine in signala SN pri bolnikih s PB, so nekatere raziskave na bolnikih s PB so pokazale izginotje nigrosoma-1, kar na MR slikah mezencefalona zaznamo kot znak »swallow tail«.

Namen raziskave in metode: Ugotoviti prisotnost znaka »swallow tail« in primerjava občutljivosti posameznega protokola. Primerjali bomo standarden T1-obtežen (0,7x0,7x0,7 mm), T1-SPIR (0,7x0,7x0,7 mm) in T1-SPIR (1x1x1 mm) MR protokole in določiti senzitivnost ter specifičnost pri bolnikih s PB. Izvedli bomo korelacijo s kliničnimi podatki o stopnji prizadetosti bolnikov s PB ter trajanjem bolezni. S segmentacijskimi metodami bomo primerjali volumne mezencefalona med bolniki s PB in zdravimi preiskovanci. Študent/ka bo aktivno sodeloval/a pri izvajanju MR preiskav in analizi.

Pričakovani rezultati in zaključek: Pričakujemo, da bo področje nigrosom-1 pri večini bolnikov s PB v primerjavi z zdravimi preiskovanci odsoten. Bolj zanesljivo bomo to prikazali na sekvencah, kjer je bo velikost voksla manjša. S tem bomo potrdili, da je predlagan protokol zanesljiv pri ločevanju med bolniki s PB in zdravimi preiskovanci.

Opredelitev značaja naloge: bazična in klinična raziskava.

40. Naslov teme: »Vpliv pogostnosti začetne faze parodontalnega zdravljenja na vrednosti kliničnih parodontalnih parametrov in urejenost glikemije pri osebah s sladkorno boleznijo«

Mentor: doc. dr. Rok Schara, dr. dent. med.

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

Somentor: asist. dr. Aleš Skvarča, dr. med.

Organizacijska enota: Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Sladkorna bolezen in parodontalna bolezen sta vzajemno povezani. Mnoge študije potrjujejo poslabšanje urejenosti sladkorne bolezni ob napredovanju parodontalne bolezni, neurejena glikemija pa vodi v slabšanje parodontalne bolezni. Optimalni režim zdravljenja parodontalne bolezni

pri tej populaciji ni povsem dorečen. Z raziskavo želimo zato ugotoviti, če pogostnost začetne faze parodontalnega zdravljenja vpliva na stanje kliničnih parodontalnih parametrov in urejenost glikemije pri osebah s sladkorno boleznijo.

Preiskovanci in metode: V okviru ambulantne dejavnosti Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni bomo pri osebah s sladkorno boleznijo, ki bodo pisno privolili v sodelovanje, opravili osnovni pregled ustne votline in obzobnih tkiv. Tiste preiskovance, ki bodo ob pregledu kazali znake parodontalne bolezni, bomo randomizirali v tri skupine. Preiskovancem iz prve skupine bomo začetno fazo parodontalnega zdravljenja opravili ob prvem pregledu in po treh mesecih (0-3). Preiskovancem iz druge skupine pa bomo začetno fazo parodontalnega zdravljenja opravili ob prvem pregledu, po dveh in po štirih mesecih (0-2-4). V kontrolni skupini začetne faze parodontalnega zdravljenja ne bomo opravili. Primerjali bomo klinične parodontalne parametre, ki jih bomo pridobili na pregledih preiskovancev ob začetku in po 6 mesecih. Obenem bomo vsem preiskovancem ob vključitvi in po 6 mesecih določili delež HbA1c.

Rezultati in klinična uporabnost: Pričakujemo, da bo stanje parodontalne bolezni pri drugi skupini (0-2-4) manj napredovalo kot pri prvi in kontrolni skupini.

Opredelitev značaja naloge: randomizirana klinična študija

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

Mentor: doc. dr. Boris Gašpirc, dr. dent. med.

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.

42. Naslov teme: »Neinvazivno zgodnje razpoznavanje potencialno malignih lezij v ustni votlini s toluidinskim in bengalskim rožnatim barvilom«

Mentor: doc. dr. Boris Gašpirc, dr. dent. med.

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.

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

Mentor: izr. prof. dr. Jure Derganc, univ. dipl. fiz.

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.

44. Naslov teme: »Pokci celičnih membran v hipotonični raztopini«

Mentor: doc. dr. Bojan Božič, univ. dipl. fiz.

Somentor: doc. dr. Gregor Gomišček, univ. dipl. fiz.

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. Potem pa, v odvisnosti od sestave hipotonične raztopine, lahko nastopi faza reguliranega zmanjševanja volumna.

Namen in metode: S pomočjo fluorescenčne mikroskopije bomo opazovali spreminjanje intenzitete fluorescence v celicah po izpostavitvi hipotoničnemu okolju. Celično notranjost bomo v ta namen označili s fluorescentnim označevalcem. Preučevali bomo vpliv sestave in koncentracije zunanje raztopine na učinkovitost reguliranega zmanjševanja celičnega volumna, predvsem pa se bomo

osredotočili na pojav reverzibilnih pokcev in daljših nereverzibilnih pokov celične membrane, ki nastopijo ob večjih koncentracijskih razlikah med notranjostjo in zunanostjo celice. Prav tako bomo s pomočjo optične faznokontrastne in konfokalne mikroskopije opazovali tudi pritrjenost celic na podlogo in spreminjanje njihovega volumna.

Opredelitev značaja naloge: bazična raziskava.

45. Naslov teme: »Odziv lipidnih membran na tripanocidne substance«

Mentor: doc. dr. Gregor Gomišček, univ. dipl. fiz.

Somentor: doc. dr. Bojan Božič, univ. dipl. fiz.

Organizacijska enota: Inštitut za biofiziko UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Na Inštitutu za biofiziko v sodelovanju z Univerzo Sao Paolo, Brazilija preučujemo interakcijo substanc, ki so se v presejalnih testih izkazala kot potencialna zdravila proti Chagasovi bolezni z biološkimi membranami. Zaradi Chagasove bolezni letno umre več tisoč prebivalcev predvsem v Južni Ameriki, zaradi globalizacije pa so prizadeti tudi drugi konci sveta. Interakcijo teh substanc z biološkimi membranami preučujemo na modelnih membranah – fosfolipidnih mehurčkih z različnimi sestavami sterolov. Opazujemo različne oblike izrastkov, ki se razvijejo v zunanosti in notranosti mehurčkov po prenosu mehurčka v različne koncentracije teh substanc in tako sklepamo na prehodnost in vezavo teh substanc z zunanjim ali notranjim dvoslojem lipidne membrane..

Metode: Kot metodo za opazovanje uporabljamo optično faznokontrastno mikroskopijo, za prenos pa mikropipetiranje.

Opredelitev značaja naloge: bazična raziskava.

46. Naslov teme: »Uporaba globokega učenja s konvolucijskimi nevronskimi mrežami pri nuklearno-medicinski diagnostiki prekomerno delujočega tkiva občitnic«

Mentor: doc. dr. Luka Ležaić, dr. med.

Somentor: Jan Jamšek, dr. med.

Organizacijska enota: mentor: Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, somentor: Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Za minimalno invazivno kirurško zdravljenje prekomerno delujočega tkiva občitnic je potrebna natančna predoperativna lokalizacija. Najboljši rezultati so bili doseženi z uporabo PET/CT z 18F-FCH in SPECT/CT z 99mT-MIBI. Globoko učenje (angl. deep learning, DL) s konvolucijskimi nevronskimi mrežami (angl. convolutional neuronal networks, CNN) je vrsta strojnega učenja, ki se pri nuklearno-medicinskih (NM) preiskavah lahko uporabi za klasifikacijo, segmentacijo in detekcijo lezij ter identifikacijo slikovnih biomarkerjev. Uporabnost DL s CNN pri NM diagnostiki prekomerno delujočega tkiva občitnic do sedaj še ni bila preučevana.

Namen raziskave: Namen raziskave je ugotoviti diagnostično vrednost DL s CNN za detekcijo in klasifikacijo prekomerno delujočega tkiva občitnic na NM slikovnih preiskavah.

Metode: Retrospektivno bomo analizirali slike PET/CT z 18F-FCH in SPECT/CT z 99mT-MIBI, ki so bile opravljene pri odraslih preiskovancih z biokemično ugotovljenim hiperparatiroidizmom in imajo histopatološki izvid po operativnem zdravljenju. Za vsako slikovno modaliteto posebej bomo s pomočjo nadzorovanega DL s CNN razvili model nevronske mreže. Diagnostično natančnost, senzitivnost in specifičnost razvitega modela bomo primerjali z rezultati napisanih izvidov istih preiskav s pomočjo McNemarjevega testa (za statistično značilne bomo obravnavali rezultate s $p < 0,05$).

Predvideni rezultati in zaključek: Pričakujemo, da bo razviti model nevronske mreže imel primerljivo diagnostično učinkovitost kot izvidi specialistov nuklearne medicine pri analizi slik PET/CT z 18F-FCH in boljšo diagnostično učinkovitost pri analizi slik SPECT/CT z 99mT-MIBI.

Opredelevitev značaja naloge: klinična raziskava.

47. Naslov teme: »Pomen perfuzijske magnetnoresonančne preiskave za predoperativno opredelitev gliomov«

Mentor: izr. prof. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med.

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

Somentor: asist. Jernej Avsenik, 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: Gliomi so primarni možganski tumorji, ki so glede na razvrstitev Svetovne zdravstvene organizacije 2016 po stopnji malignosti glede na histopatološke in molekularne značilnosti razvrščeni v štiri razrede, od najmanj (I) do najbolj malignih (IV). Tovrstna razvrstitev je uporabna za izbiro optimalnega načina zdravljenja, npr. uvedbo kemoterapije in radioterapije po kirurški odstranitvi tumorja, in ima tudi prognostično vrednost. V predlagani študiji bi raziskali pomen običajne in perfuzijske magnetnoresonančne preiskave za predoperativno opredelitev tipov gliomov glede na najnovejšo razvrstitev.

Metode: V raziskavo bi vključili 50 bolnikov s primarnimi možganskimi tumorji, ki bodo imeli v sklopu rutinske radiološke obravnave opravljeno tudi perfuzijsko magnetnoresonančno slikanje in bodo imeli patohistološko in molekularno opredeljen tip glioma. Z ustrezno programsko opremo bomo izdelali parametrične perfuzijske mape in določili vrednost perfuzijskih kazalcev. Ujemanje morfoloških značilnosti in perfuzijskih kazalcev s patohistološko opredeljenim tipom tumorja bomo preverili z ustreznimi statističnimi testi.

Predvideni rezultati: Pričakujemo, da bomo pokazali dobro ujemanje morfoloških in perfuzijskih kazalcev s histološko opredeljenim tipom gliomov.

Zaključki: Predvideni rezultati bi potrdili vlogo perfuzijske magnetnoresonančne preiskave kot neinvazivne metode določanja tistih značilnosti tumorja, na katerih je osnovana najnovejša razvrstitev in na kateri temeljijo sodobni načini zdravljenja.

Opredelevitev značaja naloge: klinična študija.

48. Naslov teme: »Preživetje bolnikov z jetrnimi zasevki raka debelega črevesja in danke, zdravljenih s transarterijsko kemoembolizacijo» - ponovno razpisana tema

Mentor: doc. dr. Peter Popovič, dr. med.

Somentor: asist. Rok Dežman, dr. med.

Organizacijska enota: Inštitut za radiologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana, Katedra za Radiologijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Pri bolnikih z neresektabilnimi jetrnimi zasevki raka debelega črevesja in danke (angl. colorectal cancer, CRC), sistemska kemoterapija zaenkrat predstavlja zlati standard zdravljenja. Neresektabilne jetrne zasevke lahko zdravimo z intraarterijskimi metodami intervencijske onkologije (IO), kot sta transarterijska kemoembolizacija (angl. transarterial chemoembolization, TACE) in radioembolizacija (angl. selective intraarterial radioembolization, SIRT), ko so izčrpane vse ostale možnosti sistemskega in operativnega zdravljenja. Transarterijska kemoembolizacija je metoda, s katero lahko vnesemo citostatike, ki so vezani na drobne delce, v ožilje tumorja, in s tem zavremo rast tumorja ter podaljšamo preživetje bolnikov. Z dodatkom embolizacijskega sredstva lahko povečamo ishemični učinek kemoembolizacije in pospešimo nekrozo tumorja. V zadnjem času za kemoembolizacijo uporabljamo večinoma novo embolizacijsko sredstvo DEB (angl. drug eluting beads), ki nase zelo dobro veže citostatik irinotekan, v stiku z vodo in krvjo pa nato izrazito poveča volumen, zaradi česar je učinek občutno večji in nekroza tumorja obsežnejša. Poseg se imenuje DEBIRI (angl. drug eluting

beads irinotecan) TACE. ESMO smernice priporočajo TACE kot eno izmed možnosti pri bolnikih z jetrnimi zasevki, ko so izkoriščene vse ostale možnosti sistemskega in operativnega zdravljenja. Trenutno v svetu poteka več raziskav TACE DEBIRI bodisi v neoadjuvantnem zdravljenju pred potencialno kirurško resekcijo bodisi v prvi liniji in v nadaljnjih linijah zdravljenja v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo in tarčnimi zdravili. Podatki iz do sedaj znanih analiz podatkov kažejo na učinkovitost tovrstnega zdravljenja v smislu dolgoročnega odgovora na zdravljenje.

Namen: Ugotoviti pomen kliničnih in radioloških dejavnikov na preživetje bolnikov z jetrnimi zasevki raka debelega črevesja in danke, zdravljenih s transarterijsko kemoembolizacijo.

Hipoteza: S kliničnimi in radiološkimi dejavniki lahko napovemo preživetje bolnikov z jetrnimi zasevki raka debelega črevesja in danke zdravljenih s transarterijsko kemoembolizacijo.

Metode: 1. V raziskavo bo vključenih 30 bolnikov z jetrnim zasevki raka debelega črevesja in danke, ki so bili zdravljeni s transarterijsko kemoembolizacijo med oktobrom 2010 in decembrom 2018

2. Rezultati bodo statistično ovrednoteni z ustreznimi testi.

Predvideni rezultati: Pričakujemo, da lahko z izhodišnimi kliničnimi in radiološkimi dejavniki napovemo preživetje bolnikov zdravljenih s kemoembolizacijo. Dobljeni rezultati bi pomagali pri lažjem odločanju o najprimernejšem načinu zdravljenja.

Predvidevamo objavo izsledkov v domači in tuji recenzirani reviji.

Opredelevitev značaja naloge: klinična raziskava.

49. Naslov teme: »Potek in dolgoročni izid lymške borelioze«

Mentor: Doc. dr. Daša Stupica, dr. med.

Organizacijska enota: Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana in Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Lymška borelioza je na severni polobli najpogostejša bolezen, ki jo prenašajo klopi. V Sloveniji je endemična. Bolezen se običajno začne z značilno kožno spremembo, erythema migrans, vendar lahko, zlasti nezdravljena, prizadene tudi druge organske sisteme. Kadar prizadene živčevje, govorimo o lymški nevroboreliozi. Obravnava bolnikov z lymško boreliozo v Sloveniji ni enotna.

Namen: Namen raziskave je ugotoviti skladnost med kliničnimi diagnozami različnih oblik lymške borelioze in evropskimi definicijami zanje ter oceniti dolgoročni klinični in serološki izid različnih oblik lymške borelioze, predvsem oblik, ki zajemajo prizadetost živčevja (lymska nevroborelioza).

Metode: V raziskavo bomo vključili vzorec odraslih bolnikov, ki so bili zaradi lymške borelioze obravnavani na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja ali na Nevrološki kliniki UKC Ljubljana v obdobju od 01.01.2006 do 31.12.2018. Analizirali bomo njihove demografske, epidemiološke ter klinične podatke, ki jih bomo pridobili s pregledom medicinske dokumentacije. Za ugotavljanje dolgoročnega serološkega izida bomo bolnike povabili na kontrolni pregled in tistim, ki se bodo odzvali na vabilo, določili prisotnost borelijskih protiteles IgM in IgG v serumu.

Predvideni rezultati: Pričakujemo, da bo raziskava prispevala k razumevanju kliničnega poteka in izida lymške borelioze s poudarkom na lymški nevroboreliozi, omogočila presojo dosedanje klinične obravnave teh bolnikov ter odprla možnost za izboljšavo obravnave bolnikov s to boleznijo.

Opredelevitev značaja naloge: klinična raziskava.

50. Naslov teme: »Izkustveno zdravljenje okužb sečil v času spremenjenosti mikrobne občutljivosti povzročiteljev«

Mentor: prof. dr. Bojana Beović, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za infekcijske bolezni z epidemiologijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Okužbe sečil predstavljajo enega najpogostejših infekcijskih vzrokov za hospitalizacijo. V zadnjem času tudi v Sloveniji opažamo porast mikrobne odpornosti povzročiteljev proti trimetoprimu s

sulfametoksazolom in fluorokinoloni, zdravilom izbire za zdravljenje okužb sečil. Izbira zdravil je s tem postala ob pomanjkanju novih antibiotikov zelo omejena, priporočena zdravila pa potencialno manj učinkovita in bolj toksična od omenjeni. Smernice tako v sedanjem času priporočajo za okužbe zgornjih sečil izkustveno zdravljenje s cefalosporini druge ali tretje generacije ali aminoglikozidov, za katere so bakterije bolj občutljive. Po prejemu urinokulture je možna zamenjava s peroralnimi antibiotiki in v primeri aminoglikozidov manj toksičnimi antibiotiki, še so osamljene bakterije zanje občutljive. Na Infekcijski kliniki ta priporočila delno upoštevamo, raziskav, ki bi tak pristop, kot ga svetujejo smernice pa skoraj ni.

Metode: V retrospektivni raziskavi, v katero bi vključili približno 300 bolnikov, bi analizirali antibiotično zdravljenje bolnikov, ki so sprejeti zaradi okužb sečil. Ugotovili bi, kakšne antibiotike uporabljamo, kakšna je primerjalno njihova učinkovitost in varnost, kakšni so povzročitelji in njihova mikrobna občutljivost.

Predvideni rezultati: Rezultati raziskave so pomembni za načrtovanje pristopa k izkustvenemu antibiotičnemu zdravljenju okužb sečil na kliniki in s tem v drugih slovenskih bolnišnicah, kjer zdravijo okužbe sečil.

Opredelitev značaja naloge: retrospektivna klinična raziskava.

51. Naslov teme: »Spolno vedenje slovenskih srednješolcev, 2020«

Mentor: izr. prof. dr. Bojana Pinter, dr. med.

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 četrtino 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.

52. Naslov teme: »Uporaba električne impedančne spektroskopije (EIS) pri nosečnicah za prepoznavo preeklampsije«

Mentor: doc. dr. Miha Lučovnik, dr. med.

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

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Preeklampsija je hipertenzivna bolezen v nosečnosti, ki se kaže s povišanim krvnim tlakom ter proteinurijo in/ali okvaro različnih organskih sistemov.

V Sloveniji prizadene med 2-3% vseh nosečnic in ostaja eden glavnih vzrokov maternalne, fetalne in neonatalne umrljivosti in obolevnosti. Eden najpogostejših maternalnih zapletov pri preeklampsiji je pljučni edem, ki nastane zaradi okvare žilnega endotelija in diastolične disfunkcije. V enoti za intenzivno perinatalno medicino KO za perinatologijo Ginekološke klinike UKC Ljubljana zdravimo vsako leto približno 50 nosečnic z najtežjimi oblikami preeklampsije. Zdravljenje je predvsem simptomatsko, pri čemer je ključnega pomena ocena volumskega stanja preeklampsičnih bolnic in potrebe po dodatni hidraciji oz. diuretiki terapiji.

Metode: hidraciji oz. diuretični terapiji.

Električna impedančna spektroskopija (EIS) je metoda, ki se v raziskovalne in diagnostične namene v medicini uporablja že več kot 60 let. Prva tehnika uporabe EIS se je pojavila že pred letom 1940 kot impedančna kardiografija. Danes v vsakodnevni klinični praksi električno bioimpedanco uporabljamo posredno ali neposredno na različnih področjih.

Namen raziskave: Namen raziskave je ugotoviti, ali lahko z EIS prepoznamo spremembe v volumski razporeditvi telesnih tekočin pri bolnicah s preeklampsijo, vključno s hudo obliko bolezni.

Opredelitev značaja naloge: prospektivna observacijska raziskava.

53. Naslov teme: »Primerjava intravenske železove karboksimaltoze, intravenske železove izomaltoze in peroralnega železovega sulfata za zdravljenje poporodne anemije«

Mentor: doc. dr. Tanja Premru Sršen, dr. med.

Somentor: Marijana Vidmar Šimic, dr. med.

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

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Anemija prizadene med 20 in 50% žensk v obdobju po porodu. To je povezano z več škodljivimi zdravstvenimi posledicami, kot so motnje fizične delovne sposobnosti, pomanjkanje kognitivnih funkcij, depresivna razpoloženja, zmanjšana funkcija imunskega sistema in krajše trajanje dojenja. Pomanjkanje železa je glavni vzrok anemije po porodu. Standardno zdravljenje predstavlja peroralno nadomeščanje železa z železovim sulfatom. Učinkovitost peroralnega železa je omejena zaradi gastrointestinalnih stranskih učinkov, nerednega jemanja zdravila in podaljšanega časa. V zadnjih desetletjih so se sodobne formule intravenoznega železa izkazale kot varne in učinkovite alternative za zdravljenje pomanjkanja železa. V zadnjem desetletju so bile za klinično uporabo registrirane tri nove železove spojine: železova karboksimaltoza (Iroprem®), ferumoksitol (FeraHeme®) in železova izomaltoza (Monofer®). Te so primerne za aplikacijo velikih odmerkov železa s hitrim intravenskim injiciranjem. Večina randomiziranih raziskav o učinkovitosti različnih zdravil za nadomeščanje železa je osredotočenih izključno na hematološke kazalnike zdravstvenega stanja. Vendar pa pomanjkanje železa tudi brez anemije bistveno prispeva k utrujenosti pri ženskah v poporodnem obdobju, pri čemer tem ženskam lahko zadostno zdravljenje z železom zelo koristi. Podatki o počutju, o katerih bi poročali pacienti in so povezani z zdravljenji z različnimi železovimi preparati, so zato zelo potrebni. Poleg kazalcev počutja, v nobeni klinični študiji do sedaj še niso primerjali učinkovitosti železove karboksimaltoze v primerjavi z železovo izomaltozo.

Cilj: Cilj študije je primerjati učinkovitost intravenske železove karboksimaltoze z intravensko železovo izomaltozo in peroralnim železovim sulfatom za zdravljenje poporodne anemije ter primerjati njihov učinek na poporodno utrujenost in depresijo. Vsa tri zdravila, ki jih bomo v raziskavi uporabili, se že uporabljajo v klinični praksi. Z raziskavo želimo le ugotoviti, če oz. katero od teh je najbolj učinkovito.

Opredelitev značaja naloge: prospektivna randomizirana raziskava.

54. Naslov teme: »Analiza molekularnih, morfoloških in fizioloških vzrokov za prezgodnje razpoke plodovih ovojev«

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.

55. Naslov teme: »Vpliv črevesne endometrioze na zanositev in porod«

Mentor: prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med.

Somentor: Vesna Šalamun, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za ginekologijo in porodništvo MF UL, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika – KO za reprodukcijo.

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Čeprav velja endometrijoza za skrivnostno bolezen, je nekaj jasno: je pomembna povzročiteljica neplodnosti pri ženskah. Endometrijoza črevesja predstavlja podtip globoke medenične endometrijoze, ki neposredno ne povzroča neplodnosti, vendar s prisotnostjo dispareunije in soobstoječimi oblikami endometrijoze v obliki peritonealne endometrijoze ali endometriomov jajčnikov plodnost pomembno zmanjša. Ženske z endometrijozo imajo v povprečju manj otrok in imajo povečano tveganje za splave in ektopične nosečnosti. Specifičnih podatkov glede incidence neplodnosti pri črevesni endometrijozi ni.

Smernic, ki bi podajale natančno usmeritev zdravljenje endometrijoze črevesa s pridruženo neplodnostjo ni. V obstoječih smernicah ESHRE iz 2014 so podatki le za zdravljenje rektovaginalne endometrijoze z laparatomijo, ne pa tudi laparoskopsko. Zdravljenje rektovaginalne endometrijoze z laparatomijo ne predstavlja izboljšanja stopnje zanositve v primerjavi z ekspektativnim načinom. Prav tako naj laparoskopsko odstranjevanje vozličev endometrijoze ne bi izboljšalo rezultatov v postopkih OBMP. Do osnovnega problema pri zdravljenju neplodnih žensk, ki imajo črevesno endometrijozo, pride zato, imajo večinoma zraven neplodnosti še bolečine. Dokazano je, da laparoskopsko odstranjevanje vozličev endometrijoze pomembno zmanjša bolečine, vedno več pa je tudi podatkov o tem, da izboljšuje stopnjo spontanih zanositev (med 10-41%). Podatkov o nosečnosti in porodih po operaciji endometrijoze črevesa ni veliko zbranih. Prav tako ne obstaja nobenih smernic, kako naj bolnice po resekciji črevesa ali shavingu rojevajo.

Metode: V naši retrospektivni študiji bomo pogledali stopnjo nosečnosti pri neplodnih bolnicah z endometrijozo črevesa glede na tip zdravljenja (postopek OBMP, operacija, kombinacija obojega).

Sekundarno bomo formirali case- control skupino, ki se bo ujemala s študijsko skupino v starosti, načinu zanositve, pariteti, ITM in primerjali in potek nosečnosti in izid poroda med skupinama.

Opredelitev značaja naloge: Retrospektivna analiza stopnje zanositve glede na tip zdravljenja (OBMP/operacija/kombinacija) pri neplodnih bolnicah z endometriozo črevesa.

56. Naslov teme: »Klinični pomen histerosalpingosonografije pri obravnavi neplodnih bolnic«

Mentor: doc. dr. Sara Korošec, dr. med.

Organizacijska enota: KO za reprodukcijo, Ginekološka klinika Ljubljana, Katedra za ginekologijo in porodništvo.

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Histerosalpingografija je metoda, pri kateri s pomočjo kontrasta, uvedenega v maternično votlino, prikažemo notranjost maternične votline, jajcevodov in njegovo razlitje po mali medenici. Tako lahko ugotovljamo nepravilnosti v maternični votlini, potek in prehodnost jajcevodov ter morebitno prisotnost adneksalnih zarastlin. Histerosalpingografijo lahko opravimo s pomočjo rentgena ali ultrazvoka, ob tem naj bi bil ultrazvočni prikaz (histerosalpingosonografija) po poročilih študij manj zanesljiv, a tudi manj invaziven. Histerosalpingosonografijo uporabljamo pri neplodnih bolnicah, pri katerih se nismo odločili za diagnostično laparoskopijo. V primeru, da izvid preiskave ni normalen, je potrebna laparoskopija. Prav tako opravimo laparoskopijo, v kolikor pacientka ne zanosi v nekaj mesecih po preiskavi.

Namen: Namen retrospektivne kohortne naloge je ugotoviti, ali je histerosalpingosonografija dovolj natančna in občutljiva preiskava za obravnavo bolnic, ki so nanjo napotene. Opredeliti želimo tudi skupine bolnic, ki po tej preiskavi najpogosteje zanosi in tiste, ki od nje nimajo koristi.

Metode: V naši nalogi bomo retrogradno analizirali izvide histerosalpingosonografij pri bolnicah, ki so bile obravnavane zaradi neplodnosti na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike Ljubljana, in ugotavljali njihovo ujemanje z izvidi laparoskopij. Poleg tega bomo ugotavljali tudi deleže zanositev po pri bolnicah, ki so imele normalen izvid histerosalpingosonografije in jih primerjali z deleži zanositev pri bolnicah, ki so imele normalen izvid laparoskopije. Rezultate Kliničnega oddelka za reprodukcijo bomo pridobili iz delovnih protokolov na dnevnem hospitalu, pisnih izvidov preiskav in izvidov klinične poti operativne obravnave v bazi Hipokrat.

Tako bomo ovrednotili klinično uporabnost in zanesljivost preiskave v praksi ter presodili, ali je metoda primerna za vse bolnice, ki so bile na preiskavo napotene, ter ali obstajajo podskupine bolnic, za katere je ta preiskava v okviru uveljavljenih indikacij bolj ali manj primerna.

Zaključki: Z rezultati bomo tako lahko prispevali k kakovostnejši obravnavi neplodnih bolnic, z zmanjšanjem nepotrebnih preiskav in posegov ter hkrati s krajšanjem časa do zanositve.

Opredelitev značaja naloge: klinična naloga.

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

Mentor: doc. dr. Helena Ban Frangež, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za ginekologijo in porodništvo MF UL, Ginekološka klinika, KO za reprodukcijo, UKC Ljubljana.

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: 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: 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.

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

Opredelitev značaja naloge: klinična naloga.

58. Naslov teme: »Analiza uporabnosti genskega podpisa raka dojke v vsakodnevni klinični praksi«

Mentor: doc. dr. Erika Matos, dr. med.

Somentor: Tanja Ovčariček, dr. med.

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

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Rak dojke je najpogostejši rak pri ženskah v Sloveniji. Analize, tako mednarodne kot slovenske, kažejo da se je preživetje bolnic z rakom dojke v zadnjih dveh desetletjih izboljšalo, domnevno zaradi nižjega stadija bolezni ob ugotovitvi in boljšega sistemskega zdravljenja.

Za večino žensk, ki ob operaciji nima metastatsko prizadetih pazdušnih bezgavk, zadošča lokoregionalno zdravljenje, to je operacija z ali brez dodatnega lokoregionalnega obsevanja. V takšnem stadiju bolezen odkrijemo pri več kot 50% žensk. Dodatno še pri približno 25-30% bolnic z eno do tremi prizadetimi pazdušnimi bezgavkami pooperativno zdravljenje s kemoterapijo varno lahko opustimo. Vendar samo na podlagi poznavanja stadija bolezni in klasičnih patomorfoloških značilnosti ne znamo odbrati tistih bolnic, pri katerih dopolnilna zdravljenje s kemoterapijo lahko varno opustimo. Zato večino teh bolnic zdravimo in tako mnoge po nepotrebnem izpostavljamemo neželenim in toksičnim učinkom zdravljenja.

Pomen za znanost: Težavo prekomernega zdravljenja so deloma razrešili genski podpisi raka dojke. Danes je poznanih več, na Onkološkem inštitutu Ljubljana imamo največ izkušenj s testom Oncotype DX®, nekoliko manj z MammaPrint®-om. Izdelava genskega podpisa raka dojke v Sloveniji danes še ni del standardne obravnave bolnic z zgodnjim rakom dojke, pričakujemo pa, da bo v bližnji prihodnosti.

S pomočjo rezultata genskega testa bolnici lažje svetujemo optimalni obseg dopolnilnega zdravljenja. To je, ali dopolnilno kemoterapijo lahko varno opustimo.

Glede na podatke iz literature s poznavanje MammaPrint-a pri slabi polovici bolnic, pri katerih klinično bolezen ocenimo kot visoko rizično za ponovitev bolezni, dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo lahko varno opustimo. Podatki za Oncotype DX so bolj raznoliki. Ocenjujejo, da na podlagi rezultate tega testa dopolnilno kemoterapijo varno opustimo pri do 60% bolnic z zgodnjim rakom dojke.

Pri pogovoru z bolnico in svojci pa so nam pogosto v pomoč tudi prosto dostopne spletne aplikacije za izračun tveganja za ponovitev bolezni oziroma za izračun pričakovanega preživetja (npr.: AdjuvantOnline, Predict). Upoštevajo nekatere znane klinične in patomorfološke značilnosti bolnice in tumorjev, ki so se izkazali kot prognostično pomembni. Vendar za razliko od genskih podpisov ne upoštevajo individualnih značilnosti tumorja.

Namen raziskave:

1. Zanima nas, koliko bolnic z zgodnjim rakom dojke zdravljenih na OIL v letu 2008 bi bilo primernih za izdelavo genskega podpisa, ob upoštevanju izsledkov klinične raziskave MINDACT in Tailor X?
2. Kakšen je teoretičen izhod teh bolnic, izračunano z AdjuvantOnline in Predict računalniškim modelom.
3. Primerjava z dejanskim kliničnim potekom.
4. Kolikšen delež teh bolnic je prejel dopolnilno kemoterapijo.
5. Farmakoekonomika.

Opredelitev značaja naloge: Retrospektivno-populacijsko-analitična

59. Naslov teme: »Prehranjevalne navade in prevalenca sindroma relativnega energijskega pomanjkanja (RED-s) med rekreativnimi športniki«

Mentor: doc. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Onkološki Inštitut Ljubljana, Enota za klinično prehrano,

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Pri elitnih in odraščajočih športnikih je dobro prepoznan negativni vpliv prenizke energijske razpoložljivosti na zdravje in zmogljivost. Pri rekreativnih športnikih je ta zdravstvena in vadbeno problematika slabo prepoznana, zato je namen raziskave analiza prehranske strategije rekreativnih športnikov in ugotavljanje energijske razpoložljivosti njihovo za telesno aktivnost. K zdravstvenim problemom še dodatno doprinese nerazumevanje translacije prehranskih navodila javnega zdravja v prehrano posameznika, ki je gibalno aktiven ter zelo razširjena uporaba modnih diet.

Nizka energijska razpoložljivost je ključni patogenetski dejavnik sindroma relativnega energijskega pomanjkanja (RED-s) in predstavlja negativni prognostični napovedovalec za zdravstvene zaplete in izboljšanje zmogljivosti pri redni telesni vadbi (1). Zadostni energijski vnos je pomemben za normalno rast, razvoj, vzdrževanje zdravja in dobrega počutja, zmanjšane tveganja za nastanek bolezni, poškodb in izboljšanje fizične zmogljivosti (2). Prav nezadostni energijski vnos je pomemben etiološki dejavnik RED-s, ki se kaže kot spekter neželenih zdravstvenih simptomov in zmanjšano psihofizično zmogljivostjo. Hkrati lahko vodi v slabše delovanje imunološkega, gastrointestinalnega, kardiovaskularnega, hematološkega sistema in pri ženskah motnje menstrualnega ciklusa. RED-s se manifestira tako pri ženskah kot pri moških, pri katerih je dokaj slabo raziskan ker moški kasneje izkažejo negativne zdravstvene posledice, prav tako ni očitnega znaka, kot so dismenoroične težave žensk (1).

Namen in cilji raziskave: Ugotavljanje primerne prehranske strategije pri rekreativnih športnikih in analiza dejavnikov, ki prispevajo k razvoju RED-s z procesom klinične prehranske obravnave (3).

Metode: Ustreznost prehranske strategije 100 rekreativnih športnikov pri njihovi športni aktivnosti (plavanje, tek, kolesarstvo, triatlon) bomo analizirali z metodo standardnega 3-dnevnega prehranskega dnevnika in vprašalnikom o prehranskih navadah, zdravstvenem stanju in odzivu na vadbo, ki je prilagojen do sedaj prepoznanim zdravstvenim in vadbenim problemom pri RED-s sindromu. Hkrati bomo z meritvijo sestave telesa z metodo bioimpedance spremljali vplivali morebitni negativni vpliv nizke energijske razpoložljivosti na prehransko stanje rekreativnih športnikov.

Rezultati: Statistično bomo primerjali podatke, ki jih bomo pridobili z analizo prehranskega dnevnika, meritvijo sestave telesa na pojav znakov in simptomov RED-s.

Pomen za znanost: Kljub temu, da je splošno prepričanje, da sindrom relativnega energijskega pomanjkanja (RED-s) v populaciji rekreativnih športnikov ni pogost, klinična praksa in nedavne raziskave na manjšem številu preiskovancev prikazujejo, da je odstotek tistih, ki kažejo znake sindroma precej visok. Ni znano, da v Sloveniji in drugje obstaja raziskava, ki bi natančneje opredelila prevalenco sindroma med populacijo rekreativnih športnikov. Glede na to, da se čedalje več ljudi rekreativno ukvarja s športom, bi lahko v prihodnosti ta entiteta predstavljala še večji zdravstveni problem. Dodatno težo raziskovalnemu vprašanju pa daje pomen gibalne terapije kot učinkovite metode preventivnih in kurativnih ukrepov pri kroničnih boleznih, kjer je zagotavljanje ustrezne energijske dostopnosti lahko ob katabolnih nastavitvi presnovnega stanja kroničnih bolnikov še večji izziv.

Opredelitev značaja naloge: Observacijska raziskava

60. Naslov teme: »Opredelitev pogostnosti mutacij v genih FANC pri osebah iz družin z dednim rakom dojke in/ali jajčnikov«

Mentor: znan. svet. dr. Srdjan Novaković

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

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Namen in cilji raziskave: V retrospektivni klinični raziskavi želimo opredeliti delež nosilcev mutacij v genih *FANC* (Fanconi anemia complementation group) pri osebah iz družin obremenjenih z dednim rakom dojke in/ali jajčnikov (hereditary breast/ovarian cancer - HBOC) pri katerih nismo dokazali mutacij v enem od genov značilnih za to vrsto raka in so navedeni v NCCN (National Comprehensive Cancer Network) smernicah. Poleg tega bomo pri osebah z mutacijami v genih *FANC* bomo zbrali podatke o vrstah raka v družini ter poskusili opredeliti vzorec pojavljanja rakavih bolezni.

Izhodišča: Fanconijeva anemija (FA) je redek genetski sindrom, ki nastane zaradi germinalnih mutacij v enem od genov *FANC*. Za FA je značilno nepravilno delovanje kostnega mozga, zgodnje staranje - multiorganske razvojne abnormalnosti ter povečano tveganje za razvoj rakavih bolezni. Na celičnem nivoju geni *FANC* združeno delujejo v Fanconijevi anemiji signalni poti in so odgovorni za stabilnost DNA oziroma za popraviljanje napak v med-verižnih povezavah na DNA. Zaradi njihove aktivnosti so prepoznani, kot tumorski zaviralni geni (tumor suppressor genes) in so mutacije v genih *FANC* vzrok za različne vrste raka (Tabela 1).

Tabela 1. Vrste raka s povečano incidenco pri okvarah signalne poti Fanconijeve anemije.

Homozigotna mutacija <i>FANC</i> gena	Heterozigotna mutacija <i>FANC</i> gena
AML	AML
Skvamozni karcinom glave in vratu	skvamozni karcinom glave in vratu
Rak materničnega vratu	rak materničnega vratu
Kolorektalni karcinom	kolorektalni karcinom
Rak dojke	rak dojke
ALL	rak jajčnikov
Rak vulve/anusa	rak pankreasa
Rak pljuč	rak prostate
limfom	Ne-drobnocelični pljučni karcinom
Wilmsov tumor in renalni karcinom	rak mehurja
Rak možganov	tumor granuloznih celic
Ne-melanomski kožni rak	melanom
Gastrični karcinom	
Rak požiralnika	
Hepatocelični karcinom	

Metode: Na Onkološkem inštitutu Ljubljana od leta 2015 izvajamo genetsko testiranje oseb iz družin obremenjenih z dednim rakom dojke in/ali jajčnikov (HBOC) z metodo sekvenciranja naslednje generacije (NGS) z uporabo večgenskih panelov. Pri rutinskem ocenjevanju rezultatov NGS opredeljujemo spremembe v genih, ki so značilni za HBOC in so navedeni v NCCN smernicah (*ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, NF1, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53*). S ponovno analizo NGS podatkov bomo ocenili pogostnost pojavljanja mutacij (frekvenco) pri osebah obremenjenih s HBOC, pri katerih nismo dokazali mutacije v NCCN-HBOC genih. V raziskavo bomo vključili 12 *FANC* genov: *FANC* (A-G, I, L, M, P, Q).

Pomen za znanost: S predlagano raziskavo bomo opredelili pogostnost pojavljanja mutacij v *FANC* genih pri osebah iz HBOC družin. Prav tako bomo primerjali pogostnost pojavljanja mutacij v *FANC*

genih pri osebah z že dokazanimi mutacijami v NCCN-HBOC genih in osebah brez dokazanih mutacij v teh genih.

Opredelitev značaja naloge: Retrospektivna reanaliza rezultatov NGS

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

Mentor: izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

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

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: 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.

Metode in rezultati: 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.

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

Pomen za znanost: V literaturi ni najti podatkov o povezanosti imunske pogojenih neželenih učinkih zdravljenja z imunoterapijo in izhodom zdravljenja pri bolnikih z metastatskim melanomom.

Opredelitev značaja naloge: Retrospektivna kohortna raziskava

62. 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, dr. med.

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 imunske signalne poti PD-1/PD-L1 in spodbudijo lastni imunski sistem k prepoznavanju tumorskih celic in njihove 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.

Reference:

[1] Valentinuzzi D, Simončič U, Uršič K, Vrankar M, Turk M, Jeraj R. Predicting tumour response to anti-PD-1 immunotherapy with computational modelling. *Physics in Medicine & Biology*. 2019 Jan 16;64(2):025017.

Opredelitev značaja naloge: klinična

63. Naslov teme: »Pomen tkivnih in krvnih imunoloških biooznačevalcev za kasen relaps pri bolnicah z zgodnjim rakom dojk«

Mentor: doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.

Somentor: Domen Ribnikar, dr. med.

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

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Pri hormonsko odvisnem zgodnjem raku dojk se več kot polovica oddaljenih ponovitev bolezni zgodi po 5 letih od pričetka zdravljenja. Medtem ko je pomen histo-patoloških in kliničnih značilnosti za kasno ponovitev raka dojk dobro raziskan, to ne velja za imunski odziv bolnic z rakom dojk. S pomočjo validiranega spletnega algoritma Clinical Treatment Score post-5 years (CTS5), ki temelji na klinično-patoloških značilnostih, lahko bolnicam določimo tveganje za kasno ponovitev bolezni po 5 letih dopolnilnega hormonskega zdravljenja. Bolnice z zvišanim tveganjem za kasen relaps lahko zdravimo s podaljšanim dopolnilnim hormonskim zdravljenjem. Tkivna infiltracija primarnega tumorja z limfociti (TIL) ter razmerje koncentracije limfocitov in nevtrofilcev (NLR) v periferni krvi imata znan prognostični pomen pri raku dojk in številnih drugih solidnih rakih.

Namen dela: Določiti napovedno vrednost biooznačevalcev v tumorju in krvi bolnic z zgodnjim rakom dojk za kasno ponovitev bolezni.

Hipoteza: Imunološki biooznačevalci v tumorju in krvi bolnic z zgodnjim rakom dojk neodvisno napovedujejo kasno ponovitev raka dojk.

Metode: Retrospektivna analiza bolnic s hormonsko odvisnim zgodnjim rakom dojk, ki so zdravljenje na Onkološkem inštitutu Ljubljana pričeli v obdobju 2005 - 2010 in so dopolnilno hormonsko zdravljenje prejele največ 5 let. Napovedno vrednost imunoloških biooznačevalcev za kasen relaps bomo preučili z modelom logistične regresije. Potencialno dodano diskriminatorno vrednost imunoloških biooznačevalcev bomo preučili z analizo ROC krivulje.

Pričakovani rezultati: S pomočjo imunoloških biooznačevalcev bi lahko izboljšali napovedno vrednost CTS5 za kasen relaps, ki temelji zgolj na histo-patoloških in kliničnih značilnostih tumorja ter starosti bolnic. Tako bi lahko izboljšali izbiro bolnic, ki podaljšano dopolnilno hormonsko zdravljenje zares potrebujejo.

Opredelitev značaja naloge: Klinična retrospektivna analiza

64. Naslov teme: »Opredelitev simptomov in kvalitete življenja po zdravljenju raka dojk na podlagi bolnikovih poročil«

Mentor: doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah. Multimodalno zdravljenje (kirurško, obsevalno in sistemsko) lahko povzroča kronične posledice, ki se odražajo kot različni simptomi, ki zmanjšujejo kvaliteto življenja. **Namen:** Preučiti simptome in kvaliteto življenja bolnikov po zdravljenju raka s pomočjo bolnikovih poročil. **Delovna hipoteza:** Pri bolnikih, zdravljenih zaradi raka dojk, se pojavijo nekateri telesni simptomi (limfedem, artralgijske, ...) in zmanjšano funkcioniranje v različnih vlogah, kar poslabšuje globalno kvaliteto življenja. **Metode dela:** Raziskava na okrog 500 bolnikih nekaj let po zdravljenju raka. Bolniki bi izpolnili validirane vprašalnike o kvaliteti življenja (EORTC QLQ C30, BR23, EQ-5D-3L ipd.). Iz popisov bolezni bi zbrali podatke o bolezni, vrsti zdravljenja in bolnikovih značilnostih in preučili vpliv na kasnejše simptome, funkcioniranje in globalno kvaliteto življenja. **Pričakovani rezultati:** Na simptome, funkcioniranje in globalno funkcioniranje vplivajo starost, pridružene bolezni, stadij bolezni, modalitete zdravljenja, socioekonomski status, specialist, pri katerem se spremlja... **Zaključki:** Na podlagi rezultatov oblikovati ustrezne pristope k zgodnji rehabilitaciji.

Opredelitev značaja naloge: Klinična in epidemiološka

65. Naslov teme: »Molekularne osnove motenj cirkadianega ritma pri dislipidemijah« - ponovno razpisana tema

Mentor: Prof. dr. Damjana Rozman

Somentor: Cene Skubic, univ. dipl. biol.

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

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Cirkadiani ali dnevno-nočni ritem je eden od bioloških ritmov, ki so značilni za živa bitja in predstavljajo način prilagajanja organizmov na okolje. Izraz izhaja iz latinščine – *circa diem* namreč pomeni približno en dan. Temu 24-urnemu ciklu se podrejajo biokemijski, fiziološki in vedenjski procesi, in to ne le človeka, ampak tudi živali, rastlin in gliv, dokazan pa je tudi za nekatere bakterije. Ker so številni procesi (na primer uravnavanje telesne temperature, prebavni procesi, izločanje hormonov) uravnavani v 24-urnem ciklu, pravimo, da imajo organizmi notranjo oziroma cirkadiano uro. Za odkritje biokemijskih mehanizmov ure je bila v letu 2017 tudi podeljena Nobelova nagrada.

Za proučevanje molekularnih vzrokov motenj cirkadianega ritma pri dislipidemijah bomo uporabili mišje embrionalne fibroblaste (MEF) s popolno ali delno izbitim genom *Cyp51*, ki kodira pomemben encim v sintezni poti holesterola. Na teh celicah bomo karakterizirali izražanje CYP51 na nivoju mRNA in proteinov, ter s tem potrdili njihov genotip tudi na fenotipu. Iz MEF celic bomo 24h vzorčili RNA in s pomočjo kvantitativnega PCR izmerili izražanje cirkadianih genov *Per2*, *Bmal* in *Clock* ki so del transkripcijsko - translacijskega uravnavanja genov, ki so pod nadzorom ure. Naša **hipoteza** je, da bo motena sinteza holesterola pomembno vplivala na periodo in fazo izražanja cirkadianih genov.

Metode: Izolacija RNA in proteinov iz sesalskih celic. Kvantifikacija proteinov z Western-blot, prepis RNA v komplementarno cDNA, merjenje ekspresije genov s pomočjo kvantitativnega PCR (qPCR). Statistična analiza pridobljenih podatkov.

Pričakovani rezultati: Pri merjenih cirkadianih genih v celicah MEF celic z različnimi genotipi *Cyp51* bomo izmerili razlike v amplitudi in fazi genov centralne ure in na podlagi tega sklepali, kako je sinteza holesterola povezana z uravnavanjem cirkadianega ritma na perifertiji.

Zaključki: Celični model MEF s prekinjeno sintezo holesterola je unikatno orodje, ki nam omogoča, da opredelimo, kako motnje sinteze holesterola vplivajo na notranjo biološko uro.

Za raziskave na nesmrtnih celičnih linijah ni potrebna odobritev s strani Republiške etične komisije.

Opredelitev značaja naloge: Bazična raziskovalna naloga na nesmrtnih celičnih linijah.

66. Naslov teme: »Določanje cirkadianega ritma na modelnih sistemih in pri ljudeh«

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 in bo doprinesla v obeh domenah.

67. Naslov teme: »Analiza izražanja izbranih genov v tkivih bolnikov s ploščatoceličnim rakom glave in vratu«

Mentor: izr. prof. dr. Petra Hudler

Organizacijska enota: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za biokemijo, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Somentor: asist. dr. Tadej Dovšak, dr. med, dr. dent. med.

Organizacijska enota: UKC Ljubljana, SPS kirurška klinika, Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: V razvoj ploščatoceličnega raka glave in vratu so vpleteni številni dejavniki, med katere prištevamo genetske spremembe, kajenje, prekomerno uživanje alkohola in okužbo z virusom HPV. Natančni vzroki za njegov nastanek niso znani, poznanih pa je že veliko genetskih in epigenetskih

sprememb, ki povzročijo, da se nekateri genski produkti nepravilno izražajo in omogočijo nenadzorovano rast in preživetje malignih celic. Raziskave so pokazale, da so ti tumorji zelo heterogeni in da se med seboj razlikujejo ne le glede na mesto razvoja, bolezenskih znakov, histoloških značilnosti, poteku in napredovanju bolezni, odzivnosti na zdravljenje, temveč tudi glede prisotnosti različnih somatskih mutacij in drugih sprememb v DNA in RNA. Največje razlike so opazne med tumorji, ki so pozitivni za okužbo s HPV, in tumorji, ki so HPV-negativni. Kandidat bo v raziskovalni nalogi v skupini pacientov z rakom glave in vratu na podlagi histoloških značilnosti tumorjev določil najprimernejše kandidatne gene in preučil njihovo izražanje v tumorskih in ne-tumorskih tkivih.

Metode: Kandidat bo s pomočjo prosto dostopnih spletnih orodij določil kandidatne gene, katerih mRNA se povišano izražajo v tkivih pacientov z rakom glave in vratu. Z metodo verižne reakcije s polimerazo v realnem času bo preveril izražanje izbranih mRNA v tumorskih in pripadajočih ne-tumorskih tkivih pacientov. S parametričnimi in neparametričnimi statističnimi testi bo opredelil razlike v izražanju izbranih mRNA med tkivi pacientov in ali je izražanje povezano s histopatološkimi značilnostmi tumorjev.

Rezultati: Pričakujemo, da se bodo izbrane molekule mRNA različno izražale pri pacientih z rakom glave in vratu.

Zaključki: Z analizo sprememb v izražanju mRNA v tkivih pacientov z rakom glave in vratu bomo pridobili podatke o mehanizmih, ki 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.

68. Naslov teme: »Genetsko ozadje družinskih eritrocitov v slovenski populaciji«

Mentor:izr. prof. dr. Nataša Debeljak, univ. dipl. biol.

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

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

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

69. Naslov teme: »Molekularne povezave med cirkadianim ritmom in miRNA v hepatocelularnem karcinomu«

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

70. Naslov teme: »Vpliv genetske variabilnosti v antioksidativnih mehanizmih na odgovor na zdravljenje z obsevanjem pri raku dojk«

Mentor: doc. dr. Katja Goričar, univ. dipl. biokem.

Organizacijska enota: Inštitut za biokemijo, UL MF

Somentor: doc. dr. Tanja Marinko, dr. med.

Organizacijska enota: Onkološki inštitut Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Zdravljenje z obsevanjem je eden izmed ključnih pristopov pri zdravljenju raka dojk, saj pri bolnicah z zgodnjim rakom dojk z obsevanjem pomembno izboljšamo lokalno kontrolo bolezni in preživetje. Obsevanje povzroča direktno poškodbo DNA, obenem pa se poveča nastajanje reaktivnih kisikovih spojin, kar poveča stopnjo oksidativnih poškodb v celici.

Pri obsevanju so pogosti tudi akutni in kasni neželeni učinki, ki lahko pomembno vplivajo na celokupni odmerek sevanja, ki ga prejme bolnik, in s tem omejijo učinkovitost zdravljenja. Med pomembne neželene učinke sodita na primer kožna toksičnost in kardiotoksičnost.

Med bolnicami z rakom dojk obstajajo velike razlike v pojavnosti neželenih učinkov po obsevanju, k čemur lahko prispevajo tudi genetski dejavniki. Kandidat bo v nalogi tako preveril **hipotezo**, da

genetska variabilnost v antioksidativnih mehanizmih vpliva na odgovor na zdravljenje z obsevanjem pri raku dojk.

Metode in rezultati: V raziskavo bodo vključene bolnice z zgodnjo obliko raka dojk, ki so bile zdravljene s trastuzumabom in adjuvantnim obsevanjem na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Za vse bolnice smo v sklopu predhodnih raziskav pridobili podatke o poznih zapletih zdravljenja, predvsem o kardiotsičnosti. Za izolacijo DNA bomo uporabili brise ustne sluznice. Kandidat bo za določanje pogostih funkcionalnih polimorfizmov antioksidativnih genov (*SOD2*, *CAT*, *GSTP1*, *PON1*) uporabil metode, ki temeljijo na alelni-specifični reakciji PCR. S statistično analizo bo kandidat preveril povezavo preučevanih polimorfizmov z odgovorom na zdravljenje z obsevanjem pri raku dojk.

Zaključki: Pričakujemo, da bomo identificirali genetske označevalce, ki bi lahko pripomogli k boljšemu razumevanju pojava neželenih učinkov pri zdravljenju z obsevanjem. Rezultati bi lahko prispevali k personalizaciji zdravljenja z obsevanjem.

Opredelitev značaja naloge: retrospektivna klinična raziskava

71. Naslov teme: »Vpliv genetske variabilnosti receptorja za vitamin D na razvoj in simptomatiko Parkinsonove bolezni«

Mentor: prof. dr. Vita Dolžan, dr. med.

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

Somentor: izr. prof. dr. Maja Trošt, dr. med.

Organizacijska enota: Nevrološka klinika, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Parkinsonova bolezen (PB) je napredujoča, kronična, neozdravljiva neurodegenerativna bolezen možganov. Vzrok PB še ni jasen, v etiologijo pa se vpletajo številni molekularni mehanizmi, ki vplivajo na propad dopaminergičnih nevronov. Raziskave na živalskih modelih so pokazale, da ima vitamin D nevroprotektivni vpliv na dopaminergične nevrone. Meta analize, ki so zajele po več tisoč bolnikov s PB in kontrol, so pokazale, da je pomanjkanje vitamina D povezano s povečanim tveganjem za razvoj PB in s težjo klinično simptomatiko. Biološko aktivna oblika vitamina D, 1,25-dihidroksivitamin D (1,25 (OH) 2D), z vezavo na receptor vitamina D (VDR) vpliva na izražanje več kot sto genov. V genu za VDR je prisotnih več polimorfizmov, ki bi lahko vplivali tudi na izražanje in delovanje tega receptorja v možganih, s tem pa tudi na zaščitni vpliv vitamina D. Maloštevilne raziskave polimorfizmov *VDR* niso pokazale enoznačnih povezav s tveganjem za PB in kognitivnim upadom pri bolnikih s PB. Kandidat bo v nalogi preveril **hipotezo**, da so pogosti funkcionalni polimorfizmi gena *VDR* povezani z razvojem in simptomatiko PB, kot tudi z odgovorom na dopaminergično zdravljenje.

Metode in rezultati: V raziskavo bomo vključili okrog 200 bolnikov s PB, ki se zdravijo na Kliničnem oddelku za bolezni živčevja Nevrološke klinike, UKC Ljubljana in do 150 zdravih krvodajalcev. Pogoste funkcionalne polimorfizme gena *VDR*: rs11568820 (Cdx2), rs4516035 (GATA), rs2228570 (FokI), rs1544410 (BsmI), rs731236 (TaqI) in rs739837 bomo določali s kvantitativno alelni-specifično reakcijo PCR (KASPAR testi). S statistično analizo bomo preverili vpliv analiziranih polimorfizmov na tveganje za nastanek PB, na klinično simptomatiko in na odgovor na dopaminergično zdravljenje pri bolnikih s PB.

Zaključki: Rezultati naloge bodo prispevali k boljšemu poznavanju vloge genetskih polimorfizmov *VDR*, s tem pa posredno tudi vloge vitamina D pri Parkinsonovi bolezni.

Opredelitev značaja naloge: retrospektivna klinična raziskava

72. Naslov teme: »Metilacija promoterjev gostiteljskih genov izbranih miRNA in circRNA v krvi bolnikov z ALS«

Mentor: prof. dr. Metka Ravnik Glavač

Somentor: Ana Dolinar, mag. biokemije

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

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je nevrodegenerativna bolezen, za katero je značilna selektivna izguba zgornjih in spodnjih motoričnih nevronov. Degeneracija nevronov vodi do postopne atrofije skeletnih mišic in smrti zaradi odpovedi dihanja, običajno 2-5 let od pojava simptomov bolezni. Približno 5 % vseh primerov bolezni je družinskih, večina bolnikov pa ima sporadično obliko bolezni, ki se fenotipsko ne razlikuje od družinske oblike, kar pomeni, da verjetno obstaja skupen proces, ki vodi do smrti nevronov. Zaradi prekrivanja simptomov je diagnoza bolezni težka in zdravlilo za bolezen ni poznano.

Pojav sporadične oblike bolezni je po predvidevanjih povezan tudi z epigenetskimi dejavniki in vplivi okolja. Veliko raziskav se osredotoča na spremembe v nivoju izražanja miRNA v krvi bolnikov. Nedavno smo v naši raziskavi prvič pokazali tudi spremenjene nivoje izražanja circRNA pri bolnikih z ALS v primerjavi s posamezniki brez bolezni.

Delovna hipoteza: miRNA in circRNA se lahko izražajo iz predelov svojih gostiteljskih protein-kodirajočih genov. Za miRNA in circRNA, ki smo jih v naših predhodnih raziskavah odkrili kot pomembno spremenjeno izražene pri bolnikih z ALS, želimo v okviru te raziskave ugotoviti, ali spremenjeni nivoji metilacije promotorjev njihovih gostiteljskih genov korelirajo s spremenjenim izražanjem teh miRNA in circRNA.

Metode: Nivo metilacije bomo tako določali v genih *PICALM*, *TNRC6B*, *SUSD1* in *DNM2* z metilacijsko specifično visoko-ločljivostno talilno analizo (MS-HRM).

Rezultati: Pričakujemo, da bodo spremenjeni nivoji metilacije promotorjev gostiteljskih genov korelirali s spremenjenim izražanjem miRNA in circRNA.

Zaključek: Raziskava bo originalen prispevek k znanosti pri razumevanju molekularnih mehanizmov ALS in pomemben prispevek k odkrivanju diagnostičnih potencialov epigenetskih procesov pri ALS.

Opredelitev značaja naloge: Bazična raziskava

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

Mentor: doc. dr. Matjaž Homan, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo, nutricionistiko na Pediatrični kliniki

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: 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 in cilji raziskave:

- 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: 3.1 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.

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: 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.

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. 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.

Opredelitev značaja naloge: epidimiološka

74. Naslov teme: »Vpliv spontanega in medicinsko indiciranega prezgodnjega poroda na umrljivost in obolevnost otrok«

Mentor: prof. dr. Štefan Grosek, dr. med.

Organizacijska enota: Oddelek za intenzivno terapijo otrok, Kirurška klinika, UKCL, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana, Katedra za pediatrijo, UL MF

Somentor: asist. dr. Lilijana Kornhauser Cerar, dr. med.

Organizacijska enota: Enota za intenzivno terapijo novorojencev, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Incidenca prezgodnjega poroda se v zadnjih letih ne zmanjšuje navkljub napredku v perinatologiji in v Evropi se giblje med 5 in 10 % vseh živorojenih otrok. V nekaterih razvitih zahodnih deželah, npr. ZDA, incidenca dosega tudi do dvakrat višje vrednosti kot v Evropi.

Vzroki za začetek prezgodnjega poroda so različni. Do prezgodnjega poroda lahko pride zaradi spontano začete poroda ob intaktnih plodovih ovojih, prezgodnjega predčasnega razpoka plodovih ovojev (PPROM) in/ali jatrogeno, po indukciji poroda ali operativnega poroda s carskim rezom, zaradi vzrokov pri materi ali plodu. Incidenca jatrogenih prezgodnjih porodov je sicer v zadnjih letih v porastu in se njihov delež v Sloveniji giblje okoli 30-35 % od vseh porodov. V deležih spontanah in jatrogenih prezgodnjih porodov obstajajo razlike med zelo nedonošenimi otroki v primerjavi z manj nedonošenimi otroki.

Namen raziskave: Dosedanje raziskave dajejo nasprotujoče rezultate glede obolevnosti in umrljivosti otrok po spontanem ali jatrogenem prezgodnjem porodu

Metode: Zasnovali smo retrospektivno populacijsko analizo vseh prezgodnjih porodov iz podatkov slovenskega Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS), da bi ugotovili morebitne razlike v obolevnosti in umrljivosti otrok med spontanimi in jatrogeno sproženimi prezgodnjimi porodi. Od obolevnosti nedonošenčkov se bomo osredotočili na najtežje bolezni v času odpusta otroka domov.

Opredelitev značaja naloge: Klinično-epidemiološka

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

Mentor: prof. dr. David Neubauer, dr. med.

Organizacijska enota: UKCL, Pediatrična klinika Ljubljana, Bohoričeva 20, KO za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo in ULMF, Vrazov trg 2, Katedra za pediatrijo

Somentor: asist. dr. Maja Jekovec-Vrhovšek, dr. med.

Organizacijska enota: UKCL, Pediatrična klinika Ljubljana, Bohoričeva 20, KO za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: 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.

Namen: 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.

Metode: 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

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

Mentor: doc. dr. Mojca Žerjav Tanšek, dr. med.

Organizacijska enota: UKCL, Pediatrična klinika Ljubljana, Bohoričeva 20, KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni

Somentor: asist. dr. Maja Jekovec-Vrhovšek, dr. med.

Organizacijska enota: UKCL, Pediatrična klinika Ljubljana, Bohoričeva 20, KO za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: 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.

Namen: 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.

Metode in rezultati: 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 kariotipizacijo, 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 izraženostjo MAS. Opravljena bo primerjava podatkov analiz s primerljivimi objavljenimi podatki.

Pomen za znanost: Na osnovi pridobljenih podatkov bodo načrtovana nacionalna priporočila za obseg laboratorijske diagnostike vrojenih presnovnih bolezni pri obravnavi otrok z MAS.

Opredelitev značaja naloge: klinična

77. Naslov teme: »Vloga ultrazvoka pljuč pri novorojenčkih z akutnim bronhiolitisom«

Mentor: prof. dr. Darja Paro-Panjan, dr. med.

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: Diagnoza akutnega bronhiolitisa je klinična, bolezen pa na osnovi anamneze in kliničnega pregleda razvrstimo v tri stopnje; blag, zmerni in hud bronhiolitis. V primeru hudega poteka bolezni so potrebne dodatne preiskave - laboratorijske preiskave krvi in rentgen prsnih organov (Rtg pc). Vloga ultrazvoka (UZ) pljuč, ki je obposteljna, ponovljiva in varna slikovna metoda v diagnostiki in oceni stopnje bronhiolitisa doslej še ni bila dokončno ovrednotena. Namen raziskave je opredeliti diagnostično vrednost UZ pljuč in preučiti korelacijo s stopnjo bolezni in trajanjem hospitalizacije.

Metode: V raziskavo bomo vključili vse novorojenčke, ki so na KO za neonatologijo hospitalizirani zaradi akutnega bronhiolitisa. UZ pljuč bomo opravili v prvih 24 urah hospitalizacije ter izvide analizirali v povezavi s klinično sliko, izvidom plinske analize kapilarne krvi, trajanjem zdravljenja s kisikom in časom hospitalizacije. Izvid UZ pljuč bomo nadalje primerjali z RTG pc pri tistih otrocih, ki bodo imeli opravljeno tudi to slikovno preiskavo.

Rezultati: Pričakujemo, da *i)* je UZ pljuč boljši pokazatelj majhnih konsolidacij in segmentnih atelektaz kot RTG pc; *ii)* je RTG pc boljši pokazatelj peribronhialnih infiltratov ter zadebelitve večjih dihalnih poti; *iii)* izvid UZ pljuč dobro korelira s klinično sliko, izvidom plinske analize kapilarne krvi, trajanjem zdravljenja z dodatkom kisika v vdihanem zraku in časom hospitalizacije.

Zaključek: UZ pljuč je zanesljiva slikovna preiskava pri prepoznavi zapletov akutnega bronhiolitisa pri novorojenčku, ki dobro korelira s klinično sliko bolnika.

Opredelitev značaja naloge: Kohortna klinična raziskava

78. Naslov teme: »Opredelitev napovedne vrednosti dejavnikov tveganja za zgodnje srčnožilne zaplete, opredeljene z debelino intime in medije karotidne arterije pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 1«

Mentor: Doc. dr. Primož Kotnik, dr. med.

Organizacijska enota: Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Somentor: Doc. dr. Klemen Dovč, dr. med.

Organizacijska enota: Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Osebe s sladkorno boleznijo tipa 1 (SBT1) imajo večje tveganje za zgodnje srčnožilne zaplete, ki narašča s trajanjem bolezni. Debelina intime in medije karotidnih arterij (cIMT) je uveljavljen kazalnik tveganja za srčnožilne zaplete tudi pri otrocih.

Namen raziskave je opredeliti napovedno moč izbranih dejavnikov tveganja prehranjenosti in presnovne urejenosti za zgodnje srčnožilne zaplete, opredeljene s cITM pri otrocih in mladostnikih s SBT1.

Metode: Pri otrocih in mladostnikih s SBT1, ki jih bomo vključili v raziskavo bomo opredelili starost ob postavitvi diagnoze, trajanje bolezni, stopnjo prehranjenosti z auksološkimi meritvami, krvni tlak, vrednosti glikiranega hemoglobina tekom celotnega zdravljenja, lipidogram ter glikemijo in vzorec dajanja inzulina abstrahiran iz inzulinske črpalke v zadnjih treh tednih pred zadnjim pregledom. cITM

bomo opredelili z avtomatizirano ultrazvočno metodo RFQIMT (Esaote, Italija). Kot kontrole bomo v raziskavo vključili glede na starost in spol primerljive zdrave vrstnike.

Pričakovani rezultati: Pričakujemo, da bodo imeli večjo vrednost cITM preiskovanci z daljšim trajanjem SBT1, višjo vrednost glikiranega hemoglobina, večjimi nihanji glikemije, čezmerno prehranjeni oz. ki kopičijo maščevje visceralno in imajo neugoden profil lipidov.

Opredelitev značaja naloge: Klinična raziskava

79. Naslov teme: »Vnetje in ateroskleroza pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih s hiperholesterolemijo«

Mentor: Doc. dr. Urh Grošelj, dr. med.

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 monogeno bolezen (1/250). Nezdravljena DH je povezana s pospešeno aterosklerozo ter posledično 10-krat večjim tveganjem za nastanek srčno-žilnih obolenj (BSO) pri odraslih. Pomemben dejavnik pri nastanku ateroskleroze je poleg LDL-holesterola tudi vnetje. Pri otrocih so študije o povezavah med vnetnimi kazalci in razvojem ateroskleroze redke.

V Sloveniji kot edini v svetovnem merilu populacijsko presejamo hiperholesterolemijo pri predšolskih otrocih, ki jih zatem opredelimo še s pomočjo genetske analize za prisotnost DH, ki smo jo vpeljali na Pediatrični kliniki UKC Lj. Vse podatke zbiramo v slovenskem nacionalnem registru DH, kamor je trenutno vključenih preko 250 otrok in mladostnikov. Dodatno v zadnjih letih pri večini otrok ultrazvočno določamo debelino intime medije karotidne arterije, ki velja za pomemben napovedni dejavnik za nastanek BSO.

Namen: Želimo raziskati povezavo med kliničnimi in genetskimi značilnostmi bolnikov s hiperholesterolemijo in kazalci vnetja v pediatrični populaciji.

Metode: V raziskavo želimo zajeti vsaj 250 otrok in mladostnikov z DH, ter 250 otrok z drugimi vrstami hiperholesterolemije. Ugotavljali bomo povezave med kazalci vnetja (zlasti visoko občutljiv CRP - hsCRP) ter etiologijo hiperholesterolemije in kliničnimi značilnostmi bolnikov. Dodatno bi preverili povezavo med vnetjem ter debelino intime medije karotidne arterije.

Zasnova: kohortna/epidemiološka raziskava

Aktualnost (doprinos znanosti): Ugotavljali bomo značilnosti kazalcev vnetja pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih s hiperholesterolemijo ter ugotavljali njihove povezave z drugimi kliničnimi in genetskimi značilnostmi vključene populacije. Doslej je v literaturi na voljo razmeroma malo podatkov o tem.

Opredelitev značaja naloge: Presečna klinična raziskava

80. Naslov teme: »Klinične značilnosti in optimalna terapevtska obravnava absenc v otroštvu«

Mentor: doc. dr. Damjan Osredkar, dr. med.

Somentor: asist. dr. Mirjana Perković Benedik, dr. med.

Organizacijska enota: Pediatrična klinika, Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Absence so generalizirani epileptični napadi za katere je značilna kratkotrajna odsotnost. Ločimo tipične, atipične in absence s specifičnimi fenomeni. Razdelimo jih na podlagi kliničnih in elektroencefalografskih (EEG) značilnostih. Še vedno ni jasno katero protiepileptično zdravilo je bolj učinkovito in pri katerem zdravilu je manj stranskih učinkov. Tipične absence so bolj odzivne na zdravljenje, čeprav jih je farmakorezistentnih verjetno vsaj 20 %.

Metode in rezultati: Naloga je zasnovana retrospektivno. Analizirali bi vse bolnike z novoodkritimi absencami v zadnjih 4 letih na nevrološkem oddelku Pediatrične klinike. Opredelili bi učinkovitost izbrane protiepileptične terapije prvega reda, ugotovili odmerek in čas od pričetka zdravljenja do vzpostavitve nadzora nad absencami.

Pomen za znanost: Analiza dobljenih podatkov bi bila uporabljena za izdelavo terapevtskega algoritma za zdravljenje absenc. Analizo bi opravili tudi za skupino farmakorezistentnih absenc in poizkusili določiti najoptimalnejše zdravljenje le-teh.

Opredelitev značaja naloge: Klinična retrospektivna raziskava z izdelavo terapevtskega algoritma

81. Naslov teme: »Trombembolični zapleti pri otrocih z nefrotskim sindromom v zadnjih 10 letih v Sloveniji«

Mentor: doc. dr. Anamarija Meglič, dr. med.

Somentor: izr. prof. Zvonka Renner Primec, dr. med.

Organizacijska enota: KO za nefrologijo, Pediatrična klinika, Ko za otroško mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Problem: Tromboembolični dogodek je smrtno nevaren zaplet pri bolnikih z nefrotskim sindromom. V otroški populaciji bolnikov je po mnogih avtorjih zaplet veliko redkejši, okrog 3%, kot pri odraslih bolnikih, okrog 30% (1). Pri otrocih z nefrotskim sindromom in dodatnim visokim tveganjem naj bi bila pojavnost celo do 25% (2). Pojavnost zapleta pri otrocih je povezana s prebolevanjem okužbe in z dolžino zdravljenja v intenzivni enoti (3). Drugi opisujejo povečano tveganje pri otrocih, mlajših od 12 let in pri tistih s klinično sliko nefrotskega sindroma, histološko opredeljeno kot membranski glomerulonephritis (4). Pri otrocih in odraslih z nefrotskim sindromom je ogroženost za trombembolične zaplete največja v začetku bolezni (4, 5). Vemo, da nefrotski sindrom pomeni protrombotično stanje. Etiologija trombemboličnih zapletov je nedvomno multifaktorska. Poleg nizke starosti in težkega poteka bolezni navajajo kot rizični dejavnik tudi prisotnost centralnih venskih katetrov, zato se jim je treba izogniti, če je le možno. Redna medikamentozna profilaksa tromboembolije po postavljeni diagnozi nefrotskega sindroma pri otroku se po sodobnih smernicah ne izvaja. Uvedemo jo ob pojavu trombemboličnega zapleta (1).

Namen raziskave: V raziskavi želimo pri otrocih z nefrotskim sindromom, ki so se v obdobju zadnjih 10 let zdravili na Pediatrični kliniki v Ljubljani, ugotoviti prevalenco trombemboličnih zapletov in povezavo z znanimi rizičnimi dejavniki

Hipoteza: Prevalenca trombemboličnih zapletov pri slovenskih otrocih z nefrotskim sindromom je nižja, kot je opisana v nam znani dostopni literaturi.

Preiskovanci: V raziskavo bomo vključili vse otroke, stare do 18 let, ki so se od leta 2011 zdravili na Pediatrični kliniki UKCL zaradi nefrotskega sindroma.

Metode: V računalniški bazi, Informacijskem sistemu Pediatrične klinike, bomo pregledali zdravstveno dokumentacijo preiskovancev v obdobju 3 mesecev po postavitvi diagnoze nefrotski sindrom in v času nadaljnjega zdravljenja do l. 2020. Pri tistih, pri katerih je prišlo do trombemboličnega zapleta, bomo poiskali možne dejavnike tveganja.

Zaključki: Pridobljene podatke bomo statistično obdelali in v obliki strokovnega prispevka objavili v mednarodni literaturi. V diskusiji bomo razpravljali o možnih razlogih za nizko pojavnost zapletov pri slovenskih otrocih, kot so: zgodnje odkrivanje in zato zgodaj pričeto zdravljenje oz. enotno zdravljenje vseh bolnikov v terciarni ustanovi.

Opredelitev značaja naloge: Klinična

82. Naslov teme: »Ocena metod za zmanjševanje strahu in stresa pred minimalno invazivnimi posegi pri otrocih z rakom«

Mentor: doc. dr. Marko Kavčič, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za pediatrijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Otroci in mladostniki z rakom ter njihovi starši poročajo o strahu in bolečini pred in med medicinskimi posegi (npr. ob vstavitvi igle v trajni venski kateter (angl. port) ali v spinalni kanal) kot o najbolj neprijetni izkušnji med dolgotrajnim zdravljenjem.

Namen naloge je preveriti učinkovitost nekaterih znanih metod za pripravo na posege pri otrocih z rakom.

Metode in rezultati: Naloga bo potekala na Kliničnem oddelku za otroško hematologijo in onkologijo. Vključeni bolniki bodo na podlagi vidno analognih lestvic ocenili bolečino, strah in distres pred in po opravljenem posegu. Primerjali bomo vpliv različnih metod za pripravo na posege.

Pomen za znanost: Pričakujemo, da bomo lahko opredelili pred katerimi posegi in pri kateri populaciji otrok oz. mladostnikov bi bila pred posegi smiselna uporaba farmakoloških ali drugih metod priprave na poseg.

Opredelitev značaja naloge: Klinična naloga

83. Naslov teme: »Sindrom aspiracije mekonija«

Mentor: doc. dr. Petja Fister, dr. med.

Somentor: Nina Fister, dr. med.

Organizacijska enota: Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Služba za radiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča. Zrel plod, ki je izpostavljen akutni ali kronični znotrajmaternični hipoksiji, lahko pred ali med porodom odvajata mekonij in ga aspirira v dihalne poti, kar v pljučih povzroči zaporo dihalnih poti, inaktivira surfaktant, povzroči kemijski pneumonitis in pljučno hipertenzijo. Klinična slika sindroma aspiracije mekonija (MAS) variira od blage dihalne stiske do življenje ogrožujoče respiratorne odpovedi.

Namen. V naši raziskavi želimo ugotoviti pojavnost MAS v našem prostoru, opredeliti dejavnike tveganja zanj, povezati klinično sliko dihalne stiske z radiološkimi značilnostmi na rentgenogramu prsnega koša, pljučno hipertenzijo ter načinom zdravljenja, trajanjem zdravljenja s kisikom, stanjem dihal in nevrološkim izidom v otroštvu.

Hipoteza. Stopnja okvare pljuč je povezana s pljučno hipertenzijo, načinom zdravljenja, trajanjem zdravljenja s kisikom in stanjem dihal v otroštvu. Nevrološki izid je povezan s stanjem ploda.

Metode. V retrospektivno raziskavo bomo vključili novorojenčke, ki so bili v naši enoti obravnavani zaradi MAS v zadnjih 10 letih. Iz dokumentacije bomo razbrali klinične značilnosti novorojenčkov (način poroda, ocene po Apgarjevi po rojstvu, pH popkovne krvi, koncentracija laktata v krvi, način zdravljenja, pljučni in nevrološki status). Radiološke značilnosti MAS bomo na rentgenskih slikah prsnega koša opredelili v 3 skupine: blage, srednje in izrazite. Opredelili bomo ostale zaplete MAS (pnevmotoraks, pnevmomediastinum, pneumoperikard, pljučni intersticijski emfizem, huda parenhimska pljučna bolezen, pljučna hipertenzija). Iz arhiva bomo skušali ugotoviti eventuelne dolgotrajne posledice MAS na dihala (okužbe dihal, kašelj, piskanje, persistentna hiperinflacija, astma, bronhialna preodzivnost, pljučna hipertenzija) in nevrološki razvoj.

Pričakovani rezultati in zaključki. Z ugotavljanjem kliničnih značilnosti novorojenčkov z MAS bomo morda lahko natančneje opredelili dejavnike tveganja za nastanek MAS. Pričakujemo povezanost proučevanih radioloških značilnosti MAS z ostalimi zapleti MAS in dolgotrajnimi posledicami MAS na dihalih. Pričakujemo povezanost nevrološkega izida s stanjem ploda. Rezultati naloge nam bodo v prihodnosti v pomoč pri zdravljenju bolnih novorojenčkov. Nalogo bomo poslali v odobritev Komisiji Republike Slovenije za medicinsko etiko.

Opredelitev značaja naloge: klinična raziskava

84. Naslov teme: »Akutni glavobol pri otroku: zanesljivost klinične presoje«

Mentor: Izr. prof .dr. Zvonka Rener Primec, dr. med.

Somentor: Tita Butenko, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za pediatrijo UL MF, KO za otroško mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče Akutni glavobol je pri otroku in mladostniku najpogostejši nevrološki simptom ter pogost vzrok napotitve izbranega pediatra v urgentno ambulanto. Ločimo primarne in sekundarne glavobole, prvi so posledica kompleksne interakcije genetskih dejavnikov in dejavnikov okolja, sekundarni so posledica bolezni ali poškodbe.

Hipoteza Z natančno usmerjeno anamnezo in kliničnim/nevrološkim pregledom lahko izmed številnih napotenih bolnikov z akutnim glavobolom prepoznamo tiste, pri katerih je glavobol posledica resne bolezni in potrebujejo nujno slikovno diagnostiko.

Metode in preiskovanci V sprejemni ambulanti Pediatrične klinike UKCL bomo vse bolnike z nujno napotitvijo z diagnozo Akutni glavobol obravnavali po enotnem protokolu: natančno usmerjena anamneza ter klinični pregled ter nevrološki status, prisotnost opozorilnih znakov, pregled očesnega ozadja. Za pomoč pri prepoznavi primarnega glavobola bomo uporabili merila mednarodne klasifikacije glavobolov ICH III beta, za pediatrično populacijo. Ob sumu na sekundarni glavobol bodo opravljene ustrezne usmerjene preiskave za potrditev oz. izključitev bolezenskega dogajanja. Izsledke preiskav bomo primerjali z delovno diagnozo, postavljeno po anamnezi in kliničnem pregledu, ter ovrednotili njihov doprinos oz.nepotrebnost. Analizirali bomo posamezne kriterije ICH III beta. V času sledenja po 1-3 mesecih bomo preverili pravilnost diagnoze. Raziskava bo prospektivna in bo trajala predvidoma eno leto.

Pričakovani rezultati Z veliko stopnjo zanesljivosti natančno usmerjena anamneza ter klinični pregled z nevrološkim statusom in pregledom očesnega ozadja zadoščajo za prepoznavo primarnega oz. sekundarnega glavobola.

Zaključki: Natančen protokol obravnave otroka z glavobolom, z strukturirano anamnezo, pregledom in zajemom opozorilnih znakov zadošča za opredelitev vrste glavobola in vpliva na nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje.

Opredelitev značaja naloge: Klinična

85. Naslov teme: »Analiza biofilmov na urinskih katetrih bolnikov in možnost njihovega omejevanja s homogenatom amnijske membrane«

Mentor: doc. dr. Samo Hudoklin, univ. dipl. biol.

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

Organizacijska enota: Inštitut za biologijo celice

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Katetri so medicinski pripomočki, ki se rutinsko uporabljajo za odstranjevanje ali dovajanje tekočin organizmu ter predstavljajo dejavnik tveganja za razvoj bakterijskih okužb z resnimi kliničnimi posledicami. Na površini katetrov pogosto nastaja biofilm, ki ga sestavljajo mikroorganizmi in matriks, ki ga ti mikroorganizmi izločajo. Biofilm lahko ovira pretok tekočin po svetlini katetra, preprečuje dostop antibiotikov do bakterij v biofilmu ter predstavlja žarišče za nadaljnjo razširitev okužbe. Zaradi širokega obsega klinične uporabe in resnosti zapletov povezanih z okužbami katetrov, obstaja velik družbeno-ekonomski interes po razvoju novih materialov ali postopkov uporabe (npr. uporaba baktericidnih polnil), ki bodo učinkoviteje preprečile tvorjenje biofilmov na katetrih. Namen raziskovalnega dela bo i.) analiza biofilmov urinskih katetrov z uporabo metod svetlobne in elektronske mikroskopije ter ii.) testiranje protimikrobne učinkovitosti polnil (npr. homogenata amnijske membrane) za zmanjšanje obsega biofilmov.

Hipoteza: Predvidevamo, da se na urinskih katetrih bolnikov oblikuje biofilm, katerega obseg korelira s trajanjem vstavljenosti katetra, in da homogenat amnijske membrane kot protimikrobna učinkovina zmanjša obseg biofilma na urinskih katetrih.

Metode: Za namen raziskave bomo pridobili urinske katetre, ki so bili vstavljeni v bolnike krajši (do 3 dni) ali daljši čas (do 3 mesece). V prvem delu naloge bomo katetre pripravili za opazovanje s svetlobnimi in elektronskimi mikroskopi ter analizirali izgled ter obseg biofilmov. V drugem delu naloge bomo odvzete katetre inkubirali v homogenatu amnijske membrane, nato pa analizirali njegov učinek na biofilm.

Pričakovani rezultati: Pričakujemo, da bo se bo obseg biofilmov na urinskih katetrih bolnikov značilno zmanjšal ob inkubaciji katetra s homogenatom amnijske membrane.

Zaključki: Raziskovalno delo bo doprineslo nova spoznanja o obsegu biofilmov v urinskih katetrih ter o možnostih njihovega omejevanja z novimi oblikami protimikrobnih polnil.

Opredelitev značaja naloge: bazična

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

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

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

87. Naslov teme: »Ugotavljanje nosilstva bakterije *Streptococcus agalactiae* pri nosečnicah s kombinirano uporabo obogatene kulture in dokaza genoma bakterije – klinična validacija novega testa«

Mentor: doc. dr. Samo Jeverica, dr. med.

Organizacijska enota: Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, UL MF

Somentor: doc. dr. Miha Lučovnik, dr. med.

Organizacijska enota: Univerzitetni klinični center Ljubljana in UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče. *Streptococcus agalactiae* je glavni povzročitelj sepse novorojenčkov v razvitem svetu. Preprečevanje okužbe temelji na ugotavljanju nosilstva bakterije pri nosečnicah med 35. in 37. tednom nosečnosti in uporabo obporodne antibiotične profilakse. Molekularne metode pomembno doprinesejo k izboljšanju testiranja. V nalogi bomo klinično validirali dva novejša molekularna testa.

Metode. V prvem delu naloge bomo pri 200 naključnih nosečnicah izvedli testiranje s trenutno standardno metodo za ugotavljanja nosilstva – obogateno kulturo. Ostanke obogatitvenega bujona bomo shranili pri -20°C. V drugem delu naloge bomo iz shranjenih ostankov bujona izvedli dva novejša molekularna testa (GenXpert GBS in AmpliVue GBS). Rezultate testov bomo med seboj primerjali z uporabo Bayesove statistike.

Rezultati. (i) Pričakujemo, da bomo z uporabo molekularnih diagnostičnih metod prepoznali 5-10% več pozitivnih nosečnic, kot z uporabo obogatene kulture. (ii) Pričakujemo visoko stopnjo ujemanja med obema molekularnima testoma, kljub uporabi različnih tarčnih sekvenc obeh testov. (iii) Morebitno lažno negativne molekularne teste bomo raziskali s pomočjo sekveniranja celotnega genoma in analizo tarčne sekvence.

Zaključek. V Sloveniji smo trenutno v fazi sprejemanja celostne strategije preprečevanja okužb novorojenčkov s *S. agalactiae* z aktivnim ugotavljanjem nosilstva v celotni populaciji. Z mikrobiološkega stališča moramo imeti izkušnje in lokalne podatke o karakteristikah novejših diagnostičnih testov. Slednje je pomembno tudi iz ekonomskega stališča.

Opredelitev značaja naloge: multidisciplinarna (bazična in klinična)

88. Naslov teme: »Ugotavljanje etiološkega pomena bakterije *Cutibacterium acnes* pri degenerativni bolezni medvretenčnega diska«

Mentor: prof. dr. Rok Vengust, dr. med.

Organizacijska enota: Ortopedska klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Somentor: doc. dr. Samo Jeverica, dr. med.

Organizacijska enota: Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: *Cutibacterium acnes* je glavna predstavnica mikrobiote kože v predelih z veliko lojnic - tudi na hrbtu. Njena vloga v etiologiji in patogenezi okužb ortopedskih vsadkov je danes nedvoumno dokazana. Manj pa je znanega o njeni vlogi v etiologiji in patogenezi degenerativne bolezni medvretenčnega diska (DBMD).

Metode: V prospektivno raziskavo bomo vključili zaporedne bolnike (n=30) z degenerativno boleznijo diska. Ob operativnem posegu bomo aseptično in z uporabo ločenega odvzemnega seta instrumentov odvzeli 3 pare vzorcev za mikrobiologijo in patologijo. Z metodo 14-dnevne inkubacije bomo iz vzorcev poskusili osamiti *C. acnes* v čisti kulturi in oceniti prisotnost vnetic v patološkem preparatu.

Rezultati: (i) Pričakujemo, da bo prevalenca pozitivne kulture *C. acnes* 10-30%. (ii) Pričakujemo, da bo število pozitivnih vzorcev znotraj posameznega bolnika v večini primerov >2 (od 3). (iii) V patoloških preparatih bomo pri bolnikih, ki so imeli pozitivno kulturo, opazili spremembe značilne za kronično vnetje.

Zaključek: Z raziskavo bomo pridobili prve zanesljive podatke o prevalenci *C. acnes* pri DBMD pri nas, ki bodo podprti s kulturo in patologijo. Na podlagi zbranih kliničnih podatkov bomo poskusili opredeliti lastnosti podskupine DBMD s pozitivno kulturo *C. acnes*. Pripravili bomo banko izolatov *C. acnes* iz DBMD za tipizacijo in ugotavljanje virulentnih dejavnikov.

Opredelitev značaja naloge: multidisciplinarna (klinična in bazična)

89. Naslov teme: »Klebsiella oxytoca kot povzročiteljica driske«

Mentor: doc. dr. Mateja Pirš, dr. med.

Somentor: znan. sod. dr. Tjaša Cerar Kišek, univ. dipl. mikr.

Organizacijska enota: Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: *Klebsiella oxytoca* je povzročitelj z antibiotičnim zdravljenjem povezanega kolistina (*angl.* antibiotic-associated hemorrhagic colitis, AAHC) (Hogenauer N Engl J Med 2006). Po podatkih iz literature je lahko naravno prisotna v črevesju 2-10% zdravih oseb. Patogeni sevi *K. oxytoca* tvorijo citotoksin tilivalin, ki neposredno okvari črevesni epitelij. *K. oxytoca* je naravno odporna proti aminopenicilinom, lahko tudi tvori večje količine betalaktamaze razširjenega spektra K1. Tekom antibiotičnega zdravljenja lahko pride porušena ravnovesja črevesne mikrobiote in zaradi naravne odpornosti proti nekaterim betalaktamskim antibiotikom. do razraščanja *K. oxytoca*, če le-ta je toksigena in izdeluje tilivalin, lahko to vodi v AAHC.

Pri bolnikih z drisko povezano z antibiotičnim zdravljenjem predstavlja *Clostridioides (Clostridium) difficile* klinično najpomembnejšega povzročitelja. Namen naše raziskave je ugotovljati prisotnost *K. oxytoca* pri bolnikih, pri katerih je bila naročena preiskava na *C. difficile* ter potrjevanje patogenosti izolata *K. oxytoca* z dokazom prisotnosti gena za tilivalin.

Metode: Pri vseh bolnikih, pri katerih je naročena rutinska preiskava na *Clostridioides (Clostridium) difficile*, bomo blato dodatno nacepili na selektivno gojišče za gramnegativne bacile. Kolonije, sumljive za *K. oxytoca*, bomo identificirali z uporabo masne spektrometrije z metodo MALDI-TOF. Prisotnost gena za toksin tilivalin bomo ugotavljali s pomočjo verižne reakcije s polimerazo.

Rezultati: Pričakujemo, da bomo dokazali, da je toksigena *K. oxytoca* pomemben dodatni patogen pri bolnikih z drisko po antibiotičnemu zdravljenju.

Zaključki: Raziskava bo pripomogla h povečanemu deležu etiološko pojasnjenih drisk po antibiotičnemu zdravljenju.

Opredelitev značaja naloge: Bazična, klinična

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

Mentor: doc. dr. Maja Šoštarič, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo

Somentor: mag. Marko Bitenc, dr. med.

Organizacijska enota: Kirurgija Bitenc d.o.o.

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Transfuzija krvi 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.

Opredelevitev značaja naloge: Klinična raziskava

91. Naslov teme: »Analiza napovednih dejavnikov preživetja po srčnem zastoju v univerzitetni bolnišnici«

Mentor: doc. dr. Primož Gradišek, dr. med.

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

Somentor: asist. dr. Marko Žličar, dr. med.

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

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Najtežji zaplet zdravljenja v bolnišnici je srčni zastoj (ang. intra-hospital cardiac arrest, IHCA). Epidemiologija, izid zdravljenja in dejavniki povezani s preživetjem so pri IHCA tudi v tujini slabo raziskani. Bolnišnice z vzpostavljenim sistemom za hiter odziv in registrom srčnega zastoja beležijo večji delež preživelih do odpusta. UKC Ljubljana ima delno vzpostavljen sistem za hiter odziv v primeru IHCA.

Namen raziskave: Z namenom izboljšanja delovanja obstoječega sistema za hiter odziv in njegove razširitve na celotno bolnišnico bomo pregledali pojavnost in značilnosti srčnega zastoja ter poskušali ugotoviti dejavnike, povezane z preživetjem bolnikov do odpusta. Delovni hipotezi: 1. Preživetje bolnikov po IHCA do odpusta iz bolnišnice je primerljivo s tujino (20%). 2. Dejavniki, ki so povezani z večjim preživetjem po IHCA so stopnja nadzora bolnika pred zastojem, šokabilni začetni srčni ritem, krajši čas trajanja postopkov oživljanja in starost bolnika.

Metode: V raziskavo bomo vključili vse zaporedne življenjsko ogrožene bolnike, pri katerih je bil v obdobju od leta 2015 do 2018 aktiviran klic za hiter odziv in identificirali tiste, pri katerih je prišlo do IHCA. Značilnosti bolnikov z IHCA bomo opredelili skladno z Utstein stilom poročanja o srčnem zastoju (demografski podatki, vzrok in čas nastanka IHCA, začetni srčni ritem, stopnja nadzora bolnika ter naslednjičasovni intervali: pričetek temeljnih postopkov oživljanja, defibrilacija, povrnitev spontanega krvnega obtoka). Iskali bomo tudi povezanost odstopanj od normalnih vitalnih znakov s preživetjem bolnikov.

Pričakovani rezultati: Na osnovi zbranih podatkov bomo s pomočjo logistične regresije ocenili dejavnike, ki so povezani s primarno spremenljivko izida - preživetjem bolnikov do odpusta iz bolnišnice.

Zaključki: Rezultati raziskave bodo pripomogli k izboljšanju delovanja obstoječega tima za hiter odziv v primeru IHCA v UKC Ljubljana in s tem povečanju preživetja bolnikov po IHCA.

Opredelevitev značaja naloge: Klinična raziskava

92. Naslov teme: »Primerjava quadratus lumborumbloka in Infiltracije operativne zane za pooperativno analgezijo po carskem rezu: randomizirana raziskava«

Mentor: izr. prof. Tatjana Stopar Pintarič, dr. med.

Organizacijska enota: KOAIT, Anesteziološka dejavnost na Kliničnem oddelku za perinatologijo GK UKC LJ

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Učinkovita analgezija po carskem rezu je pomembna, saj omogoča hitrejše okrevanje in boljšo povezavo med materno in novorojenčkom. Analgezija po carskem rezu je v večini primerov multimodalna. Na KO za perinatologijo Ginekološke klinike UKC Ljubljana otročnice po carskem rezu rutinsko prejemajo paracetamol, metamizol in tramadol parenteralno v rednih intervalih ter piritramid po potrebi. Stranski učinki piritramida (slabost, bruhanje, sedacija) lahko negativno vplivajo na interakcijo med materjo in novorojenčkom in preprečujejo dojenje. Zato je pomembno, da potrebo po piritramidu zmanjšamo z drugimi metodami lajšanja bolečin. Ena od takšnih je infiltracija operativne rane z lokalnim anestetikom, ki dokazano zmanjša potrebo po opiatnih analgetikih po porodu. Poleg tega sta v uporabi tudi dve tehniki regionalne analgezije: transversus abdominis plane (TAP) blok in quadratus lumborumblok (QLB), s katerimi prav tako dokazano zmanjšamo potrebo po opiatih po carskem rezu. Pred kratkim objavljena randomizirana raziskava je pokazala, da je QLB bolj učinkovit za zmanjšanje bolečine po carskem rezu od TAP bloka. Randomizirane raziskave niso pokazale razlike v potrebi po opiatnih analgetikih po carskem rezu med infiltracijorane in TAP blokom. Do danes pa še ni bila narejena randomizirana raziskava, ki bi primerjala QLB in infiltracijorane.

Namen raziskave je primerjati analgetični učinek QLB in infiltracijo operativne rane z lokalnim anestetikom po carskem rezu.

Opredelitev značaja naloge: Randomizirana prospektivna raziskava

93. Naslov teme: »Ocena izgube zobnih tkiv pri brušenju zob za keramične prevleke in estetske luske z intraoralnim skenerjem«

Mentor: doc. dr. Čedomir Oblak, dr. dent. med.

Somentor: asist. Sonja Žarković Gjurin, dr. dent. med.

Organizacijska enota: Katedra za stomatološko protetiko, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Univerza v Ljubljani

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Z brušenjem zoba odstranjujemo trda zobna tkiva, kar povečuje verjetnost pooperativne občutljivosti in izgube vitalitete zob. Sodobni keramični materiali nam dopuščajo, da smo pri preparacijah zob lahko manj invazivni.

Namen: V in- vitro študiji želimo ugotoviti delež izgubljenih zobnih tkiv pri preparaciji za keramične prevleke in estetske luske s postopkom skeniranja. Prav tako še ni bila vrednotena intraoralna izguba zobnih tkiv po brušenju zob.

Namen raziskave je določiti izgubo zobnih tkiv pri brušenju za keramične prevleke in porcelanske luske s pomočjo intraoralnega skeniranja. Postavljena hipoteza je, da obstaja značilna razlika med deleži izgube zobnih tkiv pri brušenju za različne keramične prevleke in estetske luske.

Metode in materiali: Akrilatni zobje – Frasco (ličniki in kočniki) bodo z globinsko odmero preparirani za kovinsko-porcelanske in brezkovinske keramične prevleke. Sekalci bodo preparirani za keramične luske in brezkovinske keramične prevleke. Izguba zobnih tkiv po preparaciji bo vrednotena na brušenih modelih zob z intraoralnim skenerjem 3Shape (3Shape A/S, Copenhagen, Denmark). Digitalni posnetki obrušeni zob bodo obdelani v programu Rapid-Form/Geomagic. Kronska izguba zobne substance bo statistično vrednotena z enos-merno analizo variance ANOVA in razlike med skupinami s pomočjo Tuckeyevega HSD testa.

Pričakovani rezultati: Po brušenju zob za keramične luske in brezkovinske keramične prevleke pričakujemo značilno manjšo izgubo zobnih tkiv v primerjavi z brušenjem zob za kovinsko porcelanske prevleke

Opredelitev značaja naloge: Bazična naloga

94. Naslov teme: »Tridimenzionalna analiza kapilarne mreže dihalnih mišic človeka«

Mentor: prof. dr. Erika Cvetko, dr. med.

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 bolezní na dihalne mišice in dihalno funkcijo

Opredelitev značaja naloge: Temeljna biomedicinska raziskava

95. Naslov teme: »Degradacija DNA pri zamrzovanju forenzičnih vzorcev«

Mentor: znan. svet. dr. Irena Zupanič Pajnič, univ. dipl. biol.

Organizacijska enota: Medicinska fakulteta, Inštitut za sodno medicino

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: V forenzično genetskih laboratorijih doma in po svetu se srečujemo s težavami dolgotrajnega shranjevanja vzorcev z namenom kakovostne ohranitve DNA za morebitne kasnejše preiskave. Po zaključenih rutinskih molekularno genetskih preiskavah ekstrahirano DNA zamrznemo, daljši čas pa shranjujemo tudi nekatere biološke vzorce, iz katerih bi lahko pridobili DNA ob morebitnih kasnejših preiskavah. Tako shranjujemo kri na posebnih komercialno dostopnih FTA karticah, ki omogočajo kakovostno dolgotrajno shranjevanje madežev krvi pri sobni temperaturi. Kadar je potrebno identificirati skeletizirane posmrtné ostanke, lahko pridobimo DNA le iz kosti ali zob, saj ostala tkiva niso ohranjena. V takih primerih poleg izolirane DNA, zamrznemo tudi košček kosti (običajno stegenico ali golenico), zamrznemo pa tudi z mletjem pridobljen kostni prah, ki nam je ostal po opravljeni genetski identifikaciji. Postopek mletja je zahteven in dolgotrajen, zato je smiselno preostali kostni prah shraniti za morebitne ponovne preiskave.

Namen: V raziskovalni študiji bomo ugotavljali, kako zamrzovanje vpliva na ohranitev DNA v kosteh in kostnem prahu in količine ekstrahirane DNA primerjali s količinami, pridobljenimi ob prvi preiskavi kosti, ko ta še ni bila zamrznjena.

Metode: Predvidevamo obdelavo 50 vzorcev človeških kosti iz NN 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 in kakovosti DNA z metodo kvantitativne reakcije PCR v realnem času.

Pomen za znanost: Menimo, da bodo rezultati raziskave pomembno prispevali k smernicam za dolgotrajno shranjevanje kostnih vzorcev v forenzični medicini.

Opredelitev značaja naloge: Naloga iz javnega zdravstva

96. Naslov teme: »Genetski vzroki nenadnih naravnih smrti otrok in odraslih med 1. in 60. letom starosti«

Mentor: doc. dr. Armin Alibegović, dr. med.

Organizacijska enota: Inštitut za sodno medicino, UL Medicinska fakulteta

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Nenadna naravna smrt (NNS) običajno nastopi v prvi uri, najkasneje znotraj 24 ur po pričetku simptomov in znakov zaradi patofizioloških sprememb, ki peljejo v smrt. Največji delež vzrokov NNS so patofiziološke spremembe kardiovaskularnega sistema (okrog 75 %), sledijo patofiziološke spremembe centralnega živčnega sistema (okrog 10 %) in dihal (okrog 10 %), v približno 5 % pa so ostali in nepojasnjeni vzroki. V večini primerov NNS je možno ugotoviti vzrok smrti s potrditvijo morfoloških sprememb v zgoraj omenjenih organskih sistemih. V nekaterih primerih, predvsem pri otrocih in mlajših odraslih, je nemogoče ugotoviti vzrok smrti le na podlagi morfoloških sprememb. V zadnjem času se med dodatnimi preiskavami za določitev vzroka NNS uveljavlja molekularnogenetska preiskava (»genetska obdukcija«), predvsem na področju nenadnih srčnih smrti, a ni opredeljeno, v katerih primerih je ta preiskava potrebna.

Namen: Ugotoviti morebitne genetske mutacije pri nenadoma umrlih otrocih in odraslih med 1. in 60. letom starosti z neznanimi ali nejasnimi vzroki smrti ter pripraviti predlog protokola za rutinsko molekularnogenetsko preiskavo pri takih primerih.

Metode in rezultati: Po pregledu obdukcijskih zapisnikov iz arhiva Inštituta za sodno medicino UL Medicinske fakultete od 1. 1. 2016 do 31. 12. 2018 bomo pripravili seznam primerov NNS z neznanim ali nejasnim vzrokom smrti. Shranjene vzorce krvi teh primerov NNS, ki so bili odvzeti med obdukcijo zaradi diagnostičnih postopkov, sedaj pa so predvideni za uničenje, bomo analizirali z molekularnogenetskimi preiskavami in iskali morebitni vpliv genetskih mutacij.

Zaključek: Na podlagi ugotovitev epidemiološke in genetske analize želimo sestaviti predlog protokola za rutinsko molekularnogenetsko preiskavo pri NNS z neznanimi ali nejasnimi vzroki.

Opredelitev značaja naloge: klinična

97. Naslov teme: »Uporabnost aplikacije na izboljšanje kakovosti ustne higijene pri bolnikih s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi« - ponovno razpisana tema

Mentor: izr. prof. dr. Alenka Pavlič, dr. dent. med.

Somentor: dr. Štefan Blazina

Organizacijska enota: Katedra za otroško in preventivno zobozdravstvo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Prirojene bolezni primarne imunske pomanjkljivosti (PIP) so genotipsko in fenotipsko heterogena skupina. Zaradi nepravilnega delovanja imunskega sistema je, v primerjavi z zdravo populacijo, v ustni votlini teh bolnikov več bolezenskih znakov. Preventiva je pri bolnikih s PIP posebnega pomena.

Namen: Ob vsakodnevni uporabi aplikacije na pametnem telefonu, izdelani v okviru naloge, se bo izboljšala kakovost čiščenja zob.

Metode in rezultati: Bolnike z PIP, vodene na Pediatrični kliniki v Ljubljani, naključno razdelimo v dve skupini: preiskovanci 1. skupine dobijo na svoje prenosne telefone motivacijsko aplikacijo za boljše čiščenje zob. Vsi so deležni stomatološkega pregleda ob pričetku raziskave in po 6 mesecih. Primerjamo parametre stomatološkega pregleda, ugotovljene ob začetku raziskave in po 6 mesecih, v posamezni skupini in med skupinama. Pričakujemo, da bo redna uporaba aplikacije pomembno doprinesla k izboljšanju opazovanih kliničnih parametrov

Opredelitev značaja naloge: klinična naloga

98. Naslov teme: »Vpliv izbranih rastlinskih ekstraktov na vazoaktivno odzivnost humane bazilarne arterije«

Mentor: višji znan. sod. dr. Gorazd Drevenšek

Organizacijska enota: Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Bolezni možganske cirkulacije, kot sta npr. vaskularna demenca in možganska kap, kljub številnim terapevtskim pristopom še vedno sodijo v vrh obolevnosti in umrljivosti v deželah razvitega sveta. Zato so novi terapevtski pristopi cilj raziskav, s katerimi bi izboljšali možgansko prekrvavitev in posledično preprečili bolezeni možganske cirkulacije.

Namen: V nalogi bomo preučevali vpliv nekaterih rastlinskih ekstraktov, njihovih frakcij in učinkovin naravnega izvora na vazoaktivno odzivnost izolirane humane bazilarne arterije.

Metode: Izolirano humano bazilarno arterijo bomo razdelili na manjše dele, ki jih bomo namestili na aparat za izolirane žile. Po umerjanju bomo arterije izpostavili izbranim učinkovinam. Nato bomo preučevali od endotelija odvisno in od endotelija neodvisno vazodilatacijo ter vazokonstrikcijo izolirane humane bazilarne arterije.

Pričakovani rezultati: Pričakujemo, da bodo nekatere učinkovine izboljšale od endotelija odvisno vazodilatacijo humane bazilarne arterije v odvisnosti od koncentracije.

Zaključek: V raziskavi bomo preučevali vpliv naravnih učinkovin na vazoaktivno odzivnost humane bazilarne arterije kot možnih potencialnih učinkovin za izboljšanje delovanja možganske cirkulacije in posledično izboljšanje procesov, povezanih z njihovim delovanjem.

Opredelitev značaja naloge: bazična raziskovalna naloga.

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

Mentor: znan. sod. dr. Damijana Mojca Jurič, univ. dipl. kem.

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

Somentor: doc. dr. Miran Brvar, dr. med.

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-nevronske) celični kulturi, ne prepreči pa poškodb nevronske celične kulture.

Metode in rezultati: V pogojih in vitro bomo natančneje raziskali mehanizme, preko katerih astrociti 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/GBK) in izhodom zastrupitve (MRI možganov).

Opredelitev značaja naloge: bazična in klinična raziskava

100. Naslov teme: »Identifikacija transportnih proteinov vpletenih v privzem dopamina v astrocite podgan« - ponovno razpisana tema

Mentor: prof. dr. Mojca Kržan, dr. med.

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

Somentor: doc. dr. Maruša Debeljak, univ. dipl. biol.

Organizacijska enota: Laboratorij za genetiko, Služba za specialno laboratorijsko diagnostiko, SPS
Pediatrična klinika

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Privzem dopamina je odvisen od možganske regije.

Namen: kandidat(ka) bo preveril(a), kako se izražajo prenašalci za dopamin v različnih možganskih področjih in celicah.

Metode: Preverili bomo izražanje dopaminskega transporterja s qPCR in odtisom po Westernu ter primerjali izražanje s kinetičnimi lastnostmi privzema s tricijem označenega dopamina.

Pričakovani rezultati in zaključek: Dopamin se v možganske celice privzema prek najmanj dveh prenašalcev : prenašalca z visoko afiniteto in majhno kapaciteto ter prinašalcev z majhno afiniteto in veliko afiniteto. Prek njih pa ne poteka le privzem dopamina, ampak tudi privzem drugih biogenih aminov.

Opredelitev značaja naloge: bazična raziskovalna naloga s področja farmakologije

101. Naslov teme: »Povezava med polimorfizmi rs2107595 in rs11984041 v genu za histonsko deacetilazo in hemodinamsko pomembno karotidno bolezen«

Mentor: prof. dr. Danijel Petrovič

Somentor: doc. dr. Sara Mankoč Ramuš

Organizacijska enota: Inštitut za histologijo in embriologijo

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Karotidna bolezen (KB) je pogost makrovaskularen zaplet sladkorne bolezni (SB) in pomembno prispeva k nastanku možganske kapi pri odrasli populaciji. V patogenezi KA igrajo pomembno vlogo okoljski in genetski dejavniki tveganja. V aterosklerotični proces je vpleten tudi gen histonska deacetilaza (HDAC9). Rs2107595 in rs11984041 v genu za HDAC9 sta funkcionalna in vplivata na izražanje gen v aterosklerotičnem plaku, preko tega pa naj bi vplivala na pojav in razširjenost KB.

Namen: Z raziskavo želimo ugotoviti ali sta polimorfizma rs2107595 in rs11984041 v genu za HDAC9 povezana z prisotnostjo hemodinamsko pomembne KB. Naslednji cilj je ugotoviti, če omenjena polimorfizma v genu za HDAC9 vplivata na ekspresijo gena za HDAC9 v endarteriektomijskih sekvestrih pri bolnikih s hemodinamsko pomembno KB.

Metode in rezultati: V retrospektivno raziskavo bomo vključili približno 600 preiskovancev, ki bodo razdeljeni v skupino s hemodinamsko pomembno KB (bolniki) in skupino, ki nimajo KB (kontrolna skupina). Pacienti, ki bodo vključeni v raziskavo, so bili pregledani v Medicinskem centru Medicor (Izola in Ljubljana), UKC Maribor ter v Splošni bolnišnici Izola. Bolniki z hemodinamsko pomembno KB so bili zdravljeni ali kirurško (endarteriektomija) ali perkutano (stentiranje karotid). DNA bomo izolirali v raziskovalnem laboratoriju za molekularno genetiko na Inštitutu za histologijo in embriologijo. Postopek za izolacijo bomo izvedli s pomočjo DNA Blood Mini Kit-a. Rs2107595 in rs11984041 v genu za HDAC9 bomo genotipizirali z metodo PCR v realnem času.

Za imunohistokemijsko analizo v endarteriektomijskih sekvestrih pri bolnikih s hemodinamsko pomembno KB bomo vzorce vklopili v parafin in nato tkivne rezine barvali s imunohistokemično za detekcijo izražanja HDAC9. Glede na dobljene rezultate bomo izračunali tudi gostoto celic, ki se obarvajo s protitelesi na HDAC9. Določili bomo numerično arealno gostoto - število celic, ki vsebujejo HDAC na mm² (numerična arealna gostota).

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 rs2107595 in rs11984041 v genu za HDAC9 na prisotnost hemodinamsko pomembne KB ter vpliv polimorfizmov na ekspresijo HDAC9 v endarteriektomijskih sekvestrih. Ugotovitve te raziskave bi tako lahko pomembno vplivale na boljše poznavanje KB in s tem na način preprečevanja KB.

Značaj naloge: Retrospektivna klinična raziskava.

Opredelitev značaja naloge: Raziskovalna; retrospektivna študija

102. 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«

Mentor: izr. prof. dr. Barbara Cvenkel, dr. med.

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

103. Naslov teme: »Vpliv dejavnikov na kakovost glasu po operaciji reinkejevega edema na glasilkah«

Mentor: doc. dr. Maja Šereg Bahar, dr. med.

Organizacijska enota: Katedra za otorinolaringologijo UL MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Bolnike z oteklino glasilk, ki nastane zaradi različnih vzrokov, najpogosteje zaradi kajenja, zlorabe glasu, alergije, želodčnega refluksa in hormonskih sprememb, zdravimo z operacijo glasilk, tako da jih stanjšamo. Glas po operaciji ni vedno zadovoljiv, kar vpliva na zadovoljstvo bolnikov, njihovo kvaliteto življenja in zmožnost opravljanja dela, še posebej pri bolnikih, ki opravljajo delo z glasovno obremenitvijo, omejuje pa tudi bolnike pri komunikaciji v vsakdanjem življenju.

Namen raziskave: Na kvaliteto glasu po operaciji vplivajo številni dejavniki: prenehanje kajenja, pravilna raba glasu, zdravljenje drugih dejavnikov tveganja (alergija, hormonske motnje, želodčni refluks). Pri zdravljenju bolnika z glasovnimi težavami je izjemnega pomena timska obravnava, zato že v fazi predoperativne priprave in tudi pooperativne rehabilitacije sodelujeta klinični logoped, ki bolnika opozori na nekatere za glas neprimerne razvade ter vodi glasovno rehabilitacijo po operaciji, in klinični psiholog, ki pomaga bolniku pri opuščanju za glas neprimernih navad ter v primeru psihogeno pogojenih vzrokov za hripav glas.

Metode: S pomočjo natančne anamneze, podatkov iz medicinske dokumentacije o vrsti operacije, pred in pooperativni logopedski in psihološki obravnavi, izpolnitvijo vprašalnikov o oviranosti zaradi

glasovnih težav na življenje ter meritvami kvalitete glasu želimo ugotoviti, kateri so tisti dejavniki, ki najbolj vplivajo na kvaliteto in rehabilitacijo glasu po operaciji glasilk zaradi RE.

Pomen za znanost: Dobljeni podatki nam bodo pomagali bolje obravnavati bolnike z glasovnimi težavami po operaciji RE in jim omogočiti hitro vrnitev na delovna mesta in boljšo kvaliteto življenja.

Opredelitev značaja naloge: Retrospektivna raziskava

104. Naslov teme: »Dejavniki, ki vplivajo na glasovne zmogljivosti v obdobju rasti in razvoja vokalnega aparata«

Mentor: prof. dr. Irena Hočevar 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

105. Naslov teme: »Učinki estrogena na profil izražanja genov v dopaminsko denervirani možganski hemisferi«

Mentor: znan. sod. dr. Maja Zorović, univ. dipl. biol.

Organizacijska enota: Inštitut za patološko fiziologijo, MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: V že izvedenem poskusu smo z uporabo poskusnih podganjih samičk modelirali zdravljenje bolnic s parkinsonizmom v postmenopavzalnem obdobju z antiparkinsonskim zdravilom levodopa. Modelne samičke smo ovariektomirali ter jim stereotaktično poškodovali dopaminske nigrostriatalne nevrone v eni možganski hemisferi (hemiparkinsonski model). Do sedaj smo na opisanih modelnih živalih z vedenjskimi metodami preučili učinek pomanjkanja estrogena ter nadomeščanja estrogena na potek nastanka neželenih motoričnih učinkov levodopa (t.i. diskinezij).

Metode: V Prešernovi nalogi se bomo z uporabo biokemičnih in statističnih metod za analizo transkriptoma pri hemiparkinsonskih živalih omenjega poskusa osredotočili na analizo učinkov estrogena na profil izražanja genov v dopaminsko denervirani možganski hemisferi. Naša hipoteza je,

da estrogen modificira specifični profil izražanja genov, ki so podlaga za nastanek diskinezij povzročenih z levodopa.

Opredelevitev značaja naloge: temeljna raziskava

106. Naslov teme: »Učinek rTMS na metabolno aktivnost stimulirane možganske hemisfere podgane«

Mentor: prof. dr. Marko Živin, dr. med.

Organizacijska enota: Inštitut za patološko fiziologijo, MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Patofiziološka plastičnost možganske skorje predstavlja pomembno tarčo tako za farmakološko kot tudi za nefarmakološko zdravljenje nekaterih motoričnih in nevropsihiatričnih simptomov, ki spremljajo nevrodegenerativne in nevropsihiatrične bolezni. Pri omenjenih boleznih v prizadetih možganskih predelih pogosto najdemo spremembe metabolne aktivnosti.

Namen: Možganska plastičnost temelji na dolgoročnih spremembah izražanja genov v celicah možganske skorje in njeno aktivnost, ki se odraža v njeni metabolni aktivnosti. Repetitivna transkranijska magnetna stimulacija možganske skorje (rTMS) je metoda s katero lahko dolgoročno moduliramo izražanje genov neposredno v možganski skorji. Možganska skorja je z ekscitatornimi sinapsami povezana s subkortikalnim bazalnim jedrom striatum, ki je vhodno jedro kortiko-striato-talamo-kortikalnih povratnih nevronskih povezav, ki najbrž s spodbujanjem kortikalnih nevronov lahko tudi posredno uravnava metabolno aktivnost možganske skorje.

Metode: V Prešernovi nalogi bomo postavili hipotezo, da dolgotrajna stimulacija možganske skorje z metodo rTMS lahko povzroči dolgoročne spremembe metabolne aktivnosti v vseh predelih omenjene povratne kortiko-striato-talamo-kortikalnih povezave. Stopnjo metabolne aktivnosti po dolgoročni stimulaciji z metodo rTMS v predelih omenjene povratne zanke bomo ovrednotili posredno, z metodo za histokemični prikaz in semikvantitativno denzitometrično analizo stopnje aktivnosti mitohondrijskega encima citokrom C oksidaza v možganskih tkivnih rezinah po stimulaciji možganov poskusnih podgan z metodo rTMS.

Opredelevitev značaja naloge: temeljna raziskava

107. Naslov teme: »Meritve dinamike citosolnega laktata v podganjih nevronih v kulturi po aktivaciji receptorjev, sklopljenih z G-proteini«

Mentor: prof. dr. Robert Zorec

Somentor: izr. Prof. dr. Helena H. Chowdhury

Organizacijska enota: Inštitut za patološko fiziologijo, MF

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišča: Razvoj demence je označen v veliki meri s propadanjem nevronov jedra Locus coeruleus (LC), lociranega v ponsu možganskega debla. Locus coeruleus je glavno mesto sinteze noradrenalina v možganih. Projekcije tega jedra segajo daleč, na primer, oživčujejo hrbtenjačo, možgansko deblo, male možgane, hipotalamus, talamična jedra, amigdalno, bazalni telencefalon in možgansko skorjo. Pomembna tarča delovanja NA v možganih pa so astrociti, kjer NA pospeši glikolizo in nastanek laktata. Laktat stimulira izločanje noradrenalina, hkrati pa je laktat signalna molekula in deluje prek receptorjev na plazemski membrani in v astrocitih spodbuja nastajanje laktata. S propadanjem nevronov jedra LC pri demenci je porušena tudi velik del metabolne in neurotransmitterske signalizacije v možganih. V nalogi bomo proučevali mehanizme aktivacije glikolize in/ali nastajanja laktata z agonisti receptorjev, sklopljenih z G-proteini.

Metode: Na primarnih kulturah nevronov jedra LC novorojenih podgan bomo s pomočjo plazmidne ali virusne transfekcije vnesli plazmid z zapisom za molekularni nanosenzor za zaznavanje znotrajceličnega nivoja laktata in/ali glukoze. Po tem, ko se bo nanosenzor v celicah izrazil, bomo s pomočjo tehnike prenosa energije s resonanco fluorescence (FRET) in fluorescenčne mikroskopije v

posamezni celici zaznavali spremembe znotrajceličnih nivojev metabolitov po stimulaciji z agonisti laktatnih receptorjev.

Zaključki: Znotrajcelične spremembe energetskih metabolitov še niso bile pokazane v posameznem nevronu jedra LC. Rezultati dela bodo omogočili vpogled v odzive in dogajanja na nivoju posameznega nevrona.

Opredelitev značaja naloge: bazična

108. Naslov teme: »Vrednotenje barv zobnih in obzobnih tkiv s fotografijo in tridimenzionalnim optičnim skeniranjem«

Mentor: prof. dr. Aleš Fidler, dr. dent. med.

Organizacijska enota: Katedra za zobne bolezni in normalno morfologijo zobnega organa, Medicinska fakulteta Univerza v Ljubljani in Center za zobne bolezni, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

Somentor: Marko Kuralt, dr. dent. med

Organizacijska enota: Center za zobne bolezni, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

Kratka obrazložitev vsebinske usmeritve in znanstvene aktualnosti dela:

Izhodišče: Določanje barve zobnih in obzobnih tkiv v dentalni medicini večinoma temelji na subjektivni vizualni oceni. Določanje barve bi bilo mogoče poenostaviti in objektivizirati z uporabo fotografije in tridimenzionalnega optičnega skeniranja. V dosedanji literaturi je o tem malo raziskav.

Namen in cilji: Namen naloge je razvoj objektivne in enostavne metode določanja barve zobnih in obzobnih tkiv. Z novo metodo želimo ovrednotiti barvo zdrave dlesni ter dobljene vrednosti primerjati z vrednostmi pridobljenimi z obstoječimi metodami.

Preiskovanci in metode: V študijo bomo vključili 50 preiskovancev z zdravimi obzobnimi tkivi, kar bomo preverili s kliničnim pregledom zobnih in obzobnih tkiv. Poleg kliničnega pregleda bomo s tridimenzionalnim optičnim skenerjem zajeli informacijo o obliki, s fotoaparatom pa o barvi zobnih in obzobnih tkiv. Pridobljene informacije bomo združili v tridimenzionalni barvni model, na katerem bomo digitalno vrednotili barve. Pridobljene vrednosti bomo primerjali z vrednostmi, pridobljenimi z obstoječimi metodami.

Opredelitev značaja naloge: klinična študija