

**9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo,
kirurgijo glave in vratu**

***9th Congress of the Slovenian Society of Otolaryngology,
Head and Neck Surgery***

Združeno srečanje Slovenskega združenja za otorinolaringologijo v sodelovanju
z Ameriško Akademijo za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu.

*Joint Meeting of the Slovenian Society of Otolaryngology and American Academy
of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*

Zbornik predavanj

Conference Proceedings

September 25-27, 2025 Maribor, Slovenia



Slovensko združenje za
OTORINOLARINGOLOGIJO
KIRURGIJO GLAVE in VRATU



**AMERICAN ACADEMY OF
OTOROLARYNGOLOGY-
HEAD AND NECK SURGERY**



Slovensko združenje za
OTORINOLARINGOLOGIJU
KIRURGIJO GLAVE in VRATU



AMERICAN ACADEMY OF
OTOLARYNGOLOGY-
HEAD AND NECK SURGERY®



UKC | Univerzitetni
MARIBOR klinični center
Maribor

9. kongres Slovenskega združenja za
otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu
9th Congress of the Slovenian Society of
Otolaryngology, Head and Neck Surgery

*Združeno srečanje Slovenskega združenja za otorinolaringologijo v sodelovanju z Ameriško Akademijo za ORL,
kirurgijo glave in vratu*

*Joint Meeting of the Slovenian Society of Otolaryngology and American Academy of Otolaryngology-Head and
Neck Surgery*

Zbornik predavanj
Conference Proceedings

Maribor, 25. – 27. september 2025

Urednik/Editor: asist. dr. Matija Švagan, dr. med.

Uredniški odbor/Editorial Board: doc. dr. Boštjan Lanišnik, dr. med., izr. prof. dr. Janez Rebol, dr. med, doc. dr. Alenka Kravos, dr. med., izr. prof. dr. Robert Šifrer dr. med., doc. dr. Jure Urbančič dr. med., doc. dr. Nina Božanić Urbančič, dr. med., doc. dr. Maja Šereg Bahar, dr. med.

Recenzenti/Reviewers: doc. dr. Boštjan Lanišnik, dr. med., izr. prof. dr. Janez Rebol, dr. med, doc. dr. Alenka Kravos, dr. med., izr. prof. dr. Robert Šifrer dr. med., doc. dr. Jure Urbančič dr. med., doc. dr. Nina Božanić Urbančič, dr. med., doc. dr. Maja Šereg Bahar, dr. med., asist. dr. Matija Švagan, dr. med.

Izdaja: Klinika za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu , Univerzitetni klinični center Maribor

Kraj in leto izida: Maribor, september 2025

Objavljeno: <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

Avtorske pravice/Copyright: © 2025 avtorji in Slovensko Združenje za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu. / © 2025 Authors and the Slovenian Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery.

Omejitev odgovornosti/Disclaimer: Prispevki v tem zborniku predstavljajo s strani izbranih strokovnjakov recenzirane objave. Stališča avtorjev niso nujno enaka stališčem uredniškega odbora. / *The contributions in this proceedings volume represent peer-reviewed publications evaluated by selected experts. The views expressed by the authors do not necessarily reflect those of the editorial board.*

CIP - Kataložni zapis o publikaciji:

Univerzitetna knjižnica Maribor

618.19-006:616.8-033.2-073(0.034.2)

9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu [Elektronski vir] = 9th Congress of Slovenian Society of Otolaryngology, Head and Neck Surgery : združeno srečanje Slovenskih združenj za otorinolaringologijo v sodelovanju z Ameriško Akademijo za ORL, kirurgijo glave in vratu = joint meeting of the Slovenian Society of Otolaryngology and American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery [Elektronski vir] : zbornik predavanj = conference proceedings : Maribor, 25. - 27. september 2025 : [September 25-27, 2025 Maribor, Slovenia] / [urednik Matija Švagan]. - Maribor : Univerzitetni klinični center, Klinika za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu, 2025

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

ISBN: 978-961-7261-00-4 (PDF)

COBISS.SI-ID: 264429315

Pozdravni govor

Spoštovane kolegice in kolegi,

v imenu organizacijskega in uredniškega odbora mi je v veliko veselje, da vas pozdravimo na **9. kongresu Slovenskega združenja za otorinolaringologijo**, ki letos poteka v Mariboru. Posebej smo počaščeni, da kongres organiziramo kot skupno srečanje z **Ameriško akademijo za otolaringologijo, kirurgijo glave in vratu**.

Sodelovanje med našima združenjema poudarja pomen mednarodne izmenjave ter skupno zavezanost k razvoju znanja, inovacij in najboljše klinične prakse na področju otorinolaringologije. Program odraža to partnerstvo, saj združuje priznane strokovnjake iz praktično celotnega sveta, ki bodo predstavili svoje izkušnje in spoznanja na različnih področjih naše stroke.

Ponosni smo tudi na raznolik znanstveni program, ki ponuja odlično priložnost ne le za predstavitel raziskovalnega in kliničnega dela, temveč tudi za vzpostavljanje novih sodelovanj in krepitev strokovnih vezi prek kontinentov.

Iskreno se zahvaljujemo vsem predavateljem, avtorjem povzetkov in udeležencem za njihov prispevek k znanstveni odličnosti kongresa.

Želimo vam uspešno in prijetno srečanje.

Prisrčno dobrodošli in želimo vam navdihujoč kongres!

Boštjan Lanišnik
Predsednik kongresa

Matija Švagan
Tajnik kongresa

Welcome Message

Dear colleagues,

On behalf of the Organizing and Scientific Committees, it is my great pleasure to welcome you to the **9th Congress of the Slovenian Society of Otolaryngology**, held in Maribor. This year, we are especially honored to host the meeting as a **joint congress with the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery (AAO-HNSF)**.

The collaboration between our societies highlights the importance of international exchange and underscores our shared commitment to advancing knowledge, innovation, and best practices in our specialty. The program reflects this partnership, bringing together distinguished experts from around the globe who will share their insights and experiences on a wide range of topics.

We are particularly proud of the diverse scientific sessions that will provide an excellent opportunity not only to present research and clinical work but also to foster new collaborations and strengthen professional ties across continents.

We extend our sincere gratitude to all faculty members, abstract authors, and participants for contributing to the scientific excellence of this congress.

We wish you a productive and enjoyable meeting, and we hope you will also take the time to experience the hospitality and charm of Maribor.

Welcome, and we look forward to an inspiring congress!

Sincerely,

Boštjan Lanišnik
Congress Chair

Matija Švagan
Congress Secretary

Kazalo

Obojestranske okvare vestibularnega aparata	1
Nina Božanić Urbančič, Dejan Mladenov, Saba Battelino	
Faringokutana fistula po laringektomiji – pektoralis major reženj, da ali ne?	9
Robert Šifrer, Sara Bitenc, Luka Jesenko	
Izzivi za kirurga glave in vratu na prehodu v drugo četrtino 21. stoletja	16
Robert Šifrer	
Diferencialna diagnostika bilateralne paralize glasilk pri otrocih.....	28
Vid Maunaga, Lucija Rožman, Daša Gluvajić	
Motnje požiranja pri nekaterih nevrodegenerativnih boleznih.....	36
Irena Hočevnar Boltežar, Daša Rajh Bokal, Alja Lia Gržinič, Marjeta Trček Kavčič, Zvezdan Pirtošek	
Pomen avditorne nevropatije pri upočasnjem govornem razvoju pri otrocih	48
Alenka Kravos	
CDP - računalniška dinamična posturografija - uvedba nove rehabilitacijske metode ravnotežnostnih motenj v Sloveniji	59
Katja Kladnik Stabej, Špela Kordiš	
Endoskopsko zdravljenje sinonazalnega invertnega papiloma.....	65
Kaja Vilič, Tomi Jevšovar, Matic Glavan, Boštjan Lanišnik	
Gibanje kot temelj celostnega razvoja otroka: vloga vestibularne stimulacije.....	74
Nina Božanić Urbančič, Domen Vozel, Saba Battelino	
Uporabnost plazme bogate s trombociti in zunajceličnimi vezikli v otologiji	85
Kaja Troha, Domen Vozel, Nejc Steiner, Saba Battelino	
Prepoznavanje raka na glasilkah z NBI.....	96
Robert Šifrer	
Učinkovitost zdravljenja z večkratno intratimpanalno aplikacijo deksametazona pri bolnikih z trdovratno Ménièreovo boleznijo.....	101
Dejan Mladenov, Nina Božanić-Urbančič, Manja Hribar, Saba Battelino	
Razširjeni prirojeni holestatom temporalnega in okcipitalnega področja – prikaz primera	107
Kaja Troha, Nejc Steiner, Roman Bošnjak, Saba Battelino	
Genetske osnove paragangliomov glave in vratu: patogeneza, dedovanje in klinični pomen.....	120
Manja Hribar, Ana Blatnik, Iztok Fošnarič, Črt Jamšek, Saba Battelino, Vida Stegel, Aleš Grošelj	

Endovaskularno obvladovanje krvavitev pri bolnikih z rakom glave in vratu v sklopu paliativne obravnave	125
Blaž Maver, Beno Polanec, Matic Glavan, Boštjan Lanišnik	
Balonska dilatacija Evstahijeve troblje – izkušnje in prednosti lokalne anestezije pri bolnikih z zmanjšano zmožnostjo izenačevanja tlaka v srednjem ušesu ob spremembah atmosferskega tlaka	131
Matija Švagan	
Tonzilektomija na vroče pri otrocih s peritonzilarnim abscesom.....	140
Tomi Jevšovar, Matic Glavan, Boštjan Lanišnik	
Para- in retrofaringealni abscesi pri otrocih: principi kirurške oskrbe in izkušnje v UKC Maribor	144
Lara Dreu, Matic Glavan, Boštjan Lanišnik	
Implantacija aktivnih kostno-usidranih slušnih pripomočkov pri bolnikih z anatomske posebnosti temporalne kosti: prikaz štirih primerov.....	150
Kaja Troha, Nina Božanić Urbančič, Saba Battelino	
Neinvazivno testiranje delovanja mastoida	160
Matija Švagan, Janez Rebol	
Vpliv vstavitve polževega vsadka na dvotočkovno diskriminacijo na jeziku	176
Dejan Mladenov, Nina Božanić-Urbančič, Manja Hribar, Iztok Fošnarič, Saba Battelino	
Vpliv velikosti odstranitve stapesne plošče ob kirurgiji otoskleroze na sluh v visokih frekvencah – izkušnje Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana	182
Vid Maunaga, Manja Hribar, Iztok Fošnarič	
Pet let endoskopske kirurgije ušesa na Oddelku za otorinolaringologijo SB Celje	187
Andrej Florjan	
Labirintitis - klinični potek, zdravljenje in njegove trajne posledice.....	193
Vid Maunaga, Saba Battelino, Manja Hribar, Iztok Fošnarič, Nina Božanić Urbančič	



9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Obojestranske okvare vestibularnega aparata

Nina Božanić Urbančič¹, Dejan Mladenov¹, Saba Battelino^{1, 2}

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za ORL in CFK, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Uvod: Obojestranska vestibularna okvara (BVO) je redka, a klinično zelo pomembna motnja, ki se kaže z nestabilnostjo pri hoji, slabšo vidno stabilizacijo med gibanjem (oscilopsijo) in povečanim tveganjem za padce in izgubo samostojnosti. Zaradi raznolike etiologije – vključno s toksičnimi, avtoimunskimi, degenerativnimi in genetskimi vzroki – je pravočasno prepoznavanje ključno za ustrezno obravnavo.

Namen: Cilj raziskave je bila analiza etioloških dejavnikov in kliničnih značilnosti bolnikov z BVO, ki so bili v zadnjem desetletju obravnavani v naši ustanovi.

Metode: Izvedli smo retrospektivno analizo medicinske dokumentacije bolnikov z diagnozo obojestranske vestibularne okvare. Zbrali smo podatke o kliničnih znakih, izvidih avdiovestibuloloških testiranj, slikovni diagnostiki in konziliarnih obravnavah. Posebna pozornost je bila namenjena morebitnim toksičnim vzrokom, zlasti zdravljenju z aminoglikozidi in kemoterapijo.

Rezultati: Najpogostejši etiološki dejavnik je bila toksična vestibulopatija zaradi gentamicina. Sledili so idiopatični primeri, nevrodegenerativna stanja in avtoimunske bolezni. Pri vseh bolnikih so bili prisotni znaki nestabilnosti pri hoji in oscilopsijo je navajalo kar 80 % preiskovancev. Vestibularni testi so potrdili obojestransko zmanjšan ali odsoten odgovor vestibularnih organov. Večina bolnikov je potrebovala prilagoditve v vsakodnevnom življenju ali napotitev na rehabilitacijo.

Zaključek: Obojestranska okvara vestibularnega aparata je heterogena motnja z različnimi etiologijami, kjer toksična poškodba pogosto prevladuje. Morebitna prevencija, pravočasna diagnostika in ciljno usmerjena obravnavo bistveno vplivata na klinični potek in kakovost življenja. Naši podatki prispevajo k boljšemu razumevanju potreb bolnikov z obojestransko okvaro vestibularnega aparata in podpirajo pomembnost zgodnje napotitve v specializirano vestibularno obravnavo.

Ključne besede: obojestranska okvara vestibularnega aparata, oscilopsija, ototoksičnost, diagnostični kriteriji, nistagmus, zanašanje

1. Uvod

Obojestranska okvara vestibularnega aparata je kronična motnja ravnotežnega sistema, za katero je značilna obojestranska disfunkcija perifernih vestibularnih struktur – najpogosteje polkrožnih kanalov, včasih pa tudi otolitnih organov [1–4]. Posledica te okvare je nezadostno delovanje vestibulo-okularnega (VOR) in vestibulo-spinalnega refleksa, kar vodi v oscilopsijo, težave pri hoji in povečano tveganje za padce [1–3].

Čeprav je bil pojav obojestranske okvare vestibularnega aparata prvič omenjen že konec 19. stoletja (James, 1882; Bárány, 1907), je bila sistematizirana definicija oblikovana šele v zadnjih dveh desetletjih, predvsem po zaslugi klasifikacijske komisije Bárányjeve družbe, ki je leta 2017 objavila natančna diagnostična merila za obojestransko okvaro vestibularnega aparata [1]. Obojestranska okvara vestibularnega aparata je klinično pomembna, vendar pogosto spregledana diagnoza, saj so simptomi neznačilni in pogosto pripisani drugim boleznim (npr. starostni oslabelosti, nevropatiji, degenerativnim motnjam hoje) [1,2]. Ocene razširjenosti BVP v splošni populaciji se gibljejo med 28 in 81 primeri na 100.000 prebivalcev, pri čemer pa je realna pojavnost najverjetneje višja zaradi pogostih primerov napačne ali pozne diagnoze [1].

Vodilna simptoma obojestranske okvare vestibularnega aparata sta: nestabilnost pri hoji ali stoji, zlasti v temi ali na neravnem terenu, oscilopsija, tj. zamegljen ali „poskakajoč“ vid med hojo ali gibanjem glave [1–3]. Ti simptomi se pojavijo zaradi izgube stabilizacijskih funkcij vestibularnega sistema. V mirovanju (sedenje, ležanje) so bolniki večinoma brez težav, kar lahko še dodatno otežuje pravočasno prepoznavo motnje [1–4].

Diagnostični kriteriji za verjetno bilateralno vestibulopatijo

- A. Kronični vestibularni sindrom (z naslednjimi simptomi):
 - nestabilnost pri hoji ali stoji (in vsaj eden izmed naslednjih dveh simptomov),
 - zamegljen vid ali oscilopsija med hojo ali hitrim gibanjem glave/telesa,
 - poslabšanje nestabilnosti v temi in/ali na neravnih tleh.
- B. Brez simptomov med sedenjem ali ležanjem v statičnih pogojih.
- C. Dvostransko patološki horizontalni test impulza glave (HIT), opravljen ob posteljni preiskavi.
- D. Klinična slika ni bolje pojasnjena z drugo boleznijo [1].

Etiologija obojestranske okvare vestibularnega aparata je raznolika (Tabela 1).

V zdravljenju oseb z obojestransko okvaro vestibularnega aparata se priporoča intenzivna vestibularna rehabilitacija [2]. Obetavna smer prihodnjega zdravljenja predstavlja vestibularna implantacija, ki omogoča delno električno stimulacijo vestibularnega živca in tako posnema naravno funkcijo ravnotežnega sistema. Prvi klinični poskusi so pokazali izboljšanje stabilnosti in orientacije v prostoru pri izbranih bolnikih z obojestransko okvaro vestibularnega aparata. Čeprav je metoda še v zgodnji fazi klinične uporabe, predstavlja pomembno možnost za tiste z bilateralno izgubo funkcije in neuspešno kompenzacijo z rehabilitacijo [5].

Namen naše raziskave je podati celovit prikaz 44 zaporednih bolnikov z obojestransko okvaro vestibularnega aparata, ki smo jih obravnavali v specialistični ORL ambulantni terciarnega centra. S sistematično analizo njihovih simptomov, etiologij, avdiovestibuloloških izvidov, obravnav pri drugih specialistih in dolžine spremljanja želimo prikazati realno heterogenost bolnikov z obojestransko okvaro vestibularnega aparata v klinični praksi. Poseben poudarek namenjamo morebitnemu izboljšanju kliničnega stanja in funkcionalnih izidov tekom spremljanja.

Tabela 1: Različne etiologije bilateralnih vestibulopatij z njihovimi značilnostmi [1,2]

Etiološka skupina	Primeri/diagnoze	Opombe
Idiopatična	- /	Približno 20–75 % primerov; najpogostejša oblika
Genetska	DFNA9, DFNA11, DFNB4, SCA3, SCA6, SCA27B	Pogosto počasi progresivna oblika; pomembna družinska anamneza
Toksična/iatrogena	Aminoglikozidi (npr gentamicin), cisplatin, furosemid, imunosupresivi, antiepileptiki, kemoterapevtiki	Akutna ali subakutna okvara; pogosto nepopravljiva
Infekcijska	Meningitis, HSV (vestibularni nevritis), borelioza, sifilis	Lahko selektivno prizadene vestibularni živec
Avtoimunska	Coganov sindrom, AIED, sistemski lupus, Sjögrenov sindrom, sarkoidoza	Lahko se pojavi z drugimi nevrološkimi simptomi
Bilateralna Menièreova bolezen	-	Običajno se začne enostransko; lahko vodi v postopno obojestransko okvaro vestibularnega aparata
Travmatska/iatrogena	Kraniofacialna travma, radioterapija, bilateralna CI implantacija	Pogosto povezana tudi z izgubo sluha
Nevrodegenerativna	CANVAS, Friedreichova ataksija, MSA	Pogosto spremljana z ataksijo, nevropatijo in cerebelarno disfunkcijo
Kongenitalna/sindromska	Usherjev sindrom, Turnerjev sindrom, CHARGE, EVA sindrom	Značilna multisistemska prizadetost; pogosto že v otroštvu
Vaskularna	Vertebrobazilarna ishemija/dolihoehtazija	Redko, pogosto v sklopu možganskega infarkta
Tumorska	NF2 (bilateralni vestibularni švanomi), metastaze	Pogosto spremljana z izgubo sluha
Presnovna/nutritivna	Wernickejeva encefalopatija, B12 in pomanjkanje folatov	Običajno reverzibilna ob pravočasnem zdravljenju
Migrena	Vestibularna migrena	Potencialna povezava z razvojem obojestranske okvare vestibularnega aparata pri določenih bolnikih

Ključne ugotovitve naše raziskave vključujejo visoko pogostost idiopatičnih primerov, pogosto prepozno napotitev v specializirano ambulantno ter opaženo delno klinično izboljšanje pri bolnikih, vključenih v ciljan rehabilitacijski program.

2. Metode

Izvedli smo retrospektivno deskriptivno kohortno raziskavo, ki je zajemala bolnike z diagnozo obojestranske okvare vestibularnega aparata, obravnavane v Avdiovestibuloškem centru Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v obdobju med 1. 1. 2019 in 1. 1. 2025.

Vključitveni kriteriji

V raziskavo smo vključili vse bolnike, ki so izpolnjevali naslednja merila po Bárányjevem združenju [1]:

- kronična nestabilnost pri hoji ali stoji in/ali oscilopsija, zlasti ob gibanju,
- objektivno dokazana bilateralna vestibularna hipofunkcija z vsaj enim izmed naslednjih testov:
- vHIT: horizontalni VOR gain $< 0,6$ na obeh straneh,
- kalorična preiskava: vsota SPV (slow-phase velocity) $< 6^\circ/\text{s}$ za vsako uho,
- rotacijski test: horizontalni VOR gain $< 0,1$ in fazni zamik $> 68^\circ$,
- odsotnost alternativne diagnoze, ki bi bolje pojasnila simptome.

Zbiranje podatkov

Podatke smo zbrali iz elektronskih in fizičnih zdravstvenih kartotek. Za vsakega bolnika smo analizirali: demografske podatke (spol, starost ob postavitvi diagnoze), klinične simptome, domnevno etiologijo (na osnovi anamneze, laboratorijskih in slikovnih izvidov ter konziliarnih mnenj), rezultate avdiovestibuloloških testiranj (pražna tonska avdiometrija, vHIT, kalorimetrija, rotatorni test), podatke o konziliarnih obravnavah pri nevrologu, revmatologu, infektologu, genetiku, podatke o izvidih slikovne diagnostike možganov, trajanje spremljanja in terapije, spremembe v kliničnem stanju ter izboljšanja pri kontrolnih testiranjih.

Avdiovestibuloško testiranje

Pražna tonska avdiometrija je bila opravljena na avdiometru AC40, Interacoustics, Middelfart, Danska in bitermalno kalorično testiranje na Variotherm plus ATMOS, MedizinTechnik GmbH and Co. KG Ludwig-Kegel, Lenzkirch, Nemčija, rotatorno testiranje z rotacijskim stolom je bilo opravljeno po metodi hitrega zasuka (velocity step procedure). Postrotatorni nistagmus smo opazovali z uporabo video Frenzelovih očal. Asimetrija, večja od 30 %, je bila ocenjena kot patološka.

Teste hitrih zasukov glave ter supresijske teste smo opravljali s pomočjo video računalniškega sistema vHIT- Interacoustics, Middelfart, Danska.

3. Rezultati

Opravili smo retrospektivno analizo podatkov. V študijo smo vključili 45 bolnikov, obravnavanih na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana od 1. 1. 2019 do 1. 1. 2025.

Bolniki

Bolniki (27 žensk (61,4 %) in 17 moških (38,6 %)) so bili ob postavitvi diagnoze obojestranske okvare vestibularnega aparata stari od 8 do 94 let (mediana 65 let).

Simptomi in znaki

Najbolj pogost simptom, ki so ga navajali bolniki z obojestransko okvaro vestibularnega aparata, je bilo zanašanje (59 %), rotatorno vrtoglavico je navajalo 23 % bolnikov, oscilopsijo 7 %, ataksijo 7 %. Brez simptomov je bilo 7 % bolnikov z bilateralno vestibulopatijo.

Med pregledom smo spontani nistagmus zaznali pri 18 %, brez nistagmusa je bilo 77 %. Pri drugih v dokumentaciji podatka o nistagmusu nismo našli.

Pri testiranju po Rombergu je 43 % bolnikov bilo stabilnih, 34 % jih je nihalo, pri 9 % je bilo testiranje neizvedljivo.

Pri testiranju hoje miže 7 % bolnikov ni imelo zabeleženega odklona, 29,5 % jih je odklanjalo, pri 38,6 % je bila zabeležena širokotirna ataktična hoja. Pri 13,6 % testiranje hoje miže ni bilo izvedljivo. 2 % bolnikov je preiskavo odklonilo.

Rezultati avdiovestibuloških testiranj

Le 4 (9 %) bolniki so imeli s pražno tonsko avdiometrijo izmerjen imeli normalen sluh, 37 (84 %) obojestransko zaznavno naglušnost, 2 (5 %) enostransko zaznavno naglušnost in le 1 (2 %) kombinirano naglušnost. Izvide bitermalnega kaloričnega testiranja prikazujemo v Tabeli 2, rotatornega testa v Tabeli 3, izvide testa video različice hitrih zasukov glave (vHIT) v Tabeli 4 ter testa supresije hitrih zasukov glave (SHIMP) v Tabeli 5.

Tabela 2: Rezultati bitermalnega kaloričnega testiranja

Izvid kaloričnega testiranja	Št. primerov	Odstotek (%)
Obojestransko brez odgovora	23	52,3
Obojestransko slab odgovor	7	15,9
Enostranska okvara	5	11,4
Bolnik odklanja preiskavo	3	6,8

Tabela 3: Rezultati rotatornega testiranja

Izvid rotatornega testiranja	Št. primerov	Odstotek (%)
Obojestransko brez odgovora	18	40,9
Obojestransko slab odgovor	1	2,3
Enostransko slab odgovor	3	6,9
Bolnik odklanja preiskavo	1	2,3

Tabela 4: vHIT

Izvid vHIT testiranja	Št. primerov	Odstotek (%)
Obojestranska pareza	37	84,1
Normalen izvid	2	4,5
Neizvedljiv	1	2,3

Tabela 5: SHIMP

Izvid SHIMP testiranja	Št. primerov	Odstotek (%)
Nekompenzirana okvara	18	40,9
Kompenzirana okvara	7	15,9
Ne sodeluje	1	2,3

3.4. Obravnave pri drugih specialistih

V naši skupini bolnikov z obojestransko okvaro vestibularnega aparata je bila večina bolnikov polimorbidnih. Le 36 % bolnikov ni imelo drugih obolenj. Pri ostalih smo v 14 % zaznali nevrološke, pri 16 % kardiovaskularne, pri 14 % onkološke, pri 7 % avtoimunske, pri enakem odstotku tudi revmatološke bolezni. Pulmološke (2 %), endokrinološke (2 %), oftalmološke (2 %), abdominalne (2 %) ter infektološke bolezni (2 %) so bile prisotne le pri posameznih bolnikih z obojestransko okvaro vestibularnega aparata.

Kar se tiče obravnave pri drugih specialistih, je imelo 34 (75 %) pacientov opravljeno MR ali CT slikanje glave, kjer je bil v 30 % izvid v mejah normalnega, v 16 % so bile vidne ishemične lezije, v 5 % atrofija, v 5 % neoplastične spremembe, v 5 % znaki prizadetosti labirinta, v 5 % kongenitalne spremembe vestibularnega aparata, v 2 % demielinizacija, v 2 % znaki subarahnoidalne krvavitve in v 2 % znaki idiopatske intrakranialne hipertenzije. En bolnik (2 %) je preiskavo odklonil. Pregled pri nevrologu je opravilo 61 % bolnikov z obojestransko okvaro vestibularnega aparata. Pri 25 % je najdena patologija v nevrološkem statusu oz. izvidih nevroloških preiskav.

3.5. Etiološki dejavniki

Tabela 6 prikazuje etiološke dejavnike, ki so vplivali na pojav obojestranske okvare vestibularnega aparata v naši skupini bolnikov.

3.6 Čas sledenja

Bolnikom smo v avdiovestibuloškem centru Klinke za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana, sledili do 15 let. Povprečen čas sledenja je bil 3 leta. 25 % bolnikov ni prišlo na kontrolni pregled. Ob kontrolnih pregledih je pri 75 % bolnikov s preiskavami ugotovljeno, da je bila okvara še vedno prisotna. Pri 5 % so bile zabeležene fluktuacije okvare. Pri 5 % bolnikov je prišlo do povrnitve funkcije vestibularnega aparata.

Le 28 % bolnikov je bilo napotenih k nam v obravnavo takoj po nastanku težav, 28 % v roku nekaj mesecev, 44 % so imeli simptome že leta pred napotitvijo na specialistični pregled.

Tabela 6: Etiologija obojestranske okvare vestibularnega aparata

Etiologija	Št. primerov	Odstotek (%)
Neznana	16	36,4
Ototoksičnost	10	22,7
Prirojeno	6	13,6
Sindrom CANVAS	3	6,8
Meningitis	3	6,8
Poškodba	1	2,3
Vaskulitis	1	2,3
Reaktivacija HSV	1	2,3
Avtoimunsko	1	2,3
Tumor (Nevrofibromatoza)	1	2,3

4. Diskusija

V naši retrospektivni raziskavi smo analizirali klinične značilnosti, diagnostične poti ter potek bolezni pri 44 bolnikih z obojestransko okvaro vestibularnega aparata, ki so bili obravnavani od leta 2019 do 2025 na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Ugotovitve potrjujejo, da je obojestranska okvara vestibularnega aparata klinično heterogena entiteta z različnimi etiologijami, dolgotrajno simptomatiko in pogosto zakasnelo diagnostiko.

Povprečna starost bolnikov (65 let) se ujema s starostno porazdelitvijo v literaturi, kjer so pogosto zajeti bolniki v srednjih in poznih letih življenja [1].

Pri večini bolnikov je bila prisotna kombinacija vrtoglavice, neravnotežja, zanašanja in nestabilnosti med hojo, kar je skladno z že znanimi glavnimi simptomi [1,2]. Pri določenih bolnikih je bil ob pregledu pri nas viden spontani nistagmus. Spontani nistagmus je pri obojestranskih okvarah vestibularnega aparata odsoten v primerih simetrične okvare, tako da gre za nespecifičen znak obojestranske okvare vestibularnih aparatov [4].

Glede na najnovejša priporočila [1] je obravnava bolnikov z obojestransko okvaro vestibularnih aparatov v naši ustanovi potekala po protokolu in je vključevala draženje z visoko (vHIT) in nizkofrekvenčno stimulacijo (kalorično testiranje), kar je omogočilo primerjavo rezultatov z rezultati objavljenih raziskav.

Diagnostično so bile najbolj zanesljive preiskave vHIT in kalorično testiranje. Testi kompenzacije z visokofrekvenčnim (SHIMP) in nizkofrekvenčnim (rotatorni test) draženjem so bili ključni pri ocenjevanju napredka kompenzacije pri bolnikih z obojestransko okvaro vestibularnih aparatov.

Naši rezultati testiranja sluha pri bolnikih z obojestransko okvaro vestibularnega aparata kažejo na pomembno težavo, ki lahko negativno vpliva na vestibularno rehabilitacijo. Namreč, v procesu vestibularne rehabilitacije bolniki potrebujejo čim več informacij iz drugih sistemov, s katerimi lahko kompenzirajo okvaro. Pri vzdrževanju dobrega ravnotežja je ključen tudi dober sluh. Zato menimo, da je pri zagotavljanju pogojev za dobro vestibularno rehabilitacijo nujno potrebna tudi čimprejšnja ustrezna slušna rehabilitacija.

Etiološko je bil najpogostejši vzrok idiopatični (neznan), kar prav tako odražajo rezultati več raziskav [3]. Opažamo pa nekoliko višji delež sekundarnih oblik, zlasti avtoimunskih, onkoloških in nevroloških vzrokov, kar verjetno odraža napredno diagnostiko ter dobro multidisciplinarno sodelovanje v naši ustanovi.

Zelo pomembna ugotovitev je dolžina časovne zamude med začetkom simptomov in napotitvijo – pri skoraj 40 % bolnikov je bila napotitev izvedena šele po več mesecih, tudi letih, od nastopa težav. To kaže na potrebo po večji ozaveščenosti o simptomih obojestranske okvare vestibularnih aparatov med zdravniki družinske medicine in specialisti drugih strok.

Kar 25 % bolnikov ni bilo vključenih v redno kontrolno spremljanje, kar omejuje možnost objektivne ocene napredovanja ali izboljšanja okvare. Kljub temu je bila pri več kot polovici tistih s sledenjem zaznana delna stabilizacija ali klinična prilagoditev, kar potrjuje, da se lahko bolniki ob ustrezni rehabilitaciji delno prilagodijo izpadu funkcije obeh ravnotežnih organov [2,3].

5. Zaključki

Obojestranska okvara vestibularnega aparata ostaja pomemben, a pogosto spregledan vzrok kroničnih motenj ravnotežja, zlasti pri starejših bolnikih. Naši podatki potrjujejo klinično heterogenost bolezni, visoko prevalenco neznanih etiologij ter pogosto pomembno zamudo pri napotitvi in postavitvi diagnoze. Kljub sodobnim diagnostičnim metodam je izziv še vedno pravočasno prepoznati simptome in usmeriti bolnike v ustrezno obravnavo.

Pomanjkanje kontrolnega spremljanja pri četrtini bolnikov in dolg čas do napotitve kažeta na nujnost večje ozaveščenosti med zdravniki prvega stika. Zgodnje prepoznavanje in vključitev v vestibularno rehabilitacijo lahko pomembno izboljšata kakovost življenja teh bolnikov, čeprav popolna obnova funkcije pri večini ni mogoča.

Obetavna smer prihodnjega zdravljenja predstavlja vestibularna implantacija, ki omogoča delno električno stimulacijo vestibularnega živca in tako posnema naravno funkcijo ravnotežnega sistema. Prvi klinični poskusi so pokazali izboljšanje stabilnosti in orientacije v prostoru pri izbranih bolnikih z obojestransko okvaro vestibularnega aparata. Čeprav je metoda še v zgodnji fazi klinične uporabe, predstavlja pomembno možnost za tiste z bilateralno izgubo funkcije in neuspešno kompenzacijo z rehabilitacijo. Glede na sočasno pomembno okvaro sluha (kar 84 %) je nujna čimprejšnja in ustrezna slušna rehabilitacija.

Naše ugotovitve potrjujejo pomen sistematične diagnostike, dolgoročnega sledenja in raziskovanja naprednih terapevtskih možnosti pri tej zahtevni nevro-otološki motnji.

Reference

1. Strupp, M.; Kim, J.-S.; Murofushi, T.; Straumann, D.; Jen, J.C.; Rosengren, S.M.; Della Santina, C.C.; Kingma, H. Bilateral Vestibulopathy: Diagnostic Criteria Consensus Document of the Classification Committee of the Bárány Society¹. *VES* **2017**, *27*, 177–189, doi:10.3233/VES-170619.
2. Kim, J.-S.; Kim, H.-J. Bilateral Vestibulopathy: The Causes, Diagnosis, and Treatments. *Current Opinion in Neurology* **2022**, *35*, 98–106, doi:10.1097/WCO.0000000000001014.
3. Strupp, M.; Feil, K.; Dieterich, M.; Brandt, T. Bilateral Vestibulopathy. In *Handbook of Clinical Neurology*; Elsevier, 2016; Vol. 137, pp. 235–240 ISBN 978-0-444-63437-5.
4. Van Stiphout, L.; Szmulewicz, D.J.; Guinand, N.; Fornos, A.P.; Van Rompaey, V.; Van De Berg, R. Bilateral Vestibulopathy: A Clinical Update and Proposed Diagnostic Algorithm. *Front. Neurol.* **2023**, *14*, 1308485, doi:10.3389/fneur.2023.1308485.
5. Van De Berg, R.; Ramos, A.; Van Rompaey, V.; Bisdorff, A.; Perez-Fornos, A.; Rubinstein, J.T.; Phillips, J.O.; Strupp, M.; Della Santina, C.C.; Guinand, N. The Vestibular Implant: Opinion Statement on Implantation Criteria for Research¹. *VES* **2020**, *30*, 213–223, doi:10.3233/VES-200701.



9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Faringokutana fistula po laringektomiji – pektoralis major reženj, da ali ne?

Robert Šifrer^{1,2,*}, Sara Bitenc¹, Luka Jesenko¹

1 Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana;
robert.sifrer@kclj.si

2 Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

* Korespondenca: robert.sifrer@kclj.si

Povzetek

Ozadje/Cilji: Faringokutana fistula (FCF) je najpogostejši zaplet po rešilni laringektomiji (RLE). Preventivna uporaba pektoralis major reznja (PMR) je ena od metod za zmanjšanje incidence FCF. Namen raziskave je ugotoviti, ali uporaba PMR ob RLE zmanjša incidenco FCF. **Metode:** V retrospektivni raziskavi smo bolnike, operirane z RLE, razdelili v skupino s FCF in brez nje ter ju primerjali glede na uporabo PMR s statističnima testoma hi-kvadrat in Fisherjev eksaktni test. **Rezultati:** FCF se je razvila pri 39,3 % bolnikov. PMR smo uporabili pri 34 bolnikih (23,3 %), preventivno pri sedmih (20,6 %). Uporaba PMR ni zmanjšala incidence FCF ($p=0,407$). Prav tako razlike med načini uporabe PMR (preventivno ali rekonstruktivno) niso bile značilne ($p=0,427$ in $p=0,353$). **Sklepi:** Preventivna uporaba PMR pri RLE v naši študiji ni zmanjšala incidence FCF. Kljub temu literatura večinoma potrjuje učinkovitost vaskulariziranih reznjev pri preprečevanju FCF, zato je ob celostni obravnavi dejavnikov tveganja rutinska uporaba PMR upravičena.

Ključne besede: faringokutana fistula; rešilna laringektomija; pektoralis major reženj; preventiva

1. Uvod

Vlogo kirurškega zdravljenja raka glave in vratu, ki vključuje odstranitev grla ali laringektomijo (LE), je prevzelo t. i. organ ohranitveno zdravljenje, ki predstavlja konkomitantno radiokemoterapijo (RTKT). To omogoča ohranitev grla v 70-78 % [1, 2], kar pomeni, da je za 22-30 % bolnikov rešilna LE (RLE) edina kurativna možnost.

Celjenje žrela po RLE je v primerjavi s primarno LE zaradi sprememb po obsevanju na vratu nagnjeno k faringokutani fistuli (FCF). Incidenca FCF se med različnimi centri in celo znotraj istega centra v odvisnosti od časa razlikuje [3]. Po primarni LE znaša 9-25 %, po RLE pa 14-57 % [4]. Upoštevajoč analizo 422 bolnikov Klinike za ORL in CFK Ljubljana med leti 2007 in 2020 pa 20,8 % in 32,7 % [5].

Za preprečevanje FCF pridejo v poštev poleg sprotne spremljanja incidence in dejavnikov tveganja s takojšnjim ukrepanjem, skrbi za anesteziološko, internistično in prehransko pripravo bolnika, antibiotične kirurške profilakse, pravilne kirurške tehnike, posebnih načinov šivanja žrela, časovnega skrajšanja operacije, rednega previjanja kirurške rane, uporabe aseptičnih metod dela in rekonstrukcije vrzeli z režnji, kadar je to potrebno [3], tudi posebne kirurške tehnike. Ena izmed njih vključuje preventivno uporabo revaskulariziranih tkiv oz. režnjev za spodbujanje celjenja z RT prizadetega žrela in drugih tkiv na vratu [6-8]. Med režnji je v kirurgiji glave in vratu za preventivo FCF najbolj razširjen pektoralis major reženj (PMR).

V primeru raka grla in žrela je glavna indikacija za PMR rekonstrukcija vrzeli po odstranitvi raka. Pri tem gre za rekonstrukcijo dela oboda žrelne stene, kar imenujemo všiti reženj (VR, angl. patch flap); za rekonstrukcijo celotnega oboda žrela pri RLE s totalno (cirkumferentno) faringektomijo v obliki tubularnega režnja (angl. tubular flap); za rekonstrukcijo kožnega pokrova na vratu.

Drugi indikacija za PMR je že omenjeno preprečevanje FCF po RLE. V tem okviru PMR uporabimo prvič kot mišično-fascialni PMR, pri čemer ga všijemo preko primarno zaprtega žrelnega kanala, čezenj pa postavimo kožno-platizmalni reženj. Govorimo o prekrivajočem režnju (PR, angl. onlay flap). Drugič kot mišično-kožni PMR, kjer kožni otok všijemo v vrzel žrelnega kanala kljub zadostni količini sluznice za primarno zaporo – VR. Temelj preprečevanja FCF po RLE s strani PMR (kot PR ali VR) je prenos zdravega, dobro prekravljenega in oksigeniranega tkiva iz neobsevanega področja v področje predhodno obsevanega žrela [9], kar pospešuje celjenje [10].

Namen prispevka je odgovoriti na vprašanje, ali je za preprečevanje FCF pri RLE smiselna preventivna uporaba PMR.

2. Metode

Retrospektivno smo pregledali zdravstveno dokumentacijo bolnikov po predhodni RT ali RTKT raka glave in vratu, pri katerih smo naredili RLE. Vključili smo bolnike, operirane na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana od leta 2004 do 2023. Bolnike smo razdelili v skupino s FCF in brez nje ter skupini primerjali glede na različno uporabo rekonstrukcijskih metod, predvsem PMR. Pri statistični primerjavi smo uporabili hi-kvadrat in Fisherjev eksaktni test.

3. Rezultati

V navedenem obdobju smo RLE napravili pri 150 bolnikih. Povprečna starost bolnikov je znašala 63,5 let (razpon 33-86 let), med njimi je bilo 140 (93,3 %) moških. Osnovna bolezen je bila rak grla pri 112 (74,4 %), rak spodnjega žrela pri 30 (20 %) in rak srednjega žrela pri 8 (5,3 %) bolnikih.

FCF se je razvila pri 59 bolnikih, incidenca FCF pri bolnikih po RLE torej znaša 39,3 %. Med 150 bolniki z RLE smo rekonstrukcijski reženj napravili pri 35 bolnikih (23,3 %). Podatki so prikazani v Tabeli 1. Statistično značilnega znižanja pogostnosti FCF pri uporabi režnjev nismo dokazali ($p=0,407$).

Tabela 1. Primerjava skupine z in brez FCF glede na vrsto uporabljenega režnja. FCF = faringokutana fistula, PMR = pektoralis major režen, SCAIF = otočni režen supraklavikularne arterije.

Rekonstrukcija	Vsi	FCF	Brez FCF	p
Vsi bolniki	150 (100 %)	59 (39,3 %)	91 (60,7 %)	0,407
PMR	34 (100 %)	12 (35,3 %)	22 (64,7 %)	
SCAIF	1 (100 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	
Brez režnja	115 (100 %)	46 (40 %)	69 (60 %)	

Bolnika, pri katerem smo opravili SCAIF, smo izključili iz nadaljnjih analiz, ker se osredotočamo na PMR. V Tabeli 2 prikazujemo načine uporabe PMR, tako v smislu rekonstrukcije vrzeli kot preventive FCF in njihov vpliv na pojav FCF. Statističnih razlik glede na pojav FCF ni ($p=0,427$).

Tabela 2. Primerjava skupine z in brez FCF glede načina uporabe PMR. FCF = faringokutana fistula, PMR = pektoralis major režen, PREV-PR=preventiva FCF s prekrivajočim PMR (angl. onlay), PREV-VR=preventiva FCF z všitim PMR (angl. patch), REK-VR=rekonstrukcija dela oboda žrelne stene z všitim PMR (angl. patch), REK-cirkumfer=rekonstrukcija cirkumferentne vrzeli žrela s tubuliranim PMR, REK-kožni_p=rekonstrukcija kožnega pokrova s PMR.

Rekonstrukcija	Vsi	FCF	Brez FCF	p
Vsi bolniki	149 (100 %)	58 (38,9 %)	91 (61,1 %)	0,427
PREV-PR	2 (100 %)	0 (0)	2 (100 %)	
PREV-VR	5 (100 %)	1 (20 %)	4 (80 %)	
REK-VR	19 (100 %)	6 (31,6 %)	13 (68,4 %)	
REK-cirkumfer	4 (100 %)	3 (75 %)	1 (25 %)	
REK-kožni_p	4 (100 %)	2 (50 %)	2 (50 %)	
Brez PMR	115 (100 %)	46 (40 %)	69 (60 %)	

Za dokaz vpliva preventivne uporabe PMR za preprečevanje FCF smo iz analize izključili bolnike, pri katerih smo PMR uporabili za rekonstrukcijo vrzeli po odstranitvi raka, in ohranili zgolj tiste, pri katerih smo PMR uporabili kot preventivo FCF. Rezultati so prikazani v Tabeli 3, iz katere je razvidno, da statističnih razlik med skupinama ni ($p=0,353$).

Tabela 3. Primerjava skupine z in brez FCF glede indikacijo za uporabo PMR. FCF = faringokutana fistula, PMR = pektoralis major režen, PREV-PR=preventiva FCF s prekrivajočim PMR (angl. onlay), PREV-VR=preventiva FCF z všitim PMR (angl. patch).

Rekonstrukcija	Vsi	FCF	Brez FCF	p
Vsi bolniki	122 (100 %)	47 (38,5 %)	75 (61,5 %)	0,353
PREV-PR	2 (100 %)	0 (0)	2 (100 %)	
PREV-VR	5 (100 %)	1 (20 %)	4 (80 %)	
Brez PMR	115 (100 %)	46 (40 %)	69 (60 %)	

4. Diskusija

Med 150 bolniki po RLE je bila incidenca FCF 39,3 %, ki je skladna z razponom incidence 14 %-57 % iz literature [4]. Rekonstrukcijo smo izvedli pri 35 bolnikih, med katerimi smo uporabili PMR pri 34 bolnikih in PMR kot preventivno FCF v 20,6 % (7/34). V dveh primerih smo mišično-fascialni PMR uporabili kot PR in ga vstavili preko primarno zaprtega žrela, pri petih bolnikih pa smo kožni del mišično-kožnega PMR všili v vrzel po odstranitvi grla kot VR kljub zadostni količini sluznice za primarno zaporo. Uporaba PMR ni vplivala na znižanje incidence FCF po RLE.

Preventiva FCF po LE s PMR je v literaturi znana in dobro raziskana problematika. Righini je leta 2005 z mišično-fascialnim PMR dosegel znižanje FCF iz 50 % na 23 %. Večina FCF iz njegove skupine

je nastala v skupini bolnikov s totalno faringolaringektomijo [11]. Glede slednjega smo v naši raziskavi ugotovili podobno, saj je imelo med štirimi bolniki po cirkumferentni RLE kar 75% FCF (Tabela 2). Več FCF pri cirkumferentni rekonstrukciji lahko pojasnimo z veliko kirurškimi šivi, potrebnimi za izdelavo cirkumferentne rekonstrukcije s PMR, in dejstvom, da več kot je šivov, več je možnosti za dehiscenco, kar lahko pripelje do FCF.

Po Righinijevem poročilu se je zvrstilo še več raziskav, ki so večinoma potrdile korist preventivnega PMR. Patel je ob primarni zapori žrela ugotovil 57 % (4/7) FCF, pri uporabi PR PMR pa FCF ni bilo (0/10, $p=0,015$) [6]. Do podobnih razlik v skupini 48 bolnikov v korist PR PMR je prišel Anschütz (42,1 % vs. 0 %, $p=0,002$) [12]. Prednost mišično-fascialnega PR PMR je na večji skupini bolnikov pri RLE dokazala tudi Gendreau-Lefèvre. Incidenca FCF se je znižala iz 36 % (41/115) na 14 % (7/51, $p=0,004$) [13].

Na drugi strani obstajajo poročila o neučinkovitosti PMR pri preventivi FCF. Primer je Gilovo poročilo, kjer avtorji ne ugotavljajo razlik v incidenci med primarno zaporo samo (24%) in primarno zaporo s PMR kot PR (27 %) [14]. Naši podatki, ki ne pokažejo razlik v incidenci FCF ob uporabi preventivnega PMR, ustrezajo Gilu.

Sprašujemo se o vzrokih neuspešnosti PMR pri naših pacientih za preprečevanje FCF, kar je v nasprotju z novejšo literaturo. Prvi vzrok bi lahko bila različna definicija FCF. Mi jo definiramo kot iztok barvila skozi fistulo pri požiranju, drugi pa uporabljajo definicije, kot so prisotnost slin v rani, iztekanje kontrasta na RTG žrela in požiralnika ali dokaz amilaze v slini [5]. Prav tako raziskovalci razlikujejo velike od malih FCF, pri čemer nekateri kvantificirajo jasno mejo v velikosti (npr. 8 mm [4]), drugi pa ostanejo pri kvalitativnem opisu. Na Kliniki za ORL in CFK Ljubljana za FCF upoštevamo vsako, tudi najmanjšo patološko komunikacijo med žrelom in vratom.

Opazamo, da v nekaterih primerih po odstranitvi grla v okviru RLE pride do znatne retrakcije preostale sluznice žrela, ki je ostane premalo za primarno zaporo. Tako je namesto PR mišično-fascialnega PMR potreben mišično-kožni PMR kot VR. Ta pa povzroča FCF večkrat kot PR glede na nedavno metaanalizo de Virgillia (25 % vs. 17 %) [15]. Priznati moramo, da je iz naših kirurških zapisov retrospektivno včasih težko razbrati, ali gre v okviru VR pri konkretnem bolniku za indikacijo preventive FCF ali za indikacijo rekonstrukcije vrzeli. To je slabost naše študije, pa vendarle bi lahko pojasnila odsotnost pozitivnega učinka PMR na FCF zaradi nejasne interpretacije indikacije za VR PMR.

Tretji vzrok za nepričakovane rezultate je lahko majhno število pacientov (samo sedem) v študiji s preventivnim PMR.

Obstaja več preglednih člankov in metaanaliz, ki v primerjavi z našimi rezultati utemeljeno zagovarjajo in dokazujejo uspešnost preventive FCF z režnji. Palerijeva (7 člankov, 591 bolnikov) poroča o 31,2 % FCF pri primarni zapori in 22,2 % pri uporabi režnja, pri čemer zajema tako proste mikrovaskularne kot PMR v smislu PR in VR [9]. Guimarães (12 člankov, 742 bolnikov) je v metaanalizo zajel samo bolnike s PR PMR in ugotovil znižanje incidence FCF iz 37,0 % na 19,4 % ($p<0,001$) [16]. Zanimiva je raziskava de Virgillia (28 člankov, 1694 bolnikov), ki je ugotovil incidenco FCF pri primarni zapori 37 %, nato pa primerjal z incidencami pri uporabi različnih režnjev in različnih metod uporabe režnja – vezani reženj-PR, prosti reženj-VR, prosti reženj-PR in vezani reženj-VR. Ugotovil je incidence FCF, kot sledi – 17 %, 21 %, 22 % in 25 % [15]. Williamson (31 člankov, 2486 bolnikov) pri primarni zapori ugotavlja 37 % FCF, medtem ko pri uporabi režnjev 19 %, ($p<0,01$) [10]. Piazza v nedavnem preglednem članku zaključuje, da je uporaba režnjev, tako vezanih kot prostih, in način vstija le-teh, tako v smislu PR kot VR, široko sprejeta in učinkovita metoda preventive FCF [8].

5. Zaključki

Rezultati naše študije niso dokazali koristi preventivne uporabe PMR pri RLE za znižanje incidence FCF. Nasprotno pa v nedavni literaturi obstajajo dovolj močni dokazi, ki podpirajo rutinsko uporabo

vaskulariziranih režnjev pri bolnikih z RLE s ciljem znižanja incidence FCF. Upošteva je tako naše rezultate kot (predvsem) podatke iz literature menimo, da je rutinska uporaba PMR pri RLE s ciljem zmanjšanja incidence FCF upravičena pod pogojem, da ne pozabimo na ostale dejavnike tveganja za razvoj FCF. Tudi te je treba skrbno spremljati, sproti ugotavljati dejavnike, ki se pojavljajo na novo, in se nanje takoj odzvati.

Reference

1. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Nov 27;349(22):2091-8. doi: 10.1056/NEJMoa031317. PMID: 14645636.
2. Iglesias-Moreno MC, Sarrió-Solera P, López-Salcedo MA, Poch-Pérez-Botija A, Gómez-Serrano M, Gime-no-Hernández J, Poch-Broto J. Use of pectoralis major myofascial flap on the prevention of pharyngocutaneous fistula in salvage laryngectomy after chemoradiotherapy. *Acta Otolaryngol*. 2019 Oct;139(10):926-929. doi: 10.1080/00016489.2019.1649721. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31430221.
3. Šifrer R, Dolenc M, Zore SB, Fugina S, Jesenko L, Strojjan P. Temporal Variability in the Incidence and Risk Factors for Pharyngocutaneous Fistula Development after Total Laryngectomy. *Cancers (Basel)*. 2024 Oct 15;16(20):3486. doi: 10.3390/cancers16203486. PMID: 39456580; PMCID: PMC11506730.
4. Gonzalez-Orús Álvarez-Morujo R, Martinez Pascual P, Tucciarone M, Fernández Fernández M, Souviron Encabo R, Martinez Guirado T. Salvage total laryngectomy: is a flap necessary? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020 Mar-Apr;86(2):228-236. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.11.007. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30683565; PMCID: PMC9422674.
5. Šifrer R, Strojjan P, Tancer I, Dolenc M, Fugina S, Zore SB, Aničin A. The Incidence and the Risk Factors for Pharyngocutaneous Fistula following Primary and Salvage Total Laryngectomy. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 12;15(8):2246. doi: 10.3390/cancers15082246. PMID: 37190174; PMCID: PMC10136624.
6. Patel UA, Keni SP. Pectoralis myofascial flap during salvage laryngectomy prevents pharyngocutaneous fistula. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Aug;141(2):190-5. doi: 10.1016/j.otohns.2009.03.024. PMID: 19643250.
7. Sayles M, Grant DG. Preventing pharyngo-cutaneous fistula in total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2014 May;124(5):1150-63. doi: 10.1002/lary.24448. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24122657.
8. Piazza C, Montenegro C, Vander Poorten V. Preventing and managing pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy - A narrative review. *Front Oncol*. 2025 May 21;15:1597538. doi: 10.3389/fonc.2025.1597538. PMID: 40469176; PMCID: PMC12133950.
9. Paleri V, Drinnan M, van den Brekel MW, Hinni ML, Bradley PJ, Wolf GT, de Bree R, Fagan JJ, Hamoir M, Strojjan P, Rodrigo JP, Olsen KD, Pellitteri PK, Shaha AR, Genden EM, Silver CE, Suárez C, Takes RP, Rinaldo A, Ferlito A. Vascularized tissue to reduce fistula following salvage total laryngectomy: a systematic review. *Laryngoscope*. 2014 Aug;124(8):1848-53. doi: 10.1002/lary.24619. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24474684.
10. Williamson A, Shah F, Benaran I, Paleri V. Vascularized Tissue to Reduce Fistula After Salvage Total Laryngectomy: A Network Meta-analysis. *Laryngoscope*. 2024 Jul;134(7):2991-3002. doi: 10.1002/lary.31287. Epub 2024 Jan 18. PMID: 38238878.
11. Righini C, Lequeux T, Cuisnier O, Morel N, Rey E. The pectoralis myofascial flap in pharyngolaryngeal surgery after radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005 May;262(5):357-61. doi: 10.1007/s00405-004-0827-8. Epub 2004 Sep 7. PMID: 15906055.
12. Anshütz L, Nisa L, Elicin O, Bojaxhiu B, Caversaccio M, Giger R. Pectoralis major myofascial interposition flap prevents postoperative pharyngocutaneous fistula in salvage total laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Nov;273(11):3943-3949. doi: 10.1007/s00405-016-4049-7. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27107580.
13. Gendreau-Lefèvre AK, Audet N, Maltais S, Thuot F. Prophylactic pectoralis major muscle flap in prevention of pharyngocutaneous fistula in total laryngectomy after radiotherapy. *Head Neck*. 2015 Sep;37(9):1233-8. doi: 10.1002/hed.23742. Epub 2014 Jul 24. PMID: 24801433.

14. Gil Z, Gupta A, Kummer B, Cordeiro PG, Kraus DH, Shah JP, Patel SG. The role of pectoralis major muscle flap in salvage total laryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Oct;135(10):1019-23. doi: 10.1001/archoto.2009.126. PMID: 19841342.
15. De Virgilio A, Costantino A, Festa BM, Russo E, Malvezzi L, Pellini R, Colombo G, Spriano G, Mercante G, Ferreli F. Surgical prevention of pharyngocutaneous fistula in salvage total laryngectomy: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022 Dec;279(12):5839-5849. doi: 10.1007/s00405-022-07490-9. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35731297.
16. Guimarães AV, Aires FT, Dedivitis RA, Kulcsar MA, Ramos DM, Cernea CR, Brandão LG. Efficacy of pectoralis major muscle flap for pharyngocutaneous fistula prevention in salvage total laryngectomy: A systematic review. *Head Neck.* 2016 Apr;38 Suppl 1:E2317-21. doi: 10.1002/hed.24248. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26559777.

9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Izzivi za kirurga glave in vratu na prehodu v drugo četrtino 21. stoletja

Robert Šifrer^{1,*}

¹ Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; robert.sifrer@kclj.si

² Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

* Korespondenca: robert.sifrer@kclj.si

Povzetek

Ozadje/Cilji: Koncept zdravljenja raka glave in vratu (RGV) se v zadnjih desetletjih spreminja. Vse večji poudarek je na nekirurških organ-ohranitvenih pristopih z obsevanjem in radiokemoterapijo, kar zmanjšuje število bolnikov, zdravljenih primarno kirurško. Cilj prispevka je predstaviti glavne izzive za kirurga glave in vratu na prehodu v drugo četrtino 21. stoletja in osvetliti posledice spreminjajočih se terapevtskih strategij.

Metode: Analizirali smo podatke Klinike za ORL in CFK UKC Ljubljana o pacientih, ki smo jih zaradi RGV operirali z laringektomijo, preverili vpliv prelomnih študij na obravnavo in na podlagi naših podatkov, literature in izkušenj iz tujine sklepali na spremembe v obravnavi bolnikov z RGV v prihodnosti.

Rezultati: Premik k nekirurškemu načinu zdravljenja je povečal število rešilnih operacij, ki so tehnično zahtevnejše, daljše in povezane z več zapleti, predvsem slabim celjenjem in višjo incidenco faringokutane fistule. Uvajanje mikrovaskularnih režnjev omogoča boljše funkcionalne in estetske rezultate, vendar zahteva dodatno izobraževanje kirurških timov in večjo organizacijsko podporo. Narašča delež starejših bolnikov z RGV, ki predstavljajo poseben izziv zaradi večje prisotnosti komorbidnosti in višje verjetnosti internističnih zapletov.

Sklepi: Kirurg glave in vratu se na prehodu v novo četrtletje 21. stoletja sooča z vedno zahtevnejšimi in časovno daljšimi operacijami ter večjo kompleksnostjo rekonstrukcij. Ključnega pomena bo iskanje ravnotežja med tradicionalnimi in sodobnimi pristopi, interdisciplinarno sodelovanje, individualizacija zdravljenja, nenehno strokovno izpopolnjevanje za doseganje čim boljših rezultatov zdravljenja, organizacijske izboljšave in prenašanje znanja na mlajše generacije zdravnikov.

Ključne besede: rak glave in vratu; prelomne študije; laringektomija; kirurško zdravljenje; nekirurško zdravljenje; rekonstrukcija; staranje prebivalstva; zapleti

1. Uvod

V entiteto rak glave in vratu (RGV) štejemo rak sledečih področij: ustnic, ustne votline, žrela, grla, cervikalnega požiralnika, žlez slinavk, nosu in obnosnih votlin, kože tega področja in rak neznanega izvora z zasevki na vratu. V svetovnem merilu je po pogostnosti pri obeh spolih na šestem mestu, pri moških pa na petem. Pogostnost v Sloveniji se je z leti spreminjala, tako se je RGV pri obeh spolih skupaj uvrščal med šesto in deseto mesto. Leta 2021, kar ustreza zadnjim podatkom registra raka, je bil RGV pri nas pri obeh spolih na desetem, pri moških pa na četrtem mestu. V letu 2021 smo v Sloveniji odkrili 507 novih bolnikov z RGV [1].

Kurativno zdravljenje RGV predstavljata kirurška odstranitev in obsevanje (ali radioterapija, RT), pri čemer obe terapijski možnosti po vnaprej določenih pravilih v skladu s smernicami in literaturo kombiniramo medsebojno in/ali z drugimi terapijskimi možnostmi, kot so kemoterapija, biološka terapija, imunoterapija. O tem poročamo v drugih prispevkih sklopa, v tem prispevku se osredotočamo na kirurgijo.

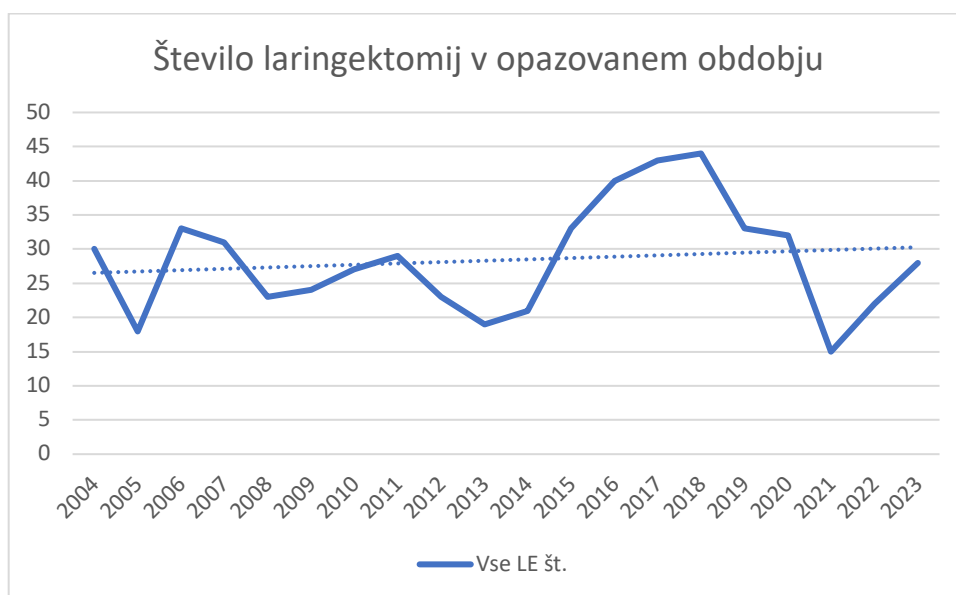
Pogled v zgodovino pokaže, da so nekatere stvari enake – rak grla diagnosticiramo z neposredno laringoskopijo in operiramo z laringektomijo (LE) in različnimi parcialnimi LE. Vendar pa še zdaleč ni tako preprosto, saj je na številnih področjih kirurgije glave in vratu in v zgoraj nevednih diagnostično-kirurških možnosti prišlo do napredka in s tem do razhajanja od zgornje trditve. V prispevku bomo poskušali osvetliti izzive, ki nas čakajo na prehodu v drugo četrtino 21. stoletja.

2. Vpliv prelomnih študij na izbiro primarnega zdravljenja raka glave in vratu

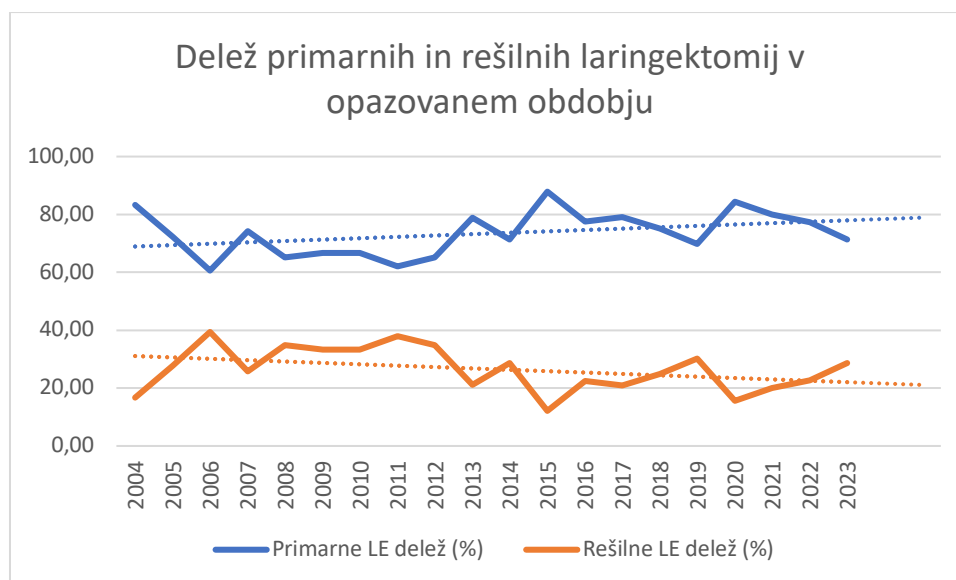
Izredno pomemben vpliv na spremembe v razmišljanju pri zdravljenju raka grla in spodnjega žrela sta prinesli prelomni študiji Veteran Affairs [2] in RTOG 91-11 [3]. Pokazali sta, da sta uspešnost kirurškega in nekirurškega zdravljenja napredovalega raka grla in hipofarinksa enaki, torej razlik v preživetju ni. Ključna ugotovitev študij je, da nekirurško zdravljenje s kombinacijo RT in kemoterapije (radiokemoterapija, RTKT) omogoči ohranitev grla pri raku grla v 70-78 % [3, 4] in raku spodnjega žrela v 59.5 % [5], medtem ko LE sama po sebi pomeni, da ohranitve grla seveda ni. Razumljivo je, da bolnikom brez kontraindikacij in za katere obstaja možnost izvedbe nekirurškega zdravljenja v celoti, torej brez morebitnih prekinitev zaradi stranskih učinkov citotoksičnih zdravil, to tudi predlagamo in nato izpeljemo.

Vlogo kirurškega zdravljenja napredovalega raka grla in spodnjega žrela z LE je prevzelo ohranitveno zdravljenje z RTKT. Primarno kirurško zdravljenje napredovalega raka z LE je indicirano samo po neuspešnem zdravljenju z RT ali RTKT v naslednjih okoliščinah: ostanek raka, ponovitev raka, drugi primarni rak, nedelujoče grlo in radionekroza grla [4, 6].

V ZDA so med letoma 1990 in 2000 napravili 48 % manj LE [7, 8], kar pomeni, da so več bolnikov usmerili na nekirurško zdravljenje. Podatki Klinike za ORL in CFK Ljubljana (ORL-LJ) se od ameriških razlikujejo v tem, da skupno število LE v enem letu naraščalo, kar prikazuje slika 1. Dodatno je analiza pokazala, da je letni delež primarnih LE celo naraščal, letni delež rešilnih pa padal, kar je prikazano na Sliki 2. Podatka sta glede na ameriške presenetljiva, vendar pa je vzrok za divergenco naših podatkov od ameriških relativno preprost in temelji na opazovanem obdobju. Študiji Veteran Affairs in RTOG 91-11 datirata na 1991 [2] in 2003 [3], kar je oboje pred začetkom našega opazovanega obdobja – 2004. Čeprav novi načini zdravljenja pridejo v splošno uporabo šele z nekajletnim zamikom po objavi študije v literaturi, sklepamo, da smo na ORL v Ljubljani implementirali nove smernice že naslednje leto.



Slika 1: Število laringektomij v opazovanem obdobju. Polna črta = število laringektomij v istem letu, pikčasta črta = trend.



Slika 2: Delež primarnih in rešilnih laringektomij v opazovanem obdobju. Polna modra črta = delež primarnih laringektomij v istem letu, pikčasta modra črta = trend primarnih laringektomij, polna oranžna črta = delež rešilnih laringektomij v istem letu, pikčasta oranžna črta = trend rešilnih laringektomij.

3. Obravnava bolnikov z zapleti nekirurškega zdravljenja

Glede na trend k usmeritvi vedno več bolnikov v nekirurške terapevtske protokole, bo otorinolaringolog vse pogostejše obravnaval obsevane bolnike in bolnike po kemoterapiji, bioloških zdravilih, imunoterapiji ali kombinaciji naštetega. V ta namen v nadaljevanju prispevka naštevamo najpogostejše zaplete zdravljenja nekirurških modalitet, s katerimi se bodo morali kirurgi glave in vratu seznaniti, saj bodo postali naša vsakdanjost glede na vedno večji vpliv nekirurških organ-ohranitvenih protokolov. V nadaljevanju navajamo najpogostejše zaplete nekirurškega ohranitvenega zdravljenja RGV.

Zapleti obsevanja

Cilj RT je dovesti ionizirajoče žarke v letalnih dozah na rakave celice [9]. Do zapletov pride, ker v obsevalno polje poleg raka neizogibno zajamemo sosednja zdrava tkiva. Z novjšimi modalitetami so obsevalne doze sosednjih področij nižje kot pri klasični RT, a še zdaleč ne zanemarljive [10]. Zgodnje posledice RT nastanejo znotraj treh mesecev po zaključku RT zaradi toksičnih učinkov na hitro deleče se celice in se delijo v razrede od 0 do 4. Ravno nasprotno, pozne posledice RT nastanejo večinoma zaradi učinka na počasi deleče se celice, ki sestavljajo vezivno tkivo in živčevje, in jih delimo na razrede od 0 do 5 [9, 11].

Zgodnje posledice RT so:

- koža: radiodermatitis - eritem, hiperpigmentacija, luščenje, ulceracija, krvavenje, nekroza
- sluznice: radiomukozitis - eritem, psevdomembrane, ulceracija, nekroza
- oči: konjunktivitis, keratitis, suho oko, ulceracija roženice, panoftalmitis, slepota
- ušesa: vnetje sluhovoda, gluhost
- slinavke: suha usta, zgoščena slina, kovinski okus, nekroza slinavke
- žrelo, požiralnik: disfagija, odinofagija, obstrukcija, hujšanje, fistula, perforacija
- grlo: edem, eritem, kašelj, hripavost, otalgija, stridor, dispneja, hemoptiza, potreba po traheotomiji

Pozne posledice RT so:

- koža: atrofija, pigmentacija, teleangiektazije, ulceracija
- podkožje: fibroza kože, kontraktura, nekroza
- sluznice: atrofija, izsušenost, teleangiektazije, ulceracija
- slinavke: suha usta, fibroza
- oči: katarakta, ulceracija roženice, odstop mrežnice, panoftalmitis, slepota
- grlo: hripavost, edem aritenoidov, hondritis, hondroradionekroza
- hrbtenjača: L'Hermitte-ov sindrom, nevrološki izpadi, pareze, plegije
- možgani: glavobol, letargija, disfunkcije CZS, krči, paraliza, koma
- kosti (najpogostejše spodnja čeljustnica): osteoradionekroza

Zapleti kemoterapije

Standardna citotoksična zdravila za zdravljenje RGV prihajajo iz skupine platinovih alkilirajočih agensov (cisplatin, karboplatin), ki povzročajo navzkrižne povezave DNA. Pomembna sta še antimetabolita 5-fluorouracil in metotreksat, ki inhibirata timidilatno sintazo in dihidrofolatno reduktazo v S-fazi celičnega cikla. Nekoliko novejši so taksani (docetaksel, paklitaksel), ki stabilizirajo mikrotubule in ustavijo celični cikel v M-fazi.

Čeprav otorinolaringologi usmerjeni v onkološko kirurgijo ne predpisujejo niti aplicirajo citostatikov, občasno obravnavajo bolnike, ki ta zdravila prejemajo. Glede na vedno višje število bolnikov, ki se zdravijo po nekirurških protokolih, lahko pričakujemo, da bo takih bolnikov v kanceroloških ORL ambulantah vedno več. Koristno je, da otorinolaringologi prepoznajo stranske učinke teh zdravil, zato navajamo nekaj najpogostejših [11].

Stranski učinki cisplatina:

- utrujenost,
- bruhanje,
- nefrotoksičnost,
- začasna mielosupresija,
- trajna periferna nevropatija,
- ototoksičnost (senzorinevralna naglušnost).

Stranski učinki *karboplatina* so enaki stranskim učinkom cisplatina ob upoštevanju, da je karboplatin manj nefrotoksičen in bolj mielosupresiven.

Stranski učinki 5-fluorouracila:

- driska,
- mielosupresija,
- mukozitis.

Stranski učinki *metotreksata*:

- utrujenost,
- slabost,
- mielosupresija,
- mukozitis.

Stranski učinki docetaksela in paklitaksela:

- utrujenost,
- alopecija,
- mielosupresija,
- začasna periferna nevropatija.

Zapleti biološke terapije

Biološka zdravila predstavljajo najmlajšo obliko zdravljenja raka. Sem uvrščamo zdravljenje s tarčnimi zdravili in imunoterapijo. Cetuksimab spada k tarčnim zdravilom in je monoklonsko protitelo, ki inhibira vezavo epidermalnega rastnega faktorja (EGF) na receptor za epidermalni rastni faktor, tako da se sam veže nanj. Od stranskih učinkov sta najbolj znana aknast izpuščaj in huda alergijska reakcija ob prvi aplikaciji. Aknast izpuščaj je pozitiven prognostični znak in napoveduje učinkovitost delovanja cetuksimaba na RGV.

Če za kemoterapijo velja, da slabi imunski sistem (mielosupresija), ga imunoterapija krepi. V okviru RGV se od teh zdravil uporabljata največkrat pembrolizumab in nivolumab. Stranski učinki so imunsko pogojeni, torej povezani s stimulacijo imunskega odziva in gredo v smeri avtoimunskih vnetij oziroma t. i. »itis«-ov. Pojavijo se lahko kadar koli v poteku zdravljenja in velja, da prej kot jih prepoznamo in zdravimo bolj so reverzibilni. Ti stranski učinki so:

- tiroiditis s hipo- in hiperfunkcijo ščitnice,
- pnevmonitis,
- kolitis,
- nefritis,
- hepatitis.

4. Slabo celjenje po operaciji in faringokutana fistula

Posledice predhodnega zdravljenja RGV so znatne in slabo vplivajo na celjenje po operaciji. Prvič, RT in zlasti RTKT uničujeta celice RGV, kar je bistvo nekirurškega zdravljenja. Hkrati pa RT in še posebej RTKT izražata toksične stranske učinke tudi na okoliška tkiva, zmanjšujeta perfuzijo tkiva z obliterativnim endarteritisom, hipoksijo, moteno migracijo levkocitov in fibrozo na mikroskopski ravni [12]. Drugič, izvajanje varne operacije pomeni izvajanje hemostaze, kar vključuje podvezovanje, elektrokoagulacijo in prekinjanje žil. Tako RT(KT) kot predhodna operacija povzročita insuficienco vratnih žil na mikro- in makroskopski ravni, kar literatura pozna pod imenom vrat z osiromašenimi žilami (angl. vessel-depleted neck). Posledici sta slaba perfuzija in oksigenacija kirurške rane, ki je metabolično zelo zahtevna. Sledi slabo celjenje, dehiscenca in faringokutana fistula, ki je v primerjavi s fistulo po primarni LE večja in znatno težje obvladljiva [13]. Podatki ORL LJ v skladu s svetovno literaturo govorijo, da je incidenca faringokutane fistule po rešilni LE višja kot po primarni (32.7 % v

primerjavi z 20.8 %) [14]. Dejstvom, da se v svetu vedno več bolnikov z napredovalim RGV zdravi s primarno RTKT in da ta ni vedno uspešna, neizogibno sledi, da bomo v prihodnje opravili vedno več rešilnih operacij. Sklepamo, da bo zato število bolnikov s fistulo in drugimi posledicami slabega celjenja kirurških ran narastlo.

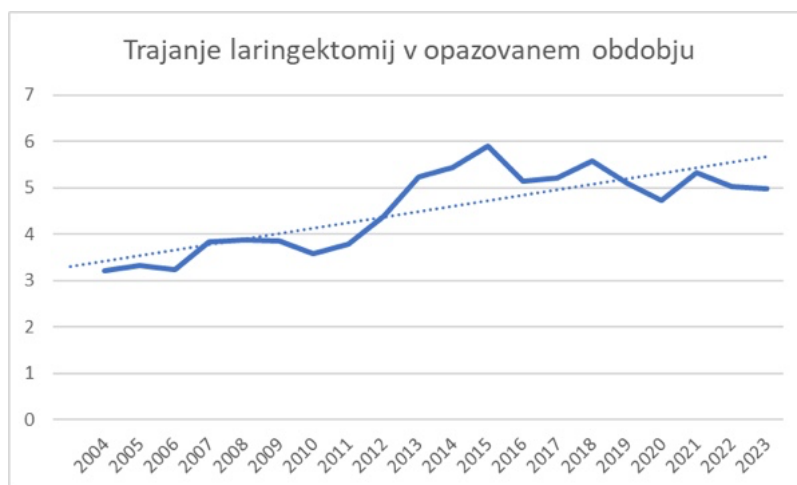
5. Tehnično zahtevne operacije

Vrat kot delovno področje otorinolaringologa je v primerjavi z drugimi področji telesa relativno majhen in vsebuje pomembne strukture za življenje blizu druga drugi. Operiranje v takem anatomsko zahtevnem področju pomeni, da je operacija tehnično težka, zato mora biti kirurg pozoren, natančen in izkušen. RT uporablja visoko energijske žarke za zdravljenje raka v cilju uničenja rakavih celic. Zdrave si opomorejo in preživijo, vendar ne brez posledic. RT povzroči vnetje, čemur sledi fibroza, ki je odvisna od višine prejete doze in velikosti obsevalnega polja. Fibroza vratu je po predhodni visokodozni RT prej pravilo kot izjema in je še posebej izražena, v kolikor je šlo za predhodno RTKT. Tkiva so zabrazgotinjena, čvrsta, rigidna, slabo prepoznavna in se pri operaciji težko preparirajo. Posledično je operiranje obsevanega vratu (še posebej po RTKT) zahtevno in težavno. Glede na popularnost nekirurškega ohranitvenega zdravljenja pričakujemo vedno več rešilnih operacij, zato se bo kirurg glave in vratu v prihodnosti srečeval z vedno težjimi operacijami. Razumljivo je, da se svetuje, da rešilno operacijo izvede izkušen kirurg [15].

6. Časovno daljše operacije

Čeprav se je v primeru LE na ORL LJ pokazalo ravno nasprotno (Slika 2), glede na splošni trend premika k nekirurškemu organ-ohranitvenemu zdravljenju (z RTKT) pričakujemo vedno manj primarnih operacij in vedno več rešilnih. Kirurško zdravljenje bo postalo vedno bolj zapleteno, zahtevno, dolgotrajno in imelo vedno več posledic v smislu slabega celjenja, zapletov in dodatne obolevnosti. Sledilo bo več dolgotrajnih hospitalizacij in stroški zdravljenja bodo višji.

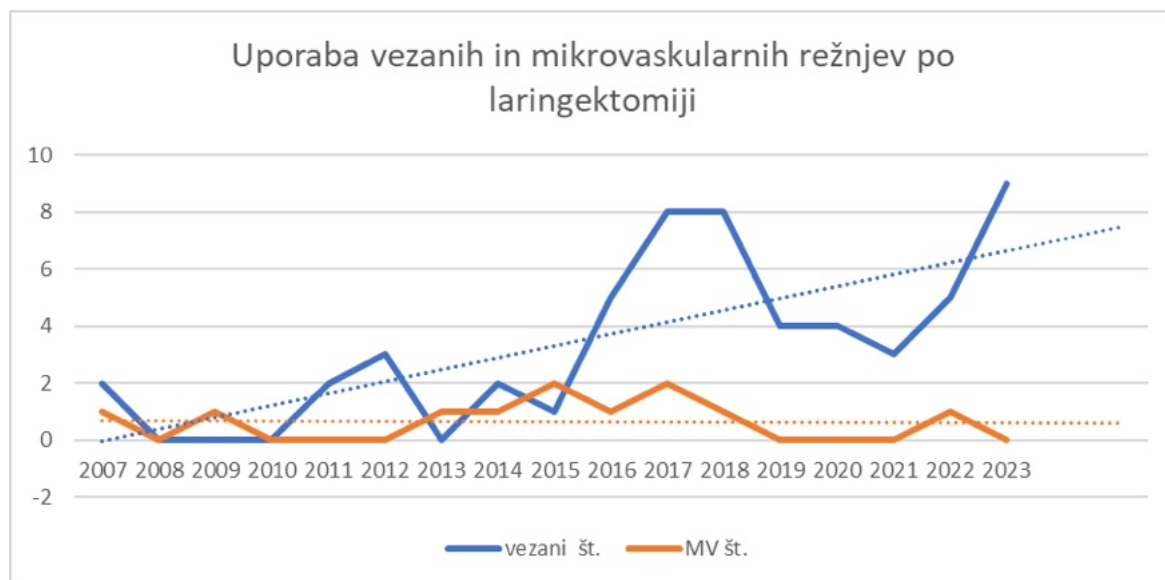
Kompleksnost operacij in izvajanje operacij v obsevanem vratu gresta z roko v roki s časovnim podaljšanjem operacij, kar bo vplivalo tudi na organizacijske težave v smislu podaljševanja kirurških programov, manj časa na razpolago v operacijskih dvoranah in povečano zasedenost bolnišničnih postelj in drugih kapacitet, kar bo nosilo tudi organizacijske posledice na našem delu. Časovno podaljšanje LE v opazovanem obdobju prikazuje Slika 3.



Slika 3: Povprečno trajanje laringektomij v urah v istem letu v opazovanem obdobju. Polna črta = povprečen čas trajanja laringektomije v istem letu, pikčasta črta = trend.

7. Rekonstrukcija vrzeli po operaciji raka glave in vratu

Vrzeli tkiv po operaciji RGV, ki se jih ne da primarno zapreti, je treba rekonstruirati z režnji. V kirurgiji glave in vratu se uporabljajo vezani in prosto mikrovaskularni režnji. Opažamo, da se v opazovanem obdobju od leta 2007 do 2023 poslužujemo vedno več kompleksnih rekonstrukcij. Podatke prikazuje Slika 4.



Slika 4: Število vezanih in prostih mikrovaskularnih režnjev pri rekonstrukciji žrelnega kanala po laringektomiji. Polna modra črta = število vezanih režnjev v enem letu, pikčasta modra črta = trend uporabe vezanih režnjev, polna oranžna črta = število prostih mikrovaskularnih režnjev v enem letu, pikčasta oranžna črta = trend uporabe prostih mikrovaskularnih režnjev.

Vezani pektoralis major reženj je dolga leta veljal za »delovnega konja« (angl. workhorse) v rekonstrukciji glave in vratu. Kljub pomembnim prednostim, kot so enostavno in hitro dviganje režnja, zadovoljiva dolžina žilnega peclja, visoka zanesljivost, dobri funkcionalni in estetski rezultati [16], je uvedba prostih mikrovaskularnih režnjev dodobra prevetrla koncept rekonstrukcije vrzeli po operaciji RGV [17]. S tem je koncept rekonstrukcijske lestvice postavljen praktično na glavo. Rekonstrukcijska lestvica namreč zagovarja izbiro čim bolj preprostih rekonstrukcijskih metod. Prednost mikrovaskularne rekonstrukcije v primerjavi z manj sofisticiranimi metodami so možnost izbire tkiva, ki se najbolje prilagodi tkivni vrzeli, tridimenzionalno oblikovanje režnja za zmanjšanje pooperativnih funkcionalnih pomanjkljivosti in vnos močno prekravljenega tkiva v kirurško rano, s čimer se pospeši proces celjenja [18]. V tem oziru pri načrtovanju rekonstrukcije v današnjem času pomislimo najprej na mikrovaskularne režnje in se zanje odločimo prej kot v preteklosti. S tem pa ne upoštevamo principov rekonstrukcijske lestvice.

Podatki na Sliki 4 te trditve ne potrjujejo, saj ne poročajo o rekonstrukcijskih operacijah RGV na splošno, ampak le o rekonstrukciji žrela po LE. Pri teh prvenstveno še vedno uporabljamo pektoralis major reženj zaradi bližine kirurškega polja in neprikladnosti, če ne celo nezmožnosti opazovanja parametrov vitalnosti režnja po operaciji. Kakor koli že, število kompleksnih rekonstrukcij na ORL LJ narašča, zato jih bomo verjetno tudi v prihodnje izvajali vedno več. Glede na to, da mikrovaskularni režnji v svetu postajajo zlati standard v rekonstrukciji tkivnih vrzeli glave in vratu [18], bo treba računati s tem, da bodo kirurški programi tudi na ta račun daljši, potrebno bo izobraziti dodatne

kirurge in medicinske sestre za ustrezno in zanesljivo spremljanje znakov vitalnosti režnjev po operaciji in poskrbeti za ustrezno opremo in mikrokirurške instrumente.

Rekonstrukcija po rešilni operaciji

Uspešnost rekonstrukcije z mikrovaskularnimi režnji je 95-98 % [17], [18]. Odvisna je od kakovosti žilnega peclja režnja in sprejemnih žil na vratu, ki se uporabijo za izdelavo mikrovaskularnih anastomoz. Od donorskih arterij za rekonstrukcijo vrzeli glave in vratu pridejo zaradi bližine in premera pri primarni kirurgiji največkrat v poštev sledeče veje a. karotis eksterne: a. facialis, a. tiroidea superior, a. temporalis superficialis in a. lingualis. Zajetost teh arterij v obsevalno polje povzroči neugodne spremembe žil, kot so fibrinski depoziti, mikrotrombi, dehiscenca endotelijskih celic, zadebelitve žilne stene in poškodbe intime [19], kar jih naredi neprimerne za mikrovaskularno anastomozo. To je vzrok, da rekonstrukcija vrzeli na »vratu z osiromašenimi žilami« (angl. vessel-depleted neck) predstavlja znaten izziv za kirurga. Protrombotičen učinek RT je še posebej značilen pri dozah 60 Gy in več [19].

V primeru rešilne kirurgije in rekonstrukcije se svetuje izbira donorskih arterij kontralateralno na vratu oziroma izven obsevalnega polja. V primeru obojestranskega obsevanja vratu so za anastomoze uporabne naslednje arterije na vratu in v njegovi bližini: a. temporalis superficialis, a. karotis eksterna, a. transversa colli, a. supraklavikularis in v skrajnem primeru a. karotis communis z »end-to-side« anastomozo. Če je arterijski pecelj prekratek, ga lahko »podaljšamo« z venskim presadkom, pri čemer sta potrebni dodatni anastomozi. Za receptorske vene v obsevanem vratu svetujejo uporabo tistih ven, ki spremljajo arterijo, ki je bila uporabljena za arterijsko anastomozo. Možna je uporaba v. jugularis interne, eksterne in anterior, ki so lahko zaradi predhodnih posegov nedosegljive ali neuporabne. Venski pecelj se lahko poveže tudi s cefalično veno, ki se jo iz ramen in nadlakti transponira na vrat.

Napredne tehnike pri rekonstrukcijah po rešilni operaciji

Obstaja več naprednih možnosti reševanja težave vratu z osiromašenimi žilami. Ena izmed njih je Corlettova zanka, pri kateri naredimo začasno arterijsko-vensko fistulo med v. cefaliko in kontralateralno a. karotis eksterno. Fistulo nato na primernem mestu prekinemo, s čimer premostimo premajhne dolžine donorskih in receptorskih žil [20].

Druga možnost je uporaba pecljev predhodno narejenega mikrovaskularnega režnja, v okviru katere je najbolj varno poiskati in uporabiti eno od stranskih vej peclja. Možna je tudi uporaba peclja na distalnem položaju, dopuščajo celo možnost prekiniti pecelj prejšnjega režnja in prekinjeni pecelj uporabiti kot pecelj za novi režanj [21].

Obstajajo poročila iz Nemčije o perfuziji petih prostih režnjev z zunajtelesno membransko oksigenacijo. Gre za novo metodo, ki skrbi za prekrvavitev, oksigenacijo in dekarboksilacijo režnja do vzpostavitve avtonomne prekrvavitve režnja iz okolice. V poročilu so navedli zaplete, okužbo, nepopolno vaskularizacijo in delno uspešnost. Prednosti so, da ni treba izdelati anastomoz, operacija je bistveno krajša, zato bodo ta način vzdrževanja vitalnosti režnja najverjetneje razvijali naprej [22].

Rekonstrukcija vrzeli pri starejših bolnikih

Zaradi moderne in bolj dostopne zdravstvene oskrbe, boljšega ekonomskega in socialnega stanja prebivalstva se življenjska podaljšuje, zato bomo obravnavali vedno več starih bolnikov. Ti se spopadajo s specifičnimi težavami, kot so popuščanje življenjskih funkcij, komorbidnosti in geriatrični sindromi, kamor prištevamo kognitivne motnje, delirij, depresijo, slabo prehranjenost, inkontinenco in pogoste padce. Našteto lahko vpliva na izid kirurškega zdravljenja in preživetje režnjev.

Epidemiološki podatki govorijo, da je večina bolnikov z RGV je starejših od 65 let in da je v Evropi 6-32 % bolnikov z RGV starih 70-75 let. Katere bolnike štejemo med starejše, je stvar dogovora in predstavlja težavo pri primerjavi med različnimi študijami. Smiselno je upoštevati razliko med

kronološko in biološko starostjo. Najpogosteje sprejeta definicija "starejših" za starostno mejo uporablja 65 let.

Naši podatki laringektomiranih bolnikov na Sliki 5 prikazujejo, da starost bolnikov v opazovanem obdobju postopoma raste, kar napoveduje, da bomo imeli v prihodnje opravka z vedno starejšimi bolniki. Nekateri izmed njih bodo potrebovali rekonstrukcijo. Sprašujemo se, ali je rekonstrukcija pri starejših bolnikih z RGV varna [18].



Slika 5: Starost bolnikov ob laringektomiji v istem letu v opazovanem obdobju. Polna črta = povprečna starost bolnikov operiranih v istem letu, pikčasta črta = trend.

Izkušnje iz centra Memorial Sloan Kettering Cancer v ZDA govorijo o tem, da so mikrovaskularni režnji varna metoda tudi za starejše bolnike. Preživetje režnja pri bolnikih starih 70-79 let je bila 96.5 % in pri starejših od 80 let 100 %, torej razlik ni bilo. Starejši od 80 let so imeli v primerjavi s starimi 70-79 let statistično značilno več vseh zapletov (59.3 % v primerjavi z 35.3 %) in več internističnih zapletov (40.7 % v primerjavi z 11.8 %). Smrtnost starejših od 80 let je bila 18.5 %, pri starih 70-79 let pa 7.1 %, vendar razlike niso bile statistično značilne. Neodvisna negativna prognostična dejavnika za vse zaplete sta bila uživanje alkoholnih pijač in bolezen koronarnih žil, za napoved internističnih zapletov dodatno še starost in hipertenzija. Avtorji zagovarjajo uporabo mikrovaskularnih režnjev pri starejših bolnikih, vendar se ob tem ne sme pozabiti na skrbno pripravo bolnika, optimizacijo internističnega statusa in previdnost pri izbiri bolnikov za tako operacijo [23].

Do podobnih zaključkov je prišel Grammatica v preglednem članku: mikrovaskularna rekonstrukcija je lahko pri starih bolnikih, upošteva kirurške zaplete in preživetje režnja, zelo uspešna, žal pa je pri njih več internističnih zapletov. Svetuje skrbno predoperacijsko pripravo bolnikov in previdnost pri izbiri bolnikov za mikrovaskularno rekonstrukcijo. Predlaga dvostopenjski algoritem, ki upošteva mejno starost 65 let in komorbidnost. Iz tega razdeli stopnje tveganja za bolnike na nizko, srednjo in visoko. Pri prvi ni nobenih kontraindikacij za katere koli režnje, pri visoki pa rekonstrukcijo z režnji odsvetuje. Pri srednji stopnji tveganja kontraindikacij za režnje ni, vendar se pričakuje več zapletov [18].

8. Med tradicijo in sodobnimi pristopi: prihodnost parcialnih laringektomij

Čeprav so odprte parcialne LE legitimen in v smernicah podprt način primarnega zdravljenja raka grla, kar velja tudi za ponovitev raka po RT [24], se paradigma zdravljenja raka grla in hipofarinksa spreminja. Priča smo tendenci k vse manj odprtim parcialnim operacijam in vse več k endoskopski kirurgiji z laserjem in nekirurškemu zdravljenju z RT in RTKK [25], [26].

Koncepti odločanja o zdravljenju iz tujine, predvsem iz zahodnih evropskih držav, so drugačni od naših. Navajamo izkušnjo iz VUmc Amsterdam, Nizozemska. Kirurško zdravljenje je indicirano kot primarno samo za začetnega raka glasil stadija T1a, pri čemer implementirajo endoskopsko lasersko hordektomijo. Za vse ostale stadije raka grla a [prióri](#) izberejo primarno RT ali RTKT, parcialne LE praktično niso indicirane. LE pride v poštev samo kot rešilna možnost po neuspešni RTKT, kar predstavlja večino primerov LE na VUmc Amsterdam. Kot primarna kirurška možnost se LE izvaja v primeru T4a stadija (preboj hrustancev) in pri nefunkcionalnem grlu.

V Sloveniji z močno tradicijo parcialnih LE do takšnega razmišljanja, da bi bolnike z lokalno zamejenimi raki grla praviloma usmerili v nekirurške protokole, najverjetneje ne bo prišlo. Vsaj ne kmalu. Povedati pa je treba, da v zadnjih letih izvajamo vedno več endoskopskih laserskih resekcij raka grla, ki smo ga pred leti zdravili z odprtimi parcialnimi LE. Slednjih bomo zato v prihajajoči četrtini stoletja najverjetneje izvajali vedno manj pogosto. Vprašati se moramo, ali bomo parcialnih LE sploh operirali dovolj, da bomo ohranili potrebno praktično znanje in izkušnje, da se bomo za tak poseg odločali pravilno in ga kompetentno izvedli. In ali bomo lahko znanje in izkušnje prenesli na mlajše generacije, ki bo takim operacijam glede na trend izpostavljena vedno manj. Za slovensko otorinolaringologijo in kirurgijo glave in vratu je odgovor najverjetneje pritrdilen. Kako pa bi na to vprašanje odgovorili v zahodnoevropskih centrih?

9. Zaključki

Kirurgija glave in vratu se na prehodu v drugo četrtino 21. stoletja sooča s pomembnimi izzivi. Načini zdravljenja RGV se spreminjajo, saj nekirurški načini zdravljenja z RT in RTKT (organ ohranitveni pristopi) postajajo vse pogostejši. Posledično se povečuje število rešilnih operacij. Te so zaradi posledic RT na tkivih vratu tehnično zahtevnejše, daljše in povezane z višjo incidenco zapletov. Zlasti slabega celjenja in faringokutane fistule, če govorimo o LE. Napredki na področju rekonstrukcijskih tehnik, še posebej uvajanje mikrovaskularnih reznjev, omogočajo boljše funkcionalne in estetske rezultate, vendar zahtevajo dodatno usposobljenost kirurških, anestezioloških in negovalnih timov, posebno opremo in instrumente, več časa v operacijski dvorani in večjo organizacijsko podporo.

Dodatno se moramo soočiti z rastjo deleža starejših bolnikov, ki predstavljajo specifičen izziv zaradi večje prisotnosti komorbidnosti in tveganja za internistične zaplete. Ob tem bo treba prilagoditi kirurške pristope, optimizirati pred-, peri- in pooperacijsko obravnavo in razviti algoritme za izbiro najprimernejših terapevtskih strategij.

Prihodnost kirurgije glave in vratu bo zaznamovana z iskanjem ravnotežja med tradicijo in sodobnimi pristopi: ohraniti bo treba klasične kirurške veščine, hkrati pa slediti razvoju novih metod in tehnologij. Ključna bo interdisciplinarna obravnavo, nenehno strokovno izpopolnjevanje, individualno diagnostično odločanje in individualne prilagoditve kirurškega in drugega zdravljenja, da bomo lahko bolnikom zagotovili čim boljše rezultate.

Reference

1. Zadnik V, ur. Rak v Sloveniji 2021 / Cancer in Slovenia 2021. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2021. p. 18, 19, 32-37.
2. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group; Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, Laramore GE, Endicott JW, McClatchey K, Henderson WG. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 1991 Jun 13;324(24):1685-90. doi: 10.1056/NEJM199106133242402. PMID: 2034244.
3. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Nov 27;349(22):2091-8. doi: 10.1056/NEJMoa031317. PMID: 14645636.
4. Iglesias-Moreno MC, Sarrió-Solera P, López-Salcedo MA, Poch-Pérez-Botija A, Gómez-Serrano M, Gimeno-Hernández J, Poch-Broto J. Use of pectoralis major myofascial flap on the prevention of pharyngocutaneous fistula in salvage laryngectomy after chemoradiotherapy. *Acta Otolaryngol*. 2019 Oct;139(10):926-929. doi: 10.1080/00016489.2019.1649721. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31430221.
5. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, Lubinski B, Collette L, Traissac L, de Raucourt D, Langendijk JA; EORTC Head and Neck Cancer Group. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(10):2708-2714. doi: 10.1093/annonc/mds065. Epub 2012 Apr 6. PMID: 22492697; PMCID: PMC3457747.
6. Paleri V, Drinnan M, van den Brekel MW, Hinni ML, Bradley PJ, Wolf GT, de Bree R, Fagan JJ, Hamoir M, Strojan P, Rodrigo JP, Olsen KD, Pellitteri PK, Shaha AR, Genden EM, Silver CE, Suárez C, Takes RP, Rinaldo A, Ferlito A. Vascularized tissue to reduce fistula following salvage total laryngectomy: a systematic review. *Laryngoscope*. 2014 Aug;124(8):1848-53. doi: 10.1002/lary.24619. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24474684.
7. Maddox PT, Davies L. Trends in total laryngectomy in the era of organ preservation. *Otolaryngology Head Neck Surg*. 2012;147(1):85-90.
8. Williamson A, Shah F, Benaran I, Paleri V. Vascularized Tissue to Reduce Fistula After Salvage Total Laryngectomy: A Network Meta-analysis. *Laryngoscope*. 2024 Jul;134(7):2991-3002. doi: 10.1002/lary.31287. Epub 2024 Jan 18. PMID: 38238878.
9. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1341-6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C. PMID: 7713792.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Head and Neck Cancers, Version 2.2025 — January 17, 2025 Dosegljivo na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
11. Shah J; Patel S; Singh B. Radiation Therapy. In: Jatin Shah's Head and Neck Surgery And Oncology, 4th ed.; Elsevier Mosby, Philadelphia, USA, 2012
12. Šifrer R, Dolenc M, Zore SB, Fugina S, Jesenko L, Strojan P. Temporal Variability in the Incidence and Risk Factors for Pharyngocutaneous Fistula Development after Total Laryngectomy. *Cancers (Basel)*. 2024 Oct 15;16(20):3486. doi: 10.3390/cancers16203486. PMID: 39456580; PMCID: PMC11506730.
13. Sayles M, Koonce SL, Harrison L, Beasley N, McRae AR, Grant DG. Pharyngo-cutaneous fistula complicating laryngectomy in the chemo-radiotherapy organ-preservation epoch. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Jun;271(6):1765-9. doi: 10.1007/s00405-013-2727-2. PMID: 24077872.
14. Šifrer R, Strojan P, Tancer I, Dolenc M, Fugina S, Zore SB, Aničin A. The Incidence and the Risk Factors for Pharyngocutaneous Fistula following Primary and Salvage Total Laryngectomy. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 12;15(8):2246. doi: 10.3390/cancers15082246. PMID: 37190174; PMCID: PMC10136624.

15. Van Breussegem A, Hendriks JM, Lauwers P, Van Schil PE. Salvage surgery after high-dose radiotherapy. *J Thorac Dis.* 2017 Apr;9(Suppl 3):S193-S200. doi: 10.21037/jtd.2017.03.88. PMID: 28446984; PMCID: PMC5392543.
16. Šifrer R, Fošnarič I, Paučič J, Aničin A. Supraclavicular artery island flap – an additional option for the reconstruction of head and neck defects. *Zdrav Vestn.* 2019;88(7–8):361–70.
17. Prince ADP, Broderick MT, Neal MEH, Spector ME. Head and Neck Reconstruction in the Vessel Depleted Neck. *Front Oral Maxillofac Med.* 2020 Aug;2:13. doi: 10.21037/fomm-20-38. PMID: 33236000; PMCID: PMC7682923.
18. Grammatica A, Piazza C, Paderno A, Taglietti V, Marengoni A, Nicolai P. Free flaps in head and neck reconstruction after oncologic surgery: expected outcomes in the elderly. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 May;152(5):796-802. doi: 10.1177/0194599815576905. Epub 2015 Mar 27. PMID: 25820590.
19. Kushida-Contreras BH, Manrique OJ, Gaxiola-García MA. Head and Neck Reconstruction of the Vessel-Depleted Neck: A Systematic Review of the Literature. *Ann Surg Oncol.* 2021 May;28(5):2882-2895. doi: 10.1245/s10434-021-09590-y. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33550502.
20. Ethunandan M, Cole R, Flood TR. Corlett loop for microvascular reconstruction in a neck depleted of vessels. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Sep;45(6):493-5. doi: 10.1016/j.bjoms.2006.08.014. Epub 2006 Oct 4. PMID: 17023104.
21. Breik O, Praveen P, Parmar S. The vessel-depleted neck in head and neck microvascular reconstruction: extreme solutions for extreme situations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Apr;28(2):129-135. doi: 10.1097/MOO.0000000000000611. PMID: 32102005.
22. Wolff KD, Ritschl LM, von Bomhard A, Braun C, Wolff C, Fichter AM. In vivo perfusion of free skin flaps using extracorporeal membrane oxygenation. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020 Jan;48(1):90-97. doi: 10.1016/j.jcms.2019.12.005. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31874806.
23. Howard MA, Cordeiro PG, Disa J, Samson W, Gonen M, Schoelle RN, Mehrara B. Free tissue transfer in the elderly: incidence of perioperative complications following microsurgical reconstruction of 197 septuagenarians and octogenarians. *Plast Reconstr Surg.* 2005 Nov;116(6):1659-68; discussion 1669-71. doi: 10.1097/01.prs.0000187135.49423.9f. PMID: 16267429.
24. Chen MM, Holsinger FC, Laccourreye O. Salvage Conservation Laryngeal Surgery After Radiation Therapy Failure. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015 Aug;48(4):667-75. doi: 10.1016/j.otc.2015.04.011. PMID: 26233791.
25. Shah J; Patel S; Singh B. Larynx and Trache. In: Jatin Shah's Head nad Neck Surgery And Oncology, 4th ed.; Elsevier Mosby, Philadelphia, USA, 2012
26. Kuo CL, Lee TL, Chu PY. Conservation surgery for hypopharyngeal cancer: changing paradigm from open to endoscopic. *Acta Otolaryngol.* 2013 Oct;133(10):1096-103. doi: 10.3109/00016489.2013.805341. Epub 2013 Jul 22. PMID: 23869670

9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Diferencialna diagnostika bilateralne paralize glasilk pri otrocih

Vid Maunaga, dr. med.¹, Lucija Rožman, dr. med.² in asist. dr. Daša Gluvajić, dr. med.^{1,*}

¹ Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana

² Klinika za otorinolaringologijo in maksilofacialno kirurgijo, UKC Maribor

* Korespondenca: dasa.gluvajic@kclj.si

Povzetek

Bilateralna paraliza glasilk (BPG) zaradi disfunkcije motoričnega oživčenja grla je redek vzrok stridorja pri otrocih. Najpogostejše je idiopatičnega izvora, lahko je tudi kongenitalna. Kaže se s stridorjem in dihalno stisko. Zaradi nizke incidence in nespecifične klinične slike je diagnostika motene gibljivosti glasilk zahtevna. Za postavitev pravilne diagnoze je pomembna anamneza, klinični pregled, ki mora vsebovati ambulantno fleksibilno nazolaringoskopijo in rigidno optično laringotraheoskopijo med spontanim dihanjem v splošni anesteziji ter slikovna diagnostika.

Postavitev pravilne diagnoze je ključna zaradi nadaljnjega zdravljenja. Gibanje glasilk se pri okvari oživčenja grla spontano povrne pri dveh tretjinah otrok, zato je zdravljenje pri otrocih, ki niso v dihalni stiski, naklonjeno čakanju na povrnitev gibljivosti. Pri ostalih vzrokih za moteno bilateralno gibljivost glasilk spontane vrnitve gibanja glasilk ne pričakujemo in ima prednost kirurško ukrepanje.

Ključne besede: paraliza glasilk, multipli pterigijski sindrom, posteriorna glotisna stenoza, tujek, stridor

1. Uvod

Bilateralna paraliza glasilk (BPG) je redka kongenitalna bolezen z opisano incidenco 0,75 primera na milijon rojstev na leto [1]. Kljub temu predstavlja 10 % kongenitalnih anomalij grla in je drugi najpogostejši vzrok za kongenitalni stridor pri novorojenčkih [2]. BPG nastane zaradi disfunkcije motoričnega oživčenja grla preko vagusnega živca (*nervus vagus*) in njegovih vej povratnega grlnega živca (*nervus laryngeus recurrens*). Povratna grlna živca oživčujeta intrinzične mišice grla, ki so odgovorne tako za addukcijo kot tudi abdukcijo glasilk [2].

Najpogostejše je BPG idiopatska (42,2 %), nato sledijo kongenitalni vzroki (19,7 %), nevrološki (16,9 %), travmatski (8,6 %) in iatrogeni (5,8 %). Nevrološka obolenja pri otrocih vključujejo malformacije Arnold-Chiari, abnormalnosti možganskega debela, sindrom Guillain-Barré, miastenijo gravis ter poškodbe možganov, vključno s perinatalno anoksijo. Med iatrogene vzroke s tveganjem za BPG sodijo posegi na ščitnici in požiralniku. Pri odraslih, za razliko od otrok, med vzroki za BPG prevladujejo iatrogeni (76,6 %), nato sledijo idiopatični (6,9 %), travmatski (3,0 %) in nevrološki (2,5 %). Pomembno pogostejši so tudi neoplastični vzroki za pojav motene gibljivosti glasilk, kot so mase na vratu, mediastinumu in v prsnem košu, ki so pri otrocih izjemno redki [3,4,5].

BPG se kaže z inspiratornim stridorjem, ki je lahko pridružen dihalni stiski, in je izrazitejši ob naporu in joku. Med jokom lahko pride do poslabšanja dihalne stiske in cianoze, medtem ko so v spanju lahko prisotne obstruktivne apneje [6]. Otrok je lahko prizadet, dispnoičen in tahipnoičen, uporablja pomožno dihalno muskulaturo; vidno je lahko ugrezanje interkostalnih in supraklavikularnih prostorov zaradi dihalne stiske [3].

Najpogostejši vzrok kongenitalnega stridorja je laringomalacija, sicer pa stridor pri otrocih povzročajo tudi druga stanja, kot so kongenitalna ali pridobljena subglotisna stenoza, tujek v dihalni poti, posteriorna glotisna stenoza (PGS), laringotraheitis, subglotisni laringitis, hemangiomi in drugi tumorji (npr. hamartomi in fibromi) v dihalni poti [6]. V prispevku predstavljamo diferencialno diagnostiko BPG pri otrocih z opisom treh kliničnih primerov.

1. klinični primer:

7-letni deček z bilateralno moteno gibljivostjo glasilk zaradi pointubacijske PGS. Takoj po porodu je deček zaradi kompleksne srčne napake (atrioventrikularni blok III. stopnje, transpozicija velikih žil, hemodinamsko pomemben defekt medprekatnega pretina) potreboval kirurško zdravljenje in vstavev srčnega spodbujevalnika. Pri starosti štirih let je zaradi bolezni srca in zapletov zdravljenja prišlo do srčnega zastoja in potrebe po oživljanju, kar je povzročilo hudo hipoksično možgansko poškodbo in tetraparezo. Zadnjo srčno operacijo je imel pri starosti 7 let, vključevala je zaprtje defekta medprekatnega pretina in menjavo elektrod srčnega spodbujevalnika, debandažo in plastiko pljučne arterije s perikardom. En mesec po operaciji se je pojavila dispneja, kašelj in slišno dihanje. Ob pregledu v regionalni bolnišnici je bil deček tahipnoičen, dihanje nad levim spodnjim pljučnim režnjem je bilo slabše slišno, difuzno nad pljuči je bilo možno slišati prenesene dihalne fenomene iz zgornjih dihal. Ob otorinolaringološkem pregledu je bil slišen izrazit inspiratorni stridor, ambulantna fleksibilna nazolaringoskopija je prikazala bilateralno negibljivi glasilki, v medianem položaju, med katerima je bilo le nekaj milimetrov prostora. Indicirana je bila rigidna optična laringotraheoskopija v splošni anesteziji in traheotomija za zagotovitev varne dihalne poti. Starša se nista strinjala s predlaganim zdravljenjem. Opravljen je bil CT grla s kontrastnim sredstvom, ki je pokazal obojestransko medialno premaknjena aritenoidna hrustanca in zožen lumen glotisa, brez znakov za subglotisno stenozo. Glede na podatek o predhodni endotrahealni intubaciji med kirurškim posegom na srcu je bil postavljen sum na pointubacijsko poškodbo grla z nastankom PGS. Ob poslabšanju dihalne stiske je bila nato opravljena urgentna laringotraheoskopija v splošni anesteziji, ki je pokazala blede in gladke glasilke prosti le v membranoznem delu. Posteriorna komisura grla in zadnji tretjini glasilk sta bili zajeti v čvrsto

brazgotino. Prostora za dihanje med glasilkama je bilo do 2 mm. Aritenoidna hrustanca sta bila ob palpaciji z instrumentom še delno premična, vendar sta bili glasilki zaradi brazgotine negibljivi. Sledila je traheotomija, s katero je bila zagotovljena varna dihalna pot. Načrtovano je kirurško zdravljenje; laringotrahealna rekonstrukcija z vstavitvijo rebrnega hrustančnega grafta za razrešitev PGS in nato dekanilacija.

2. klinični primer:

Novorojenček s kongenitalno bilateralno okvaro gibljivosti glasilk zaradi ankiloze krikaritenoidnih sklepov zaradi artrogripoze v sklopu multiplega pterigijskega sindroma (MPS). Ob rojstvu s carskim rezom v 40. tednu gestacije je bilo slišati inspiratorni in bifazni stridor, prisotni sta bili dispneja in tahipneja. Ob joku in razburjenju se je SpO₂ spustila do 70 %. Uvedena je bila neinvazivna ventilacija s CPAP (ang. continious positive airway pressure), nato je po nekaj dnevih bil preveden na visokopretočni kisik preko nosnega katetra. V starosti 14 dni sta fleksibilna nazolaringoskopija in bronhoskopija v splošni anesteziji pri spontanem dihanju pokazali blede in gladki glasilki, fiksirani v adduciranem medialnem položaju. Ob vdihu je bilo dodatno videti kolaps sluznice aritenoidov brez abdukcije glasilk. Znakov subglotisne stenoze ali traheomalacije ni bilo. Klinično-genetski pregled je pokazal visok nosni koren, blag hipertelorizem, ptozo desne zgornje veke, epikantus inversus, blefarofimozo, visoko nebo, majhno čeljust, nizko postavljena ušesa in pterigij vratu in aksil. Genetsko testiranje je pokazalo dve različici gena CHRNG; ena izmed njih (c.753-754del) je bila znana patološka varianta, pomen druge (c.250G>A) pa ni znan. Glede na rezultate genetskega testiranja in klinično sliko je bila najverjetnejša diagnoza MPS tipa Escobar.

Z uporabo neinvazivne ventilacije je bilo stanje stabilno, brez dispneje ali desaturacij v budnosti in brez obstruktivne spalne apneje. Glede na uspešnost zdravljenja z neinvazivno ventilacijo, ni bilo indicirano kirurško zdravljenje. Iz bolnišnice je bil odpuščen z visokopretočnim nosnim kisikom, ki ga je kasneje potreboval le še v spanju.

Ob kontrolni fleksibilni nazolaringoskopiji pri starosti 5 let sta bili glasilki blede in gladki, prisotna je bila addukcija, vendar je bila abdukcija nepopolna. Pri dihanju v mirovanju in naporu ni bilo stridorja, pri nočni poligrafiji brez neinvazivne ventilacije ni bilo znakov za obstruktivno spalno apnejo. Kirurško zdravljenje ni bilo potrebno, saj je bila neinvazivna ventilacija uspešna in je omogočila spontano izboljšanje stanja z rastjo otroka.

3. klinični primer:

6 in polmesečna deklica z moteno gibljivostjo glasilk zaradi retrokrikoidnega tujka. Deklica je med igro s starejšim bratom začela hlastati za zrakom in močno kašljati. Starši so opažali najprej vijolično nato sivo obarvanje kože obraza. Ob trepljanju po hrbtu tujka ni izkašljala, starši ga niso našli v ustih. Ob urgentnem pediatričnem pregledu je bila blago tahipnoična, glasno je jokala in kričala. Avskultatorno je bilo slišati obojestranske visokofrekvenčne piske. SpO₂ je bila normalna. Vnetni parametri niso bili povišani, prisotna je bila blaga levkocitoza. Plinska analiza arterijske krvi je pokazala blago hipoksemijo z blago kompenzirano respiratorno alkalozo. Rentgen prsnega koša ni pokazal tujka v dihalih. Na oddelku je prejela terapijo z inhalatornim bronhodilatatorjem. Bris nazofarinksa je pokazal okužbo z respiratornim sincicijskim virusom in koronavirusom. Tekom hospitalizacije je imela več epizod težkega dihanja z bifaznim stridorjem, ki so se izboljšale po inhalacijah adrenalina. Peti dan hospitalizacije je bil opravljen otorinolaringološki pregled, ki je pokazal bilateralno omejeno abdukcijo glasilk, medtem ko je bila addukcija ohranjena. Za nadaljnjo diagnostiko stridorja je bila opravljena rigidna optična laringotraheoskopija v splošni anesteziji, ki je pokazala blago otekline glasilk in aritenoidov, aritenoidna hrustanca sta bila pri palpaciji gibljiva. Tujka v dihalni poti ni bilo. Ob izboljšanju stanja in odsotnosti stridorja v mirovanju je bila deklica 9. dan hospitalizacije odpuščena v domačo oskrbo. En teden po odpustu je zaradi težjega požiranja in vztrajajočega stridorja prišla na

kontrolni pregled v otorinolaringološko ambulantno. Fleksibilna nazolaringoskopija v budnem stanju je pokazala moteno abdukcijo glasilk, ki sta bili v paramedianem položaju. Opisana je bila izrazita oteklina retrokrikoidno, pri analizi požiranja pa je bilo vidno vračanje mleka in zastajanje mleka v retrokrikoidnem področju. Postavljen je bil sum na prisotnost tujka v retrokrikoidnem področju, kar je MR vratu s kontrastnim sredstvom potrdil. Sledila je endoskopija zgornjih dihal in prebavil v splošni anesteziji in odstranitev plastičnega zobčastega tujka, del plastičnega okraska iz božičnega drevesa, ki se je nahajal retrokrikoidno tik nad vhodom v požiralnik.

Deklica je bila dan po posegu ekstubirana, prejemala je zaščitno antibiotično terapijo in inhibitor protonske črpalke. Po odstranitvi tujka so znaki težkega dihanja, stridor in disfagija popolnoma izzveneli. Po 8 mesecih je bila ob pregledu v otorinolaringološki ambulanti gibljivost glasilk simetrična s popolno abdukcijo.

2. Diskusija

Izbrani klinični primeri predstavljajo različne diferencialne diagnoze bilateralne okvare gibljivosti glasilk. V prvem primeru je predstavljena PGS, ena izmed najpomembnejših diferencialnih diagnoz BPG. PGS je lahko življenje ogrožajoče stanje, za katero je značilno zoženje posteriornega glotisa, ki zajema posteriorni del glasilk, interaritenoidno področje in krikaritenoidna sklepa [7]. Brazgotina v posteriornem delu glotisa vodi v enostransko ali pogostejše obojestransko moteno gibljivost glasilk [8]. Nastane zaradi poškodbe sluznice in hrustanca posteriornega glotisa zaradi endotrahealne intubacije. Posteriorni del glotisa je za poškodbo in brazgotinjenje še posebej dovzeten zaradi pičlega vezivnega tkiva in občutljivega respiratornega epitelijskega, ki ga prekriva [7,9]. Lahko gre le za brazgotino posteriornega glotisa, ki je ločena od sluznice interaritenoidnega predela, vse do stenoze interaritenoidnega predela z obojestransko ankilozo krikaritenoidnega sklepa [10]. Za prvo stopnjo PGS je značilna interaritenoidna brazgotina, zaradi katere bo okrnjena abdukcija glasilk. Pri drugi stopnji je prisotna brazgotina posteriorne komisure, ki omejuje gibljivost aritenoidov. Pri tretji stopnji je poleg brazgotine posteriorne komisure prisotna fiksacija enega krikaritenoidnega sklepa, pri četrti stopnji pa obeh krikaritenoidnih sklepov [7].

Drugi klinični primer, ankiloza krikaritenoidnega sklepa zaradi artrogriboze v sklopu multiplega pterigijskega sindroma ponazarja redek vzrok bilateralne motene gibljivosti glasilk zaradi okvare v področju krikaritenoidnih sklepov. MPS je klinično in genetsko heterogena skupina kongenitalnih razvojnih nepravilnosti, ki nastanejo zaradi mutacij v genih za podenote acetilholinskega receptorja (AChR) [11]. Najpogostejše se dedujejo avtosomno dominantno, lahko pa tudi recesivno oziroma na X-vezano [12]. AChR, ki se nahaja v celični membrani mišičnih celic, igra ključno vlogo pri prevajanju električnih signalov med živčnimi in mišičnimi celicami. Mutacija v genu CHRNG, ki kodira podenoto gama (γ) AChR povzroči pomanjkanje signalov in inaktivacijo motorične ploščice. Akinezija, ki sledi, vodi v nastanek prenatalnih kontraktur in pterigijev, v grlu pa tudi do ankiloze krikaritenoidnih sklepov in fiksacije glasilk [12,13].

S tretjim kliničnim primerom predstavljamo zaužitje tujka, ki je pri otrocih pogosta patologija [14]. Sprva je bil zaradi klinične slike težkega dihanja in kašlja postavljen sum na tujek v dihalih. Ti se najpogostejše kažejo z dihalno stisko, stridorjem, hripavostjo in kašljem [15]. Najpogostejše se nahajajo v bronhijih, medtem ko so v grlu zelo redki [6]. V predstavljenem primeru tujek ni bil viden pri endoskopiji dihal, saj se je nahajal v retrokrikoidnem področju. Tujki prebavil se kažejo predvsem s slinjenjem, zavračanjem hrane in povišano telesno temperaturo [15]. Pri tujkih v požiralniku je lahko prisotna obojestranska motena gibljivost glasilk, ki je najpogostejše posledica zaužitja ploščatih baterij. (ang. *button battery*), pri čemer je motena gibljivost posledica poškodbe povratnih grlnih živcev in

nastanka BPG [14,16,17]. V našem primeru je tujek onemogočil abdukcijo glasilk z mehanskim oviranjem popolnega giba aritenoidov.

Klinična slika

Ne glede na razlog za okvaro gibljivosti glasilk, se ta kaže značilno s stridorjem in različno stopnjo dihalne stiske [2,3,7,15,18]. Podrobna anamneza je ključna pri odločanju o obravnavi. Pri PGS težave nastopijo postopoma, v nekaj tednih po endotrahealni intubaciji [7]. Pri aspiraciji tujka, oziroma zaužitju tujka, kot je predstavljeno v tretjem kliničnem primeru, je nastanek klinične slike nenaden in pogosto z znano anamnezo aspiracije ali zaužitja tujka. MPS se najpogosteje diagnosticira že na prenatalnem ultrazvoku, ob rojstvu pa so prisotne dismorfne obrazne poteze; mikrognatija, nizko postavljena ušesa, dolg filtrum in navzdol usločena usta. Značilen je kratek vrat s pterigiji, pojavlja se tudi zaznavna ali prevodna izguba sluha, medtem ko je v zgornjih dihalih pogosta ankiloza krikoaritenoidnih sklepov [19]. Pomemben anamnističen podatek so tudi predhodni operativni posegi, saj lahko kažejo na pointubacijsko poškodbo grla ali pa iatrogeno poškodbo povratnih grlnih živcev. BPG se najpogosteje pojavlja po posegih na ščitnici in požiralniku, medtem ko je enostranska paraliza glasilk pogostejša po posegih na srcu in v prsnem košu; npr. posegi na aorti in *ductusu arteriosus* [4, 5, 20]. PGS je lahko posledica katerega koli posega, ki zahteva intubacijo, vendar je pogostejša pri težki intubaciji, pri dolgotrajnejši intubaciji ali intubaciji z večjim endotrahealnim tubusom, kot je priporočeno za starost otroka [15].

Diagnostika

Preiskava izbora pri otroku s stridorjem je ambulantna fleksibilna nazolaringoskopija v budnem stanju, ki oceni gibljivost glasilk [3]. Izjema so otroci, pri katerih bi razburjenje ob pregledu poslabšalo dihalno stisko, kot npr. pri sumu na tujek v grlu. Pri bolniku z nenadno nastalo ali hudo dihalno stisko ima prednost laringotraheoskopija v splošni anesteziji, ki jo opravimo v spontanem dihanju in omogoča oceno gibljivosti glasilk pri dihanju, poleg tega pa omogoča ukrepanje v primeru poslabšanja dihalne stiske (npr. endotrahealna intubacija) ali zdravljenje (npr. odstranitev tujka) [5,7]. Pri vsakem otroku z bilateralno okvaro gibljivosti glasilk je indicirana rigidna optična laringotraheoskopija med spontanim dihanjem v splošni anesteziji, pri kateri lahko opravimo palpacijo in ocenimo gibljivost krikoaritenoidnih sklepov (npr. ankiloza v sklopu PGS), ocenimo celotno dihalno pot (npr. prisotnost subglotisne stenoze, ki bi jo lahko pri ambulantnem pregledu spregledali), lahko pregledamo tudi retrokrikoidno področje, po potrebi pa opravimo dodatno bronhoskopijo in gastroskopijo. Pri PGS je lahko prisotna tudi oteklina posteriorne komisure in krikoaritenoidnih sklepov [3], rdečina sluznice, vidna brazgotina v posteriornem glotisu [7], granulacije in granulomi posteriornega glotisa kot posledica pointubacijske poškodbe [9].

Laringoskopski izvid pri MPS je podoben PGS, vendar brez znakov vnetja in brazgotin. V obeh primerih bo palpacija krikoaritenoidnih sklepov potrdila, da sta negibljiva. V sklopu MPS se lahko poleg motene gibljivosti glasilk pojavijo stenoza supraglotisa, glosoptoza in laringomalacija [18]. Ob PGS je lahko, še posebej pri otrocih, pridružena kompleksna, večnivojska stenoza dihalne poti ali traheobronhomalacija po intubaciji [9]. V primerih kongenitalne BPG so laringomalacija, traheomalacija ali subglotisna stenoza prisotne pri 45 % otrok, zato je izjemnega pomena ocena celotne dihalne poti in izključitev pridruženih sekundarnih lezij dihalne poti [3].

Slikovne preiskovalne metode, predvsem MR in CT, imajo v procesu diagnostike vlogo predvsem v izključevanju drugih stanj in okvare v centralnem živčevju [6,7,9,21,22]. Slikovna diagnostika pri PGS pokaže zoženje lumna glotisa, brazgotino med aritenoidi in medializirani glasilki ali aritenoida [7].

Pomembna diagnostična metoda je laringealna elektromiografija, ki omogoča razlikovanje med okvaro živčevja pri BPG in drugimi razlogi za moteno gibljivost glasilk, kot je brazgotinjenje pri PGS [23].

Zdravljenje

Pristopi k zdravljenju različnih vzrokov za okvaro gibljivosti glasilk se med seboj razlikujejo, predvsem zaradi možnosti spontanega izboljšanja gibljivosti glasilk po poškodbi oživčenja grla. Pri BPG se gibljivost glasilk spontano povrne tudi pri do več kot dveh tretjinah otrok [3,24–26], medtem ko spontane vrnitve gibanja glasilke pri PGS ne pričakujemo. Pri BPG želimo z zdravljenjem premostiti obdobje do spontanega izboljšanja gibljivosti glasilk. Pri otrocih, ki niso v dihalni stiski in niso ogroženi – takih je 40 % [5], se poslužujemo pristopa »pozorno čakanje« (ang. *watchful waiting*) na spontano vrnitev gibanja glasilk [21]. Pri otrocih v dihalni stiski lahko poskusimo stisko prebroditi z uporabo neinvazivne ventilacije (npr. CPAP) [24]. Pogosto pa neinvazivna ventilacija predstavlja le stabilizacijski ukrep in kupi čas pred sicer neizogibnim kirurškim posegom [22], ki ga potrebuje 60 % otrok z BPG [5]. Med operativnimi posegi pri otroku z BPG, navkljub bremenu, ki ga predstavlja za otrokovo družino, mortaliteti, morbiditeti in možnim zapletom, ki jih prinaša s seboj, še vedno prednjači traheotomija [5,27]. Neinvazivna ventilacija in traheotomija sta najpogostejši metodi zdravljenja tudi pri otrocih s PGS [7,9], prav tako je v literaturi je moč zaslediti nekaj primerov MPS, ki so potrebovali traheotomijo zaradi ogrožene dihalne poti [19,28–30].

Za trajne posege se odločimo pri otroku z BPG, pri katerem spontane vrnitve gibljivosti glasilk ni več pričakovati [5,22,27]. Med dokončne posege štejemo bilateralno selektivno reinervacijo grla [5,23,31] in laringotrahealno rekonstrukcijo z rebrnim graftom v zadajšnjem delu krikoidnega hrustanca [3,32,33]. Bilateralna selektivna reinervacija grla omogoča ponovno oživčenje mišic grla [5,23,31] in je edini poseg, ki naslovi nevrogeni mehanizem okvare gibljivosti glasilk pri BPG [31]. Pri fiksaciji krikoaritenoidnih sklepov, kot je opisano pri PGS in MPS, je reinervacija grla kontraindicirana, saj pri bolniku ni nevrogene okvare, se pa pogosteje odločamo za laringotrahealno rekonstrukcijo z rebrnim graftom, predvsem pri otrocih, pri katerih je potrebna traheotomija za zagotovitev zadostne dihalne poti [3]. Pri PGS, ki niso starejše od treh mesecev in je vsaj deloma ohranjena gibljivost krikoaritenoidnih sklepov, lahko zdravimo endoskopsko z izrezom brazgotine [7,9]. Za zdravljenje PGS višjih stopenj je prva izbira laringotrahealna rekonstrukcija [9]. V literaturi ni podatkov o vrnitvi gibljivosti glasilk pri MPS, vendar je zaradi vzroka fiksacije glasilk ne gre pričakovati, pri zdravljenju je glavno vodilo stopnja dihalne stiske pri otroku. Pri tistih, kjer je potrebna traheotomija za zagotovitev varne dihalne poti, se odločamo za kirurško zdravljenje.

Tujki v dihalih se pogosto kažejo z akutno dihalno stisko in potrebujejo urgentno laringotraheoskopijo v splošni anesteziji, ki omogoča tudi takojšnjo odstranitev tujka, izjemno redko pa je potrebna urgentna traheotomija [6].

3. Zaključki

Pravilno diagnozo BPG lahko postavimo le tako, da v ozir vzamemo vsa diagnostična orodja: podrobno anamnezo, klinični pregled s fleksibilno nazolaringoskopijo in rigidno optično laringotraheoskopijo v splošni anesteziji ter slikovno diagnostiko. Otrok s stridorjem potrebuje otorinolaringološko obravnavo, in če je ugotovljena bilateralna okvara gibljivosti glasilk, je potrebno dokazati njeno etiologijo. Predstavljeni klinični primeri prikazujejo zahtevnost diagnostike bilateralne okvare gibljivosti glasilk in razlike v zdravljenju glede na etiologijo okvare.

Reference

1. Murty GE, Shinkwin C, Gibbin KP. Bilateral vocal fold Paralysis in infants: tracheostomy or not? *J Laryngol Otol.* 1994 Apr;108(4):329–31.
2. Ryan MA, Upchurch PA, Senekki-Florent P. Neonatal Vocal Fold Paralysis. *NeoReviews.* 2020 May 1;21(5):e308–22.
3. Trozzi M, Meucci D, Salvati A, Tropiano ML, Bottero S. Surgical Options for Pediatric Bilateral Vocal Cord Palsy: State of the Art. *Front Pediatr.* 2020 Dec 9;8:538562.
4. Jabbour J, Martin T, Beste D, Robey T. Pediatric Vocal Fold Immobility: Natural History and the Need for Long-Term Follow-up. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2014 May 1;140(5):428.
5. Lechien JR. Management of Pediatric Bilateral Vocal Fold Paralysis: A State-of-the-Art Review of Etiologies, Diagnosis, and Treatments. *Children.* 2024 Mar 27;11(4):398.
6. Tejerina AP. IAP0's Handbook on Stridor. Sao Paulo, SP: Interamerican Association of Pediatric Otorhinolaryngology - IAP0; 2022. 226 p.
7. Lackey TG, Chabuz CA, Fink DS. Posterior Glottic Stenosis: A Review of Surgical Management Outcomes. *Int J Head Neck Surg.* 2022 May 25;13(1):47–54.
8. Vahidi N, Wang L, Moore J. Posterior Glottic Stenosis Type I: Clinical Presentation and Postoperative Course. *Ear Nose Throat J.* 2021 Sept;100(5_suppl):801S-804S.
9. DeHart AN, Richter GT. Posterior glottic stenosis: management and outcomes. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Dec;28(6):414–24.
10. Bogdasarian RS, Olson NR. Posterior Glottic Laryngeal Stenosis. *Otolaryngol Neck Surg.* 1980;88(6):765–72.
11. Nazari T, Rashidi-Nezhad A, Ganji M, Rezaei Z, Talebi S, Ghasemi N, et al. Utilization of Whole Exome Sequencing in Lethal Form of Multiple Pterygium Syndrome: Identification of Mutations in Embryonal Subunit of Acetylcholine Receptor. *Int J Mol Cell Med.* 2019;8(4):258–69.
12. Morgan NV, Brueton LA, Cox P, Grealley MT, Tolmie J, Pasha S, et al. Mutations in the embryonal subunit of the acetylcholine receptor (CHRNA) cause lethal and Escobar variants of multiple pterygium syndrome. *Am J Hum Genet.* 2006 Aug;79(2):390–5.
13. Carrera-García L, Natera-de Benito D, Dieterich K, de la Banda MGG, Felter A, Inarejos E, et al. CHRNA-related nonlethal multiple pterygium syndrome: Muscle imaging pattern and clinical, histopathological, and molecular genetic findings. *Am J Med Genet A.* 2019 June;179(6):915–26.
14. Duan Q, Zhang F, Wang G, Wang H, Li H, Zhao J, et al. Vocal cord paralysis following lithium button battery ingestion in children. *Eur J Pediatr.* 2021 Apr;180(4):1059–66.
15. Bolton SM, Saker M, Bass LM. Button battery and magnet ingestions in the pediatric patient. *Curr Opin Pediatr.* 2018 Oct;30(5):653–9.
16. Kosko B, Thielhelm TP, Ahluwalia R, Levy M, Kosko J. Bilateral vocal cord paralysis caused by accidental button battery ingestion in children: A case report and literature review. *Ear Nose Throat J.* 2024 Mar;103(3):163–7.
17. Zhang F, Duan Q, Zhou C, Wang G, Zhang J, Ni X. Animal study: Basic mechanism of vocal cord paralysis caused by button battery ingestion in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2024 Feb;177:111872.
18. Scott AR, Kudak BAH, Skinner S, Sidman JD. Use of intraoperative laryngeal electromyography to evaluate stridor in children with arthrogryposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011 Mar;120(3):150–4.
19. MacArthur CJ, Pereira S. Otolaryngologic manifestations of Multiple Pterygium Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996 Jan;34(1–2):135–40.
20. Ahmad S, Muzamil A, Lateef M. A Study of incidence and etiopathology of vocal cord paralysis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Oct;54(4):294–6.

21. Sztanó B, Bach Á, Matievics V, Erdélyi E, Szegesdi I, Wootten CT, et al. Endoscopic arytenoid abduction lateropexy for the treatment of neonatal bilateral vocal cord paralysis – Long-term results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019 Apr;119:147–50.
22. Sedaghat S, Tapia M, Fredes F, Rojas P. Endoscopic management of bilateral vocal fold paralysis in newborns and infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017 June;97:13–7.
23. Nemry N, Lechien JR. Surgical Treatments of Pediatric Bilateral Vocal Fold Paralysis: A Systematic Review. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2024 Jan;53:19160216241291807.
24. Nisa L, Holtz F, Sandu K. Paralyzed neonatal larynx in adduction. Case series, systematic review and analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013 Jan;77(1):13–8.
25. Rutter MJ, Hart CK, Alarcon AD, Daniel SJ, Parikh SR, Balakrishnan K, et al. Endoscopic anterior–posterior cricoid split for pediatric bilateral vocal fold paralysis. *The Laryngoscope.* 2018 Jan;128(1):257–63.
26. Jomah M, Jeffery C, Campbell S, Krajacic A, El-Hakim H. Spontaneous recovery of bilateral congenital idiopathic laryngeal paralysis: Systematic non-meta-analytical review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015 Feb;79(2):202–9.
27. Windsor AM, Jacobs I. Endoscopic anterior-posterior cricoid split to avoid tracheostomy in infants with bilateral vocal fold paralysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 Nov;138:110325.
28. Cohen SR, Isaacs H. Otolaryngological Manifestations of Arthrogryposis Multiplex Congenita. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1976 July;85(4):484–90.
29. Ramer JC. Multiple Pterygium Syndrome: An Overview. *Am J Dis Child.* 1988 July 1;142(7):794.
30. Paugh DR, Koopmann CF, Babyak JW. Arthrogryposis multiplex congenita: otolaryngologic diagnosis and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1988 Oct;16(1):45–53.
31. Lee JW, Bon-Mardion N, Smith ME, Marie JP. Bilateral Selective Laryngeal Reinnervation for Bilateral Vocal Fold Paralysis in Children. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2020 May 1;146(5):401.
32. Gray SD, Kelly SM, Dove H. Arytenoid Separation for Impaired Pediatric Vocal Fold Mobility. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994 July 1;103(7):510–5.
33. Inglis Jr. AF, Perkins JA, Manning SC, Mouzakes J. Endoscopic posterior cricoid split and rib grafting in 10 children. *The Laryngoscope.* 2003;113(11):2004–9.

9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Motnje požiranja pri nekaterih nevrodegenerativnih boleznih

Irena Hočevar Boltežar ^{1*}, Daša Rajh Bokal ², Alja Lia Gržinič ³, Marjeta Trček Kavčič ⁴, Zvezdan Pirtosek ⁵

1 Pedagoška fakulteta Univerze v Ljubljani; Klinika za ORL in CFK, UKC Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; boltezar.irena@gmail.com

2 Zdravstveni dom Trbovlje, Trbovlje; dasa.rajh@gmail.com

3 Pedagoška fakulteta Univerze v Ljubljani; alja.grzinic@gmail.com

4 Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Soča, Ljubljana; marjeta.trcek@ir-rs.si

5 Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; zvezdan.pirtosek@kclj.si

* Korespondenca: boltezar.irena@gmail.com

Povzetek

Ozadje/Cilji: Nevrodegenerativne bolezni povzročajo propadanje nevronov v centralnem ali perifernem živčevju, pogosto jih spremljajo motnje požiranja. Namen raziskav je bil ugotavljanje prevalence disfagije pri skupini oseb s Parkinsonovo boleznijo (PB) in oseb z Alzheimerjevo demenco (AD) ter ugotavljanje, katera faza požiranja je motena pri skupini bolnikov s PB in skupini z boleznijo motoričnega nevrona (ALS).

Metode: Za ugotavljanje prevalence disfagije smo uporabili razširjeni presejalni vprašalnik EAT-10 pri 56 osebah s PB (34 % z napredovalo fazo bolezni) in 46 osebah z Alzheimerjevo demenco (41,3 % z zmerno ali hudo obliko). Pri 22 osebah z ALS in 17 osebah s PB smo s pomočjo endoskopske analize požiranja (FEES) ugotavljali lokacijo motnje požiranja, varnost in učinkovitost požiranja.

Rezultati: Glede na vprašalnik ter FEES so bile motnje požiranja prisotne pri 33,9 % oseb s PB ter pri 34,8 % oseb z AD. Motnje požiranja pri bolnikih s PB so se pogostejše pojavljale pri ženskah in tistih z daljšim trajanjem bolezni. Svojci bolnikov z AD so z vprašalnikom ocenili požiranje značilno slabše kot sami bolniki ($p=0,008$). Pri FEES je bila najpogostejše motena oralna faza (PB 41,2 %, ALS 95,5 %), manj pogosto faringealna faza (PB 35,3 %, ALS 63,6 %). Požiranje smo ocenili kot nevarno pri 5,9 % oseb s PB, mejno varno pri 27,3 % ter nevarno pri 13,7% oseb z ALS. Pri 35,3 % oseb s PB in pri 59,5 % oseb z ALS in je bilo hranjenje na usta mejno učinkovito, pri 9,1 % oseb z ALS pa neučinkovito. Pri bolnikih z ALS sta bila zakasneli refleks požiranja ($p=0,017$) in slaba moč kašlja ($p=0,023$) značilno pogostejša pri manjši varnosti požiranja.

Sklepi: Motnje požiranja se lahko pojavljajo tudi že v začetnih oblikah nekaterih nevrodegenerativnih bolezni. Glede na pričakovani potek bolezni je priporočljivo zgodnje presejanje glede disfagije, individualno izbrana strokovna pomoč in s tem boljša kakovost življenja.

Ključne besede: nevrodegenerativna bolezen; disfagija; Parkinsonova bolezen; Alzheimerjeva demenca; bolezen motoričnega nevrona; vprašalnik; fleksibilna endoskopska preiskava požiranja

1. Nevrodegenerativne bolezni in motnje požiranja ter hranjenja

Nevrodegenerativne bolezni povzročajo propadanje nevronov v centralnem ali perifernem živčevju. Posledica je največkrat upad kognitivnih in/ali gibalnih funkcij. Če bolezen zajame predele centralnega živčevja in živce, ki uravnavajo požiranje, pride do motenj požiranja, ki bistveno poslabšajo kakovost življenja bolnika. Najpogostejše nevrodegenerativne bolezni so Parkinsonova bolezen (PB), Alzheimerjeva bolezen, prionska bolezen, amiotrofična lateralna skleroza (ALS) in Huntingtonova bolezen [1]. Prevalenca motenj požiranja in hranjenja se razlikuje med posameznimi nevrodegenerativnimi boleznimi glede na značilnosti bolezni, stopnjo napredovanja bolezni ter način ugotavljanja motenj hranjenja in požiranja (presejalni vprašalniki, presejalni testi, logopedska klinična ocena požiranja, fleksibilna endoskopska analiza požiranja - FEES, rentgenska preiskava akta požiranja - videofluoroskopija požiranja - VFSS) [2].

V eni od raziskav so s FEES ugotavljali prevalenco disfagije pri 178 nevroloških bolnikih (večina z ALS ali PB). Penetracijo grizljaja v grlo so ugotovili pri 71,5 %, dejansko aspiracijo pod ravniyo glasilk pa pri 14,6 % bolnikov. Posledično so bile prisotne motnje funkcije hranjenja pri 88 % oseb, vključenih v raziskavo. Skoraj 40 % bolnikov je bilo poslanih v nadaljnjo obravnavo k logopedu, terapija požiranja pa je bila največkrat edini način rehabilitacije motenj požiranja. V terapiji požiranja so bili največkrat uporabljeni prilagoditev diete, kompenzacijski manevri med požiranjem (dotik brade do prsnega koša, obračanje glave, požiranje z naporom) in vaje za krepitev mišic, ki sodelujejo pri hranjenju. Hranjenje po nazogastrični cevki ali perkutani gastrostomi (PEG), kot edini način hranjenja ali za dohranjevanje, je bilo potrebno pri 19 %. Kar 71 % bolnikov, ki so jim po opravljeni FEES priporočili PEG, je imelo ALS [3].

Motnje hranjenja in požiranja povzročajo slabšo prehranjenost bolnikov z nevrodegenerativnimi boleznimi in s tem še poslabšajo njihovo zdravstveno stanje in kakovost življenja. Po podatkih Pizzorini s sodelavci obstaja povečano tveganje za slabšo prehranjenost kar pri 67,6 % bolnikov s PD, ALS in Huntingtonovo boleznijo. Neodvisni napovedni dejavniki slabše prehranjenosti v njihovi raziskavi so bili napredovanje bolezni, število žvečnih ciklusov v časovni enoti med hranjenjem in logopedska klinična ocena varnosti poteka obroka [4].

Parkinsonova bolezen

PB je progresivna nevrodegenerativna bolezen. Je posledica propadanja dopaminergičnih nevronov v črni substanci (substantia nigra). Bolezen prizadene večinoma motorični sistem, neredko pa tudi nemotorične sisteme [5]. Dopaminergični in ne-dopaminergični mehanizmi so vzrok za motnje požiranja [6]. Prevalenca motenj požiranja pri bolnikih s PB je od 12 do 35 % glede na poročanje samih bolnikov, s preiskavami pa jih objektivno potrdijo pri 82-95 % bolnikov [7, 8]. Dejavniki tveganja za resno disfagijo so višja starost, ženski spol in objektivno ugotovljena aspiracija [8]. Patofiziološki mehanizmi, ki so vzrok motnjam požiranja pri bolnikih s PB, so slabši voh in sposobnost okušanja, slabša senzorična in taktilno-kinestetična percepcija v ustni votlini, grlu, žrelu, manjša moč in motena dinamika gibanja mišic ustne votline, spodnje čeljusti, jezika, žrelnih zažemalk, grlnih mišic, moteno proženje refleksa požiranja in slabše zapiranje velofaringealne zapore, vhoda v grlo in dvigovanje hioidno-laringealnega kompleksa, motnje odpiranja zgornjega ezofagealnega sfinktra, peristaltike požiralnika ter koordinacije med dihanjem in požiranjem in seveda kognitivne motnje, ki lahko spremljajo PB [9, 10]. Zaradi slabega zavedanja bolnikov o njihovih disfagičnih težavah so najzanesljivejša metoda ugotavljanja motenj instrumentalne preiskave (FEES, VFSS) [3]. Še natančnejša preiskava pri PB je faringealna manometrija z visoko resolucijo, saj zabeleži nižji maksimalni tlak v žrelnih mišicah, predvsem mišicah korena jezika in krikofaringealni mišici še pred patološkim izvidom FEES [11]. Zaradi visokega deleža oseb s PB in motnjami požiranja strokovnjaki svetujejo rutinsko FEES ali VFSS pri vseh bolnikih z napredovalo PB [9].

Demenca

Demenca (D) je pridobljen sindrom, za katerega je značilno progresivno slabšanje kognitivnih funkcij. Najpogostejše vrste demence so Alzheimerjeva demenca (AD) (60-70 %), vaskularna demenca (10-20 %) in frontotemporalna demenca (10 %) [12, 13]. Med nevrodegenerativnimi D, ki spadajo med t. i. ireverzibilne demence, sta poleg AD najpogostejši D z Lewyjevim telesci in D, ki spremlja PB [14]. Motnje požiranja in hranjenja pri osebah z D so vzrok za slabšo prehranjenost, izgubo telesne mase, slabše funkcioniranje, kar povzroči strah pred hranjenjem in pitjem in s tem bistveno poslabšanje kakovosti življenja, lahko celo smrt. Vzrok smrti je v tem primeru v 70 % pljučnica [15, 16]. Prevalenca motenj požiranja pri osebah z D je od 13 % do 57 % [15]. Pogosto se pojavi v napredovalih stadijih frontotemporalne D, lahko pa se pojavi tudi v zgodnji fazi AD, in sicer so v 75 % opazni samo t. i. »mehki znaki«. Pri zmerni in težki obliki AD so motnje požiranja prisotne v 84-93 % [16 -20]. Mehanizmi, ki pogojujejo motnje požiranja pri osebah z D, so nesposobnost z vidom spoznati hrano, oralna taktilna agnozija, apraksija hranjenja in požiranja, funkcionalne motnje v delovanju kortikalne mreže, odgovorne za požiranje, postopno slabšanje apetita in jemanje zdravil, ki upočasnijo refleks požiranja [16, 18, 21-23]. Pri AD so pogosto senzorični primanjkljaji vzrok za težave s požiranjem [24].

Amiotrofična lateralna skleroza (bolezen motoričnega nevrona)

Za ALS je značilno propadanje zgornjega in spodnjega motoričnega nevrona [25]. Pri približno 30 % (pogosteje pri starejših ženskah) se bolezen pojavi v bulbarni obliki, pri kateri sta med prvimi funkcijami motena govorna produkcija in požiranje [25]. Slabša se tudi splošna gibljivost bolnika, prizadete so dihalne mišice, vse to pa poleg disfagije vodi v slabšo prehranjenost bolnika, povečano tveganje za nastanek aspiracijske pljučnice in nevarnost zadušitve [26]. Kognitivni upad se pojavi pri 20-50 % bolnikov, demenca pa pri 5-15 % (najpogosteje frontotemporalna D) [27]. Orofaringealna disfagija in disartrija se pojavita v neki fazi bolezni pri 85 % bolnikov z ALS [20, 27]. Kumulativna incidenca motenj požiranja pri bolnikih z ALS je 18 % pri 3 mesecih po postavljeni diagnozi in 45 % pri 12 mesecih, predvidena verjetnost za disfagijo pa je 4,5-40 % pri 3 mesecih ter 25-93 % pri 12 mesecih po diagnozi [28]. Motnje, ki vodijo do motenj hranjenja in požiranja pri bolnikih z ALS, so iztekanje sline in hrane iz ust, prezgodnje prehajanja bolusa v žrelo brez pravočasne zapore grla, ostajanje grizljaja v ustih in žrelu, penetracija, aspiracija in disfunkcija zgornjega sfinktra požiralnika [29 - 31]. Pri bolnikih z ALS sta moteni varnost in učinkovitost hranjenja; slabša učinkovitost se pojavlja kot začetna okvara 4 x pogosteje kot slabša varnost [32]. V diagnostiki motenj požiranja pridejo pri bolnikih z ALS v poštev vprašalniki, klinični testi in seveda FEES in VFSS. V eni od raziskav je VFSS potrdila motnje požiranja pri 68 % bolnikov z ALS [33]. Preiskava moči jezika in njegove vzdržljivosti pokaže poslabšanje funkcije celo pred simptomi in znaki disfagije pri 28 % bolnikov. Preiskava dobro korelira s stopnjo motenj požiranja [34].

2. Metode

Med raziskavami, ki so teme magistrskih nalog študentov logopedije in surdopedagogike, sta bili tudi raziskavi o motnjah požiranja pri bolnikih s PB in bolnikih z D. V sklopu doktorske naloge na podiplomskem študiju logopedije na temo odnosa bolnikov z ALS do vstavitve PEG smo izvedli raziskavo z instrumentalno preiskavo požiranja na manjši skupini bolnikov. Za vse izvedene raziskave smo dobili soglasje Komisije za medicinsko etiko Republike Slovenije (PB: 0120-39/2019/5, D: 0120-382-2024-2911-3; ALS: 0120-95-2022-6-P).

V tem članku objavljamo samo del rezultatov raziskav, ki so bile v sklopu magistrskih nalog in doktorskega dela narejene v širšem obsegu.

Parkinsonova bolezen in demenca

Bolniki s PB in D, ki so prišli na redni kontrolni pregled na Nevrološko kliniko v obdobju štirih mesecev, so izpolnjevali presejalni vprašalnik za motnje požiranja EAT-10 [35], ki smo ga razširili še z nekaterimi vprašanji o hranjenju in požiranju, vezanimi na posebnosti bolezni (PB ali D). Zbrane 3 točke ali več na vprašalniku EAT-10 smo razumeli kot utemeljen sum na motnje požiranja. Med bolniki s PB jih je bilo 17 napoteni tudi na FEES zaradi suma na motnje požiranja. Izmed njih jih 6 iz objektivnih razlogov ni izpolnilo vprašalnika. Če je FEES dokazala motnje požiranja, smo uvrstili bolnika med tiste z disfagijo tudi v primeru, če po EAT-10 ni dosegel kriterija ali vprašalnika ni izpolnjeval.

Hkrati z bolniki z AD so tudi njihovi svojci, ki so jih spremljali, izpolnili enak vprašalnik o motnjah požiranja pri njihovem svojcu. Pri nobenem bolniku z AD ni bila napravljena FEES.

Iz razširjenih vprašalnikov smo povzeli najpogostejše težave, ki so jih navedli bolniki s PB in AD pri hranjenju in požiranju, in podatek, koliko bolnikov je podhranjenih ter koliko jih potrebuje pomoč pri hranjenju. Iz zdravstvene dokumentacije smo dobili podatek o stopnji bolezni na podlagi trajanja bolezni (PB: začetna - tajanje < 6 let, napredovala – trajanje 6 let in več) ali standardnih rutinskih testov Kratklega preizkusa spoznavnih sposobnosti in/ali Montrealske lestvice spoznavnih sposobnosti - (AD: brez očitnih deficitov, blaga, zmerna, huda prizadetost kognitivnih funkcij) [36, 37]. Če sta se oceni testov razlikovali, smo upoštevali slabšo oceno.

Iz izvidov FEES pri bolnikih s PB smo povzeli, katera faza požiranja je motena, kakšna je varnost in učinkovitost požiranja in ali je prišlo do penetracije in aspiracije grizljaja.

Zanimalo nas je, pri kakšnem deležu bolnikov s PB in AD je bil glede na presejalni vprašalnik in FEES (pri bolnikih s PB) postavljen sum na motnje požiranja in katere so bile najpogostejše težave bolnikov. Zanimalo nas je, kako sta se razlikovali oceni vprašalnika bolnikov z AD in njihovih svojcev. Iskali smo tudi morebitne dejavnike, ki bi vplivali na pojav motenj požiranja.

Amiotrofična lateralna skleroza

Povzeli smo rezultate FEES, ki so bile opravljene pri 22 bolnikih, ki so bili napoteni na preiskavo pred odločitvijo, ali potrebujejo PEG za popolno ali delno prehranjevanje. Analizirali smo, katera faza požiranja je bila motena, kakšna je bila ocena penetracije in aspiracije grizljaja (Penetration and Aspiration Scale – PAS) [38], kakšna je bila varnost in učinkovitost požiranja. Posebej nas je tudi zanimala pravočasnost refleksa požiranja ter učinkovitost kašlja ter kateri dejavniki so bili povezani s penetracijo, aspiracijo, varnostjo in učinkovitostjo požiranja.

Statistična analiza

Za prikaz rezultatov smo uporabili opisno statistiko, χ^2 -test oziroma Fischerjev natančni test in v primeru nenormalne porazdelitve rezultatov neparametrični Mann-Whitneyjev test.

3. Rezultati

Motnje požiranja pri bolnikih s PB in AD (rezultati vprašalnikov)

Demografski podatki in najpomembnejši podatki iz razširjenih vprašalnikov so prikazani v Tabeli 1.

Šest oseb s PB je imelo napravljenih le FEES, niso pa izpolnjevali vprašalnika. Glede na vprašalnik je 12/56 (21,4 %) oseb s PB imelo težave s požiranjem, glede na vprašalnik in/ali rezultat FEES pa je bilo takih 21/62 (33,9 %). V vprašalniku (N=56) so kot najpogostejše težave pri požiranju bolniki s PB navedli kašelj med ali po požiranju - 20 oseb (35,7 %), iztekanje sline iz ust - 19 oseb (33,9 %), oteženo požiranje tekočin - 15 oseb (26,8 %) in požiranje tablet - 14 oseb (25 %).

Glede na vprašalnik in patološki izvid FEES so se motnje požiranja pojavljale pri 12 ženskah in 9 moških s PB, kar je predstavljalo značilno razliko glede na spol (ženske pogostejše) proti osebam s PB,

ki niso imele težav s požiranjem ($p=0,034$). Pri 9 bolnikih s PB in z motnjami požiranja je bolezen trajala manj kot 6 let, pri 12 pa 6 let in več, kar je tudi predstavljalo pomembno razliko med skupinama – motnje požiranja so se pojavljale pomembno pogostejše pri tistih z napredovalo fazo bolezni ($p=0,006$).

Glede na rezultate vprašalnikov, ki so ga izpolnjevali bolniki z AD in njihovi svojci, so bile najpogostejše težave pri požiranju in hranjenju kašelj med ali po požiranju - 15 oseb (32,6 %), odsotnost želje po hrani - 12 oseb (26,1 %), oteženo požiranje tablet - 11 oseb (23,9 %) in težave pri grizenju in žvečenju - 8 oseb (17,4 %).

Pri 16 (34,8 %) bolnikih z AD je bil torej glede na vrednost razširjenega vprašalnika EAT-10, ki so ga izpolnjevali sami in njihovi svojci, postavljen sum na motnje požiranja. Trije bolniki zaradi napredovanja bolezni niso bili sposobni izpolniti vprašalnika, zato smo dobili podatke o njihovih težavah pri hranjenju in požiranju samo od svojcev. Šest bolnikov z AD glede na njihov izpolnjen vprašalnik ni imelo pomembnih težav pri hranjenju, so pa njihove težave v vprašalniku navedli svojci. Rezultat razširjenega vprašalnika EAT-10 so znašali pri bolnikih z AD od 0 do 12, srednja vrednost 1,1, standardni odklon 2,3, pri njihovih svojcih pa od 0 do 56, srednja vrednost 3,6 in standardni odklon 8,8. Neparametrični test je pokazal značilno razliko med rezultati bolnikov in rezultati svojcev ($p=0,008$), svojci so opazili pomembno več težav kot bolniki sami.

Glede na anamnestične podatke bolnikov in/ali svojcev je 8 bolnikov z AD izgubilo do 5 kg telesne mase v zadnjih nekaj mesecih, štirje od teh bolnikov se tega niso zavedali, eden pa ni bil sposoben sodelovati v izpolnjevanju vprašalnika in zato podatka od njega nismo dobili.

Povezave med spolom ter pojavom motenj hranjenja in požiranja pri bolnikih z AD (9 žensk in 7 moških z disfagijo) nismo dokazali ($p=0,784$). Med bolniki z AD z motnjami požiranja jih je bilo 8 brez ali z blagimi kognitivnimi motnjami, 8 pa z zmernimi ali hudimi motnjami, kar ni predstavljalo pomembne razlike ($p=0,575$).

Tabela 1. Demografski podatki in rezultati razširjenega vprašalnika EAT-10 bolnikov s Parkinsonovo boleznijo in bolnikov z Alzheimerjevo demenco.

Parameter	Bolniki s Parkinsonovo boleznijo N=62	Bolniki z Alzheimerjevo demenco N=46
Spol (M / Ž)	37 / 25	20 / 26
Starost (M/SD, R; leta)	73,3/9,5; 41-93	80,1/8,2; 57-94
Napredovala faza (6 let in več) - PB	21	
Zmerna ali huda motnja -AD		19*
Število podhranjenih (ITM<18,4 kg/m ²)	3	3
Disfagija (vprašalnik bolniki)	12/56	7/43**
Disfagija (vprašalnik svojci)		12**
Disfagija (vprašalnik bolniki in svojci skupaj)		16
Pomoč pri hranjenju	1	3***

M=moški, Ž=ženska, M=srednja vrednost, SD=standardni odklon, R=razpon, FEES=fleksibilna endoskopska ocena požiranja, PB=Parkinsonova bolezen, AD=Alzheimerjeva demenca, ITM=indeks telesne mase

* Samo 1 bolnik ni bil testiran, ker pa ni bil zmožen izpolniti vprašalnika, smo ga uvrstili v skupino z zmernimi ali hudimi kognitivnimi motnjami

** 3 bolniki niso bili sposobni izpolnjevati vprašalnika

***po navedbi svojcev

Motnje požiranja pri bolnikih s PB in ALS (rezultati FEES)

FEES je bil napravljen pri 17 bolnikih s **PB**. Pri enem je bil viden ugasel žrelni refleks, pri enem prezgodnje prelivanje grizljaja iz ust v žrelo (zakasnel refleks požiranja) ter nepopolna zapora grla pri 2 osebah.

Prilagoditve prehrane (konsistenca, velikost grizljaja, položaj glave, telesa itd.) so bile potrebne pri 21 osebah z **ALS** (95,5 %) že pred opravljeno preiskavo. 12 (54,4 %) oseb z **ALS** je navajalo pomembno izgubo telesne mase (več kot 5 kg) v zadnjih 6 mesecih.

FEES je bil napravljen pri 22 bolnikih z **ALS**. Žrelni refleks je bil slabše izvajljiv pri 2 (9,1 %) bolnikih, živahen pri 4 (18,2 %), izrazito premočan pri 2 (9,1 %), pri ostalih 14 pa normalen. Refleks požiranja je bil zakasnel pri 15 (68,2 %) bolnikih. Slabšo gibljivost ene glasilke smo opazili pri 7 bolnikih (31,8 %), slabšo gibljivost obeh glasilk (nepopolno abdukcijo) pa pri 3 (13,7 %) bolnikih. Senzibiliteta grla je bila slabša pri 3 (13,7 %) bolnikih in pri enem (4,5 %) je bil prag vzdražnosti zapore grla izrazito prenizek, tako da je nastal laringospazem ob minimalnem draženju sluznice. Pri 6 (27,3 %) oseb je bil kašelj izrazito neučinkovit.

Demografski podatki bolnikov z **ALS** ter nekateri rezultati FEES (zastajanje grizljaja, katera faza požiranja je bila motena, prisotnost penetracije in aspiracije) pri bolnikih s **PB** in **ALS** so prikazani v Tabeli 2.

Tabela 2. Demografski podatki ter nekateri rezultati fleksibilne endoskopske ocene požiranja (FEES) pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in bolnikih z amiotrofično lateralno sklerozo

Parameter	Bolniki s Parkinsonovo boleznijo N=17	Bolniki z amiotrofično lateralno sklerozo N=22
Spol (M / Ž)		5 / 17
Starost (M/SD, R; leta)		64,1/7,4; 51-79
Penetracija	3	15
Aspiracija	1	6
Zastajanje bolusa - V	11	17
Zastajanje bolusa - P	4	13
Zastajanje bolusa - R	3	8
Motena oralna faza	7	21
Motena faringealna faza	6	14
Motena ezofagealna faza	2	6

M=moški, Ž=ženska, M=srednja vrednost, SD=standardni odklon, R=razpon, V=valekuli, P=piriformna sinusa, R=retrokrikoidno, nad vhodom v požiralnik

Glede na FEES požiranje ni bilo varno pri 1 od 17 (5,9 %) preiskovanih bolnikov s **PB**, slabo učinkovito pa pri 6 (35,3 %) oseb s **PB**. Ocena PAS je bila napravljena samo pri bolnikih z **ALS**, ne pa pri bolnikih s **PB**. Ocena PAS je pokazala stopnjo 1 in 2 pri 11 (50 %) bolnikih z **ALS**, oceno 3-5 pri 5 (22,7 %) bolnikih ter najslabše ocene z aspiracijo grizljaja 6-8 pri 6 (27,3 %) bolnikih.

Na podlagi FEES smo požiranje ocenili kot mejno varno pri 6 (27,3 %) bolnikih z **ALS**, pri 3 (13,7 %) bolnikih požiranje in s tem hranjenje na usta ni bilo varno, svetovali smo PEG. Pri ostalih 13 (59,1 %) bolnikih je bilo požiranje varno. Učinkovitost požiranja in s tem hranjenja na usta smo ocenili kot učinkovito pri 7 (31,8 %) bolnikih z **ALS**, pogojno učinkovito (ob upoštevanju prilagoditev) pri 13 (59,1 %) bolnikih, za dohranjevanje bi ob minimalnem poslabšanju stanja prišla v poštev PEG. Pri 2 (9,1 %) bolnikih z **ALS** je bilo požiranje in s tem hranjenje neučinkovito in je bilo svetovano čimprejše alternativno hranjenje (PEG).

Ko smo pri bolnikih z **ALS** iskali povezave s penetracijo grizljaja (N=15), smo ugotovili, da se ta pojavlja značilno pogosteje pri osebah z zakasnelim refleksom požiranja (N=13/15, $p=0,014$) ter mejno značilno pri osebah z moteno faringealno fazo požiranja (N=12/14; $p=0,052$). Aspiracija (N=6) se je pojavljala značilno pogosteje pri osebah s slabo močjo kašlja (N=5/6; $p=0,001$) ter mejno značilno pri osebah z moteno faringealno fazo požiranja (N=6/14; $p=0,051$).

Manjša varnost požiranja se je pojavljala značilno pogosteje pri osebah z **ALS** z zakasnelim refleksom požiranja (N=9/15; $p=0,017$), osebah s slabo močjo kašlja (N=5/6; $p=0,023$) ter pri osebah z moteno faringealno fazo požiranja (N=9/14; $p=0,006$).

4. Diskusija

Opisane tri raziskave so poskušale vsaj delno osvetliti težavo motenj hranjenja in požiranja pri nekaterih nevrodegenerativnih boleznih. Vzorci zajetih bolnikov so bili relativno majhni, zato tudi rezultati ne predstavljajo značilnosti slovenskih bolnikov z nevrodegenerativnimi boleznimi (PB, AD, ALS), temveč zgolj ponazorijo prevalenco disfagičnih težav pri omenjenih bolnikih v rutinskem sledenju v ambulantni.

Pri analizi rezultatov je pomembno poudariti, da sta bili dve tretjini v raziskavo vključenih bolnikov s PB v bolj zgodnji fazi bolezni (bolezen odkrita pred manj kot 6 leti), pa vendar smo s presejalnim vprašalnikom odkrili motnje požiranja pri 21,4 % bolnikov. Disfagične težave so se pojavljale značilno pogosteje pri osebah, pri katerih je od diagnoze preteklo že 6 let in več ter pri ženskah, kar pa je znano tudi iz strokovne literature [8, 9]. Če smo kombinirali rezultate vprašalnika (N=56) in instrumentalne preiskave požiranja (N=17) je bilo med 62 osebami takih z motnjami požiranja več kot tretjina. Pri tem se je treba zavedati, da je na rezultat vplivalo dejstvo, da smo se za instrumentalno preiskavo odločili predvsem pri bolnikih, ki so navajali pomembno izgubo telesne mase v zadnjih mesecih, bili podhranjeni ali pa so navajali disfagične simptome. To pomeni, da je delež ambulantnih bolnikov, pri katerih smo samo z vprašalnikom posumili na motnje požiranja, bolj realen. Z raziskavo pa smo dobili tako pri bolnikih s PB kot pri bolnikih z AD tudi dragocene podatke o najpogostejših simptomih in znakih motenj požiranja, kar bo zdravstvene delavce vodilo pri pridobivanju anamnestičnih podatkov in tako omogočilo zgodnejše odkrivanje in rehabilitacijo [39, 40]. V predhodnih raziskavah so namreč opazili preslabo samozavedanje težav na področju požiranja in hranjenja med bolniki s PB [39], pri bolnikih z D pa je zaradi napredovanih kognitivnih težav to še pogosteje [16, 24].

Prevalenca motenj požiranja v naši raziskavi bolnikov z AD (34,8 %) je bila primerljiva s podatki iz literature glede na način ugotavljanja motenj požiranja [15]. Iz strokovne literature je znano, da se motnje požiranja lahko pojavijo pri bolnikih z AD že zgodaj v poteku bolezni [16]. Del diagnostičnega postopka pri bolnikih z D je ugotavljanje kognitivnih primanjkljajev. Le en bolnik iz naše raziskave ni bil testiran, vendar smo ga glede na dejstvo, da ni bil sposoben izpolniti razširjenega EAT-10 vprašalnika, uvrstili v skupino bolnikov z zmerno ali hudo kognitivno motnjo. Med našimi bolniki z AD jih je torej bila več kot polovica (58,7 %) takih brez z rutinskimi testi dokazanih kognitivnih motenj ali pa so imeli le blage motnje. Kljub temu šest bolnikov z AD ni navedlo simptomov motenj požiranja, ki bi sprožili sum na orofaringealno disfagijo, opazili pa so jih njihovi svojci. Tri osebe so imele tako hude kognitivne primanjkljaje, da vprašalnika niso bile sposobne same izpolniti. Štiri osebe z AD tudi niso opazile, da so shujšale za manj kot 5 kg v zadnjih mesecih. Iz tega lahko sklepamo, da je ugotavljanje motenj požiranja samo s presejalnim vprašalnikom za bolnike nezadostno, bolj zanesljivo je, če vprašalnik izpolnjujejo svojci bolnikov z AD. V naši raziskavi so svojci s pomočjo enakega vprašalnika pomembno slabše ocenili sposobnosti požiranja in hranjenja svojega svojca kot bolniki sami. Vendar so v nekaterih preteklih raziskavah opazili, da tudi ocena svojcev ni vedno povsem zanesljiva, pač pa sta bila neodvisna napovedna dejavnika za motnje požiranja redna terapija z večjim

številom zdravil ter ugotovljena sarkopenija pri bolniku z D [42]. Logopedška klinična ocena požiranja naj bi bila tudi dokaj zanesljiva, še natančnejše ugotavljanje motenj požiranja pa je seveda z instrumentalnimi preiskavami [20]. Žal je glede na naravo in stopnjo napredovanja bolezni sodelovanje bolnikov pri teh preiskavah velikokrat slabo in preiskava težko izvedljiva. Pri kliničnem ocenjevanju oralne motorike in požiranja naj bi bila sposobnost spiranja ust uporaben napovedni znak za disfagične težave [43]. Še vedno pa so možnosti rehabilitacije motenj hranjenja in požiranja pri bolnikih z D zelo omejene, prilagojene morajo biti vsakemu bolniku posebej [15, 19]. Ugotovili so tudi, da skrajni način pomoči pri disfagiji, to je hranjenje preko PEG-a, pri napredovalih motnjah požiranja pri dementnih bolnikih ne izboljša njihovega preživetja [15]. V zadnjem času poročajo o izboljšanju nekaterih parametrov kašlja in prehranskega statusa pri bolnikih z D po terapiji s transkutano senzorično stimulacijo z interferenčnim tokom na vratu [44].

Bolniki z ALS, ki smo jih zajeli v raziskavo, so bili napoteni na FEES pred odločitvijo glede PEG-a. Glede na znano dejstvo, da so motnje požiranja pri ALS precej pogoste, v presečnih raziskavah so jih potrdili z instrumentalnimi preiskavami v 68 % [33], je za omogočanje primerne kakovosti življenja potrebno zgodnje presejanje glede motenj požiranja in ustrezna pravočasna multidisciplinarna strokovna pomoč [45]. V nasprotju z bolniki z D predstavlja vstavev PEG in hranjenje po njej možnost za boljšo prehranjenost bolnikov in njihovo boljšo kakovost življenja. Pomembno je tudi, da je PEG opravljena pravočasno, in sicer pred pojavom respiratorne insuficience [45]. To je bil tudi razlog za napotitve naših bolnikov na FEES.

V naših raziskavah smo napravili FEES pri manjši skupini bolnikov s PB in manjši skupini bolnikov z ALS. Obe skupini sta bili napoteni na preiskavo zaradi prisotnih simptomov ali znakov motenj požiranja, čeprav se jih bolniki s PB niso vedno zavedali. Drugačno stanje je bilo pri bolnikih z ALS. Med 22 bolniki z ALS jih je 21 še pred napotitvijo na FEES že uporabljalo različne načine prilagoditve hranjenja. S FEES bi morali ugotoviti, ali so svetovane prilagoditve hrane in tekočine ustrezne za bolnike ter ali bolniki že potrebujejo alternativno hranjenje preko PEG. Dejansko smo neučinkovito požiranje in s tem hranjenje ugotovili pri 2 bolnikih, potrebovali so PEG v najkrajšem času. Pri 13 bolnikih, to je pri več kot polovici preiskovancev, pa je instrumentalna preiskava pokazala, da je požiranje učinkovito le ob upoštevanju številnih prilagoditev diete in načinov hranjenja in bi ob najmanjšem poslabšanju bila potrebna vstavev PEG. Podobno je bilo z varnostjo požiranja. Pri 6 bolnikih z ALS je bilo požiranje varno le ob upoštevanju prilagoditev, pri 3 bolnikih pa ni bilo varno, pri dveh tudi neučinkovito, zato smo svetovali vstavev PEG. Iz tega lahko sklepamo, da je bila indikacija za FEES upravičena.

V predhodnih raziskavah so strokovnjaki glede na zastopanost posameznih težav ugotovili, da se težave lahko pojavijo v katerikoli fazi požiranja, a sta pri bolnikih s PB vseeno najpogostejše prizadeti faringealna in predvsem oralna faza požiranja [46], pri bolnikih z ALS pa oralna faza [25-27]. Preiskava FEES je pokazala, da je bila pri obeh skupinah naših bolnikov najpogostejše prizadeta oralna faza požiranja (pri dveh petinah bolnikov s PB in skoraj pri vseh bolnikih z ALS – razen pri enem). Faringealna faza je bila prizadeta manj pogosto - pri dobri tretjini bolnikov s PB in dveh tretjinah bolnikov z ALS. Kljub temu smo pri bolnikih z ALS, pri katerih je bila preiskava FEES narejena po posebej pripravljenem natančnem protokolu, našli pomembno povezavo med moteno faringealno fazo in manj varnim požiranjem ter mejno pomembno povezavo s penetracijo in aspiracijo grgljaja. Manjša varnost požiranja se je pojavljala tudi pri osebah s slabo močjo kašlja. Vzrok za slabo izkašljevanje pri bolnikih z ALS bi bila lahko pogosta motnja v gibljivosti ene ali obeh glasilk (prisotna pri 45,5 % bolnikov), lahko pa tudi slaba moč ekspiratornih mišic, ki je prav tako značilnost ALS v napredovali fazi bolezni [25-27]. Nezadostno varnost požiranja smo našli samo pri enem bolniku s PB, in sicer pri tistem, pri katerem je bila med FEES dokazana aspiracija.

Pomembna najdba je bil tudi zakasnel refleks požiranja, ki smo ga našli pri 15 (68,2 %) bolnikih z ALS in samo pri enem bolniku s PB. Pri bolnikih z ALS je bil prepozno sprožen refleks požiranja, to pomeni šele takrat, ko je grizljaj dosegel hipofarinks, pomembno povezan z zahajanjem grizljaja v vhod v grlo (penetracijo) in z manjšo varnostjo požiranja. Čeprav so motorične težave, torej oslabljen moč jezika za potisk grizljaja proti žrelu, glavna težava pri bolnikih z ALS, v raziskavah ugotavljajo, da motnje senzibilitete v grlu lahko še dodatno zmanjšajo varnost in učinkovitost požiranja. Nepopolna ali zakasnela zapora grla med požiranjem pomembno zmanjšuje zaščito dihal in s tem poveča tveganje za nastanek aspiracije [46].

Posledica motene oralne in faringealne faze požiranja je bil tudi pojav ostajanja grizljaja v orofarinksu ter hipofarinksu pri več kot polovici bolnikov s PB in ALS. Vzrok temu bi bila lahko slaba moč žrelnih zažemalk, slaba potisna moč korena jezika, slabo dvigovanje hioidno-laringealnega kompleksa, senzibilitetne motnje in predvsem slaba koordinacija vseh faz požiranja med seboj ter z dihanjem. Vse to so motnje, ki spremljajo nevrodegenerativne bolezni na neki stopnji napredovanja bolezni in pomembno vplivajo na sposobnost varnega in učinkovitega požiranja in hranjenja [33, 34, 47].

5. Zaključki

Motnje požiranja se lahko pojavljajo tudi že v začetnih fazah nekaterih nevrodegenerativnih bolezni, lahko celo tudi kot prvi znak bolezni. Glede na pričakovani potek bolezni in glede na slabo zavedanje o možnosti disfagije pri bolnikih in njihovih družinah je priporočljivo zgodnje presejanje glede motenj požiranja, primerno za klinično sliko bolezni. Odločitev o načinu ustrezne multidisciplinarne strokovne pomoči mora biti individualna za vsakega bolnika posebej, saj mu tako omogočimo varno in učinkovito hranjenje, čim daljše preživetje in predvsem boljšo kakovost življenja.

Reference

1. Lamprey, R. N.L.; Chaulagain, B.; Trivedi, R.; et al. A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics. *Int J Mol Sci* 2022, 23, 1851. doi: 10.3390/ijms23031851.
2. Rajati, F.; Ahmadi, N.; Naghibzadeh, Z.A.; Kazemian, M.J. The global prevalence of oropharyngeal dysphagia in different populations: a systematic review and meta-analysis. *Transl Med* 2022, 20, 175. doi: 10.1186/s12967-022-03380-0.
3. Tye, C.B.; Gardner, P.A.; Dion, G. R.; et al. Impact of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing outcomes and dysphagia management in neurodegenerative diseases. *Laryngoscope* 2021, 131, 726-730. doi: 10.1002/lary.28791.
4. Pizzorni, N.; Ciammola, A.; Casazza, G.; et al. Predictors in malnutritional risk in neurodegenerative diseases: The role of swallowing function. *Eur J Neurol* 2022, 29, 2493-2498. doi: 10.1111/ene.15345.
5. Simon, D.K.; Tanner, C.M.; Brundin, P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med* 2020, 36, 1-12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002.
6. Leopold NA, Daniels SK. Supranuclear control of swallowing. *Dysphagia*. 2010;25(3):250-7.
7. Kalf, J.G.; de Swart, B.J.; Bloem, B.R.; Munneke, M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2012, 18, 311-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.006.
8. Nienstedt, J.C.; Bihler, M.; Niessen, A.; et al. Predictive clinical factors for penetration and aspiration in Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2019, 31, e13524. doi: 10.1111/nmo.13524.
9. Simons, J.A. Swallowing Dysfunctions in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 2017, 134, 1207-1238. doi: 10.1016/bs.irn.2017.05.026.
10. Umemoto, G.; Furuya, H. Management of Dysphagia in Patients with Parkinson's Disease and Related Disorders. *Intern Med* 2020, 59, 7-14. doi: 10.2169/internalmedicine.2373-18.
11. Fattori, B.; Nacci, A.; Farneti, D.; et al. Dysphagia in Parkinson's disease: Pharyngeal manometry and fiberoptic endoscopic evaluation. *Auris Nasus Larynx* 2022, 49, 986-994. doi: 10.1016/j.anl.2022.03.016.
12. Reitz, C.; Brayne, C.; Mayeux, R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011, 7, 137-152. doi: 10.1038/nrneurol.2011.2.
13. Leyhe, T.; Reynolds, C.F. 3rd; Melcher, T.; et al. A common challenge in older adults: Classification, overlap, and therapy of depression and dementia. *Alzheimers Dement*. 2017 Jan;13(1):59-71. doi: 10.1016/j.jalz.2016.08.007.
14. Gale, S.A.; Acar, D.; in Daffner, K. R. Dementia. *Am J Med* 2018, 131(10), 1161-1169.
15. Alagiakrishnan, K.; Bhanji, R. A.; Kurian, M. Evaluation and management of oropharyngeal dysphagia in different types of dementia: a systematic review *Arch Gerontol Geriatr* 2013, 56, 1-9. doi: 10.1016/j.archger.2012.04.011.
16. Mira, A.; Gonçalves, R.; Rodrigues, I.T. Dysphagia in Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement Neuropsychol* 2022, 16, 261-269. doi: 10.1590/1980-5764-DN-2021-0073.
17. Humbert, I.A.; McLaren, D.G.; Kosmatka, K.; et al. Early deficits in cortical control of swallowing in Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis* 2010, 19, 1185-1197.
18. McLaren, D.G.; Sperling, R.A.; Atri, A. Flexible modulation of network connectivity related to cognition in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2014, 100, 544-557. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.032.
19. Boccardi, V.; Ruggiero, C.; Patrì, A.; Marano, L. Diagnostic Assessment and Management of Dysphagia in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2016, 50, 947-955. doi: 10.3233/JAD-150931.
20. Wang, S.; Gusrafson, S.; Deckelman, C., et al. Dysphagia profiles among inpatients with dementia referred for swallowing evaluation. *J Alzheimers Dis* 2022, 89, 351-358. doi: 10.3233/JAD-220402.

21. Priefer, B.A.; Robbins, J. Eating changes in mild-stage Alzheimer's disease: a pilot study. *Dysphagia* 1997, 12, 212-221. doi: 10.1007/PL00009539.
22. Easterling, C.S.; Robbins, E. Dementia and dysphagia. *Geriatr Nurs* 2008, 29, 275-85. doi: 10.1016/j.gerinurse.2007.10.015.
23. Humbert, I.A.; McLaren, D.G.; Malandraki, G.; et al. Swallowing intentional off-state in aging and Alzheimer's disease: preliminary study. *Alzheimers Dis* 2011, 26, 347-54. doi: 10.3233/JAD-2011-110380
24. Suh, M.K.; Kim, H.; Na, D.L. Dysphagia in patients with dementia: Alzheimer versus vascular. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009, 23, 178-184. doi: 10.1097/WAD.0b013e318192a539.
25. Hardiman, O.; Al-Chalabi, A.; Chio, A.; et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2017, 3, 17071. doi: 10.1038/nrdp.2017.71.
26. Feldman, E.L.; Goutman, S.A.; Petri, S.; et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2022, 400, 1363-1380. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01272-7.
27. Masrori, P.; Van Damme, P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol* 2020, 27, 1918-1929. doi: 10.1111/ene.14393.
28. Perry, B.J.; Nelson J.; Wong, J.B.; Kent, D.M. Predicting dysphagia onset in patients with ALS: the ALS dysphagia risk score. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2022, 23, 271-278. doi: 10.1080/21678421.1961805.
29. Ruoppolo, G.; Schettino, I.; Frasca, V.; et al. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and clinical findings. *Acta Neurol Scand* 2013, 128, 397-400. doi: 10.1111/ane.12136.
30. Waito, A.A.; Valenzano, T.J.; Peladeau-Pigeon, M.; Steele, C.M. Trends in Research Literature Describing Dysphagia in Motor Neuron Diseases (MND): A Scoping Review. *Dysphagia* 2017, 32, 734-747. doi: 10.1007/s00455-017-9819-x.
31. Mariani, L.; Ruoppolo, G.; Cilfone, A.; et al. Progression of Oropharyngeal Dysphagia in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Retrospective Cohort Study. *Dysphagia* 2022, 3, 868-878. doi: 10.1007/s00455-021-10346-9.
32. Robison, R.; DiBiase, L.; Ashley, A.; et al. Swallowing safety and efficiency impairment profiles in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia* 2021, 37, 644-654. doi: 10.1007/s00455-021-10315-2.
33. Donohue, C.; Gray, L.T.; Anderson, A.; et al. Profiles of dysarthria and dysphagia in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *J Speech Lang Hear Res* 2023, 66, 154-162. doi: 10.1044/2022_JSLHR-22-00312.
34. De Freitas Borges, A.L.; Velasco, L.C.; Lisboa Ramos, H.V.; et al. Association between dysphagia and tongue strength in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2022, 88, 752-757. doi:10.1016/j.bjorl.2020.10.015.
35. Belafsky, P.C.; Mouadeb, D.A.; Rees, C.J.; et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008, 117, 919-924.
36. Porsteinsson, A.P.; Isaacson, R.S.; Knox, S.; et al. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis* 2021, 8(3), 371-386. doi:10.14283/jpad.2021.23.
37. Hobson, J. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Occup Med (Lond.)* 2015, 65, 764-765. doi: 10.1093/occmed/kqv078.
38. Rosenbek, J.C.; Robbins, J.A.; Roecker, E.B.; et al. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia* 1996, 11, 93-98. doi: 10.1007/BF00417897.
39. Kim, J.Y.; Kim, H.H. Effects of behavioural swallowing therapy in patients with Parkinson's disease: A systematic review. *Int J Speech Lang Pathol* 2023, 25, 269-280. doi: 10.1080/17549507.2022.2045356.
40. Schindler, A.; Pizzorni, N.; Cereda, E.; et al. Consensus on the treatment of dysphagia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2021, 430, 120008. doi: 10.1016/j.jns.2021.120008.
41. Yao, K.; Wang, L.; Zhang, L. Awareness of Dysphagia-Related Complications and Risks and the Importance of Early Intervention in Patients with Parkinson's disease: A Qualitative Study. *Int J Clin Pract* 2023, 3, 9514851. doi: 10.1155/2023/9514851.



42. Ozsurekci, C., Arslan, S.S.; Demir, N.; et al. Timing of Dysphagia Screening in Alzheimer's Dementia. *J Parenter Enteral Nutr* 2020, 44, 516-524. doi: 10.1002/jpen.1664.
43. Sato, E.; Hirano, H., Watanabe, Y.; et al. Detecting signs of dysphagia in patients with Alzheimer's disease with oral feeding in daily life. *Geriatr Gerontol* 2014, 14, 549-555. doi: 10.1111/ggi.12131.
44. Hara, Y.; Nakane, A.; Tohara, H.; et al. Cervical Interferential Current Transcutaneous Electrical Sensory Stimulation fo Patients with Dysphagia and Dementia in Nursing Homes. *Clin Interv Aging* 2020, 15, 2431-2437. doi: 10.2147/CIA.S274968.
45. Andersen, P.M.; Abrahams, S.; Borasio, G.D.; et EFNS Task Force on Diagnosis and Management of ALS. EFNS guidelines on the clinical Management of Amiotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012, 19, 360-375. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03501.
46. Ruoppolo, G.; Onesti, E.; Gori, M.C.; et al. Laryngeal Sensitivity in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol* 2016 28;7:212. doi: 10.3389/fneur.2016.00212.
47. Suttrup, I.; Warnecke, T. Dysphagia in Parkinson's Disease. *Dysphagia*, 2016, 31, 24-32. doi: 10.1007/s00455-015-9671-9.

9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Pomen avditorne nevropatije pri upočasnjem govornem razvoju pri otrocih

Alenka Kravos^{1*}

¹ Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Slovenija;

* Korespondenca: kravosalenka@gmail.com

Povzetek

Ozadje/Cilji: Avditorna nevropatija (AN) je okvara sluha, za katero je značilno slabše razumevanje govora v zahtevnejših zvočnih okoljih in manj spremenjen prag sluha. Okvara je na nivoju notranje slušne celice ali slušnega živca, ni na nivoju zunanje slušne celice. Ni motena zaznava zvoka, temveč njegov prenos od notranje slušne celice do možganov. Šele z iznajdbo ustreznih elektrofizioloških meritev se je dejansko začelo objektivizirati klinične težave, ki se pri otrocih kažejo kot upočasnen govorni razvoj, pri odraslem pa kot slabše razumevanje govora v hrupu. Narejenih je že kar nekaj raziskav v tujini, pri nas ni še nobene. Ker se s to patologijo srečujemo pri vsakodnevem delu, smo se odločili za raziskavo. Zanimali so nas etiološki dejavniki za nastanek AN, rezultati elektrofizioloških preiskav in uspehi različnih terapij.

Metode: V raziskavo smo vključili 44 otrok starosti od 2 mesecev do 14 let. Za oceno etioloških dejavnikov smo uporabili anamneze, izvedli elektrofiziološke preiskave: timpanometrijo, stapedijske reflekse, otoakustične emisije, akustične potenciale možganskega debla.

Rezultati: V anamnezi se je kot najpogostejši etiološki dejavnik izkazala hiperbilirubinemija. Ostali pogosti dejavniki so bili hipoksija intrauterino ali perinatalno, prezgodnje rojstvo, bivanje v enoti intenzivne terapije, izlivni otitis. Večina otrok je imela AN izraženo enostransko. Tisti otroci, pri katerih je bil glavni vzrok za AN povišane vrednosti bilirubina po porodu, so imeli reverzibilno AN.

Sklepi: Avditorna nevropatija je pomemben dejavnik za motnjo v razvoju govora, a jo odkrijemo precej pozno, šele v starostnem obdobju od 2 do 3 let, kar ima za otroka posledice na več področjih, ne samo na govornem. Zato želimo priporočiti dolgoročni timski pristop k otroku in s tem namenom ozaveščati predvsem pediatre, da ob prisotnosti naštetih etioloških dejavnikov ob porodu, ki so sicer imeli oceno stanja po porodu z otoakustičnimi emisijami v red, da napotijo otroke pravočasno na nadaljnjo diagnostiko.

Ključne besede: upočasnen razvoj govora; otroci; avditorna nevropatija, notranja slušna celica, sinaptopatija, avditorni živci

1. Uvod

Upočasnen razvoj govora (URG) pri otrocih je področje raziskav več strok, ki je v zadnjih letih doživel skokovit napredek. Različne nove elektrofiziološke metode so namreč prinesle nova znanja na tem področju [1]. Ugotovili so, da gre pri otrocih z UGR včasih za patologijo, imenovano avditorna nevropatija (AN) [2].

AN je patološka sprememba sluha, za katero je značilno nesorazmerje med ugotovljenim nivojem zaznave praga sluha za čiste tone in razumevanjem govora. Okvaro so nekoliko kasneje začeli ugotavljati tudi pri odraslih osebah [3].

AN je bolezen notranjega ušesa, ko zunanje slušne celice oz. zunanje čutnice (ZČ) delujejo normalno, notranje slušne celice oz. notranje čutnice (NČ) in/ali avditorni živec (AŽ) pa so disfunkcionalni. Spremenjeno je kodiranje pri prenosu mehničnega signala v električno kodiranje v obliki akcijskega potenciala in/ali pa je dissinhrono prevajanje signala po AŽ [4]. Mesto napake je na kateremkoli sestavnem delčku NČ ali AŽ. Če je sprememba na NČ, je spremenjena kakovost signala. Če je sprememba na nevronske celice ali mielinu, pa kvantiteta signala [5]. Znanje o možnem mestu napake v sinapsi ali AŽ je na voljo šele v zadnjih letih, ker v preteklosti niso bile na voljo vse elektrofiziološke preiskave, ki so potrebne za diagnozo te bolezni (STAR, OAE, APMD) [6]. Ker je kar precej novih znanstvenih člankov na to temo [7,8,9], smo z raziskavo poizkušali oceniti, kakšno je stanje otrok z UGR v UKC Maribor. UGR se pri otrocih ne kaže v samo z eno klinično sliko, temveč zajema cel spekter različnih težav, od slabega razumevanja v zahtevnejših zvočnih okoljih in težje lokalizacije zvoka do praktične gluhotе [10]. Tako širok spekter patologije je možen zaradi zelo raznolikih etioloških dejavnikov, ki vodijo v nastanek AN [11].

Velja pravilo, da mlajši je kot je bolnik, težja je klinična slika [10]. Pri dojenčkih najdemo hujše okvare kot pri odraslih. Tiste, ki so najhujše in za razvoj sluha najbolj usodne, najdemo takoj že pri preseganju novorojenčkov z OAE, ki meri delovanje ZSC. Pri najhujših oblikah AN, predvsem pri genetskih oblikah, so okvarjene tudi ZČ [12]. Med etiološkimi dejavniki so tako genetski kot negenetski etiološki dejavniki. Genetske najdemo samostojno ali v sklopu sindromov. Z AN so najpogostejše povezane okvare naslednjih genov: otoferlin (OF), gen za Pejvakini sindrom in gen DIA P43 [13].

Izraz AN se je uporabljal že v preteklosti, a kot sestavni del različnih nevroloških sindromov. Takrat se še ni vedelo, da gre lahko tudi za patologijo sinapse poleg patologije AŽ. Nevrološki sindromi povezani z AN so: Charcot-Marie-Toothov sindrom, Friederichova ataksija, z mitohondrijsko disfunkcijo povezane nevropatije, z optično nevropatijo povezane bolezni [14,15]. Zelo malo je podatkov o pogostnosti AN. Znano je dejstvo, da ima 30 % dojenčkov iz intenzivne nege okvaro sluha, od tega ima 10 % AN [16]. Glede prevalence AN med odraslimi je še manj študij. Brazilski avdiologi so v študiji odraslih oseb s senzorinevralno naglušnostjo našli v 1,78 % AN [17].

Tudi pri odraslih osebah se lahko pojavi okvara na nivoju NČ ali AŽ in posledično AN, a ker je v osrednjem živčnem sistemu že shranjen spomin za zvoke, so posledice takih okvar manj moteče [18]. Odrasle osebe z AN največkrat ne iščejo pomoči. Slabše razumevanje je moteče le za osebe, ki delajo v zahtevnejših zvočnih okoljih, kot je hrup, delo v skupini ljudi [19]. Odrasli posamezniki, ki pa pomoč poiščejo, opravijo najprej ADG preiskavo. Običajno dobimo presenetljivo dobre rezultate meritev praga sluha glede na subjektivnost težav. Pri preiskavi ADG se lahko izkaže, če preiskavo večkrat ponavljamo, da prag sluha fluktuirajo [20]. Torej so tudi pri odraslih osebah potrebne dodatne metode za diagnosticiranje AN. Ker je okvara na nivoju sinapse ali AŽ, pri iskanju AN uporabljamo elektrofiziološke metode.

Elektrofiziološke metode, ki so na voljo za potrjevanje AN:

- timpanometrija s stapedius refleksom (STAR),
- otoakustične emisije (OAE),

- akustični potenciali možganskega debla (APMD) [21].

Pri otrocih se AN izrazi v številnejših in bolj subtilnih kliničnih oblikah kot pri odraslih [22]. Otroci v nobenem primeru pomoči ne poiščejo sami. S presejalno metodo preiskave sluha po porodu odkrijemo le najhujše oblike AN, za ostale oblike je potrebno aktivno iskanje [23]. Če ni usmerjenega iskanja, se okvara v povprečju ugotovi pri starosti 1 leta in 11 mesecev [24]. AN pri dojenčkih se nam torej izmuznejo, saj so okvarjene le NČ, kar pomeni, da so TEOAE izzivne. S TEOAE merimo le delovanje ZČ [25].

Le pri novorojencih, ki so bili takoj po rojstvu premeščeni v intenzivno nego, AN dovolj zgodaj odkrijemo. Pri teh vedno delamo APMD preiskavo, ne glede na izvid OAE, kajti dokazano je, da imajo senzorinevralno okvaro sluha prisotno v 30 %, od tega jih ima 15 % AN [26]. Pri tistih, pri katerih ugotovimo AN, takoj začnemo z opazovanjem, kontrolnimi meritvami in kar je najbolj pomembno, začnemo z zgodnjo slušno rehabilitacijo. Vsi so deležni obravnave v razvojni ambulanti ter pri logopedu. Pri ostalih otrocih AN spregledamo, zamudimo pomembno kronološko obdobje za razvoj spomina za zvok, ki se v tretjem letu starosti zaključi [27]. Otroci tako nimajo ustvarjenega popolnega spomina za zvoke. Zato ni moten samo razvoj govora, temveč tudi kognicija, orientacija v prostoru [28].

Okvaro pri otrocih lahko z elektrofiziološkimi metodami diagnosticiramo prej, preden pride do zapoznelega razvoja govora. Zato je bil namen naše prospektivne raziskave oceniti stanje glede AN pri otrocih, obravnavanih v avdiovestibulološki ambulanti UKC Maribor, in tem otrokom nuditi ustrezno terapijo. Raziskava je usmerjena predvsem v oceno prisotnosti najpogostejših negenetskih etioloških dejavnikov. Če le te poznamo, lahko usmerjeno in pravočasno iščemo AN tudi pri zelo majhnih otrocih, ki niso bili po porodu v enoti intenzivne terapije. S timskim pristopom (logoped, psiholog, nevrolog, pediater, otorinolaringolog) več strokovnjakov otroke obravnavamo, spremljamo in na ta način preprečimo ali vsaj minimaliziramo UGR pri velikem deležu otrok s to patologijo [29].

V raziskavi smo se osredotočili na iskanje naslednjih negenetskih dejavnikov:

- A. Hiperbilirubinemija je najpogostejši negenetski dejavnik, prisoten v 10-50 % [30]. Bilirubin (BR) je še posebej v svoji prosti obliki izredno toksičen, na srečo se njegovi učinki izrazijo šele, ko je visoko koncentriran v krvi [31]. Poleg tega v klinični praksi, tako v naši ambulanti kot tudi v drugih, opazimo, da se njegov učinek lahko izniči po 12 do 18 mesecih. Stanje poslušanja se pri otroku spontano izboljša [32].
- B. Hipoksija v blagi ali hudi obliki je drugi najpogostejši negenetski dejavnik za nastanek AN. Pri pomanjkanju kisika so ZČC prizadete drugače kakor NČC. Slednje so prizadete že ob blagi hipoksiji, ZČC pa šele ob hudi. Blaga oblika hipoksije je spremljevalka prezgodaj rojenih otrok, zato pri njih pogosteje najdemo primere AN [33].
- C. Družinska naglušnost [34]
- D. Prisotnost enega od sindromov (Pierre-Robin, Waardenburg, Friedrichova ataksija)
- E. Prezgodnje rojstvo [35]
- F. Oživljanje [36]
- G. Intubacija [37]
- H. Bivanje v intenzivni negi [38]
- I. Izlivni otitis [39]
- J. Avtizem [40]

Namen raziskave je ugotoviti, kateri so etiološki dejavniki za nastanek AN pri otrocih z UGR, predstaviti rezultate elektrofizioloških meritev pri njih in oceniti časovni potek in rezultate terapije s slušnim aparatom in predstaviti primere spontane regresije AN pri otrocih s hiperbilirubinemijo kot glavnim etiološkim faktorjem.

2. Metode

Opravili smo prospektivno raziskavo pri 44 otrocih, moškega in ženskega spola, ki so bili obravnavani v avdiološki ambulanti Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v UKC Maribor. Ambulanto so obiskali v obdobju od januarja 2021 do aprila 2025.

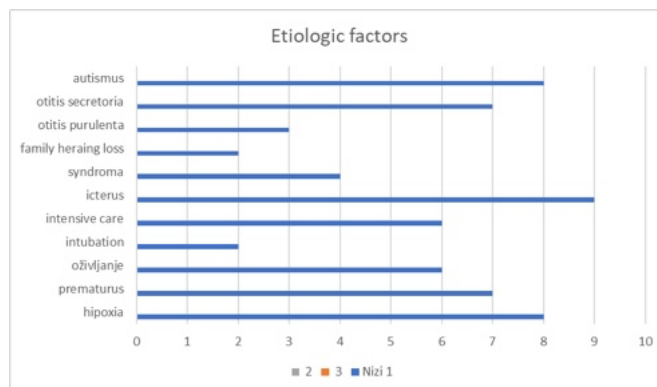
Pri vsakem smo opravili pregled ušes, nosu, žrela. Starši so nam podali anamnezo, v kateri smo dobili vse podatke o etioloških dejavnikih za nastanek AN. Anamnezo so nam podali v pisni obliki, saj smo lahko le na ta način vsakega povprašali o vseh možnih etioloških dejavnikih, brez da bi kateregakoli izpustili. Anamneza je zajela podatke o otroku od prenatalnega obdobja do trenutka obiska ambulate.

Vsakemu otroku smo opravili timpanometrijo (TIMP) s timpanometrom Interacoustics AT 235, Interacoustics A/S, Middelfart, Danska, stapedius refleks (STAR) z Interacoustics AT 235, Interacoustics A/S, Middelfart, Danska, otoakustične emisije (DPOAE) z Interacoustics Eclipse, Interacoustics A/S, Middelfart, Danska, merili smo akustične potenciale možganskega debla (APMD) z Interacoustics Eclipse, Interacoustics A/S, Middelfart, Danska. Pri STAR smo imeli še največ težav s preiskovanci. APMD smo delali v sedaciji s pomočjo kloralhidrata (doziranje glede na telesno težo po protokolu za sedacijo otrok s kloralhidratom, ki jo uporabljajo nevrofiziologi za meritve EEG), elektrode smo namestili po standardiziranem protokolu.

3. Rezultati

Etiološki dejavniki

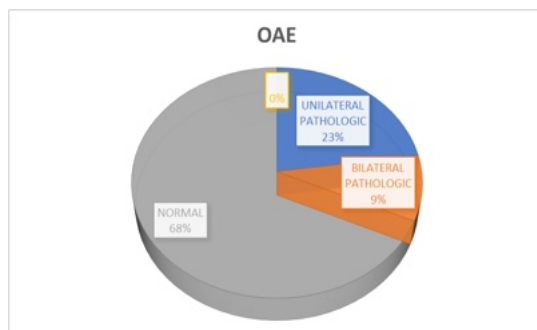
V anamnezi se je kot najpogostejši etiološki dejavnik izkazala hiperbilirubinemija. Pri 44 preiskovancih smo jo zasledili v 8 primerih. V večini primerov je trajala po 3 dni, večina je prejela fototerapijo, ki je trajala po 3 dni po 12h. Transfuzije krvi ni potreboval nihče. Drugi najpogostejši etiološki dejavnik je hipoksija, nastala že v obdobju nosečnosti ali perinatalno. Imelo jo je 8 novorojenčkov. Enako pogosto se je pojavljala pri otrocih z upočasnjem govornim razvojem tudi diagnoza avtizma. Večina hipoksij je bila zaznana ob porodu, glavni terapevtski ukrep je bil oživljanje in potem terapija s kisikom na masko. Intubacija po tem se je izkazala za podporo po oživljanju le v tretjini primerov. Vsi otroci so bili po terapiji hipoksije sprejeti na enoto intenzivne terapije za opazovanje in dovajanje stalnega kisika na masko. 7 od 44 otrok je bilo rojenih prezgodaj. V enakem številu je bilo pri njih zaznati izlivni otitis, a to šele v kasnejših mesecih obdobja dojenčka, po 6. mesecu starosti. 4 so imeli AN v sklopu sindroma, ki smo ga pri njih diagnosticirali (Pierre-Robin, Waardenburg). Samo 2 sta imela v anamnezi okvaro sluha v družini. Vsi dejavniki tveganja za nastanek AN so prikazani v Sliki 1.



Slika 1: Pogostnost dejavnikov tveganja za AN.

Meritev OAE

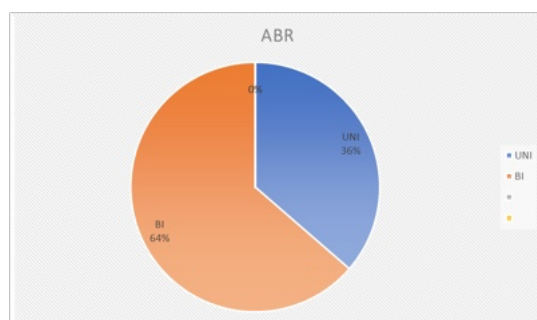
Normalne vrednosti OAE smo dobili pri 68 % preiskovancev, pri 23 % enostransko patološke in pri 9 % obojestransko patološke, kar je prikazano na Sliki 2.



Slika 2: Prikaz rezultatov pri meritvi OAE pri preiskovancih.

Rezultati meritev ABR glede na prizadetost enega ali obeh ušes

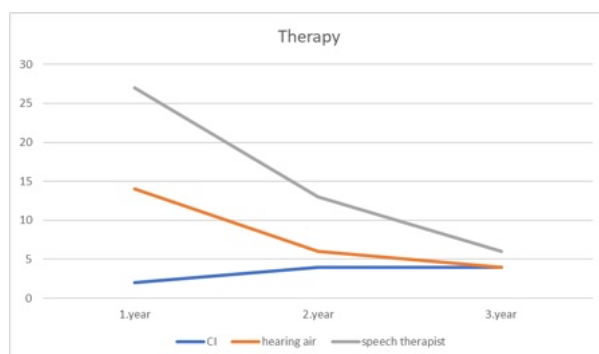
V samo 36 % je prizadeto samo eno uho, v 64 % sta prizadeti obe ušesi, kar je prikazano v Sliki 3.



Slika 3: Prikaz strani okvare notranjega ušesa (eno ali obojestransko) pri AN

Prikaz uporabe različnih terapevtskih sredstev glede na starost otrok

34 otrok je imelo logopedsko terapijo, za katero se je izkazalo, da je zelo uspešna, tako da v kasnejšem starostnem obdobju praktično ni več potrebna. Več kot 3 leta so jo potrebovali le 3 otroci. Tudi uporaba slušnega amplifikatorja se je izkazala za terapevtsko in uspešno. Na začetku je bilo uporabnikov slušnega aparata 14, po tretjem letu starosti so ga uporabljali le še štirje otroci, kar je prikazano v Sliki 4.



Slika 4: Prikaz uporabe različnih terapevtskih sredstev glede na časovni potek.

4. Diskusija

V raziskavi smo potrdili, da je glavni etiološki dejavnik za nastanek AN hiperbilirubinemija, prisotna je v 18 %. Rezultati naše raziskave so v skladu s tujimi, kjer so prav tako ugotovili, da je previsoka raven bilirubina v krvi najpogostejši etiološki dejavnik za nastanek AN [14]. Z raziskovalci smo si enotni, da so previsoke vrednosti bilirubina, še posebej v prosti obliki, izredno nevrotoksične [32]. Dobra novica je, da mora biti za nevrotoksične učinke bilirubin prisoten v zelo visokih koncentracijah, kar se redko zgodi, kot navaja tuja literatura [41],

Naslednja dobra novica je, da je otrokov organizem z rastjo sposobno regenerirati oz. popolnoma izničiti škodo, ki jo je povzročil bilirubin [42]. Govorimo o reverzibilnem stanju AN. V povprečju je dolžina obdobja, v kateri lahko pride do regeneracije sinaps, dolga približno 18 mesecev. Tudi v naši raziskavi otroci z AN, povzročeno s prevelikimi odmerki bilirubina, po 18 mesecih niso več potrebovali logopedске terapije in/ali slušnega pripomočka. Tako AN imenujemo tranzitorna AN. Našo izkušnjo lahko na podlagi te raziskave delimo s podobnimi v svetu, kar je tudi dokaz, da dobro delamo. Tudi drugi strokovnjaki opažajo reverzibilnost AN pri otrocih, ki so imeli povišano raven bilirubina [43]. Prav tako si izkušnjo glede ocene vpliva hipoksije na delovanje sinapse notranje slušne celice delimo z drugimi raziskovalci, saj so tudi oni potrdili, da je to najpogostejši etiološki dejavnik za nastanek AN poleg hiperbilirubinemije [44].

Ta sinapso prizadene na drugačen način kot bilirubin. Strukture notranjih slušnih celic so prizadete tako ob akutni kot kronični hipoksiji, zunanje slušne celice so prizadete le ob akutni hipoksiji. Prezgodaj rojeni otroci so najbolj tipičen primer stanja kronične hipoksije [45]. V tujih raziskavah je prav tako kot v naši raziskavi hiperbilirubinemija postavljena pred prematuritetnost po pogostnosti, kot etiološki dejavnik za nastanek AN [14].

Znano je, da so OAE pri AN v večini primerov normalne takoj po porodu in se kasneje spremenijo v patološke vrednosti, kar dokazuje tudi naša raziskava. Do poslabšanja rezultatov preiskave pride zaradi postopnega odmiranja ZČ. Do tega pride v primeru, ko so za nastanek AN krivi geni, katerih fenotip se običajno izraža postopno [45]. Lahko se zgodi ravno obratno, če je etiološki dejavnik prematuritetnost. TEOAE se poboljšajo in so znak zorenja, mielinizacije [46]. Pojavnost AN pri otrocih, ki so takoj po porodu imeli normalni izvid TEOAE in hkrati niso bili hospitalizirani v enoti intenzivne terapije, znaša 0.09/1000 novorojencev [47]. AN je večinoma unilateralna, le v 9 % je bilateralna. Nekateri raziskovalci so prišli do podobnih ugotovitev kakor mi [48], nekateri pa nasprotno ugotavljajo bilateralnost v 75 % in unilateralnost v 25 % [49]. Temelj vsake rehabilitacije otroka z URG je obravnava pri govornem terapevtu. Logopedska terapija je že dolgo poznana kot osnovni pristop k AN, v lažjih oblikah je edini način terapije, v težjih oblikah pa kot vzporedna terapija [50]. Pri rehabilitaciji s slušnim aparatom (SA) je nujno potrebna obravnava govornega terapevta [51]. Brez njegove pomoči praktično ni mogoča rehabilitacija sluha s polževim vsadkom [52]. Polžev vsadek je dobra rešitev okvare sluha pri otrocih s težko okvaro sluha. Primeren je predvsem za obliko AN s presinaptično okvaro. Kadar pa gre za postsinaptično okvaro, se lahko tak način rehabilitacije izkaže kot manj učinkovit, a druge možnosti za pomoč tem otrokom ni [53].

V naši raziskavi smo dobili rezultate primerljive s podobnimi raziskavami v tujini. Ker je naše število preiskovancev majhno, bi radi nadaljevali študijo, da bi dobili večje število preiskovancev in potrdili vse naše domneve. Predvidevamo, da nam uporaba SA daje izjemno pozitivno izkušnjo, saj jih več kot polovica po določenem časovnem obdobju aparate vrne, ker so v času uporabe SA pridobili normalen govor. To izkušnjo bi radi s podkrepljenimi rezultati delili z drugimi raziskovalci.

5. Zaključki

Naša raziskava prispeva k boljšemu razumevanju etioloških dejavnikov za nastanek slabega govornega razvoja otroka. Etiološke dejavnike za nastanek AN moramo aktivno iskati, saj so nekateri med njimi reverzibilni in je v teh primerih vredno počakati s agresivnejšo obliko rehabilitacije sluha (kohlearni implant). Zelo smo zadovoljni s svojimi dobrimi izkušnjami s SA pri razvoju govora. Zato menimo, da je pred konzultacijo o vstavitvi polževega vsadka vredno poskusiti z manj invazivnimi metodami rehabilitacije sluha.

Zadovoljni smo, da smo pri pediatrih, še posebej tistih iz intenzivne terapije, vzbudili zanimanje za iskanje sicer redke AN. V prihodnje pričakujemo še več sodelovanja s strani specialistov drugih strok.

Reference

1. Berry, H., Briant, T. D., Winchester, B. T. Electrophysiologic assessment of the lower portion of the auditory pathway in the human subject. A preliminary report on auditory evoked eighth nerve and brain stem potentials including their relation to the electrocochleogram. *The Journal of otolaryngology* **1976**, 5(1), 3–11.
2. Rance, G. Auditory neuropathy/dys-synchrony and its perceptual consequences. *Trends in amplification* **2005**, 9(1), 1–43. <https://doi.org/10.1177/108471380500900102>
3. Berlin, C. I., Hood, L., Morlet, T., Rose, K., & Brashears, S. Auditory neuropathy/dys-synchrony: diagnosis and management. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 9(4) **2003**, 225–231. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10084>
4. Wang, K., Luo, L., & He, Z. Z. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery* **2019**, 54(2), 149–156. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.013>
5. Vlastarakos, P. V., Nikolopoulos, T. P., Tavoulari, E., Papacharalambous, G., & Korres, S. Auditory neuropathy: endocochlear lesion or temporal processing impairment? Implications for diagnosis and management. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **2008**, 72(8), 1135–1150. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.04.004>
6. Kaga, K., Nakamura, M., Shinogami, M., Tsuzuku, T., Yamada, K., & Shindo, M. Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem responses, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scandinavian audiology* **1996**, 25(4), 233–238. <https://doi.org/10.3109/01050399609074960>
7. Huang, Y., Yang, J., & Duan, M. Auditory neuropathy: from etiology to management. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* **2022**, 30(5), 332–338. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000829>
8. Deng, L., Wen, C., Yu, Y., Li, Y., Liu, H., Fu, X., Cheng, X., & Huang, L. A novel mutation in the OTOF gene in a Chinese family with auditory neuropathy. *Intractable & rare diseases research* **2024**, 13(2), 104–109. <https://doi.org/10.5582/irdr.2024.01004>
9. Yawn, R. J., Nassiri, A. M., Rivas, A. Auditory Neuropathy: Bridging the Gap Between Hearing Aids and Cochlear Implants. *Otolaryngologic clinics of North America* **2019**, 52(2), 349–355. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.11.016>
10. Shehata-Dieler, W., Völter, C., Hildmann, A., Hildmann, H., & Helms, J. Klinische und audiologische Befunde von Kindern mit auditorischer Neuropathie und ihre Versorgung mit einem Cochlea-Implantat [Clinical and audiological findings in children with auditory neuropathy]. *Laryngo- rhino- otologie* **2007**, 86(1), 15–21. <https://doi.org/10.1055/s-2006-925369>
11. Moser, T., Strenzke, N., Meyer, A., Lesinski-Schiedat, A., Lenarz, T., Beutner, D., Foerst, A., Lang-Roth, R., von Wedel, H., Walger, M., Gross, M., Keilmann, A., Limberger, A., Steffens, T., & Strutz, J. Diagnostik und Therapie der auditorischen Synaptopathie/Neuropathie [Diagnosis and therapy of auditory synaptopathy/neuropathy]. *HNO* **2006**, 54(11), 833–839. <https://doi.org/10.1007/s00106-006-1450-3>
12. Shearer, A. E., Eppsteiner, R. W., Frees, K., Tejani, V., Sloan-Heggen, C. M., Brown, C., Abbas, P., Dunn, C., Hansen, M. R., Gantz, B. J., & Smith, R. J. H. (Genetic variants in the peripheral auditory system significantly affect adult cochlear implant performance. *Hearing research* **2017**, 348, 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.02.008>
13. Nayagam, B. A., Muniak, M. A., & Ryugo, D. K. The spiral ganglion: connecting the peripheral and central auditory systems. *Hearing research* **2011**, 278(1-2), 2–20. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2011.04.003>
14. Burdo, S., Di Berardino, F., & Bruno, G. (2021). Is auditory neuropathy an appropriate term? A systematic literature review on its aetiology and pathogenesis. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale* **2021**, 41(6), 496–506. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N0932>
15. Kim, B. J., Kim, Y., Kim, J. A., Han, J. H., Kim, M. Y., Yang, H. K., Rhee, C. S., Kang, Y. C., Kim, C. H., & Choi, B. Y. Novel Variant of FDXR as a Molecular Etiology of Postlingual Post-synaptic Auditory Neuropathy

- Spectrum Disorder via Mitochondrial Dysfunction: Reiteration of the Correlation between Genotype and Cochlear Implantation Outcomes. *Clinical and experimental otorhinolaryngology* **2024**, 17(3), 206–216. <https://doi.org/10.21053/ceo.2024.00184>
16. Keintzel, T., Raffelsberger, T., Niederwanger, L., Gundacker, G., & Rasse, T. (2023). Systematic Literature Review and Early Benefit of Cochlear Implantation in Two Pediatric Auditory Neuropathy Cases. *Journal of personalized medicine* **2023** 13(5), 848. <https://doi.org/10.3390/jpm13050848>
 17. Penido, R.C., Isaac, M.L. Prevalence of auditory neuropathy spectrum disorder in an auditory health care service. *Braz J Otorhinolaryngol* **2013**, 79(4), 429–433. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130077>
 18. Billings, C.J., Penman, T.M., McMillan, G.P., Ellis, E.M. Electrophysiology and Perception of Speech in Noise in Older Listeners: Effects of Hearing Impairment and Age. *Ear Hear* **2015**, 36(6), 710–22. doi: 10.1097/AUD.0000000000000191. PMID: 26502191; PMCID: PMC4621778.
 19. Wu, P. Z., Liberman, L. D., Bennett, K., de Gruttola, V., O'Malley, J. T., & Liberman, M. C. Primary Neural Degeneration in the Human Cochlea: Evidence for Hidden Hearing Loss in the Aging Ear. *Neuroscience* **2019**, (407), 8–20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.07.053>
 20. Carney L. H. Supra-Threshold Hearing and Fluctuation Profiles: Implications for Sensorineural and Hidden Hearing Loss. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO* **2018**, 19(4), 331–352. <https://doi.org/10.1007/s10162-018-0669-5>,
 21. Parthasarathy, A., & Kujawa, S. G. (2018). Synaptopathy in the Aging Cochlea: Characterizing Early-Neural Deficits in Auditory Temporal Envelope Processing. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 38(32), 7108–7119. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3240-17.2018>
 22. Ptak M. (2000). Otoakustische Emissionen, Hirnstammpotentiale, Tonschwellengehör und Sprachverständlichkeit bei auditorischer Neuropathie [Otoacoustic emissions, auditory evoked potentials, pure tone thresholds and speech intelligibility in cases of auditory neuropathy]. *HNO*, 48(1), 28–32. <https://doi.org/10.1007/s001060050005>
 23. Jaime Tobón, L. M., & Moser, T. Bridging the gap between presynaptic hair cell function and neural sound encoding. *eLife* **2024**, 12, RP93749. <https://doi.org/10.7554/eLife.93749>
 24. Ramanathan, D., Mahomva, C., Goldberg, D., Liu, Y. C., Anne, S., & Lyle, W. Speech and Language outcomes in Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANS) children managed with amplification. *American journal of otolaryngology* **2023**, 44(2), 103753. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2022.103753>
 25. Anastasio, A. R., Alvarenga, K.deF., & Costa Filho, O. A. Extratympanic electrocochleography in the diagnosis of auditory neuropathy/auditory dyssynchrony. *Brazilian journal of otorhinolaryngology* **2008**, 74(1), 132–136. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30763-1](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30763-1)
 26. Mahomva, C., Liu, Y-CC., Raol, N., Anne S. Diagnosis of Auditory Neuropathy Spectrum Disorder in the Neonatal Intensive Care Unit Population. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* **2021**, 166(5), 964–969. doi:[10.1177/01945998211029836](https://doi.org/10.1177/01945998211029836)
 27. Glass, E., Sachse, S. & von Suchodoletz, W. Development of auditory sensory memory from 2 to 6 years: an MMN study. *J Neural Transm* **2008**, 115, 1221–1229. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0088-6>
 28. Ching, T. Y., Day, J., Dillon, H., Gardner-Berry, K., Hou, S., Seeto, M., Wong, A., & Zhang, V. Impact of the presence of auditory neuropathy spectrum disorder (ANS) on outcomes of children at three years of age. *International journal of audiology* **2013**, 52 Suppl 2(0 2), S55–S64. <https://doi.org/10.3109/14992027.2013.796532>
 29. Raveh, E., Buller, N., Badrana, O., & Attias, J. (2007). Auditory neuropathy: clinical characteristics and therapeutic approach. *American journal of otolaryngology* **2007**, 28(5), 302–308. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2006.09.006>
 30. Shapiro, S.M. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatric neurology* **2003**, 29(5), 410–421. doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2003.09.011



31. SotoConti C.P. Bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule. Bilirubina: mecanismos tóxicos de una molécula antioxidante. *Archivos argentinos de pediatría* **2021**, 119(1), e18–e25. <https://doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e18>
32. Chen, W., Huang, S., Huang, Y., Duan, B., Xu, Z., & Wang, Y. Short-term outcomes of infants with hyperbilirubinemia-associated auditory neuropathy spectrum disorder in neonatal intensive care unit. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* **2023**, 170, 111562. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2023.111562>
33. Riggs, W. J., Roche, J. P., Giardina, C. K., Harris, M. S., Bastian, Z. J., Fontenot, T. E., Buchman, C. A., Brown, K. D., Adunka, O. F., & Fitzpatrick, D. C. Intraoperative Electrocochleographic Characteristics of Auditory Neuropathy Spectrum Disorder in Cochlear Implant Subjects. *Frontiers in neuroscience* **2017**, 11, 416. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00416>
34. Sun L, Lin Z, Zhang J, Shen J, Wang X, Yang J. Genetic etiological analysis of auditory neuropathy spectrum disorder by next-generation sequencing. *Front Neurol.* 2022;13:1026695. doi:10.3389/fneur.2022.1026695
35. Savenko IV, Garbaruk ES, Boboshko MY. Auditory neuropathy and prematurity: modern view of the issue (literature review). *Vestn Otorinolaringol.* 2022;87(3):63-71. doi:10.17116/otorino20228703163.
36. Pereira S, D'costa M, Aladangady N. Hearing loss in newborn infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: protocol for a case-control study. *BMJ Paediatr Open.* 2024;8(1):e002487. Published 2024 Nov 13. doi:10.1136/bmjpo-2023-002487.
37. de Beer BA, Schilder AG, Ingels K, Snik AF, Zielhuis GA, Graamans K. Hearing loss in young adults who had ventilation tube insertion in childhood. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113(6):438-444. doi:10.1177/000348940411300604
38. Mahomva C, Liu Y-CC, Raol N, Anne S. Diagnosis of Auditory Neuropathy Spectrum Disorder in the Neonatal Intensive Care Unit Population. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* 2021;166(5):964-969. doi:[10.1177/01945998211029836](https://doi.org/10.1177/01945998211029836)
39. Colella-Santos MF, Donadon C, Sanfins MD, Borges LR. Otitis Media: Long-Term Effect on Central Auditory Nervous System. *Biomed Res Int.* 2019;2019:8930904. Published 2019 Mar 28. doi:10.1155/2019/8930904
40. Gravel JS., Dunn M, Lee WW, Ellis MA. Peripheral Audition of Children on the Autistic Spectrum. *Ear and Hearing* 2006; 27(3):p 299-312. DOI: 10.1097/01.aud.0000215979.65645.22
41. Can, E., Verim, A., Başer, E., & İnan, N. Auditory neuropathy in late preterm infants treated with phototherapy for hyperbilirubinemia. *International journal of audiology* **2015**, 54(2), 89–95. <https://doi.org/10.3109/14992027.2014.938779>
42. Attias, J., & Raveh, E. Transient deafness in young candidates for cochlear implants. *Audiology & neuro-otology* **2007**, 12(5), 325–333. <https://doi.org/10.1159/000103271>
43. Abdollahi, F. Z., Ahmadi, T., Manchaiah, V., & Lotfi, Y. Auditory Brainstem Response Improvements in Hyperbilirubinemic Infants. *Journal of audiology & otology* **2016**, 20(1), 13–16. <https://doi.org/10.7874/jao.2016.20.1.13>
44. Tapia, M. C., Almenar Latorre, A., Lirola, M., & Moro Serrano, M. Neuropatía auditiva [Auditory neuropathy]. *Anales españoles de pediatría* **2000**, 53(5), 399–404.
45. Sawada, S., Mori, N., Mount, R. J., & Harrison, R. V. Differential vulnerability of inner and outer hair cell systems to chronic mild hypoxia and glutamate ototoxicity: insights into the cause of auditory neuropathy. *The Journal of otolaryngology* **2001**, 30(2), 106–114. <https://doi.org/10.2310/7070.2001.20818>
46. Kitao, K., Mutai, H., Namba, K., Morimoto, N., Nakano, A., Arimoto, Y., Sugiuchi, T., Masuda, S., Okamoto, Y., Morita, N., Sakamoto, H., Shintani, T., Fukuda, S., Kaga, K., & Matsunaga, T. Deterioration in Distortion Product Otoacoustic Emissions in Auditory Neuropathy Patients With Distinct Clinical and Genetic Backgrounds. *Ear and hearing* **2019**, 40(1), 184–191. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000586>

47. Mazaheryazdi, M., Sharafi, M. A., Akbari, M., & Choobdar, F. A. Comparing Auditory Brain Stem Responses and Transient Otoacoustic Emissions in Premature Infants with Auditory Developmental Delay: Evidence of Temporary Auditory Neuropathy. *Iranian journal of child neurology* **2023**, 17(4), 35–44. <https://doi.org/10.22037/ijcn.v17i4.42882>
48. Boudewyns, A., Declau, F., van den Ende, J., Hofkens, A., Dirckx, S., & Van de Heyning, P. Auditory neuropathy spectrum disorder (ANSO) in referrals from neonatal hearing screening at a well-baby clinic. *European journal of pediatrics* **2016**, 175(7), 993–1000. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2735-5>
49. Zhang, Q. J., Lan, L., Shi, W., Wang, D. Y., Qi, Y., Zong, L., Li, Q., Wang, H., Ding, H. N., Li, N., Han, B., & Wang, Q. J. Unilateral auditory neuropathy spectrum disorder. *Acta oto-laryngologica* **2012**, 132(1), 72–79. <https://doi.org/10.3109/00016489.2011.629630>
50. Pham, N. S. The management of pediatric hearing loss caused by auditory neuropathy spectrum disorder. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* **2017**, 25(5), 396–399. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000390>
51. Santarelli R, Ross R, Arslan E. Assistive devices for patients with auditory neuropathy: hearing aid use. *Semin Hear* 2013; 34(01): 051-064. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1333151>
52. Thyson, S., Werminghaus, M., Volpert, S., Althaus, L., Buscher, L., Schatton, D., van Treeck, W., & Klenzner, T. Assessment of Cochlear Implant Rehabilitation Success by Speech-Language Therapists Using International Classification of Functioning, Disability and Health Criteria. *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR* **2024**, 67(10), 3826–3840. https://doi.org/10.1044/2024_JSLHR-23-00534
53. Sarankumar T, Arumugam SV, Goyal S, Chauhan N, Kumari A, Kameswaran M. Outcomes of Cochlear Implantation in Auditory Neuropathy Spectrum Disorder and the Role of Cortical Auditory Evoked Potentials in Benefit Evaluation. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2018;56(1):15-20. doi:10.5152/tao.2017.2537

9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

CDP - računalniška dinamična posturografija - uvedba nove rehabilitacijske metode ravnotežnostnih motenj v Sloveniji

Katja Kladnik Stabej¹, Špela Kordiš¹

1 ORL medicina, medicinski center za bolezni ušes, nosu in grla d.o.o., Njegoševa cesta 19, 1000 Ljubljana, info@orlmedicina.si

Povzetek

Računalniška dinamična posturografija (angl. Computerised dynamic posturography -CDP) je neinvazivna klinična diagnostično rehabilitacijska metoda, ki z dinamično ploščo in navidezno resničnostjo objektivno meri ter določa dejavnike, ki vplivajo na posameznikovo statično in dinamično ravnotežje. CDP omogoča kvantitativno in objektivno oceno uporabe senzoričnih in motoričnih komponent za nadzor ravnotežja v statičnih in dinamičnih pogojih. Zaradi kompleksnih interakcij med senzoričnimi, motoričnimi in centralnimi procesi, ki sodelujejo pri drži in ravnotežju, CDP upošteva različne protokole, ki pomagajo pri ločevanju med številnimi okvarami, ki lahko vplivajo na bolnikov sistem za nadzor ravnotežja.

CDP je v svetu že uveljavljena metoda obravnave in rehabilitacije ravnotežnostnih motenj. V Sloveniji smo v medicinskem centru ORL medicina prvi s to metodo začeli obravnavati paciente že leta 2023.

Vestibularne vaje ter objektivizacija napredka s pomočjo CDP lahko pomembno pripomorejo k uspehu rehabilitacije pacientov z zelo različnimi vzroki za slabo ravnotežje, še posebej so uporabni pri starejših bolnikih, ki so nagnjeni k padcem, saj izboljšana stabilnost zmanjša verjetnost padcev. Uvedba CDP v Sloveniji bo tako pripomogla k boljši diagnostiki in rehabilitaciji bolnikov z vrtoglavicami in motnjami ravnotežja.

Ključne besede: vestibularna rehabilitacija, motnje ravnotežja, CDP

1. Uvod

Specialisti otorinolaringologi pogosto obravnavamo bolnike, ki imajo težave z vrtoglavico in ravnotežjem, saj sta vrtoglavica in omotičnost med najpogostejšimi simptomi, zaradi katerih bolniki obiščejo osebnega ali dežurnega zdravnika. Težave se pojavljajo pri 15 % do 20 % odraslih letno, incidenca pa se poveča na 40 % pri odraslih starejših od 40 let (1).

Poleg celovite diagnostike ravnotežnostnih motenj, ki običajno vključuje več testov ter slikovno diagnostiko in obravnavo pri različnih specialistih (otorinolaringolog, nevrolog, kardiolog), je za bolnika izrednega pomena tudi rehabilitacija ravnotežnostnih motenj. V primeru vestibularne okvare imajo nekateri bolniki tudi po zdravljenju s standardnimi rehabilitacijskimi tehnikami težave z dinamičnim ravnotežjem.

Računalniška dinamična posturografija (angl. Computerised dynamic posturography - CDP) je neinvazivna klinična diagnostično rehabilitacijska metoda, ki z dinamično ploščo in navidezno resničnostjo objektivno meri ter določa dejavnike, ki vplivajo na posameznikovo statično in dinamično ravnotežje. CDP je v svetu že uveljavljena metoda obravnave in rehabilitacije ravnotežnostnih motenj (2,3,4). V Sloveniji smo v medicinskem centru ORL medicina prvi s to metodo začeli obravnavati paciente že leta 2023. Začetni odzivi in napredki bolnikov so zelo spodbudni, v nadaljevanju pa bodo potrebne nadaljnje klinične študije.

2. Metode

Vzroki za vrtoglavico in motnje ravnotežja so številni in se lahko med seboj prepletajo. Za dobro ravnotežje skrbi več organskih sistemov: organ vida, slušno ravnotežni organ v notranjem ušesu ter propriocepcija – sposobnost zaznavanja položaja in gibanja (delov) telesa preko receptorjev v mišicah, vezeh in sklepih, Možgani morajo informacije, ki jih dobijo iz vseh teh sistemov, uspešno integrirati in se nanje ustrezno odzvati (5).

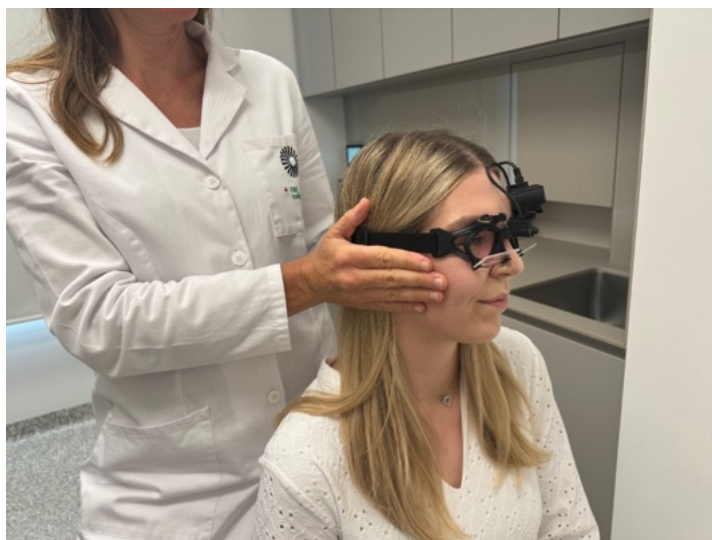
Za oceno delovanja ravnotežnih organov uporabljamo različne ravnotežne preiskave. Ločimo teste za oceno delovanja polkrožnih kanalov (npr. kalorično testiranje – VTG in test hitrih zasukov glave z video pomočjo vHIT (testa hitrih zasukov glave z video pomočjo- angl. *video Head Impulse test*, Slika 1) in teste za oceno delovanja otolitskih organov (npr. test ravnotežno vzbujenih mišičnih potencialov (angl. *Vestibular Evoked Myogenic Potentials*, VEMP) ter test zaznavanja navpičnosti (angl. *Subjective Visual Vertical*, SVV) (6,7).

Videonistagmografija (VNG) je razširjena preiskava ravnotežja, ki se uporablja ob sumu na centralne motnje ravnotežja ali za oceno kompenzacije periferne okvare. Poleg kaloričnega in rotatornega testiranja vključuje tudi okulomotorne ter položajne teste. Za izključitev benigne pozicijske paroksizmalne vrtoglavice (BPPV) uporabljamo različne manevre, najpogosteje Dix-Hallpikeov manever.

Računalniška dinamična posturografija (Slika 2, 3) je neinvazivna klinična diagnostično rehabilitacijska metoda, ki z dinamično ploščo in navidezno resničnostjo objektivno meri ter določa dejavnike, katerih vpliv je možno zaznati tako pri posameznikovem statičnem kot dinamičnem ravnotežju. Gre za metodo, pri kateri se sposobnost vzdrževanja ravnotežja pri posamezniku oceni z uporabo različnih testnih položajev in virtualnih situacij, s katerimi se pacient lahko srečuje v vsakdanjem življenju (8).

Klinične aplikacije za CDP je prvi opisal L. M. Nashner leta 1982, prvi komercialno dostopni testni sistem pa je bil razvit leta 1986, ko je NeuroCom International, Inc. lansiral sistem EquiTest (9). V Sloveniji smo leta 2023 na ORL medicina pričeli z uporabo računalniške dinamične posturografije – CDP, in sicer Bertec Balance Advantage computerised dynamic posturography (Bertec, Columbus, OH, USA).

CDP omogoča kvantitativno in objektivno oceno uporabe senzoričnih in motoričnih komponent za nadzor ravnotežja v statičnih in dinamičnih pogojih. Zaradi kompleksnih interakcij med senzoričnimi, motoričnimi in centralnimi procesi, ki sodelujejo pri drži in ravnotežju, CDP upošteva različne protokole, ki pomagajo pri ločevanju med številnimi okvarami, ki lahko vplivajo na bolnikov sistem za nadzor ravnotežja (8).



Slika 1: Video Head Impulse test (vHIT)

Testni protokoli običajno vključujejo test senzorične organizacije SOT (angl. Sensory Organization Test), test meja stabilnosti LOS (angl. Limits of Stability), test motoričnega nadzora MCT (angl. Motor Control Test) in test prilagoditve ADT (angl. Adaptation Test). Test SOT je računalniški sistem, sestavljen iz dvojnih premičnih silnih plošč in premičnega vizualnega zaslona. Bolnik izvaja teste tako, da stoji pri miru z odprtimi ali zaprtimi očmi, odvisno od tega, kateri od šestih testov se izvaja. Bolnik izvede več poskusov na test. Merijo se minutni spontani nihaji telesa, pa tudi reakcije, ki jih izzovejo nepričakovani nenadni premiki platforme in vizualne okolice. Razlike v teh nihanjih in odzivih na motnje sistema pomagajo določiti bolnikovo sposobnost učinkovite uporabe vizualnih, vestibularnih in proprioceptivnih vnosov za ohranjanje ravnotežja.

Test senzorične organizacije (SOT) na platformi računalniške dinamične posturografije je orodje, ki se uporablja za ocenjevanje ravnotežja v stoječem položaju in je uveljavljena klinična in raziskovalna metoda ocenjevanja parametrov, ki so povezani z okvaro ravnotežja in možnostjo padcev (10, 11).

CDP zagotavlja kvantitativne podatke o posturalnem nihanju, hitrosti nihanja in drugih podatkih, ki nam omogočajo natančnejšo identifikacijo primanjkljajev ravnotežja in olajšajo učinkovito sledenje rehabilitaciji ravnotežnostnih motenj (Slika 2,3).

3. Vestibularna rehabilitacija

Vestibularna rehabilitacija (VR) v širšem pomenu vključuje repozicijske manevre za zdravljenje benigne pozicijske paroksizmalne vrtoglavice (BPPV), ki jih izvaja zdravnik otorinolaringolog (npr. Epleyev, Semontov maneuver) ter vestibularne vaje za zdravljenje vestibularne hipofunkcije. O VR v ožjem pomenu običajno govorimo o fizikalni terapiji, to so vestibularne vaje, namenjene za bolnike z vrtoglavico, motnjami ravnotežja in nestabilnostjo.

Začetki VR segajo v 40. leta prejšnjega stoletja, ko sta Cawthorne in Cooksey razvila in opisala program skupinskih vaj za bolnike z vestibularnimi okvarami po operaciji labirinta, poškodbi glave in z enostransko vestibularno hipofunkcijo. Današnja VR temelji na osnovah Cawthorne in Cookseyjeve terapije, namesto skupinskih vaj je danes poudarek na individualni VR, saj lahko tako vaje prilagodimo glede na bolnikove specifične težave in deficit (12,13).



Sliki 2 in 3: Računalniška dinamična posturografija (CDP)

VR pomaga izboljšati in pospešiti vestibularno kompenzacijo, oz. pomaga popraviti morebitne nepravilne kompenzatorne mehanizme, ki so nastopili po vestibularni okvari. Vestibularna kompenzacija je proces, ki s pomočjo nevroplastičnosti omogoča vzdrževanje ravnotežja ob okvari (14).

Cilj VR je izboljšanje stabilnosti pogleda, izboljšanje stabilnosti hoje, zmanjšanje vrtočlavitosti in tako lažje opravljanje vsakodnevnih dejavnosti (15). Vaje za stabilizacijo pogleda skušajo izboljšati vestibulookularni refleks in vključujejo različne vaje s premiki glave in oči. Drugi sklop so vaje za povrnitev ravnotežja (izboljšanje vestibulospinalnega in vestibulocervikalnega refleksa). Primarni mehanizem za povrnitev ravnotežja je povečano zanašanje na vidne in somatosenzorne dražljaje, ki izboljšajo vestibularni odgovor. Tu nam je v veliko pomoč računalniška dinamična posturografija, saj objektivno oceni, na kakšen način in s katerimi sistemi (vid, ravnotežni organ, propiocepcija) bolnik uravnava svoje ravnotežje. Ravno na podlagi CDP in glede na deficit, ki ga bolnik ima, lahko prilagodimo vaje posamezniku, prav tako pa objektivno spremljamo napredek VR. CDP nam s pomočjo virtualne resničnosti omogoča tudi postavitev pacienta v navidezno resnične prostore (trgovina, cesta) in tako omogoča posnemanje vsakodnevnih dejavnosti.

Izboljšana stabilnost in večja izpostava vsakodnevnim dejavnostim zmanjšata tveganje za padce, ki se velikokrat končajo s slabšo gibljivostjo ali celo nezmožnostjo samostojnega življenja. Padci so lahko neposredna posledica vrtočlavitosti, tveganje za padce pa je večje pri starejših osebah s pridruženimi nevrološkimi motnjami in kroničnimi zdravstvenimi težavami (16). Bolniki z okvaro vestibularnega aparata in tisti z velikim tveganjem za padec bi morali čim prej začeti z vestibularno rehabilitacijo, da bi se izognili morebitnim posledicam padcev (16, 17). Težave z ravnotežjem pri starejših osebah povzročijo strah pred padcem in posledično nedejavnost, tudi socialno osamitev in celo depresijo (18). Predstavljajo ne le velik zdravstveni, temveč tudi socialni problem, zato jih je treba odkrivati in ustrezno zdraviti (18).

4. Zaključek

CDP omogoča celovitejšo oceno bolnikovega ravnotežja z objektivizacijo in ovrednotenjem delovanja posameznih sistemov, ki pripomorejo k nadzoru drže in ravnotežja. Vestibularne vaje ter objektivizacija napredka s pomočjo CDP so uporabni za rehabilitacijo bolnikov z zelo različnimi vzroki za slabo ravnotežje, še posebej so uporabni pri starejših bolnikih, ki so nagnjeni k padcem. Uvedba CDP v Sloveniji bo tako pripomogla k boljši diagnostiki in rehabilitaciji bolnikov z vrtoglavicami in motnjami ravnotežja.

Reference

1. Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol.* 2016;137:67-82.
2. David EA, Shahnaz N, Wieseman I, David Y, Cochrane CL. Computerised Dynamic Posturography-Guided Vestibular rehabilitation Improves Vestibular Sensory Ratios. *Ear Nose and Throat Jour.* 2025 Mar; 105(10): 1-8
3. Summers SJ, Antcliff S, Waddington G, Wallwork S. Reliability and learning effects of repeated exposure to the Bertec Balance Advantage sensory organisation test in healthy individuals *Gait Posture.* 2022; 93:205-211.
4. Torchalla P, Jasińska-Nowacka A, Lachowska M, Niemczyk K. J Functional Outcome and Balance Compensation in Patients with Unilateral Vestibular Schwannoma After Surgical Treatment-Short- and Medium-Term Observation *Clin Med.* 2025 Jan 17;14(2):585.
5. Shepard NT, Solomon D. Practical issues in the management of the dizzy and balance disorder patient. *Otorhinolaryngol Clin North Am.* 2000; 33: 455-517.
6. Sluga M, Hribar M, Battelino S. Funkcionalni testi za oceno ravnotežnega organa - pregled literature in primer naših izkušenj. *Zdravniški vestnik.* 2021; 90; 54-73
7. Kordiš Š. Test hitrih zasukov glave z video pomočjo (vHIT). V: Battelino S. (ur.). *Avdiometrija, vestibulometrija in avdiološka elektroakustika v vsakdanji praksi.* Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo Medicinske fakultete, 2022; 297-306.
8. Doganer I, Algun ZC. Treatment of balance with Computerised Dynamic Posturography therapy in chronic hemiplegic patients. *S Afr J Physiother.* 2023; 79(1): 1918.
9. Nashner LM, Peters JF. Dynamic posturography in the diagnosis and management of dizziness and balance disorders. *Neurol Clin* 1990; 8(2):331-49.
10. S.L. Whitney, G.F. Marchetti, A.I. Schade The relationship between falls history and computerized dynamic posturography in persons with balance and vestibular disorders *Arch. Phys. Med Rehabil.*, 87 (2006), pp. 402-407
11. Y.Y. Cheng, P.Y. Chen, W.L. Hsieh, J.R. Cheen, C.L. Kao Correlation of the composite equilibrium score of computerized dynamic posturography and clinical balance tests. *J. Clin. Gerontol. Geriatr.*, 3 (2012), pp. 77-81
12. Cawthorne T. Vestibular injuries. *Proc R Soc Med.* 1946;39:270–273.
13. Cooksey FS. Rehabilitation in vestibular injuries. *Proc R Soc Med.* 1946;39:273–278.
14. Zee DS. Vestibular adaptation. V: Herdman SJ, (ur.). *Vestibular Rehabilitation.* 3rd ed. Philadelphia: F.A. Davis Co.; 2007;77–90.
15. Zapanta P.E. Vestibular Rehabilitation. Updated: Aug 11, 2022. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/883878-overview#a1>
16. Rossi-Izquierdo M, Gayoso-Diz P, Santos-Pérez S, et al. Short-term effectiveness of vestibular rehabilitation in elderly patients with postural instability: a randomized clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(6):2395–2403
17. Zienkiewicz D, Torchalla P, Jasinska Nowacka A, Niemczyk K. Application of computerized dynamic posturography in the diagnosis of balance disorders – interpretation of results and implication in clinical practice. *Pol Otorhino Rev* 2024; 13 (2) : 1-5
18. Fancello V, Hatzopoulos S, Santopietro G, Fancello G, Palma S, Skarżyński PH, Bianchini C, Ciorba A. Vertigo in the Elderly: A Systematic Literature Review. *J Klin Med.* 2023 Mar; 12(6): 2182.



9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Endoskopsko zdravljenje sinonazalnega invertnega papiloma

Kaja Vilič¹, Tomi Jevšovar¹, Matic Glavan¹, Boštjan Lanišnik^{1,*}

¹ Klinika za otorinolaringologijo in kirurgijo glave in vratu, UKC Maribor

* Korespondenca: bostjan.lanisnik@ukc-mb.si

Povzetek

Invertni papilom je redek, a klinično pomemben benigni tumor nosu in obnosnih votlin, za katerega je značilna lokalno agresivna rast, visoka stopnja ponovitve ter možnost maligne transformacije. V retrospektivni študiji 71 bolnikov, operiranih med letoma 2008 in 2023, smo analizirali klinične značilnosti, kirurške pristope in izide zdravljenja. Najpogostejši simptom je bila enostranska nosna zapa, največkrat pa je tumor izviral iz maksilarnega sinusa. Kirurško zdravljenje je bilo individualno prilagojeno glede na stadij bolezni (po Krouseovi klasifikaciji) in lokalizacijo tumorja; najpogosteje je bila izvedena modificirana endoskopska medialna maksilektomija. Hiperostoza na CT-slikah se je izkazala za pomemben napovednik mesta prirastišča. Recidiv smo zabeležili pri 15 % bolnikov, maligno preobrazbo pri 3 %. Naši rezultati poudarjajo pomen natančne predoperativne diagnostike, popolne resekcije in dolgotrajnega spremljanja bolnikov.

Ključne besede: invertni papilom, nos in obnosne votline, endoskopska kirurgija, sinonazalni tumorji, Krouseova klasifikacija.

Abstract

Inverted papilloma is a rare but clinically significant benign tumor of the nasal cavity and paranasal sinuses, characterized by local aggressiveness, high recurrence rate, and potential for malignant transformation. In this retrospective study of 71 patients operated on between 2008 and 2023, we analyzed clinical presentation, surgical management, and outcomes. The most common symptom was unilateral nasal obstruction, with the maxillary sinus being the most frequent origin site. Surgical treatment was tailored based on Krouse staging and tumor localization, with modified endoscopic medial maxillectomy being the most frequent approach. CT-detected hyperostosis proved helpful in identifying the tumor's attachment site. Recurrence occurred in 15% of cases, and malignancy developed in 3%. Our findings highlight the importance of precise preoperative evaluation, complete resection, and long-term follow-up.

Keywords: inverted papilloma, nasal cavity and paranasal sinuses, endoscopic surgery, sinonasal tumors, Krouse classification

1. Uvod

Invertni papilom (v nadaljevanju IP) predstavlja redko, benigno tumorsko tvorbo v nosu in obnosnih votlinah, ki najpogosteje prizadene moške srednjih let. Invertni papilom je eden izmed sinonazalnih epitelijskih tumorjev iz skupine Schneiderjevih papilomov, v katero po klasifikaciji WHO iz leta 2005 sodijo tudi onkocitni in eksofitični papilomi. [1,2]

Epidemiologija, etiologija

IP predstavlja približno 0,4–7 % vseh sinonazalnih tumorjev, z letno incidenco 0,2–1,5 na 100.000 prebivalcev. [2] Pojavlja se predvsem pri moških srednjih let (povprečna starost 55 let), v razmerju 3,4 : 1 v korist moških. [3]

Vzrok bolezni ni povsem znan; med možne dejavnike tveganja sodijo kajenje, alergije, poklicna izpostavljenost ter HPV, ki je prisoten v 17–38 % primerov, zlasti pri tistih z displazijo ali karcinomom. IP običajno vznikne na lateralni steni nosu, najpogosteje v srednjem meatusu in etmoidnih celicah, ter se širi v maksilarni sinus (69 %), redkeje v sfenoidni, frontalni sinus, na nosni septum (8 %) ali bilateralno (4 %). [4] Maligna transformacija se pojavi v približno 9 % primerov. [5]

Invertni sinonazalni papilom (IP) ima zelo značilen histološki videz, po katerem je tudi dobil ime. Histološko ga prekriva večplastni nekeratinizirajoč skvamozni epitelij, ki pogosto vključuje tudi respiratorni (pseudocilindrični) epitelij z vmesnimi celicami, kot so čašaste in bazalne celice. Za IP je značilna predvsem endofitična rast – to pomeni, da epitelij invaginira oziroma vrašča v podloženo stromalno tkivo, kar predstavlja ključno diagnostično značilnost tega tumorja. Stroma je običajno fibrovaskularna in lahko vsebuje vnetne celice. V določenih primerih so prisotne displastične spremembe, redkeje pa se razvije karcinom in situ ali invazivni karcinom. [6]

Diagnostika in ocena IP

IP je pogosto diagnosticiran z zamikom, običajno 1–4 leta po začetku simptomov, ki so nespecifični (enostransko zamašen nos, izcedek iz nosu, glavobol in občutek pritiska v obrazu, ano/hiposmija, epistaksa) [7]. V 4–23 % primerov je odkrit naključno. Klinično se pri endoskopiji pokaže kot čvrsta, rdečkasto-siva, mesnata tvorba malinastega videza, ki krvavi ob dotiku. Histološka analiza je ključna, saj je IP lahko prekrit z vnetnimi polipi, kar vodi do lažno negativnih biopsij (do 17 %). Pomembno je izključiti sočasni karcinom, ki se pojavi v povprečju v 7 % primerov – najpogosteje gre za ploščatoceličnega. Radiološka ocena se opravi s CT, ki je standardna preiskava za oceno obsega in lokalizacije. Pogoste so kostne erozije in mikrokalcifikacije, fokalna hiperostoza pa lahko nakazuje mesto pritrditve tumorja. MRI je dopolnilna metoda in ima visoko negativno napovedno vrednost (do 100 %) [8].

Za klasifikacijo IP se najpogosteje uporablja **Krouseova klasifikacija**, ki temelji na kliničnem in radiološkem obsegu bolezni (T1–T4) in pomaga pri določanju kirurškega pristopa in primerjavi rezultatov različnih študij. [2]. Pri sočasnem karcinomu se uporablja TNM-sistem [9].

Zdravljenje

Zdravljenje IP je izključno **kirurško**, z namenom odstranitve tumorja in omogočanja patohistološke analize celotnega vzorca, predvsem za izključitev karcinoma. Predoperativno se pogosto predpišejo antibiotiki in kortikosteroidi za zmanjšanje vnetja in krvavitve, čeprav ni jasnih dokazov o učinkovitosti. Do sredine 90. let je bil standard eksterni kirurški pristop, danes pa je **endoskopska endonazalna kirurgija** prva izbira pri manj obsežnih tumorjih. Za tumorje z razširitvijo v lateralni del frontalnega sinusa, anteriorni ali lateralni del maksilarnega sinusa, za izvensinusno širjenje ali ob prisotnosti karcinoma, se uporablja zunanji ali kombinirani zunanji/endoskopski pristop. Uspešnost zdravljenja je odvisna od popolne odstranitve mesta prirastišča tumorja, saj se večina ponovitev pojavi v prvih dveh letih. Priporočena je subperiostalna ekscizija z obdelavo kosti [8,9].



Radioterapija (RT) se uporablja le izjemoma: pri neoperabilnih primerih ali ob sočasnem karcinomu. V teh primerih je kombinacija kirurgije in RT učinkovitejša kot zgolj eno od obeh zdravljenj [2].

Tabela 1: Krouseova klasifikacija invertnega papiloma [2]

Stadij (T)	Opis razširjenosti tumorja	Prisotnost malignosti
T1	Tumor omejen izključno na nosno votlino. – Brez prizadetosti obnosnih votlin.	Ne
T2	Tumor zajema: – osteomeatalni kompleks, – etmoidne sinuse in/ali – srednji del maksilarnega sinusa, z ali brez prizadetosti nosne votline.	Ne
T3	Tumor zajema: – stranske, zgornje, spodnje, sprednje ali zadnje stene maksilarnega sinusa, – sfenoidni in/ali frontalni sinus, z ali brez prizadetosti etmoidnih sinusov ali nosne votline.	Ne
T4	– Tumor sega izven sinonazalnega prostora v sosednje strukture (npr. orbita, možgani, pterigomaksilarni prostor). ALI – Tumor je povezan z malignostjo.	Da

2. Metodologija

V retrospektivni študiji, izvedeni v letu 2025, smo analizirali 71 bolnikov, operiranih na Kliniki za otorinolaringologijo in kirurgijo glave in vratu Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, zaradi invertnega papiloma nosu in obnosnih votlin v obdobju od 2008 - 2023. Diagnoza je temeljila na kliničnih, radioloških in histoloških merilih. V raziskavo smo vključili bolnike s histološko potrjeno diagnozo invertnega papiloma.

Zbrani so bili naslednji podatki: spol, starost ob posegu, prizadeta stran, simptomi ob predstavitvi, pridružene ORL patologije, pot do diagnoze, prisotnost hiperostoze na CT slikovni diagnostiki, razširjenost bolezni glede na Krouseovi klasifikacijo, vrsta operacije, intraoperativni in pooperativni zapleti, histologija, prisotnost in stopnja displazije histološkega vzorca, ponovitev bolezni. Bolnike smo pooperativno spremljali vsaj 24 mesecev.

Predoperativna diagnostika

Pri večini bolnikov je bila primarno opravljena biopsija z odščipom vzorca v lokalni anesteziji, pri nekaterih so bili polipi najdeni naključno ob slikovni diagnostiki zaradi druge simptomatike (npr. pogosti glavoboli). Vsi bolniki so imeli endoskopski endonazalni pregled, da bi ugotovili morebitno širjenje lezije v nosno votlino.

Kirurške strategije

Večina kirurških posegov je bila opravljena v splošni anesteziji. Obseg disekcije je bil prilagojen glede na mesto in obseg lezije, kot ga je določila predoperativna slikovna diagnostika, in intraoperativne ugotovitve. Vsi bolniki so pred posegom podali informirano soglasje o možnosti, da bi se med operacijo endoskopski pristop spremenil v kombinirani endoskopsko-transkranijski pristop, zlasti v primerih obsežne prizadetosti čelnega sinusa in/ali supraorbitalnih celic. Med operacijo so bile pogosto uporabljene intraoperativne histološke preiskave z zmrznjenimi rezinami, da bi zagotovili

resekcijo z negativnimi robovi. Na podlagi radioloških in kirurških ugotovitev so bili vsi tumorji razvrščeni po sistemu Krouse.

Klasifikacija kirurških pristopov pri invertnem papilomu (IP)

Pri kirurškem zdravljenju inverznega papiloma (IP) se pogosto uporablja podrobna operativna klasifikacija, ki temelji na mestu prijetosti tumorja, obsegu prizadetosti obnosnih votlin in izbranem kirurškem pristopu. [9]

Kirurške pristope smo na podlagi Krouseove klasifikacije razvrstili v operativne podtipe, (podrobneje opisano v tabeli 2):

- **Ia:** Manjši, lokalizirani tumorji, kjer zadostuje omejena endoskopska resekcija z minimalno odstranitvijo kosti.
- **Ib/IIb:** Tumorji v maksilarni votlini, ki zahtevajo odstranitev medialne stene maksile z endoskopsko medialno maksilektomijo.
- **Ic:** Pristop, ki omogoča učinkovito odstranitev tumorja, hkrati pa ohranja pomembne anatomske strukture, kot sta spodnja nosna školjka in solzni kanal – pomembno za ohranitev nosne funkcije.
- **IIa:** Večji tumorji, ki vključujejo frontalni ali sfenoidni sinus in zahtevajo razširjene sinusotomije.
- **III:** Napredovali tumorji, ki zahtevajo kombinirane ali izključno odprte pristope, bodisi zaradi širjenja izven obnosnih votlin bodisi zaradi suma na malignost.

Spremljanje po posegu

Bolnike smo po operaciji spremljali z rednimi endoskopskimi endonazalnimi pregledi, prvi pooperativni pregledi so bili en teden po operaciji, nato na en, tri in šest mesecev. Bolnikom smo priporočali izpiranje nosne votline s fiziološko raztopino (dvakrat dnevno) vsaj en mesec po operaciji. Če po 6 mesecih ni bilo težav in sprememb ob nazoskopiji, smo bolnike spremljali na eno in nato na dve leti. Ob sumu na recidiv se je odvzela biopsija za patohistološko analizo, v primeru histološke potrditve recidiva, smo ponovili slikovno CT diagnostiko in v primeru dokazane razširjenosti še MR preiskavo. Po potrjenem recidivu smo pri bolnikih opravili revizijsko radikalno endonazalno in/kombinirano operacijo, vključno z intraoperativnimi zmrzlimi rezi.

3. Rezultati

Populacija bolnikov

V študijo je bilo vključenih 71 bolnikov, ki so izpolnjevali vključitvene kriterije. Med njimi je bilo 48 moških in 23 žensk (razmerje M:Ž = 2,09:1). Starost ob operaciji je bila med 26 in 86 leti (povprečje 52,9 let). V 43 primerih (61 %) je bil maksilarni sinus mesto izvora tumorja; pri preostalih bolnikih je šlo za širjenje iz srednjega nosnega meatusa (10 primerov, 14 %), v 4 primerih iz spodnjega nosnega meatusa (6 %), v 5 primerih sfenoidni sinus (7 %) in v 6 primerih iz sprednjega etmoida (8 %), v 3 primerih je IP vzniknil v frontalnem sinusu (4 %). Prizadetost frontalnega sinusa je bila celokupno prisotna pri 6 bolnikih (8 %).

Najpogostejši simptom je bila nosna zapa (54 primerov, 76 %), sledil je izcedek iz nosu (gnojavi ali vodenasti), ki je bil prisoten pri 10 bolnikih (14 %), nato glavobol v 7 primerih (10 %), prav tako epistaksa pri 7 (10 %) in hipozmija pri 2 (3 %) pacientih. 9 bolnikov (13 %) je bilo asimptomatskih, diagnoza pa je bila postavljena naključno med slikanjem glave zaradi drugih vzrokov.

Pred sprejemom v našo terciarno ustanovo je bilo 11 bolnikov že operiranih drugje, štiri z endoskopskim pristopom, pri 7 je bil odvzet odščip med pregledom in je nato bil bolnik napoten k nam. Pred operacijo so imeli skoraj vsi bolniki razen enega na voljo slikovno diagnostiko, ki je vključevala v

večini primerov (98 %) zgolj CT preiskavo, kombinacijo CT preiskave in MR s kontrastom v 8 primerih (11 %).

Pri pacientih smo se osredotočili tudi na prisotnost hiperostoze na CT slikovni diagnostiki, pri čemer smo le-to opazili pri 26 pacientih (37 %).

Tabela 2: Podtipi kirurških pristopov

Podtip	Opis	Tipičen kirurški poseg	Indikacija / Lokalizacija tumorja
Ia	Omejena endoskopska resekcija	Standardna endoskopska kirurgija sinusov (ESS)	Tumor omejen na nosno votlino ali etmoidne celice
Ib	Razširjena endoskopska resekcija – medialna maksilektomija	Endoskopska odstranitev medialne stene maksile	Tumor, ki zajema medialno steno maksilarnega sinusa
Ic	Modificirana endoskopska medialna maksilektomija (EMMM)	Ohranitev spodnje nosne školjke in solznega kanala	Obsežnejša prizadetost maksilarnega sinusa s potrebo po ohranitvi anatomske strukture
Ila	Razširjen endoskopski pristop s frontalno ali sfenoidno sinusotomijo	Draf II/III frontalna sinusotomija, sfenoidotomija	Tumorji, ki segajo v frontalni ali sfenoidni sinus
Ilb	Kombinirani endoskopski in zunanji pristopi	Zunanja kirurgija (npr. lateralna rinotomija) v kombinaciji z endoskopsko	Tumorji izven meja obnosnih votlin ali težko dostopni predeli maksilarnega sinusa
III	Kombinirani ali izključno odprti pristopi	Zunanji pristopi (npr. midfacial degloving), pogosto v kombinaciji z endoskopijo	Tumorji z ekstenzijo izven sinonazalnih meja ali ob sumu na malignost

Kirurški pristop

Najpogostejše zastopan kirurški pristop je bil Ic (v 23 primerih, 32 %), sledil je pristop Ilb in Ila (oba v 14 primerih, 20 %), Ib in Ia v 7 primerih (10 %) in pristop III v 6 primerih operacij (3 primarno, 3 reoperacija) – 8 %.

Histologija in klasifikacija

Končna histološka preiskava je bila skladna z invertnim papilomom pri 69 primerih, v dveh primerih ploščatocelični papilom. V histoloških vzorcih so bile ugotovljene različne stopnje displazije: blaga displazija v 2 primerih in huda v 3 primerih.

Recidiv smo opazili pri 11 bolnikih (15 %), od tega sta pri dveh pacientih recidiva razvila maligne lastnosti, ena pacientka pa je imela recidiv 5-krat. Vse bolnike smo reoperirali v radikalnejšem obsegu.

Maligno alteracijo smo kasneje opazili pri dveh bolnikih (3%).

Pri enem bolniku, 66-letnemu moškemu, je bil 9 let po prvi operaciji invertnega papiloma na kontrolnem pregledu ob odvzeti biopsiji odkrit invazivni ploščatocelični karcinom ter pridružen aspergilom in mukokela frontalnega sinusa. Gospoda smo prvič operirali leta 2010, takrat je invertni papilom izviral iz infundibuluma maksilarnega ustja na sprednje etmoide in levi frontalni sinus. Na CT slikovni diagnostiki je bila nakazana hiperostoza v področju frontalnega recessusa, kjer je kasneje leta 2019 tudi vzniknil recidiv. Primarna operacija je vključevala pansinusni pristop, Draf Ilb. Reoperacija 9 let kasneje pa kombiniran endonazalni in transglabularni pristop z radikalno odstranitvijo in brušenjem

kosti. Primer je bil po operaciji obravnavan na multidisciplinarnem sestanku, kjer ni bilo ocenjene potrebe po revizijski operaciji ali dodatnem obsevanju.

Drugi primer je bila 74-letna bolnica z invertnim papilomom, ki je primarno bil klasificiran kot T1 (leta 2019) omejen na desni maksilarni sinus. Pri gospe je bila prvotno opravljena razširjena ESS. Nato smo pri bolnici ob kontrolnem pregledu čez 3 leta ugotovili recidiv. Opravili smo CT slikovno diagnostiko, kjer se je nakazovala hiperostoza zgornjega maksilarnega sinusa. Bolnico smo endoskopsko reoperirali, opravili Draf IIa in pobrusili kost. Zmrzli rezi intraoperativno so bili negativni, končni patohistološki izvid pa je pokazal invazivni ploščatocelični karcinom. Na onkološkem konziliju smo se odločili, da je gospa kandidatka za pooperativno obsevanje. Bolnico še danes spremljamo na kontrolah, do zdaj (2024) brez recidiva.

Bolnike smo na podlagi Krouseove klasifikacije razvrstili v stadije T1-T4. Največ bolnikov (37) je bilo zastopanih v stadiju T2 (52 %), sledil je stadij T3 (25 bolnikov, 35 %), nato T1 (9 bolnikov, 13 %). Dva bolnika, ki sta imela recidiv z maligno alteracijo, smo kasneje uvrstili v stadij T4, prav tako smo v T4 uvrstili bolnico, ki je imela recidiv 5-krat.

Šlo je za 68-letno gospo, pri kateri je invertni papilom primarno zrasel v desnem maksilarnem sinusu. Predhodno smo jo obravnavali zaradi oroantralne fistule, pooperativnega zapleta po ekstrakciji zoba v drugi ustanovi. Prvotna operacija je vključevala medialno maksilektomijo. Ob drugem recidivu je sledila subtotalna maksilektomija. Gospa je pooperativno imela stenoza nazolakrimalnega ductusa, zaradi česar je bila opravljena dakriocistorinostomija. Ob kontroli smo ponovno opažali recidiv v desni maksili, ki se je širil na trdo nebo (pri gospe smo prav tako opravili MRI). Sledila je reoperacija, ki je obsegala parcialno maksilektomijo, zmrzle intraoperativne reze, ki so bili negativni in nato rekonstrukcija maksile s transpozicijskim palatinalnim režnjem in interpozicijo bukalnega maščevja. Ob kontroli čez nekaj mesecev, smo na trdem nebu ponovno opažali polipoidno raščo, histološko dokazano recidiv invertnega papiloma. Pri gospe smo na konziliju sklenili, da so operativne možnosti zdravljenja izčrpane, zato smo se odločili za obsevanje, čeprav histološka slika nikoli ni pokazala maligne alteracije.

Zapleti in spremljanje

Zaplete smo razdelili na intraoperativne in postoperativne, prve časovno opredeljene znotraj 48 ur po posegu in postoperativne znotraj 30 dni po posegu.

Intraoperativne zaplete smo opažali pri 7 bolnikih oz. v 9 %. V 4 primerih (5 %) operiranih je prišlo do večje intraoperativne krvavitve, zaradi česar so bolniki prejeli obsežnejšo nosno tamponado za 3-4 dni, pri enem je bila zaradi večje krvavitve znotraj 24h po operaciji potrebna revizijska operacija. Pri 3 bolnikih (4 %) smo znotraj 48 ur po operaciji z izključno endoskopsko endonazalnim pristopom, opažali likvorejo, kar je zahtevalo revizijsko operacijo z rekonstrukcijo lobanjske baze (duroplastiko) s prostim presadkom nosne mukoperiostalne sluznice, nameščene po tehniki "overlay" (intraduralni underlay in ekstraduralni intrakranialni overlay).

Do pooperativnih zapletov je prišlo pri 22 bolnikih (31 %), nekateri so imeli več zapletov hkrati. Osem bolnikov (11 %) je opisovalo parestezije ali bolečine obraza (mesto operativnega) pristopa, pri 2 bolnikih (3 %), se je pojavila epistaksa. Hipozmija je bila zastopana v 2 primerih (3 %), mukokela v 3 primerih (4 %) ter stenoza nazolakrimalnega duktusa v enem primeru (1 %). Pri 6 bolnikih (8 %) smo ob kontroli opažali septokonhalne sinehije, ki smo jih razrešili v ambulantni.

Vnetni pooperativni zapleti so se pojavili v 7 primerih (10 %) od tega: akutni sinuzitis pri dveh bolnikih; perimaksilarni absces, preseptalni celulitis, orbitalni absces, blefaritis, oronazalna fistula zaradi vnetja osteosintetskega materiala ter aspergilom – vsi ti zapleti so se pojavili pri po enem bolniku.

Vsi bolniki z mukokelami in ena bolnica s stenoza nazolakrimalnega voda so potrebovali revizijsko operacijo z endoskopskim endonazalnim pristopom.

Bolnike z bolečinami/parestzijami smo nadalje spremljali, čez čas (okvirno v roku dveh let) so opisovali izboljšanje simptomatike.

4. Diskusija

Rezultati naše retrospektivne študije potrjujejo, da je invertni papilom (IP) nosu in obnosnih votlin redka, a klinično pomembna entiteta, za katero je značilna lokalno agresivna rast, visoka stopnja ponovitve in možnost maligne transformacije. V skladu z literaturo je tudi v naši populaciji IP pogostejše prizadel moške srednjih let, najpogostejše izhajal iz maksilarnega sinusa, v manjšem deležu pa iz etmoidnih, frontalnih in sfenoidnih votlin [2,5,6].

V naši kohorti je bila stopnja recidiva 15 %, kar je v skladu z nekaterimi drugimi študijami (npr. 10–20 %) [10]. Kljub temu primeri ponovitev z maligno transformacijo opozarjajo na potrebo po dolgotrajnem in natančnem spremljanju bolnikov. Oba primera maligne transformacije v ploščatocelični karcinom v naši študiji sta sledila večletnemu obdobju od primarne operacije, kar potrjuje nujnost dolgotrajnega nadzora, kot ga priporočajo tudi aktualne smernice [8,9].

Z vidika kirurške strategije smo na podlagi lokacije tumorja, obsega prizadetosti in anatomskih posebnosti razvrstili posege v več podtipov (Ia–III), podobno kot predlagajo drugi avtorji (npr. Meng et al. 2020; Nakayama et al. 2021) [10,11]. Takšna klasifikacija omogoča natančnejšo prilagoditev kirurškega pristopa, kar je ključno za popolno odstranitev tumorja in ohranjanje pomembnih funkcionalnih struktur.

Najpogostejši kirurški pristop v naši seriji je bil modificirana endoskopska medialna maksilektomija (**podtip Ic**), ki omogoča odstranitev obsežnejših tumorjev maksilarnega sinusa z ohranitvijo spodnje nosne školjke in nazolakrimalnega voda. Ta pristop se je izkazal za funkcionalno ugodnega, saj smo pri tem podtipu beležili razmeroma nizko stopnjo pooperativnih zapletov in recidivov.

V naši študiji smo pri 37 % bolnikov zaznali prisotnost **hiperostoze na CT**, kar je po mnenju več raziskav značilna radiološka značilnost mesta prirastišča tumorja in pomemben napotek pri načrtovanju kirurške ekscizije. Uporaba intraoperativne histologije (zmrzlih rezin) se je izkazala kot koristna v primerih, kjer je bila prisotna dvomna meja med zdravim in patološkim tkivom, predvsem pri recidivih bolezni.

Zapleti, zlasti intraoperativne krvavitve (5 %), likvoreje (4 %) in pooperativna vnetja (8 %), ostajajo klinični izziv, zlasti pri obsežnejših posegih. Kljub temu so bili večinoma uspešno rešeni z revizijo in konservativnim zdravljenjem, brez dolgoročnih posledic pri večini bolnikov. Večina senzoričnih izpadov v predelu obraza in bolečin je bila prehodnega značaja, kar potrjuje tudi podatke iz drugih raziskav [10,11].

Analiza naših primerov, kjer je bila prisotna ekstrasinusna ekspanzija (**stadij T4 po Krouse**), potrjuje, da so ti primeri klinično zahtevnejši, pogosto z večkratnimi recidivi in višjo verjetnostjo malignih sprememb. Pri teh bolnikih je bil pogosto potreben kombinirani kirurški pristop, vključno z rekonstrukcijo lobanjske baze ali maksilarne kosti, kar je skladno z literaturo, ki priporoča bolj agresivno kirurško strategijo v napredovanih stadijih [9,11].

Pomembno je poudariti, da je **Krouseova klasifikacija** v naši klinični praksi ostala uporabna za načrtovanje terapije, vendar v kombinaciji z dodatno operativno podtipizacijo (Ia–III), ki je omogočila boljšo primerjavo rezultatov in vodenje bolnikov. Ta kombinacija omogoča večjo natančnost pri izbiri kirurškega dostopa in napovedovanju izida.

5. Zaključek

Naša analiza potrjuje pomen individualiziranega kirurškega pristopa, ki temelji na kombinaciji klinične, radiološke in intraoperativne ocene, ter potrjuje uporabnost operativne podtipizacije kirurških posegov. Čeprav je IP benigni tumor, zahteva, zaradi svoje lokalne invazivnosti in možnosti recidiva,

natančno in dolgoročno spremljanje. Pristopi, ki ohranjajo anatomske strukture, so smiselni pri določenih bolnikih, vendar morajo biti vedno v skladu z onkološko varnostjo – torej popolno odstranitvijo mesta prirastišča tumorja. Nadaljnje raziskave, z večjimi kohortami in daljšim spremljanjem, bodo dodatno osvetlile optimalne kirurške strategije in pomen podtipizacije operativnih tehnik.

Reference

1. Gaillard F, Kogan J, Blake J, et al. Inverted papilloma. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 10 May 2025) <https://doi.org/10.53347/rID-9658>
2. Q. Lisan, O. Laccourreye, P. Bonfils, Sinonasal inverted papilloma: From diagnosis to treatment, *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, Volume 133, Issue 5, 2016, Pages 337-341, ISSN 1879-7296. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2016.03.006>.
3. Wang Y, Minni A, Gera R, Bulgheroni C, Ralli M, Cialente F, et al. Sinonasal inverted papilloma: A narrative review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Jun;3(2):86-93. doi:10.1016/j.wjorl.2016.11.004.
4. Stepp WH, Farzal Z, Kimple AJ, Ebert CS Jr, Senior BA, Zanation AM, Thorp BD. HPV in the malignant transformation of sinonasal inverted papillomas: A meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Oct;11(10):1461-1471. doi: 10.1002/alr.22810. Epub 2021 May 6. PMID: 33956402; PMCID: PMC9363156
5. Anniko, M., Bernal-Sprekelsen, M., Bonkowsky, V., Bradley, P. J., & Iurato, S. (Eds.). (2010). Inverted papilloma, page 293-94. *Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-68940-9>
6. Viitasalo S, Ilmarinen T, Aaltonen LM, Hagström J, Hytönen M, Hammarén-Malmi S, Pietarinen P, Järvenpää P, Kinnari T, Geneid A, Lilja M. Sinonasal inverted papilloma - malignant transformation and non-sinonasal malignancies. *Laryngoscope*. 2023 Mar;133(3):506-511. doi: 10.1002/lary.30128. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35383941.
7. Tuşaliu M, Mogoantă CA, Iancu C, Iovănescu D, Niţescu M, Bucur C, Perpelea AC, Cîmpeanu OL, Palade OD. Sinonasal inverted papilloma from diagnosis to treatment - a narrative review. *Rom J Morphol Embryol*. 2024 Oct-Dec;65(4):599-607. doi: 10.47162/RJME.65.4.06. PMID: 39957021; PMCID: PMC11926583.
8. Pietrobon G, Karlighiotis A, Turri-Zanoni M, Fazio E, Battaglia P, Bignami M, Castelnovo P. Surgical management of inverted papilloma involving the frontal sinus: a practical algorithm for treatment planning. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2019 Feb;39(1):28-39. doi: 10.14639/0392-100X-2313. PMID: 30936576; PMCID: PMC6444166.
9. Kim, J. Y., Kim, S. H., Jang, P., Seo, Y., Cho, S.-W., Kim, J.-W., Han, D. H., Kim, H. J., Kim, D.-Y., Rhee, C.-S., & Won, T.-B. (2022). Inverted Papilloma of the Maxillary Sinus: A Recurrence Analysis According to Surgical Approaches. *Journal of Clinical Medicine*, 11(11), 3020. <https://doi.org/10.3390/jcm11113020>
10. Kamel R, Khaled A, Kandil T. Inverted papilloma: new classification and guidelines for endoscopic surgery. *Am J Rhinol*. 2005 Jul-Aug;19(4):358-64. PMID: 16171169.
11. Chen Meng-Yu , Wen Xin , Wei Yi , Chen Lin , Huang Zi-Xuan , Lu Tong , Zheng Nian-Zhen , Li Jian , Wen Wei-Ping , Wen Yi-Hui, Oncologic outcome of multimodality treatment for sinonasal malignancies: An 18-year experience, *Frontiers in Oncology*, Volume 12 – 2022, <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.958142>, DOI=10.3389/fonc.2022.958142



9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Gibanje kot temelj celostnega razvoja otroka: vloga vestibularne stimulacije

Nina Božanić Urbančič^{1,2*}, Domen Vozel^{1,2} in Saba Battelino^{1,2}

1 Klinika za ORL in CFK, UKC Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; nina.bozanic@kclj.si,
domen.vozel@kclj.si, saba.battelino@kclj.si

2 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

* Korespondenca: nina.bozanic@kclj.si

Povzetek

Vestibularni sistem ima ključno vlogo pri celostnem razvoju otroka, saj omogoča ravnotežje, prostorsko orientacijo, stabilizacijo pogleda ter prispeva k razvoju motoričnih, kognitivnih in čustvenih funkcij. Razvija se že v prenatalnem obdobju in se prek zgodnjih gibalnih izkušenj otroka postopoma integrira z informacijami drugih čutil. Sodobni način življenja, zaznamovan s sedečim vedenjem in zmanjšano telesno dejavnostjo, močno zmanjšuje naravno vestibularno stimulacijo, kar negativno vpliva na razvoj otrok.

Članek izpostavlja povezave vestibularnega organa z različnimi možganskimi strukturami, kot so hipokampus, mali možgani in limbični sistem. Poudarjena je tudi povezava med pomanjkanjem vestibularne stimulacije in težavami z ravnotežjem, zbranostjo, čustveno stabilnostjo in socialnim vedenjem. Posebna pozornost je namenjena pomenu vključevanja gibanja v šolski prostor. Predstavljeni so primeri dobrih praks, kot so kratki aktivni odmori, ki vključujejo gibanje. Članek zagovarja potrebo po sistemskem pristopu k spodbujanju gibanja v vrtcih in šolah, saj že nekaj minut gibanja na uro sedenja bistveno izboljša otrokov razvojni potencial. Vestibularna stimulacija ni le fiziološka potreba, temveč temelj zdravega razvoja, uspešnega učenja in psihosocialne stabilnosti otroka. Predstavljen je celostni pregled pomena gibanja kot razvojne potrebe ter poziv k večji ozaveščenosti in ukrepanju na ravni družine, vzgojno-izobraževalnega sistema in širše družbe.

Ključne besede: vestibularna stimulacija, celostni razvoj otrok, senzorična integracija, gibalni razvoj, sedentarni življenjski slog

1. Uvod

Vestibularni organ, ki se nahaja v notranjem ušesu, ni le ključni zaznavni organ za ravnotežje in prostorsko orientacijo, temveč igra osrednjo vlogo pri motoričnem, kognitivnem in čustvenem razvoju otroka [1–5]. Anatomija vestibularnega organa vključuje tri polkrožne kanale ter utrikulus in sakulus, ki zaznavajo rotacijske in linearne pospeške ter delujejo v tesnem sodelovanju s proprioceptivnim in vidnim sistemom [1]. Senzorične informacije iz teh receptorjev se preko vestibularnega živca prenašajo v vestibularna jedra in nato v številne možganske regije, vključno z možganskim deblom, malimi možgani, hipokampusom, talamusom, limbičnim sistemom in možgansko skorjo [6].

Strukturni razvoj notranjega ušesa se dokonča že pred rojstvom. Do 24. tedna je notranje uho večinoma zgrajeno, vendar se centralne povezave in funkcionalna zrelost nadaljujejo vse do adolescence [7]. To razvojno obdobje velja kot tako imenovano kritično okno, kjer je vestibularna stimulacija nujno potrebna za optimalno oblikovanje sinaptičnih mrež in nevrolške integracije [8].

Znanstvene raziskave kažejo, da je zgodnja in ustrezna vestibularna stimulacija bistvena za kognitivni razvoj [3,4,9–11]. Podobno, kot pri drugih senzoričnih organih igra talamus ključno vlogo pri centralni vestibularni integraciji [12]. Povezave med vestibularnim sistemom in hipokampusom omogočajo prostorsko navigacijo in pomnjenje; disfunkcija tega sistema pa vodi do slabšega prostorskega spomina pri otrocih [13]. Še več, vestibularne informacije se integrirajo v višje možganske centre, kot so parieto-insularni vestibularni korteks in posteriorni parietalni korteks, kar je pomembno za multisenzorično obdelavo in integracijo [6].

Vestibularna stimulacija vpliva tudi na čustveno ravnesje [14]. Povezave z limbičnim sistemom pomagajo uravnati čustva [15]. Pri otrocih, ki niso deležni ustrezne stimulacije, se pogosto pojavljajo znaki anksioznosti, razdražljivosti in čustvene nestabilnosti [16].

Skrb vzbujajoča je smer razvoja organizacijskih praks v slovenskih osnovnih šolah. Zlasti uvajanje razširjenega programa po pouku, ki pogosto nadomešča popoldansko prosto igro, raziskovanje in spontano gibanje otrok. V številnih primerih program vključuje dodatne dejavnosti, ki potekajo v učilnicah, pri čemer otroci tudi po rednem pouku ostajajo sedeči, brez možnosti za aktivno vestibularno stimulacijo.

Vestibularni sistem je nepogrešljiv element v celostnem razvoju otroka, saj združuje motorično, kognitivno in čustveno komponento. Zaradi svoje vloge v senzorni integraciji, stalne potrebe po gibanju in vzpostavitvi kompleksnih možganskih mrež, je nujno, da strokovnjaki v vzgoji in zdravstvu vključujejo vestibularno stimulacijo kot pomemben del razvoja otroka [8].

2. Prenatalni razvoj vestibularnega sistema in njegovih centralnih povezav

Razvoj vestibularnega organa se začne že zelo zgodaj v embrionalnem obdobju. Običajno med 18.–21. dnevom po oploditvi se iz otične plakode (zgostitve ektoderma) ob nevralni cevi razvije otocista [1,7]. Pri njej ločimo dve glavni regiji: 1.) dorzalno vestibularno, iz katere se razvijejo polkrožni kanali, utrikulus in sakulus (ključne strukture za zaznavanje rotacij in linearnih pospeškov) in 2.) ventralno, ki vodi v slušni, kohlearni del [7].

V 5. tednu gestacijske starosti se začnejo oblikovati polkrožni kanali; v 10. tednu je zaznati začetno zavijanje polžka. Stereocilije in kinocilij senzornih celic se pojavijo v 7. tednu. Ampularna krista postane aktivna že v 9. tednu [1]. Celice vestibularnega ganglija dozori do rojstva [7,17].

Glede na anatomijo je vestibularni organ skoraj popolno razvit ob rojstvu, vendar centralne povezave, tj. sinapse med vestibularnimi jedri in možganskimi regijami, kot so mali možgani, talamus, hipokampus, limbični sistem in možganska skorja, zahtevajo nadaljnje dozorevanje, ki traja vse do adolescence [6].

Že pred rojstvom se ob postopnem zmanjšanju količine amnijske tekočine otrok počasi privaja na zaznavanje gravitacije ter gibanja. Nekatere študije omenjajo vpliv teh zaznav na pravilno orientacijo

ploda med samim porodom. Ta proces je lahko moten v primerih prezgodnjega poroda, kadar prehod v okolje z gravitacijskimi silami ni postopen [18].

Razvoj vseh delov aparata za ravnotežje ter njegovih živčnih povezav je odvisen od genetske modulacije, epigenetskih vplivov, izkušenj ter zunanjega okolja [8,19].

3. Vloga vestibularnega sistema v zgodnjem otroštvu

Zgodnji razvoj

Vestibularni sistem je eden prvih senzornih sistemov, ki začne delovati že v prenatalnem obdobju, njegova pomembnost pa se v zgodnjem otroštvu izrazito stopnjuje [20]. Že novorojenčki kažejo znake vestibularnega zaznavanja – zibanje jih pomirja, gibanje aktivira njihovo pozornost, neravnovesje sproži reflekse za zaščito in prilagoditev [1,2]. To so prvi znaki delovanja vestibularnega sistema, ki pomembno prispeva k vzpostavitvi zaznavne sheme telesa, navigaciji v prostoru in senzorni integraciji. V zgodnjem otroštvu vestibularni sistem vpliva na: vzdrževanje ravnotežja (kontrola položaja glave in trupa), koordinacijo gibov (gibanje, plazenje, hoja), orientacijo v prostoru (ločevanje med seboj in okolico), stabilizacijo vida med gibanjem (prek vestibulo-okularnega refleksa)[20]. Ko se otrok plazi, pleza, se vrti ali skače, vestibularni sistem zaznava premike glave in telesa ter zagotavlja prilagoditve v mišičnem tonusu in drži. To omogoča razvoj grobe in fine motorike, ki sta temelj za pisanje, risanje, manipulacijo predmetov in splošno samostojnost.

Raziskava Wiener-Vacherjeve in sod. (2013) je pokazala, da otroci z motnjami vestibularnega sistema pogosto doživljajo razvojne zamude na področju motorike, slabšo koordinacijo in težave pri učenju novih gibalnih vzorcev [10].

Senzorna integracija

Vestibularni sistem je tesno povezan z drugimi senzornimi sistemi – proprioceptivnim, taktilnim, vidnim in slušnim. V zgodnjem otroštvu deluje kot "dirigent" senzornega sistema in podpira usklajevanje različnih zaznav [21]. Otroci, ki ne razvijejo ustrezne vestibularne funkcije, pogosto kažejo težave pri obdelavi senzoričnih informacij, pretirano ali zmanjšano odzivnost na dražljaje, izogibanje gibanju ali pretirano iskanje intenzivnih izkušenj (t. i. senzorna disfunkcija) [22].

Otroci z nevrološkimi ali razvojnimi motnjami, kot so avtizem, ADHD ali motnje senzorne integracije, imajo pogosto tudi zmanjšano učinkovitost vestibularnega sistema [1,20,23].

Vid ima ključno vlogo pri zaznavanju okolice v vsakem trenutku našega vsakdanjega življenja. Bistven je za usklajevanje vseh naših gibov v naravnem prostoru, za natančnost pri opravljanju nalog, pri uporabi orodij, pa tudi pri branju in pisanju. Poleg tega ima temeljno vlogo v medosebnih odnosih in socialni komunikaciji. Kar 80 % vseh informacij iz okolja pridobimo preko vida, ki jih možgani takoj obdelajo. Stabilizacija slike na mrežnici je v veliki meri odvisna od usklajenega delovanja vestibularnega in vidnega sistema[1,20,23].

Vpliv na kognitivne funkcije

V zgodnjem otroštvu vestibularna aktivnost podpira razvoj pozornosti in koncentracije, spomina in prostorskega mišljenja, načrtovanja gibov (motorno programiranje).

Študije na živalih in ljudeh so pokazale, da ima vestibularni sistem neposredne povezave s hipokampusom in prefrontalno skorjo – dvema ključnima regijama za učenje in izvršilne funkcije [24]

Otrok, ki se redno giba in prejema vestibularne dražljaje, razvije boljše strategije obvladovanja kompleksnih nalog, ima večjo sposobnost reševanja težav in boljši delovni spomin.

Čustveno-socialna stabilnost

Vestibularna stimulacija pomirja, spodbuja občutek varnosti in zmanjšuje tesnobo. V zgodnjem otroštvu omogoča razvoj osnovne regulacije stresa in telesnega občutka sebe [1,2]. Otroci, ki so zibani

in se lahko svobodno gibljejo, razvijajo večjo samozavest v telesu, boljše čustveno samoregulacijo, večjo pripravljenost na sodelovanje v igri in družbenih interakcijah.

Okno priložnosti

Otroštvo vse do adolescence predstavlja ključno razvojno obdobje, v katerem vestibularna stimulacija lahko najbolj vpliva na oblikovanje nevronske poti. Sinaptična plastičnost možganov omogoča, da gibalne izkušnje iz okolja neposredno vplivajo na razvoj funkcionalnih sistemov v centralnem živčevju. Zato je zaželeno, da vrtčevski in osnovnošolski programi vključujejo odmore z možnostjo proste igre, kjer otrok kroji obliko vestibularne stimulacije glede na lastne potrebe [25–27]. Slika 1 prikazuje otroke med odmorom, kjer je omogočena prosta igra. Slika 1 prikazuje otroke med igro na igrišču v času odmora v šoli.



Slika 1: Otroci v času proste igre, ki je ključna za otrokov normalni psihofizični razvoj. Slika je bila ustvarjena s pomočjo umetne inteligence (ChatGPT / DALL·E, OpenAI, 2025)



Slika 2: Primer vaje, ki jo lahko izvajajo učitelji v šolah v kratkih nekajminutnih odmorih med poukom za izboljšanje koncentracije in kognicije pri otrocih. Slika je bila ustvarjena s pomočjo umetne inteligence (ChatGPT / DALL·E, OpenAI, 2025)

4. Povezava vestibularnega sistema z drugimi možganskimi funkcijami

Vestibularni sistem ima kompleksne povezave z različnimi možganskimi centri, kar vpliva na več kot le zaznavanje ravnotežja [6,28]. Opisane so povezave med vestibularnimi jedri in frontalnim, prefrontalnim, parietalnim, cingulatnim, okcipitalnim korteksom, zadnjim in medialnim temporalnim korteksom, inzulo in retroinzularnim korteksom, talamusom, hipokampusom, malimi možgani, Silvijevo razpoko ter možganskim deblom [5,6,29–31].

Funkcije teh kortikalnih področij in njihove morebitne interakcije ter povezovalne poti še niso v celoti raziskane [30]. Eksperimentalni modeli so pokazali, da vestibularna stimulacija izboljša delovanje kontralateralnih možganskih struktur, predvsem parahipokampalnega girusa in temporalnega režnja, pozitivno vpliva na hitrost priklica vizualnega spomina [32] ter spodbuja nevroplastičnost v centralnih poteh [33].

Številne raziskave temeljijo na posameznikih z enostransko ali obojestransko vestibularno okvaro. Najbolj očitne posledice so težave s fiksacijo pogleda in usmerjenostjo, kar lahko povzroči zmanjšano vidno ostrino in posledične težave pri branju [34]. Nekatere študije so pokazale, da posamezniki z vestibularnimi motnjami ne trpijo le za prostorskimi kognitivnimi primanjkljaji (npr. prostorska navigacija, učenje in spomin), temveč imajo tudi težave pri oblikovanju mentalne reprezentacije okolja – kar je lahko povezano z oslabljenimi številskimi spretnostmi [4,29,30].

Ti kognitivni primanjkljaji zajemajo tudi neprostorske funkcije, kot so prepoznavanje predmetov, zaznavanje lastnega gibanja in zavedanje telesne sheme [29,35]. Kognitivne motnje, povezane z vestibularnimi disfunkcijami, vključujejo motnje kratkoročnega spomina in zbranosti, šibkejša številčna spretnosti, oslABLjeno pozornost [4,36].

V svojem preglednem članku je Lopez (2015) poudaril, da vestibularne informacije vplivajo na telesno zaznavanje na več ravneh – od zaznavanja dotika, bolečine in telesnih dimenzij do občutka lastništva nad telesom, občutka umeščenosti v lastno telo ter prostorskega doživljanja telesa [37].

Vizualna interpretacija telesne drže (govorica telesa) igra pomembno vlogo pri zaznavanju čustev in namenov drugih ljudi ter ima ključen pomen v socialnih interakcijah [38].

Vpliv vestibularnih informacij na čustva je znan že iz zgodovine. Viseče postelje, ki omogočajo nizkofrekvenčno vestibularno stimulacijo, so se uporabljale za uspavanje in lajšanje bolečin, medtem ko so vrtljivi stoli z visokofrekvenčno stimulacijo služili kot terapija pri duševnih boleznih, npr. maničnih epizodah [1,2].

Vestibularna disfunkcija ne le sproža ali poslabšuje anksioznost, depresijo in druge čustvene motnje, temveč obstajajo dokazi, da tudi afektivna stanja lahko vplivajo na delovanje centralnega vestibularnega sistema [14,15,39,40]. Glede na vpliv vestibularnih motenj na vsakdanje delovanje, družabno vključevanje ter znane povezave vestibularnega sistema z limbičnim sistemom to ni presenetljivo.

Opisana je tudi vestibularno-avtonomna mreža, ki pojasnjuje, kako položaj telesa vpliva na avtonomno regulacijo krvnega tlaka in dihalne aktivnosti [5,41].

Pomembnost hormonalne homeostaze za vestibularno funkcijo dokazuje najdba receptorjev za hormone nadledvične žleze, ščitnične hormone, spolne hormone in inzulin v strukturah notranjega ušesa, vestibularnem živcu in vestibularnih jedrih [42].

Glede vpliva spolnih hormonov so raziskave potrdile, da ženski spolni hormoni vplivajo na večjo dovzetnost za periferne in centralne vestibularne motnje [43,44]. V raziskavi Serre s sodelavci so odkrili spremenjene ravni glukoze in inzulina pri bolnikih s perifernimi vestibularnimi motnjami [45]. Kongenitalni hipotiroidizem ima poleg vpliva na številne organe tudi negativen učinek na razvoj notranjega ušesa [46].

Pozitivne izkušnje iz klinične prakse s kortikosteroidnim zdravljenjem akutno vestibularno prizadetih bolnikov dodatno podpirajo obstoj vestibulo-nadledvičnih povezav.

Vestibularni sistem je v zgodnjem otroštvu pomemben ne le kot organ za ravnotežje, ampak tudi kot ključni modulator kognicije, čustev, avtonomnih odzivov in senzorične integracije. Zanimanje njegove stimulacije zlasti vpliva na razvoj spomina, orientacije, samoregulacije in učenja. Slika 2 prikazuje primer, kako se z enostavnimi vestibularnimi vajami, v kratkih pavzah med poukom v šolah lahko krepi osredotočenost, kognicija, čustvena stabilnost ter motorične sposobnosti pri učencih.

5. Sedeči življenjski slog in razvoj ravnotežja

Zmanjšanje grobih motoričnih dejavnosti lahko povzroči zakasnitev doseganja razvojnih mejnikov ter oslavljen nadzor drže [47]. Študije so pokazale pomembne posledice vestibularne okvare na kognicijo, čustvovanje, hormonski status itd. Skrb vzbujajoče je, da bi lahko podobne posledice povzročilo že pomanjkanje vestibularne stimulacije.

Ena ameriška študija je pokazala, da otroci v povprečju približno 55 % budnega časa preživijo telesno nedejavno [48]. Tudi med evropskimi mladostniki je prevalenca sedečega vedenja izjemno visoka (76,8 %) in se v zadnjih dvajsetih letih ni bistveno spremenila [49].

Posledica pomanjkanja telesne dejavnosti je tudi izguba mišičnega tkiva in njegove funkcije, kar lahko vodi do zmanjšanja števila vestibularnih sinaps [50]. Modeli na živalih so jasno pokazali, da je aktivno gibanje nujno za normalen nevronske prenos signalov [51].

Zaradi tega je lahko oviran tako razvoj motoričnega kot tudi centralnega vestibularnega sistema, hkrati pa tudi kognitivni in čustveni razvoj [52,53]. Čeprav lahko nove generacije videoiger morda zmanjšujejo sedeče vedenje, ne vplivajo pozitivno na vestibularno mrežo in njen razvoj. Žal navigacija v virtualnem svetu ne aktivira enakih senzoričnih in motoričnih sistemov kot gibanje v resničnem prostoru, zato ne nudi ustrezne vestibularne stimulacije, ki je potrebna za normalen razvoj vestibularnega sistema [54].

Problem pomanjkanja telesne aktivnosti v populaciji je znan že zadnjih dvajset let [55] in sprožene so bile številne globalne kampanje, katerih cilj je povečati vključevanje telesne dejavnosti v vsakdanje življenje otrok in mladostnikov [55,56]. Namen teh prizadevanj je preprečevanje debelosti in drugih presnovnih zapletov, ki izhajajo iz sedečega življenjskega sloga. V večini primerov je sedeči življenjski slog pri mladostnikih povezan s prekomerno uporabo zaslonov (angl. "screen time") [57,58]. Žal se v Sloveniji čas, ki ga otroci preživijo telesno nedejavni, povečuje tudi na račun novih šolskih urnikov.

Svetovna zdravstvena organizacija priporoča, da so otroci in mladostniki, stari od 5 do 17 let, vsak dan vključeni v vsaj 60 minut telesne dejavnosti zmerne do visoke intenzivnosti [59]. Sem spadajo hitra hoja, tek, kolesarjenje v klanec, aerobni ples ipd.

Študija iz Singapurja je pokazala, da približno 17 % prebivalstva ne dosega minimalnih zahtev za telesno dejavnost, okoli polovica pa preživi pomemben del dneva v sedečem položaju [60]. Ugotovljeno je bilo tudi, da otroci skrbnikov, ki so sami bolj telesno aktivni, manj časa preživijo pred zasloni, več se gibajo in manj sedijo [57].

Dejavnosti, ki so še posebej koristne za otrokov celostni razvoj, vključujejo igro na zunanjih igralih, guganje (linearno ali rotacijsko), spuščanje po toboganu, skakanje na trampolinu, blazinah ali postelji, ples, gibanje ob glasbi, drsanje, plavanje itd. (Slika 1).

V šolskem letu 2024/2025 je v osnovne šole v Sloveniji vpeljan nov kurikulum, ki po rednem pouku predvideva uvedbo dodatnih programov, ki se bodo izvajali v času nekdanjega popoldanskega varstva [61]. Namreč otroci bodo lahko izbirali med različnimi vsebinami, onemogočena bo prosta igra. Velikokrat bo to pomenilo, da bodo otroci tudi po rednem pouku še naprej sedeli v šolskih klopek. Poleg tega velikokrat učencem v slovenskih osnovnih šolah med velikim odmorom ni omogočena prosta igra. Zato je izredno pomembno, da se starši in skrbniki, vzgojitelji in učitelji, specialisti pediatri,

otorinolaringologi izobražujejo o pomenu gibanja ter da se nauči,jo kako naj spodbujajo telesno dejavnost pri sebi in pri otrocih, hkrati pa omejujejo čas, ki ga otroci preživijo pred zasloni. S tem namenom je avtorica prispevka že izpeljala izobraževalno predavanje za učitelje ene izmed Ljubljanskih osnovnih šol.

6. Zaključki

Vestibularni sistem je temeljni čutni sistem, ki se začne razvijati v prenatalnem obdobju in ima izjemno pomembno vlogo v zgodnjem otroštvu. Njegova struktura in funkcija sta neposredno povezani z gibanjem, zato je redna vestibularna stimulacija ključna za optimalni razvoj ravnotežja, prostorske orientacije, senzorne integracije, kognitivnih sposobnosti in čustvene regulacije.

Sodobni sedeči življenjski slog, značilen za veliko otrok, vodi do zmanjšane vestibularne stimulacije, kar vpliva na slabše motorične in ravnotežne sposobnosti, slabši razvoj pozornosti, prostorskega spomina in čustvovanje.

Raziskave jasno kažejo, da že krajše, ciljno usmerjene gibalne aktivnosti v šolskem okolju (npr. aktivni odmori med poukom) pozitivno vplivajo na pozornost, ravnotežje in splošno počutje otrok.

Zato zaključujemo:

- Gibanje mora postati sestavni del vsakdana vseh otrok, ne le kot del športne vzgoje, ampak kot osnovna razvojna potreba.
- Zgodnje vključevanje vestibularne stimulacije v vsakdanjo rutino vrtcev in šol je ključno za razvoj nevrološke zrelosti.
- Potrebna je visoka ozaveščenost staršev, učiteljev in zdravstvenih delavcev o vlogi vestibularnega sistema.
- Vpeljava enostavnih vestibularnih vaj in zmanjševanje sedečega življenjskega sloga imata pozitiven učinek na otrokovo zdravje.

Reference

1. Highstein, S.M.; Fay, R.R.; Popper, A.N. *The Vestibular System*; Springer New York, 2004; Vol. 19; ISBN 978-0-387-98314-1.
2. Rajagopalan, A.; Jinu, K.V.; Sailesh, K.; Mishra, S.; Reddy, U.; Mukkadan, J. Understanding the Links between Vestibular and Limbic Systems Regulating Emotions. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine* 2017, 8, 11, doi:10.4103/0976-9668.198350.
3. Bigelow, R.T.; Semenov, Y.R.; Hoffman, H.J.; Agrawal, Y. Association between Vertigo, Cognitive and Psychiatric Conditions in US Children: 2012 National Health Interview Survey. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2020, 130, doi:10.1016/j.ijporl.2019.109802.
4. Hanes, D.A.; McCollum, G. Cognitive-Vestibular Interactions: A Review of Patient Difficulties and Possible Mechanisms. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation* 2006, 16, 75–91.
5. Yates, B.J.; Bronstein, A.M. The Effects of Vestibular System Lesions on Autonomic Regulation: Observations, Mechanisms, and Clinical Implications. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation* 2005, 15, 119–129.
6. Brandt, T.; Strupp, M.; Dieterich, M. Towards a Concept of Disorders of Higher Vestibular Function. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2014, 8, doi:10.3389/fnint.2014.00047.
7. O'Reilly, R.; Grindle, C.; Zwicky, E.F.; Morlet, T. Development of the Vestibular System and Balance Function: Differential Diagnosis in the Pediatric Population. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2011, 44, 251–271, doi:10.1016/j.otc.2011.01.001.
8. Božanić Urbančič, N.; Battelino, S.; Vozel, D. Appropriate Vestibular Stimulation in Children and Adolescents—A Prerequisite for Normal Cognitive, Motor Development and Bodily Homeostasis—A Review. *Children* 2023, 11, 2, doi:10.3390/children11010002.
9. Risey, J.; Briner, W. Dyscalculia in Patients with Vertigo. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation* 1, 31–37.
10. Wiener-Vacher, S.R.; Hamilton, D.A.; Wiener, S.I. Vestibular Activity and Cognitive Development in Children: Perspectives. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2013, 7, doi:10.3389/fnint.2013.00092.
11. Smith, J.L.; Diekfuss, J.A.; Dudley, J.A.; Ahluwalia, V.; Zuleger, T.M.; Slutsky-Ganesh, A.B.; Yuan, W.; Foss, K.D.B.; Gore, R.K.; Myer, G.D.; et al. Visuo-vestibular and Cognitive Connections of the Vestibular Neuromatrix Are Conserved across Age and Injury Populations. *Journal of Neuroimaging* 2023, doi:10.1111/jon.13136.
12. Wijesinghe, R.; Protti, D.A.; Camp, A.J. Vestibular Interactions in the Thalamus. *Frontiers in Neural Circuits* 2015, 9, doi:10.3389/fncir.2015.00079.
13. Gogtay, N.; Nugent, T.F.; Herman, D.H.; Ordonez, A.; Greenstein, D.; Hayashi, K.M.; Clasen, L.; Toga, A.W.; Giedd, J.N.; Rapoport, J.L.; et al. Dynamic Mapping of Normal Human Hippocampal Development. *Hippocampus* 2006, 16, 664–672, doi:10.1002/hipo.20193.
14. Jacob, R.G.; Furman, J.M. Psychiatric Consequences of Vestibular Dysfunction. *Current Opinion in Neurology* 2001, 14, 41–46, doi:10.1097/00019052-200102000-00007.
15. Dieterich, M.; Brandt, T. Central Vestibular Networking for Sensorimotor Control, Cognition, and Emotion. *Current Opinion in Neurology* 2023, doi:10.1097/WCO.0000000000001233.
16. Brandt, T.; Dieterich, M. 'Excess Anxiety' and 'Less Anxiety': Both Depend on Vestibular Function. *Current Opinion in Neurology* 2020, 33, 136–141, doi:10.1097/WCO.0000000000000771.
17. Jahn, K.; Langhagen, T.; Schroeder, A.S.; Heinen, F. Vertigo and Dizziness in Childhood Update on Diagnosis and Treatment. *Neuropediatrics* 2011, 42, 129–134, doi:10.1055/s-0031-1283158.
18. Reid, G.M. Sudden Infant Death Syndrome (SIDS): Microgravity and Inadequate Sensory Stimulation. *Medical Hypotheses* 2006, 66, 920–924, doi:10.1016/j.mehy.2005.10.027.
19. Ross, M.D.; Tomko, D.L. Effect of Gravity on Vestibular Neural Development. *Brain Research Reviews* 1998, 28, 44–51, doi:10.1016/S0165-0173(98)00025-3.

20. Beraneck, M.; Lambert, F.M.; Sadeghi, S.G. Functional Development of the Vestibular System. *Development of Auditory and Vestibular Systems* 2014, 449–487, doi:10.1016/B978-0-12-408088-1.00015-4.
21. Koc Apaydin, Z.; Soylemez, E.; Demir, N. Vestibular and Balance Dysfunction in Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Cognitive Disengagement Syndrome Risk Groups. *Middle East Curr Psychiatry* 2025, 32, doi:10.1186/s43045-025-00505-1.
22. Caldani, S.; Baghdadi, M.; Moscoso, A.; Acquaviva, E.; Gerard, C.-L.; Marcelli, V.; Peyre, H.; Atzori, P.; Delorme, R.; Bucci, M.P. Vestibular Functioning in Children with Neurodevelopmental Disorders Using the Functional Head Impulse Test. *Brain Sciences* 2020, 10, 887, doi:10.3390/brainsci10110887.
23. GS, K. Studies of Vestibular and Visual –Ocular Maturation in Normal Children. 1990.
24. Smith, P.J.; Blumenthal, J.A.; Hoffman, B.M.; Cooper, H.; Strauman, T.A.; Welsh-Bohmer, K.; Browndyke, J.N.; Sherwood, A. Aerobic Exercise and Neurocognitive Performance: A Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials. *Psychosomatic Medicine* 2010, 72, 239–252, doi:10.1097/psy.0b013e3181d14633.
25. Ginsburg, K.R.; and the Committee on Communications; and the Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health The Importance of Play in Promoting Healthy Child Development and Maintaining Strong Parent-Child Bonds. *Pediatrics* 2007, 119, 182–191, doi:10.1542/peds.2006-2697.
26. Burdette, H.L.; Whitaker, R.C. Resurrecting Free Play in Young Children: Looking Beyond Fitness and Fatness to Attention, Affiliation, and Affect. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005, 159, 46, doi:10.1001/archpedi.159.1.46.
27. Koepp, A.E.; Gershoff, E.T.; Castelli, D.M.; Bryan, A.E. Preschoolers' Executive Functions Following Indoor and Outdoor Free Play. *Trends in Neuroscience and Education* 2022, 28, 100182, doi:10.1016/j.tine.2022.100182.
28. Raiser, T.M.; Flanagan, V.L.; Duering, M.; van Ombergen, A.; Ruehl, R.M.; zu Eulenburg, P. The Human Corticocortical Vestibular Network. *NeuroImage* 2020, 223, 117362, doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117362.
29. Mast, F.W.; Preuss, N.; Hartmann, M.; Grabherr, L. Spatial Cognition, Body Representation and Affective Processes: The Role of Vestibular Information beyond Ocular Reflexes and Control of Posture. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2014, 8, doi:10.3389/fnint.2014.00044.
30. Hitier, M.; Besnard, S.; Smith, P.F. Vestibular Pathways Involved in Cognition. *Front. Integr. Neurosci.* 2014, 8, doi:10.3389/fnint.2014.00059.
31. Das., E.H.J.M. Neuroanatomy, Nucleus Vestibular. *StatPearls* 2022.
32. Wilkinson, D.; Nicholls, S.; Pattenden, C.; Kilduff, P.; Milberg, W. Galvanic Vestibular Stimulation Speeds Visual Memory Recall. *Experimental Brain Research* 2008, 189, 243–248, doi:10.1007/s00221-008-1463-0.
33. Lopez, C.; Cullen, K.E. Electrical Stimulation of the Peripheral and Central Vestibular System. *Current Opinion in Neurology* 2023, doi:10.1097/WCO.0000000000001228.
34. Braswell, J.; Rine, R.M. Evidence That Vestibular Hypofunction Affects Reading Acuity in Children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2006, 70, 1957–1965, doi:10.1016/j.ijporl.2006.07.013.
35. Smith, P.F.; Zheng, Y.; Horii, A.; Darlington, C.L. Does Vestibular Damage Cause Cognitive Dysfunction in Humans? *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation* 2005, 15, 1–9.
36. Ozkul, A.; Konukseven, O. The Development of the Cognitive Vestibular Function Scale in the Elderly Complaints of Imbalance: A Study on Validity and Reliability. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2023, 89, 101282, doi:10.1016/j.bjorl.2023.101282.
37. Lopez, C. Making Sense of the Body: The Role of Vestibular Signals. *Multisens Res* 2015, 28, 525–557, doi:10.1163/22134808-00002490.
38. Deroualle, D.; Lopez, C. Toward a Vestibular Contribution to Social Cognition. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2014, 8, doi:10.3389/fnint.2014.00016.
39. Nagaratnam, N.; Ip, J.; Bou-Haidar, P. The Vestibular Dysfunction and Anxiety Disorder Interface: A Descriptive Study with Special Reference to the Elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2005, 40, 253–264, doi:10.1016/j.archger.2004.09.006.

40. Bayat, A.; Hoseinabadi, R.; Saki, N.; Sanayi, R. Disability and Anxiety in Vestibular Diseases: A Cross-Sectional Study. *Cureus* 2020, 12, e11813, doi:10.7759/cureus.11813.
41. Kerman, I.A.; McAllen, R.M.; Yates, B.J. Patterning of Sympathetic Nerve Activity in Response to Vestibular Stimulation. *Brain Research Bulletin* 2000, 53, 11–16, doi:10.1016/S0361-9230(00)00303-8.
42. El Khiati, R.; Tighilet, B.; Besnard, S.; Chabbert, C. Vestibular Disorders and Hormonal Dysregulations: State of the Art and Clinical Perspectives. *Cells* 2023, 12, 656, doi:10.3390/cells12040656.
43. Mucci, V.; Hamid, M.; Jacquemyn, Y.; Browne, C.J. Influence of Sex Hormones on Vestibular Disorders. *Current Opinion in Neurology* 2022, 35, 135–141, doi:10.1097/WCO.0000000000001019.
44. Smith, P.F.; Agrawal, Y.; Darlington, C.L. Sexual Dimorphism in Vestibular Function and Dysfunction. *Journal of Neurophysiology* 2019, 121, 2379–2391, doi:10.1152/jn.00074.2019.
45. Paula Serra, A.; De Carvalho Lopes, K.; Dorigueto, R.S.; Freitas Ganança, F. Blood Glucose and Insulin Levels in Patients with Peripheral Vestibular Disease. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2009, 75, 701–705, doi:10.1016/S1808-8694(15)30521-8.
46. Rastoldo, G.; Tighilet, B. Thyroid Axis and Vestibular Physiopathology: From Animal Model to Pathology. *IJMS* 2023, 24, 9826, doi:10.3390/ijms24129826.
47. Hadders-Algra, M. Early Human Motor Development: From Variation to the Ability to Vary and Adapt. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2018, 90, 411–427, doi:10.1016/j.neubiorev.2018.05.009.
48. Matthews, C.E.; Chen, K.Y.; Freedson, P.S.; Buchowski, M.S.; Beech, B.M.; Pate, R.R.; Troiano, R.P. Amount of Time Spent in Sedentary Behaviors in the United States, 2003–2004. *American Journal of Epidemiology* 2008, 167, 875–881, doi:10.1093/aje/kwm390.
49. López-Fernández, J.; López-Valenciano, A.; Mayo, X.; Liguori, G.; Lamb, M.A.; Copeland, R.J.; Jiménez, A. No Changes in Adolescent's Sedentary Behaviour across Europe between 2002 and 2017. *BMC Public Health* 2021, 21, 784, doi:10.1186/s12889-021-10860-3.
50. Battilana, F.; Steurer, S.; Rizzi, G.; Delgado, A.C.; Tan, K.R.; Handschin, C. Exercise-linked Improvement in Age-associated Loss of Balance Is Associated with Increased Vestibular Input to Motor Neurons. *Aging Cell* 2020, 19, e13274, doi:10.1111/ace1.13274.
51. Winter, S.S.; Mehlman, M.L.; Clark, B.J.; Taube, J.S. Passive Transport Disrupts Grid Signals in the Parahippocampal Cortex. *Current Biology* 2015, 25, 2493–2502, doi:10.1016/j.cub.2015.08.034.
52. Walsh, J.J.; Barnes, J.D.; Tremblay, M.S.; Chaput, J.-P. Associations between Duration and Type of Electronic Screen Use and Cognition in US Children. *Computers in Human Behavior* 2020, 108, 106312, doi:10.1016/j.chb.2020.106312.
53. Chen, C.; Nakagawa, S. Physical Activity for Cognitive Health Promotion: An Overview of the Underlying Neurobiological Mechanisms. *Ageing Research Reviews* 2023, 86, 101868, doi:10.1016/j.arr.2023.101868.
54. Cullen, K.E.; Taube, J.S. Our Sense of Direction: Progress, Controversies and Challenges. *Nature Neuroscience* 2017, 20, 1465–1473, doi:10.1038/nn.4658.
55. Guthold, R.; Stevens, G.A.; Riley, L.M.; Bull, F.C. Worldwide Trends in Insufficient Physical Activity from 2001 to 2016: A Pooled Analysis of 358 Population-Based Surveys with 1.9 Million Participants. *The Lancet Global Health* 2018, 6, e1077–e1086, doi:10.1016/S2214-109X(18)30357-7.
56. Chen, P.; Wang, D.; Shen, H.; Yu, L.; Gao, Q.; Mao, L.; Jiang, F.; Luo, Y.; Xie, M.; Zhang, Y.; et al. Physical Activity and Health in Chinese Children and Adolescents: Expert Consensus Statement (2020). *British Journal of Sports Medicine* 2020, 54, 1321–1331, doi:10.1136/bjsports-2020-102261.
57. Jiang, Q. Effect of Applying Best Practices for Physical Activity and Screen Time to Family Childcare Homes. *Prev. Chronic Dis.* 2023, 20, doi:10.5888/pcd20.220325.
58. Aydogan, Z.; Binay-Bolat, K.; Ocak, E.; Tokgoz-Yilmaz, S. The Effect of Screen Time on Hearing and Balance in 6–16 Aged Children. *Acta Oto-Laryngologica* 2023, 143, 965–970, doi:10.1080/00016489.2023.2296556.
59. World Health Organization WHO.
60. Lau, J.H.; Nair, A.; Abidin, E.; Kumarasan, R.; Wang, P.; Devi, F.; Sum, C.F.; Lee, E.S.; Müller-Riemenschneider, F.; Subramaniam, M. Prevalence and Patterns of Physical Activity, Sedentary Behaviour, and Their

Association with Health-Related Quality of Life within a Multi-Ethnic Asian Population. BMC Public Health 2021, 21, 1939, doi:10.1186/s12889-021-11902-6.

61. Kurikulum Za Razširjeni Program Osnovne Šole 2023.



9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Uporabnost plazme bogate s trombociti in zunajceličnimi vezikli v otologiji

Kaja Troha¹, Domen Vozel², Nejc Steiner³, Saba Battelino⁴

1 asist. Kaja Troha, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

2 doc. dr. Domen Vozel, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Medicinska fakulteta Univerza v Ljubljani

3 asist. dr. Nejc Steiner, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Otorhinolaryngology Department, Wythenshawe Hospital, Manchester University National Health Service Foundation Trust, Manchester M239LT, UK

4 prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Medicinska fakulteta Univerza v Ljubljani

Povzetek

Avtologni krvni pripravki, kot je "plazma, bogata s trombociti in zunajceličnimi vezikli" (angleško "platelet and extracellular vesicle-rich plasma"), so bili zaradi svojih dokazanih regenerativnih učinkov v tkivih preizkušeni pri številnih indikacijah v različnih vejah medicine, vključno z otologijo. Prijemališče njihovega delovanja je moduliranje molekularnih procesov, udeleženih pri vzdrževanju hemostaze, vnetju, angiogenezi, celičnem transportu, sintezi citoskeleta in drugih. Pri številnih boleznih, tudi pri otoloških patologijah, se patofiziološko ugotavljajo motnje ravno na nivoju naštetih bioloških procesov (npr. motnje celjenja tkiv). Predpostavlja se, da so ključni mediatorji ugodnih učinkov krvnih pripravkov trombociti in ekstracelularni (zunajcelični) vezikli, ki vsebujejo bioaktivne sestavine in predstavljajo dodatno možnost zdravljenja posebno pri tistih boleznih, kjer so bile druge terapevtske možnosti spodbude celjenja, obnove tkiva in poskusov zmanjšanja vnetja tkiv že izčrpane. S tem namenom so bili avtologni krvni pripravki uporabljeni pri kroničnem vnetju srednjega ušesa, perforaciji bobniča, nenadni izgubi sluha, okvari obraznega živca in drugih patologijah v ušesu. Na Kliniki za ORL in CFK UKC Ljubljana jih uporabljamo med izbranimi otokirurškimi posegi ali po njih rutinsko uporabljamo od leta 2018. V zadnjih letih se posebno intenzivno razširja raziskovanje uporabe ekstracelularnih veziklov, prisotnih v vseh telesnih tekočinah, pri obravnavi bolezni v srednjem ter v notranjem ušesu ter tudi na živčnem sistemu. V otologiji se te delce, katerih vir so lahko tudi krvni pripravki, preučuje predvsem kot potencialno diagnostično in tarčno terapevtsko orodje pri obravnavi izgube sluha. V prispevku predstavljamo uporabo avtolognih krvnih pripravkov, bogatih s trombociti in zunajceličnimi vezikli v otoloških indikacijah, s poudarkom na uporabi v notranjem ušesu in živčevju.

Ključne besede: plazma, bogata s trombociti in zunajceličnimi vezikli; PRP; PVRP; otologija; živčevje; ekstracelularni vezikli

1. Uvod

Plazma, bogata s trombociti in zunajceličnimi vezikli (angleško "platelet and extracellular vesicle-rich plasma", PVRP), in podobni avtologni krvni pripravki, bogati s trombociti, so bili zaradi sproščanja za regeneracijo ugodnih molekul v tkiva preizkušeni v različnih vejah medicine, vključno z otologijo [1]. S trombociti bogati krvni pripravki so v literaturi najpogostejše poimenovani kot »plazma, bogata s trombociti« (angleško »platelet-rich plasma«, PRP), uveljavil pa se je tudi zgornji izraz, PVRP, ki poudarja prisotnost zunajceličnih veziklov (ZV, ang. extracellular vesicles; EVs) v teh tekočinah [2,3]. ZV so heterogena skupina membranskih struktur, ki izvirajo katerih koli celic v telesu in se poleg trombocitov smatrajo kot glavni mediatorji regenerativnih učinkov v PVRP in PRP [4,5]. Ti nano- in mikrovezikli so prepoznani predvsem po udeležnosti v membranskem in citosolnem transportu ter prenosu ribonukleinskih kislin. Zaradi teh lastnosti se v zadnjih letih pospešeno raziskuje njihova potencialna uporaba pri diagnostiki in zdravljenju številnih bolezni z namenom prenosa dednega materiala in zdravih komponent na mesto delovanja [4,6]. Glede na izvor lahko ZV uvrstimo v eksosome endosomskega izvora in ektosome izvora v plazmi, te pa dalje lahko razdelimo na mikrovezikle, mikrodelce, ektosome, velike onkosome in apoptoska telesca. Za posamezne ZV lahko ugotovljamo specifičen »cargo« oziroma tovor, s katerim dobimo veliko podatkov o stanju v izvorni celici [7–9]. Poleg ZV je v PVRP in PRP bistvena prisotnost velike koncentracije trombocitov, ki je kar 3- do 5-krat višja kot v celokupni krvi [10]. Trombociti na tkiva delujejo regenerativno preko sodelovanja v procesih hemostaze, vnetja, angiogeneze, tkivnega anabolizma ter modulaciji imunskega sistema [10–13]. Glavne biomolekule, ki se sproščajo iz trombocitov in so udeležene v naštetih procesih, so rastni faktorji in citokini [14,15]. Priprava avtolognih krvnih pripravkov, bogatih s trombociti je cenovno ugodna in preprosta s centrifugacijo lastne bolnikove krvi v enem ali dveh korakih. Po centrifugaciji se trombociti v pripravku aktivirajo bodisi eksogeno, z uporabo kemičnih substanc (npr. kalcijev klorid), ali endogeno, v tkivu po nanosu na tarčno mesto brez uporabe dodatnih sredstev. Prednost eksogene aktivacije je tvorba gela iz tekočine, ki ga je lažje nanesti na zaželeno mesto. Ker se največja koncentracija dobrodejnih molekul iz aktiviranih trombocitov sprosti znotraj 10 minut po aktivaciji, se priporoča nanos gela na tkivo znotraj tega časovnega obdobja [3,16,17]. Številne študije so zaključile, da so avtologni krvni pripravki inherentno varni za uporabo v tkivih, saj delujejo na podoben način kot krvni strdek [11]. Preučeni so bili tudi morebitni onkogeni učinki teh tekočin, dolgotrajna uporaba na živalskih modelih ter uporaba na občutljivih tkivih, kot je sluznica srednjega ušesa [18–20]. Študije niso ugotovljale neželenih učinkov, dokazan pa je bil znaten protivnetni in regenerativni potencial na primeru številnih medicinskih indikacij [1,20]. V zadnjem času se pri pripravi avtolognih krvnih pripravkov stremi k temu, da se le-te v svoji sestavi prikroji glede na zaželen terapevtski efekt in klinični kontekst, posebej glede na prisotnost ali odsotnost vnetnega procesa v tkivu, kjer bo potekala aplikacija ter glede na specifične značilnosti pacientove krvi [14,21].

2. Uporaba PVRP/PRP v otologiji

Ugodni učinki pri pospeševanju regeneracije in zmanjševanja vnetja ob uporabi avtolognih krvnih pripravkov so bili preučevani v primerih patologije na nivoju srednjega ušesa (pri kroničnih perforacijah bobniča, kronično vnetje srednjega ušesa), na živčnem sistemu (nenadna izguba sluha, zaščita pri manipulaciji obraznega živca in njegovih vej) in pri številnih drugih indikacijah v otologiji [22–25]. Nekaj primerov študij je prikazanih v tabeli 1. Na Kliniki za ORL in CFK UKC Ljubljana PVRP med izbranimi otokirurškimi posegi ali po njih rutinsko uporabljamo od leta 2018.

Uporaba PVRP pri nenadni zaznavni izgubi sluha in drugih okvarah živčevja v otologiji

Akutna zaznavna izguba sluha (ang. sudden sensorineural hearing loss – SSNHL) je nenadno poslabšanje sluha za vsaj 30 dB v treh ali več zaporednih frekvencah nastalo v časovnem oknu do 72 ur. Če vzrok za pojav bolezni ostane nejasen glede na anamnezo ter po otološkem in avdiološkem

pregledu, pravimo, da gre za idiopatično obliko [40]. Ding in sodelavci (2009) so predpostavili, da ima PRP potencial za regenerativne učinke na perifernem živčevju [41], kar so kasneje potrdili v različnih živalskih in kliničnih študijah [42–45]. Sanchez in sodelavci (2017) so opisali mehanizme, preko katerih bi lahko pripravki, bogati s trombociti, ugodno vplivali na regeneracijo živčevja – preko mehanske zaščite, preprečevanja celične smrti nevronov, stimulacije angiogeneze, spodbujanja regeneracije aksonov ter vpliva na vnetne pogoje v mikrookolju živčnih celic [45]. Singh in sodelavci (2020) so v preglednem članku o uporabi PRP pri zdravljenju akutne zaznavne izgube sluha ugotavljali, da ti pripravki pospešujejo celjenje in regeneracijo poškodovanih avditornih celic in živčnih vlaken ter na ta način izboljšujejo sluh pri bolnikih [46]. Raziskovalec Mahmoud Shawky (2024) je opravil študijo z intratimpaničnimi injekcijami PRP v primerjavi s kortikosteroidnimi za zdravljenje SSNHL in ugotovil statistično pomembno izboljšanje sluha po 2 tednih za 25 dB in po 2 mesecih za 30 dB v preiskovani skupini [47]. Tyagi in sodelavci (2019) so podobno opisali pomembno izboljšanje sluha po aplikaciji PRP v votlino srednjega ušesa v primerih blage do zmerne zaznavne izgube sluha, najbolj značilno je do izboljšanja prišlo pri mlajših bolnikih [35]. Stephy Maria Tom in kolegi (2022) so poročali o 54 primerih bolnikov s SSNHL, katerih zdravljenje je potekalo v dveh skupinah, z intratimpanično aplikacijo PRP v eni in z deksametazonom v drugi skupini ter ugotavljali statistično značilno večje izboljšanje sluha pri bolnikih, ki so prejeli PRP [34]. Kanauja in sodelavci (2023) so na podoben način aplicirali PRP injekcije intratimpanično pri 70 bolnikih, kjer je bila izguba sluha prisotna manj kot 6 mesecev. Pri 85.2 % bolnikov se je po zdravljenju popolnoma izboljšal sluh, 14.8 % pa delno, tako v primerih blage kot težje izgube sluha. Stranskih učinkov po aplikaciji niso poročali [32]. S podobnim načrtom študije so raziskovalci Sherif in sodelavci (2024) primerjali uporabo kortikosteroidov in injekcije PRP intratimpanalno, pri čemer ni bilo statistično značilnih sprememb v izidu izboljšanja sluha. Zaključili so, da sta obe možnosti zdravljenja primerljivo učinkoviti in da PRP predstavlja učinkovito alternativo kortikosteroidom v primerih kontraindikacij za njihovo uporabo [22]. Poleg posredne uporabe na živčevju notranjega ušesa so bili nevrotropični učinki PRP raziskovani tudi na primerih disfunkcije obraznega živca, ki se je pojavila kot zaplet operacije na senčnični kosti in po posegu na parotidni žlezi [25].

Ricci in sodelavci (2019) [48] ter Scala in sodelavci (2014) [49] so poročali o pozitivnih učinkih nanosa PRP na izpostavljen obrazni živec v obliki gela ob in po operaciji superficialne parotidektomije. Poročali so o manjši pogostosti pooperativne pareze obraznega živca pri uporabi PRP [48]. Pri preučevanju aplikacije avtolognih krvnih pripravkov na živčevje so predhodno v svoji študiji Cho in sod. (2010) aplicirali PRP v kombinaciji z mezenhimskimi matičnimi celicami na prerezan obrazni živec na živalskem modelu ter pokazali statistično značilno zgodnejšo regeneracijo obraznega živca, v primerjavi s kontrolno skupino. Učinke so pripisali predvsem nevrotropnim rastnim faktorjem, kot je »nerve growth factor« (NGF) in »brain-derived neurotrophic factor« (BDNF), ki se sproščata iz PRP ob aktivaciji trombocitov [50]. Raziskan je bil tudi zaščitni učinek PRP proti ototoksičnim agensom. V eksperimentalni študiji aplikacije PRP intratimpanično so Dave in sodelavci (2021) ugotavljali, da pripravek lahko zmanjša ototoksični efekt cisplatina in zaščiti avditorno funkcijo predvsem preko sproščanja rastnih faktorjev, ki ščitijo dlačnice, kot so »insulin-like Growth Factor-1« (IGF-1) [33].

Tabela 1: primeri študij z uporabo PVRP ali PRP v otologiji

Avtorji, leto objave, tip študije in število preiskovancev	Uporaba v otologiji	Rezultati
Shiomi in Shiomi (2020) [26]: retrospektivna študija, 118 bolnikov; Fouad in sod. (2018) [27]: retrospektivna študija, 69 bolnikov; El-Anwar in sod. (2015) [28]: randomizirana kontrolirana klinična študija, 64 bolnikov; Mandour in sod. (2019) [23]: prospektivna randomizirana kontrolirana študija, 50 bolnikov; Huang in sod. (2021) [29]: meta analiza, 8 študij; Al-Arman in sod. (2024) [30]: randomizirana klinična študija, 156 bolnikov; Steiner in sod. (2025) [31]: prospektivna randomizirana kontrolirana klinična študija, 66 bolnikov.	Kronično vnetje srednjega ušesa brez holesteatoma	PRP/PVRP Statistično značilno izboljša celjenje perforacij v primerjavi s kontrolnimi skupinami. Primerna tudi za večje perforacije.
Kanaujia in sod. (2023) [32]: prospektivna intervencijska študija, 70 bolnikov; Dave in sod. (2021) [33]: serija primerov, 40 bolnikov; Tom in sod. (2022) [34]: prospektivna opazovalna študija, 54 bolnikov; Tyagi in sod. (2019) [35]: študija primerov, 200 bolnikov; Arslan in sod. (2022) [20]: eksperimentalna živalska študija.	Nenadna izguba sluha	Statistično značilno izboljša sluh v primerih akutne izgube sluha v primerjavi s kontrolno skupino. Enkratno intratimpanalno injiciranje PRP je pokazalo boljše rezultate kot kontrolna skupina z vbrizgavanjem kortikosteroidov. Brez neželenih učinkov. Dobri rezultati predvsem pri mlajših bolnikih. Dokazana varna uporaba v srednjem ušesu.
Askar in sod. (2021) [36]: serija primerov, 21 bolnikov. Jang in sod. (2016) [37]: eksperimentalna študija na živalih.	Rekonstrukcija mastoida po CWD (canal wall-down) mastoidektomiji	Pospešeno celjenje in epitelizacija radikalne votline. Boljša preglednost pri sledenju s slikovno diagnostiko, kot pri obliteraciji z drugimi materiali.
Vozel in sod. (2021) [38]: randomizirana kontrolirana študija, 22 bolnikov.	Kronično vnetje radikalne votline	Ugodni izidi pri primerih, ko standardna terapija ni uspela zamejiti težav.
Lee in sod. (2017) [39]: študija primera, 1 bolnik.	Uporaba na mestu reimplantacije uhlja	Podpira neovaskularizacijo in štiti presadek pred reperfuzijsko ishemijo.



Novejša dognanja pri zdravljenju zaznavne izgube sluha z zunajceličnimi vezikli

Zaznavna izguba sluha predstavlja hudo obremenitev za zdravstvene sisteme povsod po svetu, za katero zaenkrat ne obstaja učinkovito farmakološko zdravljenje. Lahko se razvije kot posledica genetske predispozicije, infekcij, ototoksičnih agensov, izpostavljenosti glasnemu zvoku, staranja in drugih vzrokov. Z namenom zaščititi sluh preko preprečevanja izgube dlačnic in avditornih nevronov se sodobne raziskave osredotočajo na možnosti ohranjanja in regeneracije celic v notranjem ušesu, še preden se razvije klinična izguba sluha. V poskusih, da bi ponovno vzpostavili kohlearne sinapse, se predpostavlja pomembna vloga nevrotropnih faktorjev, kot so brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin-3 (NT-3) [51]. Ti naj bi regulirali povezave med dlačnicami in avditornimi nevroni med embriogenezo ter stabilizirali kohlearne sinapse [52,53]. Dokazano je bilo, da predvsem raznolika sestava nevrotropnih snovi pripomore k višjemu preživetju avditornih nevronov, v primerjavi z aplikacijo posamičnih faktorjev [51]. Uporaba zunajceličnih veziklov kot terapevtskih agensov, ki vsebujejo te nevrotropne faktorje (predvsem BDNF in NT-3), se raziskuje kot ena izmed možnosti specifičnega zdravljenja zaznavne izgube sluha. Kot viri teh faktorjev se ponujajo pripravki, kot so PRP in avtologne mononuklearne celice, pridobljene iz človeškega kostnega mozga. Ugodni so za uporabo posebej zato, ker je v tovrstnih pripravkih naravno prisotna uravnotežena kombinacija različnih nevrotropnih faktorjev [54–56]. Poleg potencialne tarčne terapevtske vloge so Wong in sodelavci (2018) raziskovali ZV še kot celične markerje oziroma pokazatelje stanja notranjega ušesa. Dokazali so, da se je pri eksosomih, sproščenih iz primarnih kultur celic notranjega ušesa v živalskem modelu, koncentracija in sestava tovora ("cargo"), ki ga nosijo ZV, spremenila ob izpostavitvi cisplatinu ali gentamicinu. Avtorji članka so poleg tega predpostavili, da bi prav te izolirane ZV lahko naložili s protivnetnimi zdravili in tako vezikle uporabili kot nano-nosilce [57]. Prisotnost za notranje uho specifičnih ZV so dokazali tudi Zhuang in sod. (2021), in sicer v človeški perilimfi. Ti vezikli so nosili za dlačnice specifične proteine in tako dokazali, da so senzorne dlačne celice same vir eksosomov na primeru človeških tkiv. Izolirani ZV so imeli specifičen mRNA in proteinski profil, značilen za različne stopnje postnatalnega razvoja notranjega ušesa, ki so bili že predhodno karakterizirani. V študiji so podobno kot raziskovalci predhodno hipotetizirali, da lahko ti zunajcelični vezikli odražajo fiziološke in patofiziološke procese v notranjem ušesu [58,59]. Te predpostavke so bile dalje raziskovane na primerih ZV iz celic kulture vestibularnega švanoma (VŠ). Soares in sodelavci (2016) so iskali vzročno povezavo med boleznijo in samimi eksosomi, ter ugotovili, da so eksosomi iz VŠ bolj verjetno poškodovali dlačnice in avditorne nevrone pri pacientih z VŠ in slabim sluhom kot ZV od pacientov z VŠ in dobrim sluhom [60]. Poleg tega je postavljena tudi hipoteza, da imajo določeni ZV zaščitno funkcijo za sluh. Breglio in sod. (2020) so v svoji študiji pokazali, da eksosomi, pridobljeni iz utrikulusa, pomembno zaščitijo dlačnice proti toksičnosti aminoglikozidov [61]. V tem oziru so raziskovalci Warnecke in kolegi (2020) v in vivo modelu ugotavljali, da ZV mezenhimskih matičnih celic (MSC) vsebujejo nevrotropne faktorje in dokazali, da je vstavev teh ZV in vivo v polžka zaščitila avditorne celice pred poškodbo notranjega ušesa zaradi izpostavitvi hrupu [53]. Ista ekipa raziskovalcev je prva na človeku aplicirala alogeno humano stromalno pridobljene ZV-je med implantacijo polžkovga vsadka. Na ta način so želeli predvsem zmanjšati vnetje ob vstavitvi elektrode in drugih korakih posega ter tako čim bolj ohraniti rezidualni sluh. Ugotavljali so pozitivne učinke, brez neželenih dogodkov [62,63]. Na podoben način so raziskovalci Tsai in kolegi (2021) v mišjem živalskem modelu pokazali, da je aplikacija ZV iz popkovničnih celic ("umbilical cord-MSC-EVs") na dlačnice notranjega ušesa po ponavljajoči injekciji cisplatina izboljšala sluh miši [64]. Poleg naštetega so bili ZV preiskovani v nevrologiji tudi kot sestavni deli virusne vektorske genske terapije, ki se je predhodno izkazala kot neefektivna v prenosu genov do vseh dlačnic notranjega ušesa. Z vektorjem "exosome-associated adeno-associated-virus" ("exo-AAV") so dokazali, da so naložene genske komponente lahko dostavili

do vseh dlačnic notranjega ušesa, tako zunanjim kot notranjim ter dokazali izboljšanje sluha pri miših z dedno obliko gluhote [65].

Stranski učinki uporabe PVRP in PRP v otologiji

Stranski učinki PVRP ali PRP so izjemno redki. Priprava učinkovine iz avtologne krvi izključuje možnost za prenos nalezljivih bolezni ali za alergijsko reakcijo. V primerjavi z zrelim krvnim strdkom PRP deluje tudi inhibitorno na bakterijsko rast, kar je dodatna prednost aplikacije teh pripravkov [18,66,67]. Arslan in sodelavci (2022) so dokazali varno uporabo v srednjem ušesu s preučevanjem uporabe PRP na sluznici srednjega ušesa v daljšem časovnem obdobju. Pri tem ni bilo pojava neželenih učinkov, opazna pa je bila signifikantno zmanjšana stopnja vnetja in debeline sluznice v srednjem ušesu po apliciranju PRP v primerjavi s kontrolno skupino in tudi bolj izraženo za regeneracijo ugodno angiogenezo [20].

3. Zaključek

S sproščanjem za regeneracijo ugodnih molekul iz trombocitov in ZV avtologni krvni pripravki (PRP in PVRP) predstavljajo učinkovito sredstvo pri zdravljenju številnih bolezni s področja otologije. Pri aplikaciji na tkiva je tveganje za stranske učinke minimalno, priprava pripravka pa cenovno ugodna in preprosta. Zdravilne komponente iz pripravkov se v tkiva sproščajo na podoben način kot pri tvorbi krvnega strdka in so vključeni v procese spodbujanja celjenja, zmanjševanja vnetja, obnove celic in angiogeneze. Te učinke uporabljamo pri zdravljenju nenadne zaznavne izgube sluha, perforacijah bobniča, pri ototoksičnosti in drugih indikacijah, kjer nam poleg standardnih ukrepov predstavljajo učinkovito možnost dodatnega zdravljenja. V zadnjem času se je znanje o sestavi avtolognih krvnih pripravkov poglobilo, raziskovanje pa se v zadnjem času osredotoča predvsem na terapevtski in diagnostični potencial ZV, katerim se poleg trombocitov pripisuje glavni vir ugodnih učinkov tudi v PRP/PVRP. Predpostavlja se, da bomo ZV v prihodnje lahko uporabili pri številnih boleznih kot vektorje genske terapije, npr. v transportu do notranjih dlačnic pri zdravljenju zaznavne izgube sluha. Kombinacije PRP/PVRP z gensko terapijo, biomateriali, matičnimi celicami in drugimi komponentami bi lahko optimizirali klinične izide teh pripravkov. V prihodnosti bi lahko pričakovali tudi personalizirane protokole priprave avtolognih krvnih produktov, bogatih s trombociti in ZV, glede na lastnosti bolnikove krvi in specifičnost klinične indikacije. Potrebni je več kvalitetno zasnovanih kliničnih študij, da bi potrdili obstoječe hipoteze.

Reference

1. Troha, K.; Vozel, D.; Arko, M.; Bedina Zavec, A.; Dolinar, D.; Hočevan, M.; Jan, Z.; Kisovec, M.; Kocjančič, B.; Pađen, L.; et al. Autologous Platelet and Extracellular Vesicle-Rich Plasma as Therapeutic Fluid: A Review. *Int J Mol Sci* **2023**, *24*, 3420, doi:10.3390/ijms24043420.
2. Vozel, D.; Božič, D.; Jeran, M.; Jan, Z.; Pajnič, M.; Pađen, L.; Uršič, B.; Iglič, A.; Kralj-Iglič, V.; Battelino, S. Treatment with Platelet- and Extracellular Vesicle-Rich Plasma in Otorhinolaryngology—a Review and Future Perspectives. In *Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly*; Elsevier, 2021; Vol. 33, pp. 119–153 ISBN 978-0-12-824608-5.
3. Marx, R.E. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP?: *Implant Dentistry* **2001**, *10*, 225–228, doi:10.1097/00008505-200110000-00002.
4. Tao, S.-C.; Guo, S.-C.; Zhang, C.-Q. Platelet-Derived Extracellular Vesicles: An Emerging Therapeutic Approach. *Int J Biol Sci* **2017**, *13*, 828–834, doi:10.7150/ijbs.19776.
5. Wu, J.; Piao, Y.; Liu, Q.; Yang, X. Platelet-rich Plasma-derived Extracellular Vesicles: A Superior Alternative in Regenerative Medicine? *Cell Prolif* **2021**, *54*, e13123, doi:10.1111/cpr.13123.
6. Abels, E.R.; Breakefield, X.O. Introduction to Extracellular Vesicles: Biogenesis, RNA Cargo Selection, Content, Release, and Uptake. *Cell Mol Neurobiol* **2016**, *36*, 301–312, doi:10.1007/s10571-016-0366-z.
7. Dai, J.; Su, Y.; Zhong, S.; Cong, L.; Liu, B.; Yang, J.; Tao, Y.; He, Z.; Chen, C.; Jiang, Y. Exosomes: Key Players in Cancer and Potential Therapeutic Strategy. *Signal Transduct Target Ther* **2020**, *5*, 145, doi:10.1038/s41392-020-00261-0.
8. Raposo, G.; Stoorvogel, W. Extracellular Vesicles: Exosomes, Microvesicles, and Friends. *J Cell Biol* **2013**, *200*, 373–383, doi:10.1083/jcb.201211138.
9. Sluga, M.; Battelino, S.; Vozel, D. Prospects of Extracellular Vesicles in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. *Journal of Nanotheranostics* **2021**, *2*, 208–223, doi:10.3390/jnt2040013.
10. Anitua, E.; Andia, I.; Ardanza, B.; Nurden, P.; Nurden, A.T. Autologous Platelets as a Source of Proteins for Healing and Tissue Regeneration. *Thromb Haemost* **2004**, *91*, 4–15, doi:10.1160/TH03-07-0440.
11. Andia, I.; Abate, M. Platelet-Rich Plasma: Underlying Biology and Clinical Correlates. *Regen Med* **2013**, *8*, 645–658, doi:10.2217/rme.13.59.
12. Morrell, C.N.; Aggrey, A.A.; Chapman, L.M.; Modjeski, K.L. Emerging Roles for Platelets as Immune and Inflammatory Cells. *Blood* **2014**, *123*, 2759–2767, doi:10.1182/blood-2013-11-462432.
13. Ali, R.A.; Wuescher, L.M.; Worth, R.G. Platelets: Essential Components of the Immune System. *Curr Trends Immunol* **2015**, *16*, 65–78.
14. Sundman, E.A.; Cole, B.J.; Fortier, L.A. Growth Factor and Catabolic Cytokine Concentrations Are Influenced by the Cellular Composition of Platelet-Rich Plasma. *Am J Sports Med* **2011**, *39*, 2135–2140, doi:10.1177/0363546511417792.
15. Boswell, S.G.; Cole, B.J.; Sundman, E.A.; Karas, V.; Fortier, L.A. Platelet-Rich Plasma: A Milieu of Bioactive Factors. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* **2012**, *28*, 429–439, doi:10.1016/j.arthro.2011.10.018.
16. Croisé, B.; Paré, A.; Joly, A.; Louisy, A.; Laure, B.; Goga, D. Optimized Centrifugation Preparation of the Platelet Rich Plasma: Literature Review. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* **2020**, *121*, 150–154, doi:10.1016/j.jormas.2019.07.001.
17. Božič, D.; Vozel, D.; Hočevan, M.; Jeran, M.; Jan, Z.; Pajnič, M.; Pađen, L.; Iglič, A.; Battelino, S.; Kralj-Iglič, V. Enrichment of Plasma in Platelets and Extracellular Vesicles by the Counterflow to Erythrocyte Settling. *Platelets* **2022**, *33*, 592–602, doi:10.1080/09537104.2021.1961716.
18. Marx, R.E.; Carlson, E.R.; Eichstaedt, R.M.; Schimmele, S.R.; Strauss, J.E.; Georgeff, K.R. Platelet-Rich Plasma: Growth Factor Enhancement for Bone Grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **1998**, *85*, 638–646, doi:10.1016/s1079-2104(98)90029-4.

19. Omar, N.N.; El-Tawdi, A.H.; Tash, R.F.; Shoukry, Y.; Mahmoud, N.A.; El Bakly, W. Tumor Potential in Rat Wounds after Short- and Long-Term Administration of Platelet-Rich Plasma. *J Biol Regul Homeost Agents* **2017**, *31*, 889–899.
20. Arslan, N.; Kargin Kaytez, S.; Ocal, R.; Yumusak, N.; Şenes, M.; Ibas, M. Possible Neoplastic or Proliferative Effects of Intra-Tympanic Platelet-Rich Plasma on the Middle Ear Mucosa: A Myth or a Fact to Consider? *J Int Adv Otol* **2022**, *18*, 252–256, doi:10.5152/iao.2022.20116.
21. Steiner, N.; Vozel, D.; Urbančič, J.; Božič, D.; Kralj-Iglič, V.; Battelino, S. Clinical Implementation of Platelet- and Extracellular Vesicle-Rich Product Preparation Protocols. *Tissue Eng Part A* **2022**, *28*, 770–780, doi:10.1089/ten.TEA.2022.0024.
22. Sherif, A.M.H.; Alawady, M.K.; Mahfouz, R.M.; Abbas, A.I.; Ali, H.F. Comparative Study between Intratympanic Steroid Injection and Intratympanic Platelet Rich Plasma (PRP) Injection in Sudden Sensorineural Hearing Loss (SSNHL). *Al-Azhar International Medical Journal* **2024**, *5*, doi:10.58675/2682-339X.2385.
23. Mandour, M.F.; Elsheikh, M.N.; Khalil, M.F. Platelet-Rich Plasma Fat Graft versus Cartilage Perichondrium for Repair of Medium-Size Tympanic Membrane Perforations. *Otolaryngol Head Neck Surg* **2019**, *160*, 116–121, doi:10.1177/0194599818789146.
24. Lee, S.K.; Lim, Y.M.; Lew, D.H.; Song, S.Y. Salvage of Unilateral Complete Ear Amputation with Continuous Local Hyperbaric Oxygen, Platelet-Rich Plasma and Polydeoxyribonucleotide without Micro-Revascularization. *Arch Plast Surg* **2017**, *44*, 554–558, doi:10.5999/aps.2017.00451.
25. Bitenc Zore, S.; Vozel, D.; Battelino, S. Facial Nerve Reconstructive Surgery in Otorhinolaryngology and Its Enhancement by Platelet- and Extracellular Vesicle-Rich Plasma Therapy. In Proceedings of the Socratic Lectures 7; University of Lubljana Press, September 1 2022; pp. 29–36.
26. Shiomi, Y.; Shiomi, Y. Surgical Outcomes of Myringoplasty Using Platelet-Rich Plasma and Evaluation of the Outcome-Associated Factors. *Auris Nasus Larynx* **2020**, *47*, 191–197, doi:10.1016/j.anl.2019.06.005.
27. Fouad, Y.A.; Abdelhady, M.; El-Anwar, M.; Merwad, E. Topical Platelet Rich Plasma versus Hyaluronic Acid during Fat Graft Myringoplasty. *Am J Otolaryngol* **2018**, *39*, 741–745, doi:10.1016/j.amjoto.2018.08.004.
28. El-Anwar, M.W.; El-Ahl, M.A.S.; Zidan, A.A.; Yacoup, M.A.-R.A.-S. Topical Use of Autologous Platelet Rich Plasma in Myringoplasty. *Auris Nasus Larynx* **2015**, *42*, 365–368, doi:10.1016/j.anl.2015.02.016.
29. Huang, J.; Shi, Y.; Wu, L.; Lv, C.; Hu, Y.; Shen, Y. Comparative Efficacy of Platelet-Rich Plasma Applied in Myringoplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **2021**, *16*, e0245968, doi:10.1371/journal.pone.0245968.
30. Al-Arman, A.M.; Moneir, W.; Amer, H.E.; Ebada, H.A. Platelet Rich Fibrin Augmented Tympanoplasty versus Cartilage Tympanoplasty: A Randomized Clinical Trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **2024**, *281*, 5739–5746, doi:10.1007/s00405-024-08819-2.
31. Steiner, N.; Vozel, D.; Bozanic Urbancic, N.; Troha, K.; Lazar, A.; Kralj-Iglic, V.; Battelino, S. Enhancing the Outcomes of Temporalis Fascia Tympanoplasty Using Autologous Platelet-Rich Plasma and Gel: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Personalized Medicine* **2025**, *15*, 233, doi:10.3390/jpm15060233.
32. Kanaujia, S.K.; Singh, M.; Gautam, H.K.; Ruchika, F.; Purwar, A.K.; Arya, A.; Singh, S.; Srivastava, A. Role of Platelet-Rich Plasma in Sensory Neural Hearing Loss. *An International Journal of Otorhinolaryngology Clinics* **2023**, *15*, 38–41, doi:10.5005/jp-journals-10003-1438.
33. Dave, V.J.; Joshi, A.; Bradoo, R.; Prajapati, M.; Shah, K. Effects of Insulin-Like Growth Factor (IGF-1) in Patients with Sensorineural Hearing Loss. *J Int Adv Otol* **2021**, *17*, 207–214, doi:10.5152/iao.2021.8549.
34. Tom, S.M.; Sachdeva, K.; Kabade, M.V.; Shukla, A.; Raj, L.V. Clinicoaudiological Evaluation of Hearing Improvement in Patients with Sensorineural Hearing Loss Using Intratympanic Platelet Rich Plasma versus Steroid Injection. *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery* **2022**, *8*, 327–332, doi:10.18203/issn.2454-5929.ijohns20220799.
35. Tyagi, B.; Rout, M.; Head Platelet Rich Plasma (PRP): A Revolutionary Treatment of Sensorineural Hearing Loss. *Acta Oto-Laryngologica* **2019**, *1*, 1.

36. Askar, S.M.; Saber, I.M.; Omar, M. Mastoid Reconstruction With Platelet-Rich Plasma and Bone Pate After Canal Wall Down Mastoidectomy: A Preliminary Report. *Ear Nose Throat J* **2021**, *100*, 485–489, doi:10.1177/0145561319879789.
37. Jang, C.H.; Choi, C.H.; Cho, Y.B. Effect of BMP2-Platelet-Rich Plasma-Biphasic Calcium Phosphate Scaffold on Accelerated Osteogenesis in Mastoid Obliteration. *In Vivo* **2016**, *30*, 835–839.
38. Vozel, D.; Božič, D.; Jeran, M.; Jan, Z.; Pajnič, M.; Pađen, L.; Steiner, N.; Kralj-Iglič, V.; Battelino, S. Autologous Platelet- and Extracellular Vesicle-Rich Plasma Is an Effective Treatment Modality for Chronic Postoperative Temporal Bone Cavity Inflammation: Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Bioeng Biotechnol* **2021**, *9*, 677541, doi:10.3389/fbioe.2021.677541.
39. Lee, S.K.; Lim, Y.M.; Lew, D.H.; Song, S.Y. Salvage of Unilateral Complete Ear Amputation with Continuous Local Hyperbaric Oxygen, Platelet-Rich Plasma and Polydeoxyribonucleotide without Micro-Revascularization. *Arch Plast Surg* **2017**, *44*, 554–558, doi:10.5999/aps.2017.00451.
40. Chandrasekhar, S.S.; Tsai Do, B.S.; Schwartz, S.R.; Bontempo, L.J.; Faucett, E.A.; Finestone, S.A.; Hollingsworth, D.B.; Kelley, D.M.; Kmucha, S.T.; Moonis, G.; et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg* **2019**, *161*, S1–S45, doi:10.1177/0194599819859885.
41. Ding, X.-G.; Li, S.-W.; Zheng, X.-M.; Hu, L.-Q.; Hu, W.-L.; Luo, Y. The Effect of Platelet-Rich Plasma on Cavernous Nerve Regeneration in a Rat Model. *Asian J Androl* **2009**, *11*, 215–221, doi:10.1038/aja.2008.37.
42. Shen, Y.-P.; Li, T.-Y.; Chou, Y.-C.; Ho, T.-Y.; Ke, M.-J.; Chen, L.-C.; Wu, Y.-T. Comparison of Perineural Platelet-Rich Plasma and Dextrose Injections for Moderate Carpal Tunnel Syndrome: A Prospective Randomized, Single-Blind, Head-to-Head Comparative Trial. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* **2019**, *13*, 2009–2017, doi:10.1002/term.2950.
43. Li, L.; Cai, J.; Yuan, Y.; Mao, Y.; Xu, L.; Han, Y.; Li, J.; Wang, H. Platelet-Rich Plasma Can Release Nutrient Factors to Promote Facial Nerve Crush Injury Recovery in Rats. *Saudi Medical Journal* **2019**, *40*, 1209–1217, doi:10.15537/smj.2019.12.24747.
44. Kuffler, D.P.; Reyes, O.; Sosa, I.J.; Santiago-Figueroa, J. Neurological Recovery across a 12-Cm-Long Ulnar Nerve Gap Repaired 3.25 Years Post Trauma: Case Report. *Neurosurgery* **2011**, *69*, E1321–1326, doi:10.1227/NEU.0b013e31822a9fd2.
45. Sánchez, M.; Anitua, E.; Delgado, D.; Sanchez, P.; Prado, R.; Orive, G.; Padilla, S. Platelet-Rich Plasma, a Source of Autologous Growth Factors and Biomimetic Scaffold for Peripheral Nerve Regeneration. *Expert Opin Biol Ther* **2017**, *17*, 197–212, doi:10.1080/14712598.2017.1259409.
46. Singh, C.V.; Jain, S. The Role of Platelet-Rich Plasma in the Management of Sensorineural Hearing Loss: Current Evidence and Emerging Trends. *Cureus* **2016**, *16*, e68646, doi:10.7759/cureus.68646.
47. Shawky, M. Management of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss (ISSNHL) Intratympanic Platelet-Rich Plasma (PRP) Versus Intratympanic Steroid Injections: A Cross-Sectional Study. *Otolaryngol Pol* **2024**, *78*, 1–6.
48. Ricci, E.; Riva, G.; Dagna, F.; Cavalot, A.L. The Use of Platelet-Rich Plasma Gel in Superficial Parotidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* **2019**, *39*, 363–366, doi:10.14639/0392-100X-2093.
49. Scala, M.; Mereu, P.; Spagnolo, F.; Massa, M.; Barla, A.; Mosci, S.; Forno, G.; Ingenito, A.; Strada, P. The Use of Platelet-Rich Plasma Gel in Patients with Mixed Tumour Undergoing Superficial Parotidectomy: A Randomized Study. *In Vivo* **2014**, *28*, 121–124.
50. Cho, H.-H.; Jang, S.; Lee, S.-C.; Jeong, H.-S.; Park, J.-S.; Han, J.-Y.; Lee, K.-H.; Cho, Y.-B. Effect of Neural-Induced Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Rich Plasma on Facial Nerve Regeneration in an Acute Nerve Injury Model. *Laryngoscope* **2010**, *120*, 907–913, doi:10.1002/lary.20860.
51. Fritzsche, B.; Tessarollo, L.; Coppola, E.; Reichardt, L.F. Neurotrophins in the Ear: Their Roles in Sensory Neuron Survival and Fiber Guidance. *Prog Brain Res* **2004**, *146*, 265–278, doi:10.1016/S0079-6123(03)46017-2.
52. Bailey, E.M.; Green, S.H. Postnatal Expression of Neurotrophic Factors Accessible to Spiral Ganglion Neurons in the Auditory System of Adult Hearing and Deafened Rats. *J Neurosci* **2014**, *34*, 13110–13126, doi:10.1523/JNEUROSCI.1014-14.2014.

53. Warnecke, A.; Harre, J.; Staecker, H.; Prenzler, N.; Strunk, D.; Couillard-Despres, S.; Romanelli, P.; Hollerweger, J.; Lassacher, T.; Auer, D.; et al. Extracellular Vesicles from Human Multipotent Stromal Cells Protect against Hearing Loss after Noise Trauma in Vivo. *Clinical and Translational Medicine* **2020**, *10*, e262, doi:10.1002/ctm2.262.
54. Schwieger, J.; Warnecke, A.; Lenarz, T.; Esser, K.-H.; Scheper, V. Neuronal Survival, Morphology and Outgrowth of Spiral Ganglion Neurons Using a Defined Growth Factor Combination. *PLoS One* **2015**, *10*, e0133680, doi:10.1371/journal.pone.0133680.
55. Kranz, K.; Warnecke, A.; Lenarz, T.; Durisin, M.; Scheper, V. Phosphodiesterase Type 4 Inhibitor Rolipram Improves Survival of Spiral Ganglion Neurons in Vitro. *PLoS One* **2014**, *9*, e92157, doi:10.1371/journal.pone.0092157.
56. Kaiser, O.; Paasche, G.; Stöver, T.; Ernst, S.; Lenarz, T.; Kral, A.; Warnecke, A. TGF-Beta Superfamily Member Activin A Acts with BDNF and Erythropoietin to Improve Survival of Spiral Ganglion Neurons in Vitro. *Neuropharmacology* **2013**, *75*, 416–425, doi:10.1016/j.neuropharm.2013.08.008.
57. Wong, E.H.C.; Dong, Y.Y.; Coray, M.; Cortada, M.; Levano, S.; Schmidt, A.; Brand, Y.; Bodmer, D.; Muller, L. Inner Ear Exosomes and Their Potential Use as Biomarkers. *PLOS ONE* **2018**, *13*, e0198029, doi:10.1371/journal.pone.0198029.
58. Jiang, P.; Ma, X.; Han, S.; Ma, L.; Ai, J.; Wu, L.; Zhang, Y.; Xiao, H.; Tian, M.; Tao, W.A.; et al. Characterization of the microRNA Transcriptomes and Proteomics of Cochlear Tissue-Derived Small Extracellular Vesicles from Mice of Different Ages after Birth. *Cell Mol Life Sci* **2022**, *79*, 154, doi:10.1007/s00018-022-04164-x.
59. Zhuang, P.; Phung, S.; Warnecke, A.; Arambula, A.; St Peter, M.; He, M.; Staecker, H. Isolation of Sensory Hair Cell Specific Exosomes in Human Perilymph. *Neurosci Lett* **2021**, *764*, 136282, doi:10.1016/j.neulet.2021.136282.
60. Soares, V.Y.R.; Atai, N.A.; Fujita, T.; Dilwali, S.; Sivaraman, S.; Landegger, L.D.; Hochberg, F.H.; Oliveira, C.A.P.C.; Bahmad, F.; Breakefield, X.O.; et al. Extracellular Vesicles Derived from Human Vestibular Schwannomas Associated with Poor Hearing Damage Cochlear Cells. *Neuro Oncol* **2016**, *18*, 1498–1507, doi:10.1093/neuonc/now099.
61. Breglio, A.M.; May, L.A.; Barzik, M.; Welsh, N.C.; Francis, S.P.; Costain, T.Q.; Wang, L.; Anderson, D.E.; Petralia, R.S.; Wang, Y.-X.; et al. Exosomes Mediate Sensory Hair Cell Protection in the Inner Ear. *J Clin Invest* **2020**, *130*, 2657–2672, doi:10.1172/JCI128867.
62. Warnecke, A.; Staecker, H.; Rohde, E.; Gimona, M.; Giesemann, A.; Szczepek, A.J.; Di Stadio, A.; Hochmair, I.; Lenarz, T. Extracellular Vesicles in Inner Ear Therapies—Pathophysiological, Manufacturing, and Clinical Considerations. *Journal of Clinical Medicine* **2022**, *11*, 7455, doi:10.3390/jcm11247455.
63. Warnecke, A.; Prenzler, N.; Harre, J.; Köhl, U.; Gärtner, L.; Lenarz, T.; Laner-Plamberger, S.; Wietzorrek, G.; Staecker, H.; Lassacher, T.; et al. First-in-Human Intracochlear Application of Human Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles. *Journal of Extracellular Vesicles* **2021**, *10*, e12094, doi:10.1002/jev2.12094.
64. Tsai, S.C.-S.; Yang, K.D.; Chang, K.-H.; Lin, F.C.-F.; Chou, R.-H.; Li, M.-C.; Cheng, C.-C.; Kao, C.-Y.; Chen, C.-P.; Lin, H.-C.; et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell-Derived Exosomes Rescue the Loss of Outer Hair Cells and Repair Cochlear Damage in Cisplatin-Injected Mice. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, *22*, 6664, doi:10.3390/ijms22136664.
65. György, B.; Sage, C.; Indzhukulian, A.A.; Scheffer, D.I.; Brisson, A.R.; Tan, S.; Wu, X.; Volak, A.; Mu, D.; Tamvakologos, P.I.; et al. Rescue of Hearing by Gene Delivery to Inner-Ear Hair Cells Using Exosome-Associated AAV. *Molecular Therapy* **2017**, *25*, 379–391, doi:10.1016/j.ymthe.2016.12.010.
66. Everts, P.; Onishi, K.; Jayaram, P.; Lana, J.F.; Mautner, K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci* **2020**, *21*, 7794, doi:10.3390/ijms21207794.
67. Navarrete Álvaro, M.L.; Ortiz, N.; Rodriguez, L.; Boemo, R.; Fuentes, J.F.; Mateo, A.; Ortiz, P. Pilot Study on the Efficiency of the Biostimulation with Autologous Plasma Rich in Platelet Growth Factors in Otorhinolaryngology: Otologic Surgery (Tympanoplasty Type I). *ISRN Surg* **2011**, *2011*, 451020, doi:10.5402/2011/451020.



9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Prepoznavanje raka na glasilkah z NBI

Robert Šifrer^{1, 2,*}

¹ Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana;
robert.sifrer@kclj.si

² Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

* Korespondenca: robert.sifrer@kclj.si

Povzetek

Ozadje/Cilji: Pri diagnostiki raka glasilk sta natančna endoskopska diagnostika in histopatološka analiza ključni. Endoskopija z ozkospektralno osvetlitvijo (*angl.* Narrow Band Imaging, NBI) predstavlja novejšo biološko endoskopsko metodo, ki omogoča izboljšano vizualizacijo mikrovaskularnih vzorcev in s tem zgodnje prepoznavanje raka. Namen prispevka je predstaviti diagnostično vrednost NBI ter primerjati najpogosteje uporabljeni klasifikaciji mikrovaskularnih vzorcev.

Metode: Pregledali smo literaturo in vključili lastne klinične izkušnje pri uporabi NBI na Kliniki za ORL in CFK Ljubljana s poudarkom na Ni-jevi klasifikaciji in klasifikaciji Evropskega laringološkega združenja (ELS).

Rezultati: NBI omogoča natančno vizualizacijo sluzničnih in podsluzničnih žil ter odkrivanje patoloških mikrovaskularnih vzorcev, ki so povezani z maligno transformacijo. Ni-jeva klasifikacija ponuja podrobno, a zapleteno razvrstitev, ki zahteva visoko raven usposobljenosti. Klasifikacija ELS je enostavnejša, temelji na dihotomični delitvi vzorcev na longitudinalne in perpendikularne, in omogoča učinkovito in enostavno razlikovanje med benignimi in malignimi spremembami ter hitro ucljivost.

Sklepi: NBI je neinvazivna, hitra in zanesljiva metoda za zgodnje odkrivanje raka glasilk. Za optimalne rezultate je ključno dobro poznavanje mikrovaskularnih vzorcev in endoskopska diagnostika v dveh korakih. Na naši kliniki uporabljamo obe klasifikaciji, pri čemer klasifikacijo ELS vedno bolj vključujemo v rutinsko diagnostiko ter jo priporočamo tudi mlajšim otorinolaringologom.

Ključne besede: rak glasilk; endoskopija z ozkospektralno osvetlitvijo; NBI; mikrovaskularni vzorci; Ni-jeva klasifikacija; klasifikacija ELS; biološka endoskopija

1. Uvod

Za raka glasilk (RG) specifičnih tumorskih markerjev za pomoč pri diagnostiki ni. Edina možnost odkrivanja RG je otorinolaringološki pregled, ki v okviru ambulantne diagnostike vključuje indirektno laringoskopijo in endoskopski pregled grla, pri čemer sta potrebna predznanje in spretnost.

Simptomi in znaki zgodnjega RG so podobni tistim pri nenevarnih »vsakdanjih« bolezni. To so hripavost, občutek cmoka v žrelu, razjede, bele in rdeče spremembe na sluznici glasilk [1]. Pomembno je trajanje simptomov vsaj tri tedne. Kljub poznavanju zgodnjih simptomov in znakov RG zgodnja postavitev diagnoze žal ni pravilo.

2. Biološka endoskopija

Prva in najpomembnejša diagnostična koraka za dokaz RG sta pregled grla in histopatološka analiza. Na rezultate analize je treba počakati okrog teden dni. Ali je mogoče pridobiti več podatkov o bolezni glasilk v vmesnem času? Pritrdilni odgovor ponudi biološka endoskopija [2], ki zajema različne endoskopske tehnike, s pomočjo katerih lahko bolj zanesljivo sklepamo na diagnozo. Govorimo o diagnostiki v realnem času (*angl.* real-time diagnosis). Poleg tega biološka endoskopija omogoča ugotovitev sprememb na sluznicah, ki bi jih ob osvetlitvi z običajno svetlobo spregledali.

Biološko endoskopijo predstavljajo naslednje diagnostične možnosti:

- barvanje s toluidinskim modrilom in jodovo Lugolovo raztopino,
- kemiluminiscenca,
- kontaktna endoskopija in izboljšana kontaktna endoskopija,
- avtofluorescenca,
- napredna endoskopija z izboljšano sliko (*angl.* image enhanced endoscopy), kamor prištevamo endoskopijo z ozkospektralno osvetlitvijo (*angl.* narrow band imaging, NBI) in endoskopijo z Image 1 S,

V prispevku se omejujemo na diagnostiko RG z NBI.

3. Endoskopija z ozkospektralno osvetlitvijo ali Narrow Band Imaging-om

NBI spada med novejšie diagnostične metode. Razvili so jo v podjetju Olympus na Japonskem. Lastnost NBI je izboljšava slike na podlagi izboljšanja preglednosti žil in sluznice. V otorinolaringologiji jo je prvič uporabil Muto leta 2022 [3].

Prednost naprave NBI pred običajno endoskopijo z belo svetlobo temelji na treh točkah. Prvič, naprava NBI filtrira belo in prepušča modro in zeleno svetlobo, kar sovpada vrhovom absorpcije hemoglobina. Tako lahko bolje prikažemo strukture, bogate s hemoglobinom – kri v žilah in s tem žile. Modra in zelena svetloba prodreta v sluznico in prikažeta mikrovaskularno kapilarno mrežo in subepitelne žile, kar je podlaga za boljši prikaz površinskih lezij na sluznici. Drugič, višja kot je energija svetlobe, globlje v tkivo prodira in večje je njeno sipanje, kar vodi v manj ostro sliko. Ker je energija modre in zelene svetlobe nižja od energije celotnega spektra bele svetlobe, je njuno prodiranje plitvejšie, sipanja je manj, slika pa je ostrejša in s tem bolj kakovostna. In tretjič, napravo NBI povežemo z visoko zmogljivimi kamerami, ki omogočajo prikaz visoko ločljivih slik [4].

Diagnostika RG z NBI temelji na poznavanju mikrovaskularnih vzorcev. Te razvrstimo na več načinov - po Piazza, po Ni-ju in po klasifikaciji Evropskega laringološkega združenja (*angl.* European Laryngological Society, ELS).

4. Neoangiogeneza

Neoangiogeneza pomeni rast in razvoj novih žil iz prej obstoječih, kar zajema migracijo celic, proliferacijo celic in diferenciacijo v endotelne celice. Pri interpretaciji posnetkov NBI igra pomembno vlogo. Tumorji namreč povzročijo razvoj in rast »novih« žil, s čimer zadovoljujejo metabolične potrebe

za rast in razvoj. Mikrovaskularna proliferacija je eden prvih znakov maligne transformacije tkiv in pogoj za invazijo in zasevanje. Pomembno je, da se tumorske žile bistveno razlikujejo od običajnih.

Z NBI lahko te nove ali patološke žile prepoznamo in uporabimo v diagnostiki. Tekom neoangiogeneze se namreč sluznične žile spreminjajo v smislu premikanja proti površini, dilatiranja, zadebeljevanja in razvejanja [5]. Do žilnih sprememb pride skupaj z arhitekturnimi in citološkimi spremembami epitelija, česar pa z NBI ne prepoznavamo.

Prepoznavanje rakavih sprememb na glasilkah oz. RG temelji na naslednjih dejstvih in zahtevah:

- NBI omogoča vizualizacijo sluzničnih in podsluzničnih žil.
- Zdravnik mora poznati patološke mikrovaskularne vzorce.
- Obstaja močna korelacija med vzorci žil, prepoznanih z NBI in histopatološkim izvidom.

4.1 Prepoznavanje patoloških žilnih vzorcev na glasilkah po Piazzii

Piazza je že pred 15 leti predstavil sumljive spremembe na glasilkah. Med endoskopijo glasilk z NBI pri nizkih povečavah je za raka sumljiva vsaka dobro zamejena rjava sprememba na sluznici. Če zvišamo povečavo, da prej omenjena dobro omejena rjava sprememba sliko gosto raztresenih debelih rjavih pik oziroma zvijajočih se ali črvičastih žilnih vzorcev [4, 6]. Drugi za raka sumljiv mikrovaskularni vzorec po Piazzii je prisotnost aferentne hipertrofične žile, ki se v bližini sumljive spremembe razveji v številne majhne žilne zanke [4].

4.2 Prepoznavanje patoloških žilnih vzorcev na glasilkah po Ni-ju

Najbolj razširjeni način za opredeljevanje žilnih vzorcev na glasilkah je Ni-jeva klasifikacija iz leta 2011 [7] in posodobitev iz 2018 [8]. Zajema pet osnovnih tipov vzorcev, pri čemer se tip V deli v tri podtipove, tip III pa kar v šest podtipov. Tipi vzorcev I do IV veljajo za ne-maligne, medtem ko so vzorci tipov V, ki se nadalje delijo v Va, Vb in Vc, značilni za RG.

Za diagnostiko RG je pomemben tudi tip IV - pravilne in na redko razporejene majhne temno rjave pike. Značilne so za blago in srednjo displazijo, kar ustreza skvamozni intraepitelijski leziji nizkega gradusa (*angl.* low-grade squamous intraepithelial lesion), upoštevajoč najnovjšo WHO klasifikacijo [9].

Vzorec tipa Va je največkrat histološko povezan s hudo displazijo oziroma, upošteva najnovjšo WHO klasifikacijo, s skvamozno intraepitelijsko lezijo visokega gradusa (*angl.* high-grade squamous intraepithelial lesion) [9]. Predstavlja intraepitelijske papilarne kapilarne zanke, ki so močno dilatirane, relativno visoke gostote, rjave barve, lahko gre za polne pike ali votle vzorce različnih oblik.

Pri vzorcu tipa Vb se z NBI vidi slika uničenih zank, njihovi ostanki pa dajejo sliko kačic, črvičkov in paglavcev oziroma zank, ki so dilatirane, podaljšane in prepletene. Tip Vc pokaže nekrozo, pike in zavite tortuozne zanke. Posejane so neenakomerno in bolj poredko v primerjavi z ostalimi vzorci. Poleg značilnosti vidnih z NBI se že ob endoskopiji z običajno belo svetlobo opazi za RG značilne spremembe. Tipa Vb in Vc ustrezata invazivnemu karcinomu.

Težavo Ni-jeve klasifikacije predstavljajo vzorci tipa III, ki pomenijo levkoplakijo ali belo spremembo na glasilki, ki praviloma ovira preglednost spodaj ležečih žil. V okviru levkoplakije se lahko skriva na eni strani zabeljen keratin ob normalnem epiteliju (parakeratoza, hiperkeratoza), na drugi pa invazivni karcinom. Seveda so možne vmesne stopnje, kot so hiperplazija, displastične spremembe in karcinom in situ. Pokazala se je potreba po izpopolnitvi Ni-jeve klasifikacije, kar je Ni tudi storil in objavil leta 2028 [8].

V reklasifikaciji so osnovni vzorec tipa III razdelili v šest podtipov: I – VI, pri čemer so tipi I - III značilni za benigne spremembe, tipi IV - VI pa ustrezajo hudi displaziji (skvamozna intraepitelijska lezija visokega gradusa), karcinomu in situ in invazivnemu karcinomu.

4.3 Prepoznavanje patoloških žilnih vzorcev na glasilkah po klasifikaciji Evropskega laringološkega združenja

Žile zdravih glasilk potekajo vzdolžno, so enake oblike in rahlo vijugajo. Enakomerno oddajajo veje in spominjajo na drevesa. Leta 2015 je ELS predlagalo klasifikacijo, pri čemer se mikrovaskularne vzorce na glasilkah dihotomično razdeli na longitudinalne in perpendikularne[10].

Longitudinalni vzorci predstavljajo žile, ki se razprostirajo samo v dveh dimenzijah, in sicer vzdolž dolžine in širine glasilk – ektazije (razširjene žile), meandri (vijugasti vzorci), povečano število žil, povečana razvejitev žil, razširjene žile v smislu varic in konvolutov ter nenadne spremembe poteka žil.

Pri perpendikularnih vzorcih se žile dodatno širijo v tretji dimenziji, in sicer pravokotno proti površini epitelijskega tkiva in tvorijo značilne zanke, imenovane intraepitelijske papilarne kapilarne zanke. Najbližje površini epitelijskega tkiva, kjer se žila obrne, imenujemo točka obrata (*angl.* turning point). Ta obrat je lahko ozkokoten ali širokokoten, na podlagi katerega perpendikularne žilne vzorce nadalje razdelimo v ozko- in široko kotne. Prvi so značilni za skvamozne intraepitelijske lezije visokega gradusa, karcinom in situ in invazivni karcinom, drugi pa za papilome grla [11, 12].

5. Diagnostika sprememb na glasilkah v dveh korakih

Ni-jeva klasifikacija in klasifikacija ELS sta zanesljivi, varni in dobro korelirata s histopatološko analizo. Čeprav je Ni-jeva klasifikacija najpogostejše uporabljena in zagotavlja dobre rezultate, ni preprosta. Zapleteno uporabo predstavljajo pet osnovnih tipov, trije podtipi tipa V in šest podtipov tipa III. Obstaja nekaj dvomov glede lezij tipa IV. Ni jih opisuje kot pravilno razporejene, majhne, temno rjave pike, nizke gostote in označuje za nenevarne vzorce; glede na ELS pa gre za ozkokotne perpendikularne vzorce in potemtakem ustrezajo nevarnim vzorcem - skvamozni intraepitelijski leziji visokega gradusa ali karcinomu. Dodatno Ni-jeva klasifikacija ne pozna ločenega tipa za papilome grla, torej ne more ločiti med papilomi in karcinomi [13].

Vse to povzroči kompleksno, zapleteno in skoraj neobvladljivo klasifikacijo lezij glasilk – vsaj za začetnike. Tukaj pride prav klasifikacija ELS. Za razliko od Ni-jeve deli vzorce dihotomično, kar pomeni, da uporablja preprost dvostopenjski diagnostični postopek.

Ob upoštevanju klasifikacije ELS se endoskopija NBI opravi v dveh korakih:

- Prvi korak predstavlja ugotovitev morebitnega perpendikularnega žilnega vzorca za razlikovanje med karcinomom in papilomom na eni ter vsemi ostalimi lezijami na drugi strani.
- V prisotnosti perpendikularnega vzorca bo drugi korak opredelil ozko- in širokokotne točke obrata, s čimer se bo razlikovalo med karcinomom in papilomom [11, 12].

6. Zaključek

NBI je novejša biološka endoskopska metoda za diagnostiko RG, ki temelji na prepoznavanju mikrovaskularnih žilnih vzorcev. Njene prednosti so enostavna in varna uporaba, hitra izvedba, neinvazivnost, praktičnost, sprejemljiva cena in možnost takojšnjih zaključkov. Za zanesljive zaključke je potrebno poznavanje mikrovaskularnih vzorcev, kar postavlja v ospredje njihovo razvrstitev med nenevarne in nevarne. Najbolj razširjeni klasifikaciji predstavljata Ni-jeva in klasifikacija ELS, pri čemer je slednja doslednejša in hkrati preprostejša ter lažje sprejemljiva za začetnike. Na Kliniki za ORL in CFK Ljubljana pri diagnostiki RG uporabljamo Ni-jevo razvrstitev in razvrstitev ELS, pri čemer slednji namenimo vedno več pozornosti. K temu spodbujamo tudi mlajše otorinolaringologe.

Reference

1. Make Sense Campaign. Dosegljivo na: <https://makesensecampaign.eu/en/>
2. Piazza C, D Bon F, Peretti G, Nicolai P. 'Biologic endoscopy': optimization of upper aerodigestive tract cancer evaluation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Apr;19(2):67-76. doi: 10.1097/MOO.0b013e328344b3ed. PMID: 21330924.
3. Muto M, Nakane M, Katada C, Sano Y, Ohtsu A, Esumi H, Ebihara S, Yoshida S. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer.* 2004 Sep 15;101(6):1375-81. doi: 10.1002/cncr.20482. PMID: 15368325.
4. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Del Bon F, Nicolai P, Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010 Mar;267(3):409-14. doi: 10.1007/s00405-009-1121-6. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19826829.
5. Fujii S, Yamazaki M, Muto M, Ochiai A. Microvascular irregularities are associated with composition of squamous epithelial lesions and correlate with subepithelial invasion of superficial-type pharyngeal squamous cell carcinoma. *Histopathology.* 2010 Mar;56(4):510-22. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03512.x. PMID: 20459558.
6. Piazza C, Del Bon F, Peretti G, Nicolai P. Narrow band imaging in endoscopic evaluation of the larynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Dec;20(6):472-6. doi: 10.1097/MOO.0b013e32835908ac. PMID: 23000733.
7. Ni XG, He S, Xu ZG, Gao L, Lu N, Yuan Z, Lai SQ, Zhang YM, Yi JL, Wang XL, Zhang L, Li XY, Wang GQ. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol.* 2011 Mar;125(3):288-96. doi: 10.1017/S0022215110002033. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21054921.
8. Ni XG, Zhu JQ, Zhang QQ, Zhang BG, Wang GQ. Diagnosis of vocal cord leukoplakia: The role of a novel narrow band imaging endoscopic classification. *Laryngoscope.* 2019 Feb;129(2):429-434. doi: 10.1002/lary.27346. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30229933.
9. Gale N, Gnepp DR, Poljak M, Stojan P, Cardesa A, Helliwell T, Šifrer R, Volavšek M, Sandison A, Zidar N. Laryngeal Squamous Intraepithelial Lesions: An Updated Review on Etiology, Classification, Molecular Changes, and Treatment. *Adv Anat Pathol.* 2016 Mar;23(2):84-91. doi: 10.1097/PAP.000000000000106. PMID: 26849814.
10. Arens C, Piazza C, Andrea M, Dikkers FG, Tjon Pian Gi RE, Voigt-Zimmermann S, Peretti G. Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 May;273(5):1207-14. doi: 10.1007/s00405-015-3851-y. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26677852.
11. Šifrer R, Rijken JA, Leemans CR, Eerenstein SEJ, van Weert S, Hendrickx JJ, Bloemena E, Heuveling DA, Rinkel RNPM. Evaluation of vascular features of vocal cords proposed by the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Jan;275(1):147-151. doi: 10.1007/s00405-017-4791-5. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29086006; PMCID: PMC5754403.
12. Šifrer R, Šereg-Bahar M, Gale N, Hočevár-Boltežar I. The diagnostic value of perpendicular vascular patterns of vocal cords defined by narrow-band imaging. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Jun;277(6):1715-1723. doi: 10.1007/s00405-020-05864-5. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32112142.
13. Wacławek M, Miłośki J, Olszewski J. Comparative evaluation of the diagnostic value of biopsy and NBI endoscopy in patients with cancer of the hypopharynx and larynx. *Otolaryngol Pol.* 2019 Jun 12;73(5):12-17. doi: 10.5604/01.3001.0013.2309. PMID: 31701900.



9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Učinkovitost zdravljenja z večkratno intratimpanalno aplikacijo deksametazona pri bolnikih z trdovratno Ménièreovo boleznijo

Dejan Mladenov ¹, Nina Božanić-Urbanič ^{1,2}, Manja Hribar ^{1,2}, Saba Battelino ^{1,2}

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za ORL in CFK, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov Trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: dejan.mladenov@kclj.si

Povzetek

Ozadje: Ménièreova bolezen je kronično obolenje notranjega ušesa, ki se klinično izraža z epizodami vrtoglavice, fluktuirajočo naglušnostjo, tinitusom in občutkom polnosti v ušesu. Ménièreova bolezen močno vpliva na kakovost življenja, tako na telesni kot na psihosocialni ravni. Kadar standardno farmakološko zdravljenje ne prinese zadovoljivega učinka, postane intratimpanalna aplikacija kortikosteroidov smiselna terapevtska možnost. Cilj prispevka je ovrednotiti učinkovitost intratimpanalnega deksametazona pri zmanjševanju pogostosti simptomov ter njegov vpliv na psihosocialni vidik bolezni pri bolnikih z Ménièreovo boleznijo, na podlagi analize naših kliničnih podatkov.

Metode: Retrospektivno smo analizirali podatke bolnikov, zdravljenih z večkratnimi intratimpanalnimi injekcijami deksametazona 24 mg/ml po prej vstavljeni timpanalni cevki, zaradi Ménièreove bolezni obravnavanih v Avdiovestibuloškem centru, Klinike za ORL in CFK UKC, Ljubljana. Zbrali smo podatke o rezultatih avdioloških testiranj (pražna tonska avdiometrija), vestibularni simptomatiki (pogostost in intenzivnost napadov vrtoglavice), rezultatih vestibuloških preiskav (test hitrih zasukov glave, kalorično testiranje), subjektivnem zaznavanju izboljšanja, morebitnih stranskih učinkih zdravljenja ter psihosocialnih dejavnikov.

Rezultati: V raziskavo je bilo vključenih 23 bolnikov z Ménièreovo boleznijo s hudimi, vsaj 1x tedenskimi napadi vrtoglavic. Zabeležili smo opazno zmanjšanje pogostosti napadov, pri petih bolnikih pa popolno prenehanje napadov, kar kaže na izrazit terapevtski učinek v posameznih primerih.

Sklepi: Intratimpanalna aplikacija deksametazona se je izkazala kot varna in učinkovita terapevtska možnost za bolnike z Ménièreovo boleznijo, zlasti pri tistih, kjer je sistemsko zdravljenje neuspešno ali kontraindicirano. Naši podatki z uporabo višje doze deksametazona potrjujejo izboljšanje tako slušne kot vestibularne simptomatike pri večini bolnikov. Nadaljnje raziskave z večjim številom udeležencev in daljšim spremljanjem bi bile smiselne za potrditev dolgoročnega učinka.

Ključne besede: Ménièreova bolezen; intratimpanalna aplikacija kortikosteroidov, psihosocialni vidik Ménièreove bolezni

1. Uvod

Ménièreova bolezen je kronično obolenje notranjega ušesa, z epizodami vrtoglavice, fluktuirajočo naglušnostjo, tinitusom in občutkom polnosti v ušesu. Povezuje se s pretokom tekočine – endolimfatični hidrops v labirintu, čeprav so natančni patofiziološki mehanizmi še vedno predmet raziskav. Prvi – in osrednji – prispevek k opisu te bolezni je leta 1861 prispeval Prosper Ménière, ki je domneval, da simptomatika izvira iz motenj v notranjem ušesu in ne iz »cerebralne kongestije«. Ta ideja je bila skozi čas splošno sprejeta in predstavlja temelj za sodobno razumevanje bolezni (1). Diagnostični kriteriji Bárányjevega združenja za Ménièreovo bolezen so:

- Dva ali več spontanih napadov vrtoglavice, pri čemer vsak traja od 20 minut do 12 ur;
- Avdiometrično potrjena senzorinevralna naglušnost nizkih do srednjih frekvenc v enem ušesu, ugotovljena vsaj enkrat pred, med ali po enem od napadov vrtoglavice;
- Fluktuirajoči slušni simptomi v prizadetem ušesu (občutek polnosti, izguba sluha, tinitus);
- Simptomi se ne morejo povezati z drugo avdiovestibuloško diagnozo (2).

Ménièreova bolezen pomembno znižuje kakovost življenja, tako v telesnem kot v psihosocialnem pogledu. Vrtoglavica najbolj prizadene telesno komponento, medtem ko tinitus in izguba sluha predstavljata večje breme na psihosocialni ravni. Ob tem se pogosto pokaže zmanjšan ali nihajoč *sense of coherence* (občutek življenjske koherence in smisla). Pomemben dejavnik je tudi občutek negotovosti – bolniki nikoli ne vedo, kdaj se bodo težave pojavile. Tako se oblikuje t. i. začaran krog: napadi vrtoglavice povzročijo stisko, ta vodi v izogibanje določenim situacijam, kar zmanjšuje socialno funkcioniranje in povečuje napetost; posledično se še okrepi stres in psihološka stiska. Raziskave potrjujejo, da bolniki z Ménièreovo boleznijo pogosto trpijo zaradi povišane anksioznosti in depresije. Ena večja analiza je pokazala, da imajo ti bolniki daljša obdobja depresivnih simptomov (v povprečju približno 10 tednov), pogostejše poročajo o povečani utrujenosti, anksioznosti in pomanjkanju motivacije (3,4).

Zdravljenje Ménièreove bolezni ima svojo zgodovino, saj še vedno ostaja simptomatično – zdravila, ki bi bolezen dokončno pozdravilo, še ni. Prva priporočila so temeljila na neinvazivnih ukrepih, kot sta zmanjšanje vnosa soli in uporaba diuretikov za uravnavanje tekočine, kasneje pa tudi na uvedbi kortikosteroidov in betahistina per os (2,5). V 20. in 21. stoletju so se razvile različne kirurške metode, med drugim sakulotomija vestibularna nevrektomija in labirintektomija. Cilj teh posegov je bila predvsem trajna kontrola vrtoglavice pri bolnikih, ki se niso odzivali na konzervativno zdravljenje. Leta 1957 je bila prvič uvedena intratimpanalna (IT) aplikacija gentamicina kot oblika kemične ablacije vestibularnega aparata pri Ménièreovi bolezni (6,7). V zgodnjih devetdesetih letih pa so začeli uporabljati IT kortikosteroide kot neablativno alternativo gentamicinu – z namenom ublažitve simptomov brez uničenja vestibularnih funkcij. Rezultati so pokazali boljšo ohranitev sluha (8).

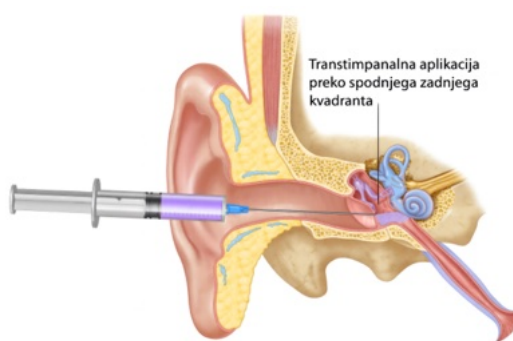
2. Metode

V Avdiovestibuloškem centru Klinike za ORL in CFK, UKC Ljubljana, smo od leta 2010 do leta 2025 diagnosticirali in sledimo 88 bolnikov z Ménièreovo boleznijo. Retrospektivno smo analizirali podatke 23 bolnikov, ki so bili zaradi pogostosti napadov tako prizadeti, da niso bili več sposobni voditi običajnega življenja in smo jih zaradi tega zdravili z večkratnimi intratimpanalnimi aplikacijami deksametazona 24 mg/ml po prej vstavljeni timpanalni cevki. V skupini je bilo **23 bolnikov**, od tega **5 moških** in **18 žensk**. Starost bolnikov se giblje med **28 in 79 leti**. V raziskavo smo vključili bolnike s **trdovratno Ménièreovo boleznijo**, pri katerih po uvedbi standardne farmakološke per os terapije v smislu metilprednizolona, betahistina in cinarizina/dimenhidrinata, nismo zaznali pomembnega kliničnega izboljšanja. Pri treh bolnikih so se pojavili Tumarkinovi otolitični napadi. Dva bolnika sta zaradi bolezni imela polovični delovni čas, pri enem pa je bila bolezen tako izrazita, da je bil v

bolniškem staležu neprekinjeno dve leti. Pri dveh bolnikih je bila 5 oz. 6 let po prvem napadu zaradi izrazitega poslabšanja sluha potrebna vstavev polževega vsadka. Pri treh bolnikih je bilo ugotovljeno poslabšanje predhodno diagnosticirane depresivne motnje, ki je bila prisotna že pred pojavom simptomov Ménièreve bolezni, pri dveh pa se je anksiozno-depresivna motnja pojavila po diagnosticiranju Ménièreve bolezni.

Poleg standardnih avdiovestibuloloških preiskav (pražna tonska avdiometrija, test hitrih zasukov glave, kalorično testiranje) smo zbrali tudi podatke o subjektivnem zaznavanju izboljšanja, o morebitnih stranskih učinkih zdravljenja ter o psihosocialnih dejavnikih, ki smo jih nato obdelali in vključili v analizo rezultatov.

Aplikacije deksametazona intratimpanalno smo izvajali po protokolu zdravljenja nenadne izgube sluha neznane etiologij. V lokalni anesteziji je bila narejena miringotomija z vstavitvijo TC, nato smo intratimpanalno aplicirali 24 mg/ml deksametazona. Aplikacije smo ponavljali glede na izzvenevanje števila napadov ter slabšanju moči napadov, in sicer od enkrat do sedemnajstkrat (9) (Slika 1).



Slika 1: Transtimpanalna aplikacija 24 mg/ml deksametazona. Slika je narejena s pomočjo programske opreme Dal-E.

3. Rezultati

Rezultati so pokazali pomembno zmanjšanje pogostosti in intenzivnosti napadov vrtoglavice pri večini bolnikov. Le dva bolnika nista poročala o spremembi simptomatike, vendar sta se po 1 oz. 3 aplikacijah sama odločila, da z zdravljenjem ne nadaljujeta. Pri preostalih bolnikih smo spremljali pogostost napadov od prve aplikacije do stabilizacije stanja oziroma do doseženega subjektivnega zadovoljstva z rezultatom. Ugotovili smo izboljšanje v razponu od približno 50 % zmanjšanja pogostosti napadov, pri čemer se nekateri bolniki zaradi zadovoljivega učinka niso odločili za nadaljnje aplikacije, do popolne remisije napadov pri posameznih primerih. Posebej pomembno je, da smo torej pri petih bolnikih ($\approx 22\%$) do danes zabeležili **popolno prenehanje napadov**, kar kaže na izrazit terapevtski učinek. Med zapleti, povezanimi z intratimpanalno aplikacijo, smo zabeležili le en primer – trajno perforacijo bobniča po odstranitvi timpanalne cevke. (Tabela 1).

4. Diskusija

V naši retrospektivni analizi 23 bolnikov z refraktarno Ménièreovo boleznijo, zdravljenih z večkratnimi intratimpaničnimi aplikacijami deksametazona v koncentraciji 24 mg/mL preko predhodno vstavljenih timpanalnih cevke, smo ugotovili spodbudne terapevtske učinke. Bolniki so bili v raziskavo vključeni zaradi pogostih in/ali intenzivnih napadov vrtoglavice, ki se niso odzivali na peroralno farmakološko zdravljenje z metilprednizolonom, betahistinom in cinarizin/dimenhidrinatom. Šlo je za izrazito simptomatsko skupino, kar potrjuje dejstvo, da je bila pri dveh pacientih potrebna vstavev polževega vsadka, dva bolnika sta zaradi bolezni omejena na polovični delovni čas, eden pa v neprekinjenem bolniškem staležu kar dve leti. Pri dveh bolnikih pa se

je kasneje razvila anksiozno-depresivna motnja. To potrjuje vpliv bolezni na kakovost življenja in psihosocialno delovanje ter poudarja potrebo po celostni obravnavi teh bolnikov kot objavljeno v literaturi (10,11).

Tabela 1: Rezultati intratimpanalnega (IT) zdravljenja Ménièreve bolezni

Parameter	Rezultati
Skupno število bolnikov	23
Število aplikacij (razpon)	1 – 17
Bolniki brez izboljšanja	2 (brez nadaljnjih aplikacij)
Bolniki s popolnim prenehanjem napadov	5
Obseg izboljšanja pogostosti napadov	50 % – 100 %
Zapleti	1 primer trajne perforacije bobniča

Naši rezultati kažejo na precejšno izboljšanje poteka bolezni, v smislu ponovitev napadov, ki smo jih beležili. Poleg objektivno beleženih rezultatov so bolniki poročali tudi o izboljšanem subjektivnem nadzoru nad napadi, kar se je odražalo v manjšem številu kontrol v ambulantni in boljšem obvladovanju vsakodnevnih aktivnosti, kar je skladno z navedbami v literaturi (12).

Med 23 našimi bolniki je pri enem bolniku ostala kronična perforacija bobniča, kar še vedno uvršča intratimpanalno aplikacijo med varne posege, ne samo pri Ménièrevi bolezni, kar je tudi skladno z navedbami v literaturi (13).

Naši rezultati so skladni z ugotovitvami dostopne literature, kjer so pri uporabi intratimpaničnega deksametazona v visoki koncentraciji (24 mg/ml) poročali o izrazitem izboljšanju vestibularne simptomatike in izboljšanju sluha pri približno 90 % bolnikov (14-16). Naša opažanja potrjujejo, da je intratimpanična aplikacija deksametazona lahko varna in učinkovita terapevtska možnost pri bolnikih z refraktarno Ménièreovo boleznijo. Čeprav gre za omejeno serijo bolnikov, rezultati kažejo na potrebo po nadaljnjih prospektivnih, randomiziranih raziskavah, ki bi potrdile učinkovitost in opredelile optimalne protokole zdravljenja. Kljub vsemu po metaanalizah ostaja vloga intratimpanalnega zdravljenja s kortikosteroidi pri Ménièrevi bolezni še vedno stvar razprave in priložnost za nove raziskave.

5. Zaključki

Naša retrospektivna analiza potrjuje, da so intratimpanalne aplikacije deksametazona v koncentraciji 24 mg/ml učinkovita terapevtska možnost pri bolnikih z refraktarno Ménièreovo boleznijo. Pri večini bolnikov smo zabeležili pomembno zmanjšanje pogostosti in intenzivnosti napadov vrtoglavice, pri petih pa je prišlo celo do popolnega prenehanja simptomov. Poleg izboljšanja vestibularne simptomatike so bolniki poročali tudi o boljši subjektivni kontroli bolezni, kar se je odrazilo v manjši obremenjenosti z zdravstvenimi obravnavami in v boljši kakovosti življenja.

Pomembno pa je izpostaviti tudi psihološki vidik bolezni. Pri treh bolnikih je v sklopu Ménièreove bolezni prišlo do poslabšanja že obstoječe depresivne motnje, pri dveh pa se je anksiozno-depresivna motnja pojavila sekundarno kot posledica same Ménièreove bolezni. To poudarja, da bolezen pomembno vpliva na psihično stanje in socialno delovanje bolnikov ter da je bolnike z Ménièreovo boleznijo treba obravnavati multidisciplinarno z vključevanjem ustrezne psihološke podpore.

Čeprav je bila analiza izvedena na omejenem številu bolnikov in z retrospektivnim pristopom, naši rezultati nakazujejo, da je zdravljenje z intratimpaničnim deksametazonom obetavna in varna metoda

za bolnike, pri katerih standardna farmakološka per os terapija ne prinese zadovoljivega učinka. Nadaljnje prospektivne raziskave z večjim številom bolnikov so potrebne, da bi potrdile učinkovitost, varnost in opredelile optimalne protokole zdravljenja.

Reference

1. Chari DA, Bose A, Ramirez K, Robles-Bolivar P, Lin KY, Juliano AF, idr. A modern conceptual framework for study and treatment of Meniere's disease. *Front Neurol*. 16. maj 2025;16:1607435.
2. Koenen L, Andaloro C. Meniere Disease. V: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citirano 27. avgust 2025]. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536955/>
3. Söderman ACH, Bagger-Sjöbäck D, Bergenius J, Langius A. Factors Influencing Quality of Life in Patients with Ménière's Disease, Identified by a Multidimensional Approach: *Otol Neurotol*. november 2002;23(6):941–8.
4. Tyrrell J, White MP, Barrett G, Ronan N, Phoenix C, Whinney DJ, idr. Mental Health and Subjective Well-being of Individuals With Ménière's: Cross-sectional Analysis in the UK Biobank. *Otol Neurotol*. junij 2015;36(5):854–61.
5. Meniere Disease (Idiopathic Endolymphatic Hydrops) Treatment & Management: Approach Considerations, Principles of Medical Management, Pharmacologic Therapy. 18. oktober 2021 [citirano 28. avgust 2025]; Dostopno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1159069-treatment?form=fpf>
6. Daneshi A, Jahandideh H, Pousti SB, Mohammadi S. One-shot, low-dosage intratympanic gentamicin for Ménière's disease: Clinical, posturographic and vestibular test findings. *Iran J Neurol*. 2014;13(1):33–9.
7. Baier G, Ott I. Die chirurgische Therapie des M. Menière: Historische Entwicklung und heutiger Stand. *HNO*. maj 2008;56(5):553–66.
8. Lee J, Kim MJ, Kim YH. Intratympanic steroid versus gentamicin for treatment of refractory Ménière's disease: A meta-analysis. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(6):103113. doi:10.1016/j.amjoto.2021.103113. [PMID: 34098455]
9. Kordiš Š, Vozel D, Hribar M, Urbančič NB, Battelino S. The Outcome of Prompt Concomitant Single-Dose High-Concentration Intratympanic and Tapered Low-Dose Oral Systemic Corticosteroid Treatment for Sudden Deafness. *J Int Adv Otol*. 28. julij 2020;16(2):201–6.
10. Villavisanis DF, Mavrommatis MA, Berson ER, Bellaire CP, Rutland JW, Fan CJ, idr. Cochlear Implantation in Meniere's Disease: A Systematic Review and META-ANALYSIS. *The Laryngoscope*. avgust 2021;131(8):1845–54.
11. Wu H, Xia Y, Luo Q, Li Q, Jiang H, Xiong Y. Psychological Distress and Meniere's Disease: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. maj 2024;170(5):1391–403.
12. Webster KE, Lee A, Galbraith K, Harrington-Benton NA, Judd O, Kaski D, idr. Intratympanic corticosteroids for Ménière's disease. *Cochrane ENT Group*, urednik. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 27. februar 2023 [citirano 28. avgust 2025];2023(2). Dostopno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015245.pub2>
13. Yin G, Zhicheng Li null, Zhang S, Wang X, Yang J, Cai H, idr. Analysis of the Efficacy and Safety of Intratympanic Dexamethasone for Treating Meniere's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Ear Nose Throat J*. julij 2025;104(7):431–7.
14. Hamid M, Trune D. Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. oktober 2008;16(5):434–40.
15. McRackan TR, Best J, Pearce EC, Bennett ML, Dietrich M, Wanna GB, Haynes DS, Labadie RF. Intratympanic dexamethasone as a symptomatic treatment for Ménière's disease. *Otol Neurotol*. 2014;35(9):1638–40. doi:10.1097/MAO.0000000000000500.
16. Patel M. Intratympanic corticosteroids in Ménière's disease: A mini-review. *J Otol*. 2017;12(3):117–124. doi:10.1016/j.joto.2017.06.001.



9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Razširjeni prirojeni holesteatom temporalnega in okcipitalnega področja – prikaz primera

Kaja Troha¹, Nejc Steiner², Roman Bošnjak³, Saba Battelino⁴

1 asist. Kaja Troha, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

2 asist. dr. Nejc Steiner, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Otorhinolaryngology Department, Wythenshawe Hospital, Manchester University National Health Service Foundation Trust, Manchester M239LT, UK

3 prof. dr. Roman Bošnjak, Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana. Medicinska fakulteta Univerza v Ljubljani

4 prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Medicinska fakulteta Univerza v Ljubljani

Povzetek

Prirojeni holesteatom je redka bolezen. Od vseh holesteatomov predstavlja le 2-5 % primerov. Po definiciji gre za maso ploščatoceličnega epitelija, ki se nahaja medialno od intaktnega bobniča in se odkrije pri bolnikih brez znane predhodne perforacije bobniča, iztoka iz ušesa ali otoloških posegov. Primeri pediatričnih bolnikov s prirojenim holesteatomom so pogosto opisani, študije v odrasli populaciji pa so redke. V temporalni kosti se lahko pojavi v votlini srednjega ušesa, petroznem apeksu, perigenikulatno, v cerebello-pontinem kotu, mastoidu, v zunanjem sluhovodu in drugod. Najpogostejše se pojavi v votlini srednjega ušesa, kjer se odkrije prej kot na drugih lokacijah in se najpogostejše kaže s prevodno izgubo sluha. V literaturi obstaja malo opisov prirojenih holesteatomov izvora v mastoidnem procesusu, kjer se v senčni kosti najredkeje pojavi. Uveljavila se je teorija razvoja bolezni iz embrionalnih epitelijskih celičnih ostankov, pri holesteatomih mastoidnega področja pa je smiselna tudi teorija ujetja epitelija med nastankom kostnih sutur. Kongenitalni holesteatomi na mestih izven srednjega ušesa lahko dolgo rastejo asimptomatsko ali pa se pri bolnikih kažejo z nespecifičnimi bolečinami in so zato ob postavitvi diagnoze pogosto že razširjeni onkraj mesta nastanka. Razširjenost v okcipitalno kost je izjemno redka. Rast tkiva je pri kongenitalni obliki bolj agresivna kot pri pridobljenih holesteatomih in lahko povzroča tudi zaplete kot so meningitis, možganski absces, pareza obraznega živca, uničenje labirinta in drugo. Diagnoza bolezni sloni na kliničnem pregledu, radiološki oceni in kirurških najdbah s histopatološkim pregledom odstranjenih tkiv. V prispevku predstavljamo primer odraslega bolnika z razširjenim prirojenim holesteatomom mastoidnega predela temporalne kosti, ki se je širil v okcipitalno kost in v atlantookcipitalni sklep.

Ključne besede: prirojeni holesteatom; temporalna kost; okcipitalna kost; razširjen holesteatom; holesteatom pri odraslih

1. Uvod

Prirojeni holesteatom se v populaciji redko pojavlja, predstavlja le okrog 2-5 % vseh primerov holesteatomov [1]. Po definiciji gre za epidermoidno cisto, ki se nahaja medialno od intaktnega bobniča z otoskopsko normalno pars flaccida in pars tensa ter se odkrije pri bolnikih brez znane predhodne perforacije bobniča, iztoka iz ušesa ali predhodnih otoloških posegov. Kriterije za diagnozo sta postavila Derlacki in Clemis leta 1965, od katerega je bila najpomembnejša prisotnost intaktnega bobniča [2]. Danes je znano, da epizode vnetij srednjega ušesa z ali brez izliva ne izključujejo možnosti kongenitalnega holesteatoma in zato ta klinična najdba ni nujno prisotna za diagnozo [3–5]. Teorij za nastanek bolezni je več; za klasično prezentacijo bolezni je najbolj verjetna teorija vztrajanja embrionalnih epitelijskih celičnih plošč, ki bi sicer do 8. meseca gestacije zakrnele, za nastanek mase v mastoidnem procesusu pa je pomembna tudi teorija ujetja epitelijskega ob zapiranju kostnih šivov [1]. Običajna starost, pri kateri se kongenitalni holesteatomi odkrijejo, je v povprečju 4,5 let, z razmerjem 3:1 prevladuje pri dečkih [4,6,7]. V senčnični kosti se lahko pojavi v srednjem ušesu, petroznem apeksu, perigenikulatnem področju, v pontocerebelarnem kotu, mastoidu ali v zunanjem sluhovodu. Glede na lokacijo nastanka, nekateri avtorji kongenitalne holesteatome razdelijo v štiri anatomske skupine: 1) srednje uho, 2) perigenikulatno področje, 3) petrozni apeks in 4) cerebelopontini kot, poudarjajo pa tudi strogo ločevanje med naštetimi skupinami in kongenitalnimi holesteatomi v zunanjem ušesu, ki so povezani s kongenitalno atrezijo sluhovoda [8]. Najpogostejša lokacija nastanka kongenitalnega holesteatoma je srednje uho, najredkejša pa mastoid [9,10]. V primerjavi s pridobljeno obliko bolezni prirojeni holesteatom raste bolj agresivno [11]. Simptomi pri bolniku so glede na mesto pojava različni. Ob rasti tkiva v srednjem ušesu se bolezen pogosto kaže kot prevodna izguba sluha, pri rasti drugod v temporalni kosti pa je prezentacija manj specifična, pogosto so simptomi povsem odsotni, zato so tudi odkriti kasneje v življenju. Po podatkih v literaturi do 50 % primerov otrok s prirojenim holesteatomom obišče zdravnika zaradi pogostih vnetij srednjega ušesa, pri čemer lezije v votlini srednjega ušesa lahko fistulirajo skozi bobnič, lahko pa se jih odkrije naključno pri miringotomiji ali rutinskem otorinolaringološkem pregledu [3,6,12]. Holesteatome v predelu okcipitalne kosti lahko uvrstimo tudi med intradiploične oblike holesteatomov, ki nastanejo med posameznimi kostmi kalvarije, vendar je ločevanje med nastankom v temporalni kosti in širjenjem v ta predel in med prvotnim izvorom med dvema kostema zelo oteženo, obravnava bolnika pa enaka. Predstavljamo primer odraslega moškega s prirojenim holesteatomom, pri katerem predpostavljamo, da se je razvil v področju mastoida in razširil v področje okcipitalne kosti. Namen prispevka je prikazati klinično prezentacijo, diagnostiko in zdravljenje kongenitalnih holesteatomov s poudarkom na holesteatomih izvora v mastoidnem odrastku z razširjenostjo v sosednje strukture (okcipitalna kost) s kratkim pregledom do sedaj objavljene literature na to temo.

2. Prikaz primera

73-letni moški je bil obravnavan v terciarni otorinolaringološki ustanovi zaradi novoodkritega kongenitalnega holesteatoma v predelu mastoida desne senčnične kosti, ki se je širil v okcipitalno kost in v atlantookcipitalni sklep. Približno 5 mesecev pred sprejemom v bolnišnico se je pri bolniku pojavila vztrajajoča in progresivna bolečina za desnim ušesom. Ob tem je zatipal izbočeno, nepomično, mehko ovalno tvorbo v tem predelu, ki je pred tem ni opazil. Sprva je opravil pregled pri nevrokirurgu, ki je indiciral slikovno diagnostiko ter otorinolaringološko konzultacijo. Slabega sluha, šumenja v ušesih ali težav z ravnotežjem ni opazil. Ni imel povišane telesne temperature, izcedka in ušes ali nosu, ali drugih znakov vnetja. B-simptomatika je bila negativna. Poškodbo glave je zanikal. Pri bolniku je bila že več let prisotna hripavost. Družinska anamneza je bila nepovedna, kot tudi podatki o prebolelih vnetjih v otroštvu in morebitnih epidemioloških dejavnikih. V preteklosti se je bolnik zdravil zaradi adenokarcinoma črevesja, zaradi česar je bila opravljena resekcija dela črevesja. Po posegu je prejemal konkomitantno radio-kemoterapijo. Zanikal je alergije in druge kronične bolezni. Redne terapije ni

prejemal. V otorinolaringološkem pregledu je bilo videti ozka, a prosta sluhovoda, bobniča obojestransko sta bila siva in cela. Za desnim ušesom je bilo tipati palpatorno občutljivo zatrdlino, koža nad njo ni bila pordela, brez morebitne fluktuacije ali kolekcije tekočine. Spontanega nistagmusa bolnik ni imel, testiranje po Rombergu je bilo v mejah normale. Preostali otorinolaringološki pregled je bil brez posebnosti, razen glasilk z nekoliko slabšim stikom, a dobre pomičnosti in brez suspektnih sprememb.

Slikovna diagnostika

Opravil je MR glave, ki je pokazal 7,5x4x4,5 cm veliko ekspanzivno spremembo v desnem mastoidnem odrastku senčnice, ki je segala v podkožje. Lezija je erodirala mastoid in spodnji del piramide ter segala pod foramen jugulare proti desnemu kondilarnemu sklepu, medialno pa je odmikala cerebelarno hemisfero proti sredini in preko nje. Po kontrastnem sredstvu je bilo videti robno opacifikacijo. Postavljen je bil sum na epidermoidno cisto. Zaradi dostopnega mesta je bila opravljena citološka punkcija, ki je citopatološko potrdila diagnozo. Zdravljenje je bilo načrtovano v sodelovanju z nevrokirurgi, na konziliju za lobanjsko bazo, kjer je bila sprejeta odločitev za razširjen operativni poseg. Tekom predoperativne priprave se je dopuščala možnost, da bi v predelu foramen jugulare za ohranitev funkcionalnosti priležnih struktur (spodnji vratni živci, okcipitalni kondil) del mase ostal nereseciran. V nadaljevanju je bila opravljena še magnetna resonanca (MR) predela z DWI (diffusion-weighted imaging) sekvenco in računalniška tomografija (CT) temporalne kosti za predvideno nevronavigacijo med kirurškim posegom. Na CT temporalne kosti je bilo opisano, da okcipitalno kost v predelu luske desno, navzpred proti mastoidu in navzdol v predel kondila ekspandira 60x40x61 mm velika, omejena osteolitična formacija. Sulkusi priležne možganovine so bili videti blago zoženi, zmerno utesnjena je bila desna cerebelarna hemisfera, izražena je bila blaga ascendentna transtentorialna herniacija po desni strani. Zaradi okužbe s COVID-19 je bila operacija za krajši čas prestavljena, v tem času so se bolečine po zadnji strani glave pri bolniku stopnjevale. Predoperativna avdiološka obravnava je s pražno-tonski avdiometrijo pokazala obojestransko simetrično zaznavno izgubo sluha od 10 do 70 dB v govornih frekvencah, dobro prezračenost srednjih ušes s timpanogramom A, vestibularna organa sta bila glede na bitermalni vestibulogram (VTG) in video-nistamografijo simetrično odzivna in normalno delujoča.

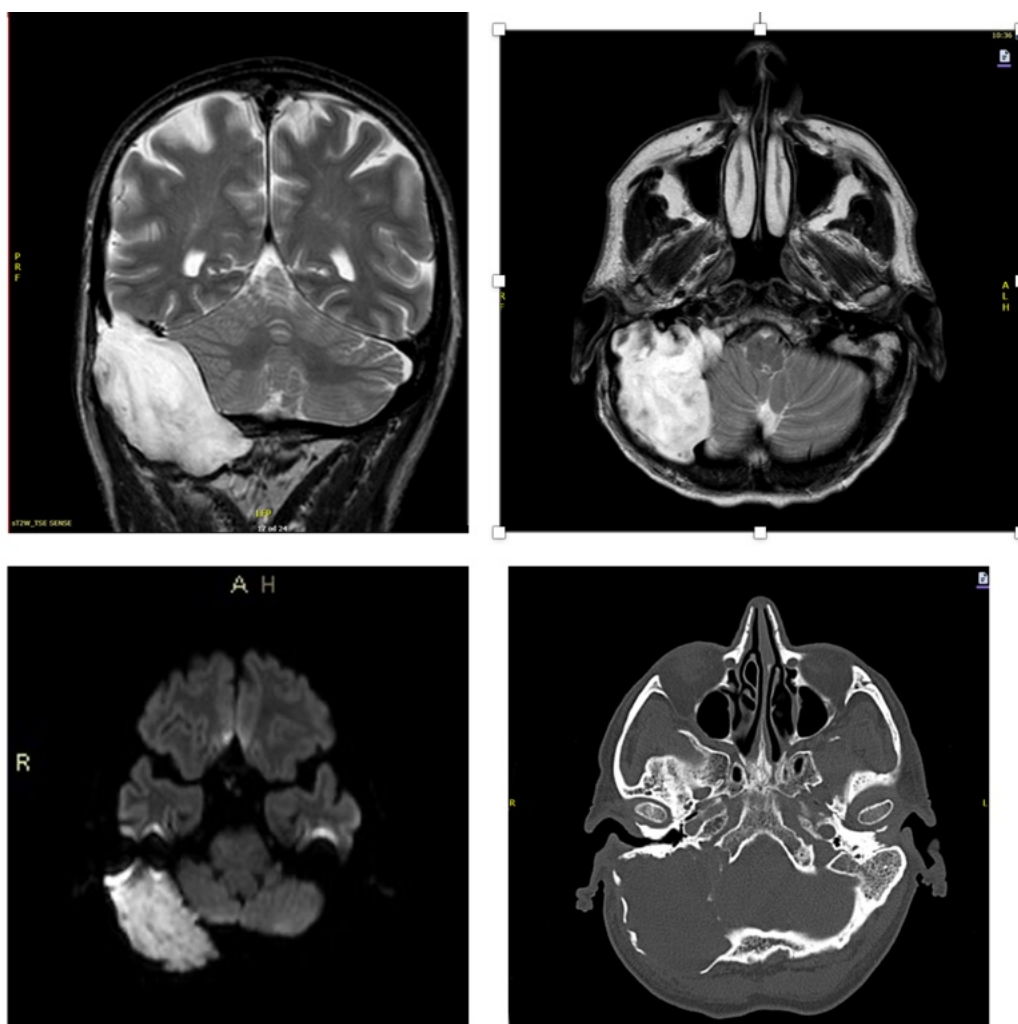
Operativno zdravljenje

V splošni anesteziji v bočnem položaju je bila skupaj z nevrokirurgi z »far lateral approach« pristopom opravljena kirurška odstranitev oziroma ekstirpacija epidermoidne ciste z nevronavigacijo ter kritje kostnine s 3D natisnjeno umetno kostjo [47]. Cista je bila odstranjena v celoti tudi iz področja foramen jugulare, po prikazu kranialnih živcev XI in XII, in tudi iz okcipitalnega kondila. Po odstranitvi mase je bilo videti obrazni živec v stilomastoidnem foramnu. Posteriorni polkrožni kanalček je bil skeletoniziran ter obložen z voskom. Sklepna površina okcipitalnega kondila je ostala v večinskem delu intaktna, področje sklepa je bilo stabilno. Epitelijsko tkivo je bilo odstranjeno tudi iz dure, ki je bila prekinjena in zašita. Nažrta kalota okcipitalne kosti je bila nadomeščena s 3D natisnjeno kostjo, ki je bila fiksirana s ploščami in vijaki. Odstranjeno tkivo je bilo poslano na histopatološko preiskavo, ki je pokazala keratinske mase v vzorcu glavnine holesteatoma, v drugem vzorcu, poslanih stenah holesteatoma, je bila enako potrjena diagnoza holesteatoma z opisanim poroženevajočim ploščatim epitelom in keratinskimi masami. Pooperativno je bil bolnik brez težav, kardiorespiratorno kompenziran, bolečinsko neprizadet, afebrilen. Funkcija obraznega živca je bila primerna, nespremenjena stanju pred operacijo. Na oddelku so bile nato opravljane redne preveze operativne rane, ki se je per primam celila. Bolnik je prejemal 5-dnevno antibiotično terapijo s Cefotaximom. Med hospitalizacijo je imel nameščeno vratno opornico, za katero je bila po posvetu s travmatologom svetovana uporaba še 4 tedne po posegu. Pooperativna avdiometrija je pokazala nespremenjen sluh, glede na VTG z zrakom sta bila ravnotežnostna organa simetrično odzivna. Tekom hospitalizacije je opravil tudi kontrolni CT, ki je pokazal stanje po odstranitvi dela kostnine in nekaj tekočine v

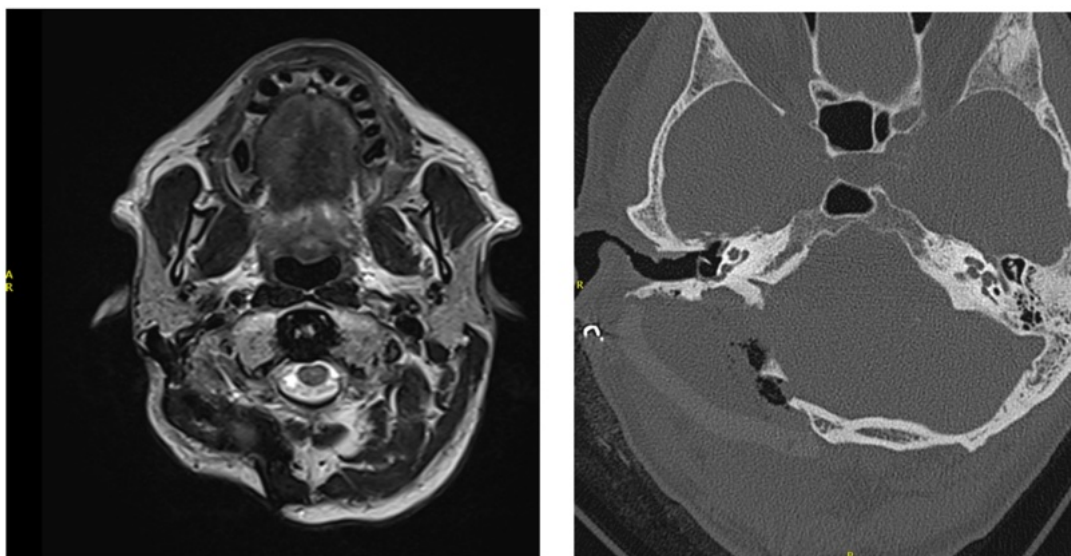
mastoidnih celicah in votlini srednjega ušesa desno. Deset dni po operaciji je bil bolnik odpuščen iz bolnice primerne stanja.

Sledenje

Bolnik je imel pooperativno redne kontrole v otokirurški ambulanti, počutil se je dobro, bil je brez nevroloških izpadov. Kraniocervikalni sklep je bil stabilen, vratne opornice kmalu ni več potreboval. S stanjem sluha je bil zadovoljen in si slušnega ojačanja ni želel. Indicirani so bili redni pregledi s kontrolnimi MR preiskavami glave. Prvi MR po letu in pol je bil sumljiv za ostanek bolezni, nato pa je naslednji kontrolni MR čez pol leta izključil ostanek holesteatoma. Zadnji, kontrolni MR po treh letih je pokazala mirno stanje, brez recidiva ali ostanka bolezni, le mestoma poudarjeno duro in vidne adhezivne spremembe v tem predelu. Predvidena naslednja kontrola je bila predvidena čez leto in pol od zadnje preiskave.



Slika 1, 2, 3 in 4: Predoperativni MR glave. Slika 1, 2, t2 sekvenca: Obsežna intradiploična osteolitična ekspanzivna sprememba v predelu desne okcipitalne kosti in mastoida, sega v predel desnega okcipitalnega kondila. Na DWI sekvenci izkazuje restrikcijo difuzije (slika 3), MR značilnosti epidermoidne ciste. Na CT (slika 4) vidno bočenje kostnine in dure medialno, odrinjena in utesnjena desna cerebelarna hemisfera (signal možganovine ni spremenjen).



Slika 5 in 6: Pooperativni MR in CT: Stanje po trepanaciji desno okcipitalno za mastoidom, mastoidektomiji desno, ostanka ali recidiva ni videti. Stanje po kraniektomiji desno okcipitalno, kritje z umetno kaloto. Nekaj vključkov zraka in tekočine v loži operirane ciste. Votlina srednjega ušesa in koščice so v mejah normalnega.

3. Diskusija

Zgodovina kongenitalnih holesteatomov

Po prvem opisu holesteatoma s strani Duverny-ja leta 1683 je Cruveilhier leta 1829 opisal izraz »tumeurs perles« za intrakranialne lezije bisernega videza, za katere je mislil, da so avaskularni tumorji subarahnoidnega prostora [13]. Mueller je nato leta 1838 skoval izraz »holesteatom« za lezije, ki so vsebovale holesterolne kristale in maščobo. Izpostavil je podobnost med luskami holesteatoma in poroženelim delom kože, vendar ni povezal morebitnega epidermalnega izvora holesteatoma. Podobnost med poroženelim delom kože in holesteatomom, ki ga je imenoval »molluscous contagiosum« je opisal tudi Toynbee leta 1850. Čez naslednjih 50 let so se otologi trudili razložiti prisotnost epidermisa na mestih, kjer je v normalnem stanju odsoten [11]. Z razvojem embriologije je leta 1854 von Remak opisal idejo, da bi lahko lezije intrakranialno izvirale iz epitelijskih ostankov in uveljavil se je izraz »epidermoid«. Lautenschlägerin in že pred tem Manasse sta ugotovila, da se lahko epidermis razširi čez katerokoli tkivo in ga uniči, ne da je ob tem nujno prisotno vnetje. Ugotovili so, da obstajata dve klinični prezentaciji bolezni, leta 1899 je Körner objavil seznam kriterijev za ločevanje pridobljenih in prirojenih holesteatomov, Horrax pa je leta 1922 opisal ločevanje med lezijami glede na lokacijo intrakranialno. Kljub nekaterim dvomom priznanih otologov (Tumarkin) tistega časa o razliki med kongenitalno in pridobljeno obliko bolezni je do konca 60-ih let prejšnjega stoletja večina otologolov priznala klasifikacijo na podlagi Körnerjevih opažanj. Michaels je nato 1986 na človeških fetusih dokazal prisotnost epidermisa v sprednjem zgornjem delu srednjega ušesa, ki bi moral do 8. meseca gestacije izginiti ter tako dokazal razvoj teorije iz vztrajajočih epidermalnih vključkov kot potrditev Remakove teze. S pomočjo imunohistoloških študij, živalskih modelov, embrioloških študij in kliničnih izkušenj predvsem raziskovalcev Von Troeltsch, Gruber, Wendt, Habermann, Bezold, Lange, Ruedi, Remak, Mikulics in Michaels se je razvilo razumevanje bolezni, ki ga poznamo danes. Pri razlagi patogeneze še vedno manjkajo določeni deli sestavljanke, ki bi bolezen pojasnili v celoti. Pomanjkljiva je razlaga predvsem pri vprašanjih, zakaj imata kongenitalni in pridobljeni holesteatom različni stopnji agresivnosti in kako natančno zaradi prisotnosti epitelijskega pride do resorpcije kostnine na prizadetih mestih [8]. Za slednje vprašanje obstajajo številne teorije, kot je teorija pritiska na tkivo, encimsko povzročena nekroza in resorpcija, direktna resorpcija kostnine, prostaglandinsko spodbujeno

remodeliranje kosti in drugi. V odgovor na to, zakaj se kongenitalni holesteatom lokalno obnaša bolj agresivno v primerjavi s pridobljenim, še vedno ni potrjene jasne razlage [11].

Incidenca in demografija

Prirojeni holesteatom se pojavlja redko, z incidenco približno 0.12 na 100.000 prebivalcev [14]. Od vseh holesteatomov predstavlja okrog 2-5 % primerov, pri otrocih je delež nekoliko višji in variabilno opisan, 4-24 % vseh holesteatomov [15]. Incidenca bolezni se v literaturi povečuje, najverjetneje zaradi uspešnejših slikovnih tehnik [1]. Običajna starost, pri kateri se bolezen izrazi, je v povprečju 4,5 let, z razmerjem 3:1 prevladuje pri dečkih, opisana je tudi genetska nagnjenost k tvorbi teh lezij [4,7]. Holesteatomi, ki se razvijejo iz mastoida, so odkriti kasneje v življenju posameznika ali pa se celo šele razvijejo kasneje v odrasli dobi. Povprečna starost, pri kateri so odkriti holesteatomi mastoidnega področja je 51 let [16]. Kongenitalni holesteatomi, izolirani na mastoidno področje, so zelo redki, v literaturi je opisanih manj kot 30 primerov [16].

Etiopatogeneza

Najbolj uveljavljena teorija razvoja kongenitalnega holesteatoma je razvoj iz področij keratinizirajočega epitelijskega tkiva znotraj špranje srednjega ušesa, ki med fetalnim razvojem ne zakrniijo. Ta teza se najbolje aplicira na nastanek mas v srednjem ušesu, kjer se najpogostejše pojavijo. Žarišča epitelijskega tkiva se lahko znotraj embriološkega razvoja pojavijo tudi na drugih lokacijah [6,11]. V literaturi obstajajo še druge teorije za razvoj kongenitalnega holesteatoma, podobne tistim pri pridobljeni obliki bolezni, kot je metaplazija tkiva, aberantna diferenciacija pluripotentnih celic, napačno potovanje epitelijskega tkiva, vztrajanje epidermoida, implantacija epitelijskega tkiva v šivih okrog mastoida in drugo [17]. Epitelijski ostanki v mastoidu niso bili dokazani [18]. Pri teoriji napačnega potovanja epitelijskega tkiva naj bi sodelovala patentna Evstahijeva troblja, kar je sicer normalna fiziološka najdba tekom embriološkega razvoja in omogoča prost pretok amniotske tekočine v prostor srednjega ušesa. Zgodnja razprtost tube lahko pojasni občasne najdbe keratina in lanugo dlačic v špranji srednjega ušesa pri dojenčkih, ki lahko celo omejijo zaznavo otoakustičnih emisij med rutinskim TOAE. Potovanje in kasneje nenormalno vztrajanje ploščatega epitelijskega tkiva preko tube v srednje uho po tej teoriji vodi v prirojeni holesteatom [17]. Invaginacijska teorija pravi, da lahko epitelij iz zunanjega sluhovoda migrira v srednje uho zaradi slabe mehanske funkcije timpaničnega anulusa pri preprečevanju premika epitelijskega tkiva. Za razlago razvoja holesteatoma v mastoidu ta teorija ni primerna iz anatomskih razlogov, kot tudi ne teorija metaplazije, saj je verjetnost kroničnega vnetja mastoida brez simptomov zelo malo verjetna [17]. Nasprotno, nekateri avtorji za primer razvoja holesteatoma v mastoidu poudarjajo teorijo implantacije in ujetja epitelijskega tkiva tekom razvoja v kostnih šivih okrog tega področja [19,20]. Ektodermsko tkivo se po tej teoriji ujame v šivih med zapiranjem mastoidne fontanele, ob stiku kože, periosta in dure. Razvoj kranialnih sutur se začne med embriogenezo in dokončno zaključi šele v 3. dekadji življenja, kar bi lahko pojasnilo pojav bolezni pri bolnikih šele v kasnejših obdobjih življenja [19,20].

Klinična slika

Klinična slika kongenitalnega holesteatoma je odvisna od lokacije pojava v temporalni kosti, v kateri z ekspanzivno rastjo sčasoma povzroča simptome. Prevodna izguba sluha in bočenje bele mase za intaktnim bobničem (tako imenovano »Michaelovo telesce«) sta pogosti najdbi pri bolnikih s prirojenim holesteatomom v votlini srednjega ušesa [21,22]. Kljub temu pa neznačilen patološki videz bobniča, bodisi s perforacijo (fistulacija mase, bakterijska superinfekcija izliva ali serozni izliv v srednjem ušesu) niso redke najdbe, posebno pri otrocih, kjer se prirojeni holesteatomi najpogostejše pojavijo in odkrijejo [3-5]. Holesteatomi v perigenikulatni regiji in regiji petroznega apeksa se lahko kažejo kot postopna ali hitro progresivna pareza obraznega živca, pojavi se lahko trzanje obraznega živca [8]. Bolezen se klinično lahko pokaže kot zaznavna izguba sluha zaradi erozije notranjega sluhovoda ali labirinta, kljub znatnemu uničenju labirinta pa je lahko sluh precej neprizadet [23,24]. Prevodna izguba sluha je pri holesteatomih izven srednjega ušesa lahko posledica bodisi razširitve mase v srednje uho bodisi obstrukcije Evstahijeve tube. Če epidermoidno tkivo izvira iz mastoida namesto navzad raste v srednje

uho, je težko razložiti mesto, od koder se je masa začela širiti, klinična prezentacija pa je lahko izguba sluha in patološki otoskopski pregled. Če se bolezen začne v mastoidu, kot v našem primeru, je običajno v srednjem ušesu bolezen omejena na epitimpanum [9]. Opisan je tudi primer kongenitalnega holesteatoma izvora iz mastoida, ki se je kazal s simptomi otoreje zaradi manjše fistule na posteriorni steni zunanjega sluhovoda [5]. Prisotna je lahko tudi vestibularna disfunkcija, kot posledica erozije labirinta zaradi holesteatoma [2], v primeru holesteatomov izvora v mastoidu pa so bili raziskovalci Luntz in Mevio mnenja, da je to posledica kompresije ipsilateralne cerebelarne hemisfere zaradi rasti mase [25,26]. Kongenitalni holesteatomi lahko tekom rasti erodirajo v srednjo ali posteriorno možgansko kotanjo, kjer se močno povečajo, preden povzročijo simptome. Za kongenitalne holesteatome, ki izvirajo iz mastoida, kot v našem primeru, je bil najpogostejši simptom v literaturi bolečina v vratu ali glavi in oteklina za ušesom, pogosta pa je bila intrakranialna masa povsem naključno odkrita. Predpostavlja se, da se bolečina v tem delu izrazi šele, ko bolezen zajame periost [1,13]. Retroavrikularna oteklina je lahko posledica razrasti mase ali reaktivnega vnetja tkiva v napredovalih fazah bolezni. Holesteatomi v tem predelu se lahko kažejo tudi kot bolečina v vratu, kar naj bi bila posledica vnetja insercije mišic na mastoidnem procesusu [9]. Poleg naštetega se kongenitalni holesteatomi lahko kažejo preko že napredovalih sekundarnih vnetnih zapletov, ki so enaki kot pri pridobljeni obliki bolezni - posledice erozije kostnine ali sekundarnega vnetja - meningitis, možganski absces, tromboza ven in drugo [27,28].

Slikovna diagnostika

Pri postavitvi diagnoze prirojenega holesteatoma in načrtovanju zdravljenja je radiološka ocena mase bistvenega pomena. CT slikanje z visoko ločljivostjo pripomore pri oceni kostnih struktur, vendar ob tem, ko lahko prikaže popolnoma normalne asimetrije v prezračenosti, vnetne ali pasivne izlive in depozite kostnega mozga v mastoidnih celicah, lahko zdravnika zavede v napačno diagnozo. Te diagnostične dileme najuspešnejše razjasni povezava s klinično korelacijo in MR slikanjem, posebej MR z restrikcijo difuzije (DWI). MR izgled katerega koli izmed vrst holesteatoma ima značilen videz znotraj temporalne kosti z litično dobro omejeno lezijo in pogosto z robnim obarvanjem po aplikaciji kontrasta zaradi priležnega vnetja [29]. MR je otologu je v veliko pomoč tudi za spremljanje bolezni po operaciji, za detekcijo morebitnega rezidualnega holesteatoma, saj ima 91 % občutljivost in 96 % specifičnost. Na CT rezinah so najbolj pogosti holesteatomi srednjega ušesa lahko vidni kot zelo majhni, omejeni le na sprednji del bobnične votline, redko pa lahko zavzamejo celoten volumen in se razširijo v mastoid. Pogosto so prilezni na Evstahijevo tkivo, kot homogena mehko tkivna lezija, lahko povzročijo erozijo priležne kostnine, ob rasti lahko razžrejo koščice, kanal obraznega živca, tegmen in otično kapsulo. Če se razširijo posteriorno, lahko raztegnejo antrum in obstruirajo mastoidne celice, ki postanejo zapolnjene s sekrecijami [30]. V našem primeru torej lokacija tkiva ni bila tipična za prirojeni holesteatom (najpogostejše srednje uho), vendar sta CT in MR izgled lezije jasno postavila sum na to klinično entiteto [31,32].

Zdravljenje

Zdravljenje kongenitalnega holesteatoma je kirurško, z bodisi celotno odstranitvijo matriksa holesteatoma ali trajnim odprtjem (eksteriorizacijo) predela, kjer se nahaja še ostanek holesteatoma, v izogib razrasti intrakranialno. Izolirane lezije srednjega ušesa je mogoče odstraniti transtimpanično, pomembno pa je prikazati si celoten holesteatom, predvsem na medialnem delu bobniča. Ob najdbi erodiranih ali pa po namenski odstranitvi slušnih koščic se uporabijo rutinske tehnike za rekonstrukcijo. Pri kongenitalnih holesteatomih perigenikulatno ali v predelu petroznega apeksa je mogoč transmastoidni pristop, pristop skozi srednjo kotanjo, transsfenoidni pristop ali kombinacija vseh [33–35]. Ker so kongenitalni holesteatomi pogosto razširjeni, je pri operaciji pogosto potrebno holesteatom odstraniti od obraznega živca, občasno celo imobilizirati intralabirintini del živca, da se povsem odstrani holesteatom v perigenikulatnem predelu, pri tem je lahko potrebno resekirati *n. petrosus majus* (GSPN, ang. »greater superficial petrosal nerve«) in pomakniti obrazni živec posteriorno

ob genikulatnem gangliju. Holesteomi petroznega apeksa lahko razširajo kostni labirint ali notranji sluhovod. Ob zelo previdni odstranitvi se lahko izognemo poškodbam teh struktur, ali pa jih zgolj odpremo v mastoidno votlino ali sfenoidni sinus [8]. Pri nepopolni odstranitvi so potrebne redne toalete in odstranjevanje debrisa v holesteatomski votlini, ter s tem preprečimo morebitne okužbe in ponovno rast [36]. Glede na največjo verjetnost, da se prirojeni holesteatom razvije v srednjem ušesu in razširi v druge dele, so Potsic in kolegi razvili sistem razvrščanja prirojenih holesteatomov, pri katerem je v prvi stopnji holesteatom omejen na en kvadrant, v drugi stopnji v multiple kvadrante votline srednjega ušesa brez vpletenosti slušnih koščic, v tretji stopnji so zajete še slušne koščice, brez razširjenosti v mastoid, četrta stopnja pa pomeni razširjenost v mastoid. Pokazali so povezavo med stopnjo bolezni in tveganjem za rezidualno bolezen, saj naj bi najvišja stopnja pomenila 67 % tveganje za ostanek bolezni po kirurški resekciji [3]. Tradicionalno se je v primeru razširjenih holesteatomov za celotno odstranitev tumorja s kapsulo v primerih, ko je bilo to potrebno, opravila tudi resekcija dela dure ter zaprtje defekta [37], danes pa se v tveganih primerih oz. ob signifikantni prizadetosti dure priporoča bolj konzervativni pristop, z ohranitvijo dure, indicira pa se skrbno spremljanje področja z visokoločljivostnimi slikovnimi tehnikami (MR z DWI, CT) [38]. V našem primeru je bil holesteatom uspešno v celoti odstranjen preko »far lateral« pristopa, defekt kostnine pa je bil krit z umetno kostnino, naprintano glede na predoperativni defekt kostnine, viden na prikazu s CT [47].

Diferencialna diagnoza

Pri holesteatomskih masah, ki se, kot v primeru našega bolnika, pojavijo predvsem na netipičnih mestih (izven srednjega ušesa), ima razmislek o diferencialni diagnozi velik pomen. Pomembna je natančna širša in usmerjena anamneza o boleznih v družini, prebolelih vnetjih v področju ušesa, natančna otomikroskopija in avdiovestibuloška obravnava, za usmeritev pa je bistvena slikovna diagnostika in intraoperativne najdbe. Možne druge patologije, ki se s slikovno diagnostiko kažejo na podoben način so: anevrizmatska kostna cista, osteoblastom, gigantomcelični tumor, maligni tumorji, Langerhansova histiocitoza kosti (eozinofilni granulom), timpanojugularni paragangliom, tumorji endolimfatske vrečke, meningeomi in drugo [13,39]. Ločujemo jih po tem, da se malignih tumorji na magnetni resonanci kažejo s periostealno reakcijo in močnim ojačenjem s kontrastom. Paragangliomi lahko tudi povzročajo osteolizo, lahko tudi vdirajo v sigmoidni sinus, vendar pogosteje zajemajo infralabirintino regijo in imajo prepoznaven izgled po aplikaciji kontrasta. Pri meningeomih osteolize ni videti, značilna pa je povečana gostota kostnine. Endolimfatski tumorji so videti kot heterogeni tumorji z zmerno vaskularizacijo med tumorskim tkivom [13]. Končna diagnoza se potrdi s histopatološkim pregledom tkiv, pridobljenih z operativnim posegom.

Kratki pregled literature prirojenega holesteatoma v predelu mastoida

Kongenitalni holesteatom, ki izvira iz mastoidnega področja, se v populaciji pojavlja izjemno redko. V objavljeni literaturi je opisanih manj kot 30 primerov [40]. V primeru pojava v mastoidnem odrastku lahko holesteatomsko tkivo precej dolgo raste, ne da bi povzročil simptome, veliko holesteatomov v tem predelu je zato ob odkritju razširjenih. Primerov, ki se širijo v okcipitalno področje, kot v primeru našega bolnika, je izjemno malo [41]. Donati in sodelavci (2023) so opisali svoje izkušnje in pregled do sedaj objavljene literature prirojenih holesteatomov, ki so prizadeli okcipitalno področje. Njihovi trije primeri so imeli sicer le minimalno prizadetost mastoida in so izvirali retrosigmoidno. Pri eni izmed bolnic je pred operacijo prišlo do meningitisa in intracerebralnega abscesa. Njihove primere so uvrstili v intradiploične holesteatome, ki se pojavijo med lobanjskimi kostmi, na tej lokaciji je bilo do sedaj opisanih 26 primerov [41]. Clark in sodelavci (2009) so pred tem prikazali primer kongenitalnega holesteatoma okcipitalno in se spraševali glede ustreznosti diagnoze "kongenitalnega holesteatoma okcipitalne kosti" v primerjavi z med nevrokirurgi pogostejšim izrazom "intradiploična epidermoidna cista" ter ugotavljali, da gre histološko in radiološko za isto entiteto. V njihovem prikazu primera je šlo za 53-letno ženske, pri kateri se je podobno kot pri našem bolniku tvorba izrazila s simptomi bolečine in tipno maso za ušesom, sluh in ravnotežje nista bila prizadeta. Kot v našem primeru, lokacija

holesteatoma ni bila tipična za prirojeni holesteatom. Slikovna diagnostika je pokazala solitarno, dobro omejeno litično lezijo posteriorno v mastoidnem delu temporalne kosti, ki se je raztezala v okcipitalno kost, srednje uho ni bilo prizadeto. Intraoperativno so ugotavljali tipičen izgled velikega holesteatoma na duri posteriorne fosse, post-avrikularna masa pa se je izkazala kot reaktivna bezgavka. Holesteatom je bil nato potrjen histopatološko po operativni odstranitvi mase, povsem adherentni na duro, zaradi česar je avtorji članka niso v celoti odstranili [42]. Klinična slika holesteatomov v mastoidnem odrastku je torej pogosto nespecifična, z bolečinami v predelu glave, vratu, za ušesom, bulo na glavi, vrtoglavico, poslabšanjem sluha, opisani so primeri prezentacije kot akutni mastoiditis in kot absces v mastoidu pri odraslih, celo kot fistula v zunanjem sluhovodu, pogosto pa so odkriti naključno [1,5,9,16,19,26,42–46]. Gianuzzi in sodelavci (2011) so v pregledu literature poročali o 20 primerih holesteatoma mastoidnega procesusa ter prikazali njihove tri primere, oseb nad 60 let, pri katerih se je bolezen pokazala kot bolečina v vratu in za uhljem, vrtoglavica, v enem primeru pa je bila najdba naključna. V našem primeru je bolnik občutil bolečino za ušesom ter tipal zatrdlino za uhljem, kar je podobno drugim opisom v literaturi [43]. Tudi v študiji Donati in sodelavcev pri intradiploičnih holesteatomih se je bolezen kazala kot bolečina v predelu ušesa, glave in vratu [41]. Glede na lokacijo in simptomatiko bi lahko šlo pri našem bolniku tudi za izvor holesteatoma intradiploično z razširitvijo v mastoid, vendar je glede na še nižjo pojavnost te entitete večja možnost, da se je bolezen začela v mastoidu. V primerjavi z drugimi holesteatomi se holesteatom iz mastoida pogosto odkrije šele kasneje v življenju, ne v otroški dobi. V primeru našega bolnika so se simptomi izrazili šele pri starosti nad 70 let, kar je ravno tako skladno z literaturo [43,46]. Bistvenega pomena pri postavitvi delovne diagnoze in predoperativnem načrtovanju je slikovna diagnostika [26]. V našem primeru je bilo tkivo dostopno tudi za predoperativno citološko punkcijo. O pomenu slikovne diagnostike pred morebitno operacijo priča primer Sand in sodelavcev, ki so obravnavali 69-letno bolnico s holesteatomom mastoidnega področja, ki se je kazal kot počasi rastoča postavrikularna masa ter bil sprva napačno diagnosticiran kot sebacealna cista. S tem sumom so opravili ekscizijo spremembe v lokalni anesteziji, pri čemer je bil očiten globok defekt kostnine, ki se je raztezal čez okcipitalno, parietalno in sfenoidalno kost. V nadaljevanju je bila naknadno opravljena MR temporalne kosti in operacija preko subokcipitalnega lateralnega pristopa. Lezija je bila v celoti odstranjena, dura in kostnina pa rekonstruirani s titanovo mrežo [39]. V študiji primerov Warren in sodelavcev (2007) devetih kongenitalnih holesteatomov, ki so bili locirani v mastoidni, so tudi poudarili, da so pri diagnozi bolj kot variabilna simptomatika pomembne in značilne uniformne najdbe na slikovni diagnostiki in intraoperativni videz. CT in MR slikanje je pri bolnikih v študiji je pokazala ekspanzivne, dobro omejene mase. Intraoperativno je bila večina primerov razširjenih, prisotna je bila vsaj erozija lateralnega korteksa mastoida. Druge najdbe so bile še razgaljenost sigmoidnega sinusa, razgaljenost obraznega živca, postavrikularni absces, destrukcija koščic [1]. Luntz in sodelavci (1997) so predlagali tri značilnosti kongenitalnih holesteatomov mastoida: 1) začetna prezentacija kot bolečina v vratu, 2) CT najdbe cistične, ekspanzivne lezije v mastoidu, brez prizadetosti srednjega ušesa in 3) MRI najdbe hiperintenzitete na T2 sekvencah z malo ali nič ojačanja po kontrastu na T1 sekvencah [26]. V objavljeni literaturi je bila večina primerov kongenitalnih holesteatomov v mastoidnem odrastku oskrbljenih z mastoidektomijo, ali s »canal wall down« ali redkeje »canal wall up« mastoidektomijo, pri čemer je bila pogosta izpostavitve obraznega živca, sigmoidnega sinusa ali dure zadajšnje kotanje. V veliki večini primerov v literaturi so bile lezije odstranjene v celoti [42,44]. V našem primeru je bila zaradi načrtosti kostnine opravljena ekstirpacija holesteatomske vreče v celoti in gladko brušenje priležnih struktur, ki so bile vse ohranjene. Kritje kostnine smo opravili s 3D kostjo, kar v do sedaj objavljeni literaturi za primer kongenitalnega holesteatoma po naših podatkih še ni bilo opravljeno.

4. Zaključek

Kongenitalni holesteatomi se v populaciji se pojavljajo zelo redko, posebej podvrsta te bolezni, ki se razvije iz mastoidnega področja. Za razliko od najpogostejših kongenitalnih holesteatomov, ki se pojavijo v votlini srednjega ušesa, so na tej lokaciji pogostejše kot v otroštvu odkriti v odrasli dobi ter so

pogosto ob postavitvi diagnoze že razširjeni izven korteksa mastoida. Diagnostični sta CT in MR slikanji, ki definirata obseg bolezni in omogočata predoperativno pripravo, zdravljenje pa je kirurško, pogosto multidisciplinarno, optimalno s celotno odstranitvijo lezije. Pooperativno je pomembno natančno sledenje bolnika z rednimi kontrolnimi MR glave. Primer našega bolnika priča o dolgotrajnih in neznačilnih simptomih pri tej klinični entiteti s tipično radiološko sliko ter uspešnem zdravljenju s popolno odstranitvijo holersteatomskega tkiva.

Reference

- Warren, F.M.; Bennett, M.L.; Wiggins, R.H.; Saltzman, K.L.; Blevins, K.S.; Shelton, C.; Harnsberger, H.R. Congenital Cholesteatoma of the Mastoid Temporal Bone. *The Laryngoscope* **2007**, *117*, 1389–1394, doi:10.1097/MLG.0b013e3180645d50.
- Derlacki, E.L.; Clemis, J.D. Congenital Cholesteatoma of the Middle Ear and Mastoid. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **1965**, *74*, 706–727, doi:10.1177/000348946507400313.
- Potsic, W.P.; Korman, S.B.; Samadi, D.S.; Wetmore, R.F. Congenital Cholesteatoma: 20 Years' Experience at The Children's Hospital of Philadelphia. *Otolaryngol Head Neck Surg* **2002**, *126*, 409–414, doi:10.1067/mhn.2002.123446.
- Park, K.-H.; Park, S.-N.; Chang, K.-H.; Jung, M.-K.; Yeo, S.-W. Congenital Middle Ear Cholesteatoma in Children; Retrospective Review of 35 Cases. *J Korean Med Sci* **2009**, *24*, 126–131, doi:10.3346/jkms.2009.24.1.126.
- Rashad, U.; Hawthorne, M.; Kumar, U.; Welsh, A. Unusual Cases of Congenital Cholesteatoma of the Ear. *J Laryngol Otol* **1999**, *113*, 52–54, doi:10.1017/S0022215100143130.
- Levenson, M.J.; Michaels, L.; Parisier, S.C.; Juarbe, C. Congenital Cholesteatomas in Children: An Embryologic Correlation. *Laryngoscope* **1988**, *98*, 949–955, doi:10.1288/00005537-198809000-00008.
- Al Balushi, T.; Naik, J.Z.; Al Khabori, M. Congenital Cholesteatoma in Identical Twins. *J Laryngol Otol* **2013**, *127*, 67–69, doi:10.1017/S0022215112002757.
- Cummings Otolaryngology - 7th Edition Available online: <https://www.elsevier.com/books/cummings-otolaryngology/bresnahan/978-0-323-61179-4> (accessed on 4 March 2023).
- Lee, J.H.; Hong, S.J.; Park, C.H.; Jung, S.H. Congenital Cholesteatoma of Mastoid Origin. *J Laryngol Otol* **2007**, *121*, e20, doi:10.1017/S0022215107000825.
- Peron, D.L.; Schuknecht, H.F. Congenital Cholesteatomata with Other Anomalies. *Arch Otolaryngol* **1975**, *101*, 498–505, doi:10.1001/archotol.1975.00780370040015.
- Soldati, D.; Mudry, A. Knowledge about Cholesteatoma, from the First Description to the Modern Histopathology: *Otology & Neurotology* **2001**, *22*, 723–730, doi:10.1097/00129492-200111000-00003.
- Levenson, M.J.; Md, L.M.; Parisier, S.C. Congenital Cholesteatomas of the Middle Ear in Children: Origin and Management. *Otolaryngologic Clinics of North America* **1989**, *22*, 941–954, doi:10.1016/S0030-6665(20)31369-4.
- Clark, M.P.A.; Pretorius, P.M.; Beaumont, D.; Milford, C.A. Congenital Cholesteatoma of Occipital Bone or Intradiploic Epidermoid Cyst? One and the Same Disease. *J Laryngol Otol* **2009**, *123*, 673–675, doi:10.1017/S0022215108003083.
- Tos, M. A New Pathogenesis of Mesotympanic (Congenital) Cholesteatoma. *Laryngoscope* **2000**, *110*, 1890–1897, doi:10.1097/00005537-200011000-00023.
- Kazahaya, K.; Potsic, W.P. Congenital Cholesteatoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* **2004**, *12*, 398–403, doi:10.1097/01.moo.0000136875.41630.d6.
- Annalisa, P.; Giannicola, I.; Valeria, R.; Daniela, M.; Irene Claudia, V.; Roberta, P.; Alessandro, M.; Giuseppe, M. Isolated Congenital Mastoid Cholesteatoma with No Involvement of Aditus Ad Antrum and Middle Ear. *Clin Med Insights Case Rep* **2021**, *14*, 11795476211014032, doi:10.1177/11795476211014032.
- Persaud, R.; Hajioff, D.; Trinidad, A.; Khemani, S.; Bhattacharyya, M.N.; Papadimitriou, N.; Kalan, A.; Bhattacharyya, A.K. Evidence-Based Review of Aetiopathogenic Theories of Congenital and Acquired Cholesteatoma. *J Laryngol Otol* **2007**, *121*, 1013–1019, doi:10.1017/S0022215107000503.
- Misale, P.; Lepcha, A. Congenital Cholesteatoma in Adults-Interesting Presentations and Management. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* **2018**, *70*, 578–582, doi:10.1007/s12070-018-1362-z.
- Tabook, S.M.S.; Abdel Tawab, H.M.; Gopal, N.K. Congenital Cholesteatoma Localized to the Mastoid Cavity and Presenting as a Mastoid Abscess. *Case Rep Otolaryngol* **2015**, *2015*, 305494, doi:10.1155/2015/305494.
- Canalis, R.F.; Shapiro, N.; Lufkin, R.; Becker, D.P. Congenital Implantation Cholesteatomas of the Occipitoparietotemporal Junction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **2002**, *111*, 778–782, doi:10.1177/000348940211100903.
- Nager, G.T. Epidermoids Involving the Temporal Bone: Clinical, Radiological and Pathological Aspects. *Laryngoscope* **1975**, *85*, 1–21.

22. Kazahaya, K.; Potsic, W.P. Congenital Cholesteatoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* **2004**, *12*, 398–403, doi:10.1097/01.moo.0000136875.41630.d6.
23. Thomsen, J.; Barfoed, C.; Fleckenstein, P. Congenital Cholesteatoma. Preservation of Cochlear Function after Extensive Labyrinthine Destruction. *J Laryngol Otol* **1980**, *94*, 263–268.
24. Bumsted, R.M.; Dolan, K.D.; Sadé, J.; McCabe, B.F. Preservation of Cochlear Function after Extensive Labyrinthine Destruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **1977**, *86*, 131–137, doi:10.1177/000348947708600201.
25. Mevio, E.; Gorini, E.; Sbrocca, M.; Artesi, L.; Lenzi, A.; Lecce, S.; Mullace, M. Congenital Cholesteatoma of the Mastoid Region. *Otolaryngol Head Neck Surg* **2002**, *127*, 346–348, doi:10.1067/mhn.2002.128604.
26. Luntz, M.; Telischi, F.; Bowen, B.; Ress, B.; Balkany, T. Imaging Case Study of the Month. Congenital Cholesteatoma Isolated to the Mastoid. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **1997**, *106*, 608–610, doi:10.1177/000348949710600715.
27. Rajan, K.V.; Santhi, T. An Unusual Case of Congenital Cholesteatoma in the Mastoid with Epidural Abscess and Cutaneous Fistula. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* **2005**, *57*, 339–341, doi:10.1007/BF02907707.
28. Gök, A.; Kanlikama, M.; Ozsaraç, C. Congenital Cholesteatoma with Spontaneous Epidural Abscess, Sinus Thrombosis and Cutaneous Fistula. *Neurosurg Rev* **1996**, *19*, 189–191, doi:10.1007/BF00512051.
29. Jackler, R.K.; Parker, D.A. Radiographic Differential Diagnosis of Petrous Apex Lesions. *Am J Otol* **1992**, *13*, 561–574.
30. Jindal, M.; Riskalla, A.; Jiang, D.; Connor, S.; O'Connor, A.F. A Systematic Review of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Postoperative Cholesteatoma. *Otol Neurotol* **2011**, *32*, 1243–1249, doi:10.1097/MAO.0b013e31822e938d.
31. Jackler, R.K.; Parker, D.A. Radiographic Differential Diagnosis of Petrous Apex Lesions. *Am J Otol* **1992**, *13*, 561–574.
32. Vos, B.; Noll, D.; Pigeon, M.; Bagatto, M.; Fitzpatrick, E.M. Risk Factors for Hearing Loss in Children: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis Protocol. *Syst Rev* **2019**, *8*, 172, doi:10.1186/s13643-019-1073-x.
33. Leonetti, J.P.; Anderson, D.E.; Marzo, S.J.; Origitano, T.C.; Schuman, R. The Preauricular Subtemporal Approach for Transcranial Petrous Apex Tumors. *Otol Neurotol* **2008**, *29*, 380–383, doi:10.1097/mao.0b013e31816021a3.
34. Montgomery, W.W. Cystic Lesions of the Petrous Apex: Transsphenoid Approach. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **1977**, *86*, 429–435, doi:10.1177/000348947708600402.
35. House, W.F.; Hitselberger, W.E.; Horn, K.L. The Middle Fossa Transpetrous Approach to the Anterior-Superior Cerebellopontine Angle. *Am J Otol* **1986**, *7*, 1–4.
36. Gacek, R.R. Evaluation and Management of Primary Petrous Apex Cholesteatoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* (1979) **1980**, *88*, 519–523, doi:10.1177/019459988008800502.
37. Malekpour, M.; Cohen-Gadol, A.A. The Pursuit of a Cholesteatoma by Harvey Cushing: Staged Approach to a Complex Skull Base Tumor. *J Neurol Surg B Skull Base* **2014**, *75*, 339–345, doi:10.1055/s-0034-1372471.
38. Pediatric Cholesteatoma Follow-Up: Residual and Recurrence in 239 Cases with Over 5-Year Hindsight - Simon - 2024 - The Laryngoscope - Wiley Online Library Available online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.31567> (accessed on 8 April 2025).
39. Sand, M.; Bechara, F.G.; Altmeyer, P.; Hoffmann, K.; Scholz, M.; Sand, D. A Case of Regressive Occipital Cholesteatoma Mimicking an Ordinary Pilar Cyst. *Ann Plast Surg* **2006**, *56*, 701–702, doi:10.1097/01.sap.0000214871.53046.51.
40. McKenna, D.; Reddy, E. Congenital Mastoid-Isolated Cholesteatoma in a 14-Year-Old Boy. *Clin Case Rep* **2023**, *11*, e8182, doi:10.1002/ccr3.8182.
41. Donati, G.; Somers, T.; Van Havenbergh, T.; Falcioni, M. Congenital Retrosigmoid Cholesteatoma: Case Series and Literature Review. *J Int Adv Otol* **2023**, *19*, 396–401, doi:10.5152/iao.2023.22798.
42. Clark, M.P.A.; Pretorius, P.M.; Beaumont, D.; Milford, C.A. Congenital Cholesteatoma of Occipital Bone or Intradiploic Epidermoid Cyst? One and the Same Disease. *J Laryngol Otol* **2009**, *123*, 673–675, doi:10.1017/S0022215108003083.

43. Hidaka, H.; Ishida, E.; Kaku, K.; Nishikawa, H.; Kobayashi, T. Congenital Cholesteatoma of Mastoid Region Manifesting as Acute Mastoiditis: Case Report and Literature Review. *J Laryngol Otol* **2010**, *124*, 810–815, doi:10.1017/S0022215109992209.
44. Giannuzzi, A.L.; Merkus, P.; Taibah, A.; Falcioni, M. Congenital Mastoid Cholesteatoma: Case Series, Definition, Surgical Key Points, and Literature Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **2011**, *120*, 700–706, doi:10.1177/000348941112001102.
45. Nagato, T.; Otaka, R.; Wada, T.; Kanai, N.; Harabuchi, Y. Congenital Cholesteatoma Isolated to the Mastoid Presenting as Stricture of the External Auditory Canal. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **2012**, *76*, 754–756, doi:10.1016/j.ijporl.2012.02.032.
46. Mevio, E.; Gorini, E.; Sbrocca, M.; Artesi, L.; Lenzi, A.; Lecce, S.; Mullace, M. Congenital Cholesteatoma of the Mastoid Region. *Otolaryngol Head Neck Surg* **2002**, *127*, 346–348, doi:10.1067/mhn.2002.128604.
47. BATTELINO, Saba, BOŠNJAK, Roman. Surgical approaches and anatomy of the lateral skull base. V: KOUNTAKIS, Stilianos E. (ur.). *Encyclopedia of otolaryngology, head and neck surgery*. Vol. 5, S-Z. Berlin; Heidelberg: Springer, cop. 2013. Str. 2644-2662. ISBN 978-3-642-23498-9. [COBISS.SI-ID 1196716]



9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Genetske osnove paragangliomov glave in vratu: patogeneza, dedovanje in klinični pomen

Manja Hribar^{1,2*}, Ana Blatnik³, Iztok Fošnarič¹, Črt Jamšek¹, Saba Battelino^{1,2}, Vida Stegel⁴, Aleš Grošelj^{1,2}

¹ Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³ Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

⁴ Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

*Korespondenca: manja.hribar@kclj.si

Povzetek

Ozadje: Paragangliomi (PGL) glave in vratu so redki, običajno benigni nevroendokrini tumorji, ki izvirajo iz parasimpatičnih paraganglijev. V zadnjih letih je postalo jasno, da imajo dedne predispozicije ključno vlogo pri njihovi patogenezi, predvsem ko gre za patogene različice genov, ki kodirajo podenote kompleksa sukcinat dehidrogenaze (SDH). Bolniki s SDHx in drugimi dednimi predispozicijami lahko tekom življenja razvijejo še dodatne PGL ali druge tumorje po telesu. Tveganje za pojav drugih tumorjev ali celo metastaz je odvisno od vrste genetske spremembe. **Sklepi:** Vse bolnike s PGL glave in vratu je potrebno napotiti na genetsko testiranje, saj prisotnost mutacije lahko spremeni potek zdravljenja in nadaljnje spremljanje. Bolniki z ugotovljenimi zarodnimi patogenimi različicami in njihovi sorodniki potrebujejo genetsko svetovanje.

Ključne besede: paragangliom, genetika, SDH

1. Uvod

Paragangliomi (PGL) so redki nevroendokrini tumorji, ki izvirajo iz simpatičnih in parasimpatičnih paraganglijev [1]. Večino simpatičnih PGL najdemo v abdomnu, večino parasimpatičnih PGL pa v področju glave in vratu. Ker so PGL glave in vratu (HNPG) le redko hormonsko aktivni (1-3 %), je klinična slika odvisna predvsem od njihove lokacije in vpliva na sosednje strukture. HNPG se najpogosteje pojavljajo kot PGL karotidnega tesca (60 %), timpanomastoidni in jugularni PGL (30 %) ter vagalni paragangliomi (5–10 %) ob poteku vagusnega živca v vratu [2]. Poleg tega se PGL redko pojavljajo tudi v grlu, nosu, obnosnih votlinah, ščitnici, orbiti in sapniku [3–6]. Tumorji karotidnega tesca se večinoma najprej kažejo kot masa na vratu, timpanični in jugularni tumorji povzročajo pulzatilni tinitus ali izgubo sluha, vagalni pa hripavost ali disfagijo zaradi utesnitve vagusnega živca [7].

Čeprav so HNPG redki, je v zadnjih letih postalo jasno, da ima pomemben delež teh tumorjev dedno podlago. Prepoznavanje dednih predispozicij ni pomembno le za razumevanje patogeneze bolezni, temveč tudi za opredelitev tveganja pri sorodnikih in načrtovanje dolgoročnega spremljanja bolnikov. V nadaljevanju bomo predstavili znane genske mutacije oz. patogene različice, ki so povezane s HNPG, njihov klinični pomen ter priporočila za genetsko svetovanje in spremljanje nosilcev.

2. Diskusija

V zadnjih letih je postalo jasno, da je velik del PGL genetsko oz. dedno pogojen. V poročilu Evropskega Združenja za hipertenzijo (European Society of Hypertension) je zapisano, da imajo PGL najvišjo znano stopnjo dedno pogojenih oblik med vsemi človeškimi tumorji. Z genetskimi preiskavami lahko danes v kar 80 % PGL (simpatičnih in parasimpatičnih) in feokromocitomov (PGL, ki vzniknejo v nadledvičnici) dokažemo prisotnost genetskih sprememb, ki so vzročno povezane z boleznijo. Pri 40 % naj bi šlo za zarodne različice, pri 30-40 % pa za somatske različice v dednem zapisu [8]. Zarodne patogene različice so prisotne v vsaki celici telesa, vključno s spolnimi, ter se lahko prenašajo na potomce. Somatske mutacije nastanejo tekom življenja v nespolnih celicah in se ne dedujejo. V večini novejših literature se odstotek z zarodnimi patogenimi različicami povezanih HNPG giblje okoli 40 % [9]. Do zdaj poznane s PGL povezane genetske spremembe lahko razdelimo v 3 skupine [10]:

- A. psevdohipoksična (VHL, SDHx, FH, HIF2A, PHD1/PHD2, MDH2)
- B. povezana s kinazno signalno potjo (RET, NF1, MAX, TMEM127, KIF1B)
- C. povezana z Wnt signalno potjo (CSDE1, MAML3)

Pri PGL iz prve skupine pride do povečanega izražanja hipoksija-inducibilnega faktorja tipa 2 alfa (HIF-2a). V stanju realne hipoksije pride preko HIF-2a do povečane aktivacije genov, ki vplivajo na eritropoezo, angiogenezo, proliferacijo, metabolizem glukoze in programirano celično preživetje. Psevdohipoksija pa je stanje, kjer so tkiva normalno oksigenirana, vendar je zaradi genetskih sprememb prisotna motnja v zaznavanju kisika, kar vodi v nenormalno izražanje HIF-2a, ki promovira onkogenezo, tumorsko invazijo in metastaze. Pri razvoju PGL drugih dveh skupin pride preko spremenjenega izražanja določenih genov do sprememb v signalnih poteh, kar vodi v povečano proliferacijo celic, izboljšano preživetje celic, razvoj raka, angiogenezo ter lažjo invazijo in metastaziranje tumorskih celic [10].

Z dedno predispozicijo za razvoj PGL najpogosteje povezujemo gene, ki kodirajo podenote mitohondrijske sukcinat dehidrogenaze (SDH), tj. štiri podenote encimskega kompleksa (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) in en pomožni dejavnik (SDHAF2). Izguba produkta teh genov povzroča kopičenje sukcinata, ki zavira prolin hidroksilazo, zmanjša inaktivacijo HIF-2a in s tem povzroči psevdohipoksično stanje [11].

Agresivnost oziroma obnašanje tumorja je odvisno od tega, katera podenota SDH (A, B, C, D ali AF2) je nefunkcionalna. Najbolj agresivne oblike tumorjev so povezane s patogenimi različicami v podenoti SDHB, saj se pri teh pojavlja zasevanje oziroma malignost v do 23 % primerov. Bolniki z zarodnimi

patogenimi različicami v tem genu imajo tudi povečano tveganje za razvoj karcinoma ledvičnih celic (RCC), ter gastrointestinalnih stromalnih tumorjev (GIST) [7,9,12]. Pri bolnikih s patogenimi različicami v SDHx so opisali tudi pojavljanje drugih tumorjev, vključno s papilarnim karcinomom ščitnice, adenomom hipofize in nevroendokrinimi tumorji. Vendar pa ni bilo ugotovljeno, ali je pri teh osebah dejansko povečano tveganje za razvoj teh tumorjev [13]. Pri bolnikih s patogeno različico v genu SDHB se PGL večkrat pojavijo abdominalno, vendar so možni tudi v predelu glave in vratu. Nasprotno, pri nosilcih sprememb v SDHD pogosto opazimo večkratne, praviloma benigne tumorje prav v področju glave in vratu [14]. Zarodne različice v preostalih podenotah SDH so redkejšje oziroma manj penetrantne.

Dedovanje in genetsko svetovanje

Večina zgoraj omenjenih zarodnih sprememb v dednem zapisu se deduje avtosomno dominantno. Spremembe v genu SDHD in SDHAF2 se dedujejo avtosomno dominantno (AD), vendar bolezen običajno nastopi le, če je spremenjena kopija gena podedovana od očeta. Nosilci patogene različice na materni kopiji gena so pogosto asimptomatski, a jo lahko prenašajo na potomce, ki razvijejo bolezen, če jo podedujejo od očeta. Tak vzorec dedovanja je praviloma posledica epigenetskih modifikacij, t.i. maternalnega genetskega vtisnjenja (angl. maternal imprinting) [15].

Glede na trenutna priporočila je smiselno vsakega bolnika s HNPGAL napotiti na genetsko testiranje. V primeru ugotovljene mutacije je potrebno genetsko svetovanje, kjer se bolnik pouči o načinu dedovanja, penetranci, možnih preventivnih ukrepih in tveganju za sorodnike.

HNPGAL se lahko pojavijo v sklopu genetskih sindromov, pri katerih se v klinični sliki pojavljajo še drugi tumorji. Nekaj teh sindromov je zbranih v tabeli 1 [8,16]:

Tabela 1: Sindromi, pri katerih se pojavljajo PGL (GIST: gastrointestinalni stromalni tumorji, RCC: karcinom ledvičnih celic)

Sindrom	Gen	Način dedovanja	Povezava z drugimi tumorji (poleg PGL)
PGL sindromi 1-5	SDHA/B/C/D/AF2	AD (SDHD in SDHAF2 z maternalnim imprintingom)	RCC, GIST, adenomi hipofize
Von Hippel Lindau	VHL	AD	večinoma adrenalni PGL (feokromocitom), RCC, nevroendokrini tumorji pankreasa, hemangioblastomi CŽS, hrbtenjače in mrežnice, tumor endolimfatične vrečke, hipofizni adenomi
Nevrofibromatoza 1	NF1	AD	večinoma adrenalni PGL (feokromocitom), neurofibromi, maligni tumorji ovojnice perifernih živcev, optični gliomi, levkemije
Multipla endokrini neoplazija tip 2 (MEN2)	RET	AD	adrenalni PGL, medularni karcinom ščitnice, paratiroidni adenomi/hiperplazija
Dedna leiomiomatoza in karcinom ledvičnih celic (HLRCC)	FH	AD	leiomiomi, RCC

Klinični pomen in spremljanje

Glede na ugotovljeno dedno predispozicijo je potrebno usmerjeno nadaljnje spremljanje bolnika s slikovno diagnostiko za zgodnje odkrivanje PGL ali drugih tumorjev po telesu [13]. Pri bolnikih z znano patogeno različico v katerem izmed SDH genov je priporočeno slikanje z magnetno resonanco (MR) od baze lobanje do medenice oz. z MR celega telesa na 2-3 leta za prepoznavo asimptomatskih PGL ali drugih, s PGL povezanih tumorjev (RCC, GIST) [17]. Bolniki z različico SDHB naj bi po nekaterih priporočilih letno opravljali UZ abdomna za ugotavljanje morebitne prisotnosti karcinoma ledvičnih

celic [9]. Pri začetni obravnavi bolnikov z različicami v genih SDHx ali drugimi genetskimi spremembami je lahko koristno tudi slikanje s ^{68}Ga -DOTATATE PET CT, saj omogoča odkrivanje dodatnih PGL (oziroma nevroendokrinih tumorjev) ali metastaz po telesu, ki jih MR ne zazna [18]. Vloga te preiskave pri nadaljnjem spremljanju bolnikov zaenkrat ostaja nejasna.

Pri bolnikih s sekretornimi tumorji (tudi po odstranitvi) in pri bolnikih z znanimi dednimi predispozicijami ali multipli tumorji je svetovano 1x letno preverjanje ravni metanefinov v krvi ali urinu [9].

Ugotovitev prisotnosti dedne predispozicije pri bolniku lahko tudi vpliva na odločitev o zdravljenju. Na primer, pri bolnikih s patogeno različico v genu *SDHD* se tekom življenja lahko pojavijo novi PGL v področju glave in vratu. Predvsem pri obravnavi možnih bilateralnih karotidnih ali vagalnih PGL mora biti tako obravnava tumorjev usmerjena v ohranjanje funkcij spodnjih možganskih živcev.

Genetska obravnava bolnikov s PGL glave in vratu na kliniki za ORL in CFK Ljubljana

Med letoma 2011 in 2025 je bilo na Kliniki za ORL in CFK Ljubljana obravnavanih 66 bolnikov s HNPG. Od teh jih je imelo 27 timpanomastoidni PGL, 10 jugularni PGL, 22 karotidni PGL, 3 vagalni PGL, 1 PGL simpatične cervikalne verige, 1 laringealni PGL, pri 2 bolnikih pa zaradi lokacije ni jasno, ali gre za karotidni ali vagalni PGL oz. za jugularni ali vagalni PGL. V času pisanja prispevka je genetsko testiranje (*FH*, *MAX*, *NF1*, *RET*, *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TMEM127*, *VHL*) opravilo 33 (50%) bolnikov s PGL glave in vratu. Od testiranih je imelo 17 bolnikov timpanomastoidni PGL, 6 jugularni PGL, 8 karotidni PGL, 1 PGL cervikalne simpatične verige in 1 bolnik jugularni/vagalni PGL. Patogene različice so bile najdene pri 4 bolnikih (12%), in sicer pri dveh v genu *SDHD* ter pri dveh v genu *SDHB*. Bolnika s patogeno različico v genu *SDHD* sta imela bilateralna karotidna PGL, patogeni različici v genu *SDHB* pa sta bili prisotni pri bolnici, ki je imela večji jugularni PGL in pri bolnici s karotidnim PGL. Nižji odstotek najdenih genetskih mutacij je verjetno posledica večjega števila bolnikov z manjšimi solitarnimi PGL v srednjem ušesu (17/33 (51 %) testiranih), z negativno družinsko anamnezo, pri katerih ni bila najdena nobena mutacija. Za razliko, pa je bil odstotek najdenih mutacij pri bolnikih s karotidnimi PGL pričakovano višji (36 %; 3/8). Bolniki, pri katerih je bilo genetsko testiranje negativno, so bili v povprečju starejši (55 let) kot bolniki, pri katerih so bile najdene patogene različice (40,5 let). Za natančnejšo oceno prisotnosti dednih oblik PGL v slovenski populaciji je treba počakati na rezultate genetskega testiranja preostalih bolnikov ter napotiti na testiranje tudi bolnike, obravnavane v drugih ustanovah.

Naši delni rezultati jasno kažejo na to, da je verjetnost dedne predispozicije najmanjša pri starejših bolnikih z manjšimi timpanalnimi PGL, največja pa pri bolnikih s PGL na vratu, predvsem v primeru bilateralnih karotidnih PGL.

Kljub zaenkrat ugotovljeni nižji stopnji dokazanih dednih predispozicij svetujemo, da se vsi bolniki s PGL glave in vratu napotijo na genetsko testiranje in svetovanje.

3. Zaključki

Glede na pomembno vlogo dednih dejavnikov pri patogenezi PGL glave in vratu je pri vseh bolnikih z omenjenimi tumorji smiselno opraviti genetsko testiranje. Identifikacija patogenih različic, zlasti v genih kompleksa SDH, lahko bistveno vpliva na terapevtske odločitve in načrt nadaljnjega spremljanja. Osebam z ugotovljenimi dednimi predispozicijami ter njihovim sorodnikom je priporočljivo zagotoviti ustrezno genetsko svetovanje, saj so ti posamezniki izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj dodatnih PGL, drugih nevroendokrinih tumorjev ali metastaz, kar zahteva ciljno in dolgoročno klinično spremljanje.

Reference

1. Mete O, Asa SL, Gill AJ, Kimura N, de Krijger RR, Tischler A. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. *Endocr Pathol*. 2022 Mar 13;33(1):90–114.
2. Richter S, Qiu B, Ghering M, Kunath C, Constantinescu G, Luths C, et al. Head/neck paragangliomas: focus on tumor location, mutational status and plasma methoxytyramine. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1530/ERC-21-0359>
3. Yu BH, Sheng WQ, Wang J. Primary Paraganglioma of Thyroid Gland: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Analysis of Three Cases with a Review of the Literature.
4. Myssiorek D, Halaas Y, Silver C. LARYNGEAL AND SINONASAL PARAGANGLIOMAS. Vol. 34. 2001.
5. Huang N, Rayess HM, Svider PF, Rayess NM, Folbe A, Langer PD, et al. Orbital Paraganglioma: A Systematic Review. *J Neurol Surg B*. 2018;79:407–12.
6. Kamada M, Shimamoto A, Mori M, Tsutsui S, Zaizen Y, Fukuda M, et al. Tracheal Paraganglioma: A Case report and Review of the Pertinent Literature. *Intern Med*. 2021;60:2275–83.
7. Mariani-Costantini Editor R. Paraganglioma A Multidisciplinary Approach.
8. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension HHS Public Access. *J Hypertens*. 2020;38(8):1443–56.
9. Lloyd S, Obholzer R, Tysome J. British Skull Base Society Clinical Consensus Document on Management of Head and Neck Paragangliomas. *Otolaryngol - Head Neck Surg U S*. 2020 Sept 1;163(3):400–9.
10. Nölting S, Ullrich M, Pietzsch J, Ziegler CG, Eisenhofer G, Grossman A, et al. cancers Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. Available from: www.mdpi.com/journal/cancers
11. Liu C, Zhou D, Yang K, Xu N, Peng J, Zhu Z. Research progress on the pathogenesis of the SDHB mutation and related diseases. *Biomed Pharmacother*. 2023 Nov 1;167:115500.
12. Patel D, Phay JE, F Yen TW, Dickson PV, Wang TS, Garcia R, et al. Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine/Head and Neck Disease-Site Work Group. Part 1 of 2: Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma HHS Public Access Author manuscript. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(5):1329–37.
13. Else Tobias, Greenberg Samantha, Fishbein Lauren. Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes. Adam MP Feldman J Mirza GM Al Ed GeneReviews® Internet Seattle WA Univ Wash Seattle [Internet]. 1993 2025; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nukweb.nuk.uni-lj.si/books/NBK1548/>
14. Neumann HPH, Pawlu C, Pęczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, et al. Distinct Clinical Features of Paraganglioma Syndromes Associated With SDHB and SDHD Gene Mutations. *JAMA*. 2004 Aug 25;292(8):943–51.
15. Hensen EF, Bayley JP. Recent advances in the genetics of SDH-related paraganglioma and pheochromocytoma. *Fam Cancer*. 2011 June 1;10(2):355–63.
16. Lima JVJ, Kater CE. The Pheochromocytoma/Paraganglioma syndrome: an overview on mechanisms, diagnosis and management. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2023 June;49(3):307–19.
17. Cass ND, Schopper MA, Lubin JA, Fishbein L, Gubbels SP. The Changing Paradigm of Head and Neck Paragangliomas: What Every Otolaryngologist Needs to Know. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020.
18. de Bresser CJM, Petri BJ, Braat AJAT, de Keizer B, van Treijen MJC, Dankbaar JW, et al. The Additional Value of Somatostatin Receptor Positron Emission Computed Tomography ([68Ga]Ga-DOTATOC PET/CT) Compared with Magnetic Resonance Imaging of the Head and Neck Region in Paraganglioma Patients: A Pilot Study. *Cancers [Internet]*. 2024;16(5). Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/5/986>



9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Endovaskularno obvladovanje krvavitev pri bolnikih z rakom glave in vratu v sklopu paliativne obravnave

Blaž Maver^{1*}, Beno Polanec², Matic Glavan¹, Boštjan Lanišnik¹

¹ Klinika za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu, UKC Maribor; korespondenca: maver.blaz@gmail.com

² Oddelek za radiologijo, UKC Maribor

Abstract

Background: Head and neck cancers are frequently diagnosed at an advanced stage, where curative treatment is often not feasible. Tumor-related bleeding represents a distressing and potentially life-threatening event. Endovascular embolization has emerged as a valuable palliative option when conventional hemostatic measures fail. **Methods:** We conducted a retrospective review of patients treated at the Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery Clinic, University Medical Centre Maribor, between December 2017 and April 2025. Patients who underwent endovascular embolization for tumor-related hemorrhage were included. Data was analyzed with data analysis software tool and presented descriptively. **Results:** A total of 27 patients were included, predominantly male (81.5%) with a median age of 65 years (range 40–84). The majority had squamous cell carcinoma (81%) and advanced local disease (T4). Bleeding most frequently originated from the neck (26%), oropharynx (22%), and oral cavity (19%). The median survival after embolization was 6 months. No procedure-related complications were observed. **Conclusion:** Endovascular embolization provides an effective and relatively safe means of controlling tumor-related bleeding in head and neck cancer patients. It offers significant palliative benefit in selected cases, although availability remains limited to specialized centers.

Keywords: head and neck cancer; hemorrhage; embolization; palliative care; interventional radiology

Povzetek

Ozadje/cilji: Rak glave in vratu se pogosto diagnosticira v napredovalih stadijih, ko ozdravitev velikokrat ni več mogoča. Krvavitve iz tumorjev predstavljajo hudo in potencialno življenje ogrožajoče stanje. Oskrba krvavitev z endovaskularno embolizacijo se je v takšnih primerih uveljavila kot dragocena možnost znotraj paliativne obravnave, kadar konvencionalni ukrepi za zaustavljanje krvavitve ne zadoščajo. **Metode:** Izvedli smo retrospektivno analizo bolnikov, zdravljenih na Kliniki za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu Univerzitetnega kliničnega centra Maribor med decembrom 2017 in aprilom 2025. V raziskavo so bili vključeni bolniki z rakom glave in vratu, pri katerih je bila zaradi akutne krvavitve opravljena endovaskularna embolizacija. Podatke smo obdelali s statističnim programskim orodjem in jih opisno predstavili. **Rezultati:** Vključenih je bilo 27 bolnikov, večinoma moških (81,5 %), s srednjo starostjo 65 let (razpon 40–84 let). Večina bolnikov je imela ploščatocelični karcinom (81 %) in lokalno napredovalo bolezen (T4). Krvavitve so najpogostejše izvirale iz področja vratu (26 %), orofarinksa (22 %) ter ustne votline (19 %). Mediana preživetja po embolizaciji je znašala 6 mesecev. Zapletov, povezanih s posegom, v preučevanem časovnem oknu nismo zaznali. **Sklepi:** Endovaskularna embolizacija je učinkovita in razmeroma varna metoda za obvladovanje krvavitev pri paliativnih bolnikih z rakom glave in vratu. V dobro izbranih primerih je za bolnika koristna, vendar pa ostaja dostopna predvsem v specializiranih centrih.

Ključne besede: rak glave in vratu; krvavitve; embolizacija; paliativna oskrba; intervencijska radiologija



1. Uvod

Večina rakov glave in vratu je diagnosticirana v napredovalih stadijih, zato je zdravljenje z namenom ozdravitve pogosto onemogočeno. Pomemben izziv predstavljajo regionalne metastaze ter ponovitve bolezni, ki so kljub multimodalnemu zdravljenju pogoste. Tumorska krvavitev je za bolnika, svojce in zdravstveno osebje izjemno travmatičen dogodek, ki praviloma označuje prehod bolezni v terminalno fazo, ko kirurški posegi niso več izvedljivi. Klinično pomembne krvavitve se pojavijo pri do 10 % rakov glave in vratu, najpogostejše zaradi neposredne ulceracije tumorja, nastanka psevdanevrizme ali kot zaplet radiokemoterapije [1].

Za pionirja uporabe angiografije in embolizacije v področju glave in vratu velja Duggan, ki je leta 1970 s tem postopkom prvi uspešno zaustavil epistakso [6]. Od tedaj imajo endovaskularni pristopi vse pomembnejše mesto v otorinolaringologiji, zlasti v paliativnem okolju. Medtem ko je bila raztrganina karotidne arterije pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu zgodovinsko gledano terminalni dogodek, razvoj interventne radiologije danes omogoča, da takšen izid ni več nujen. Leta 2008 so v Yorkshiru objavljene smernice za paliativno zdravljenje kot ene prvih uradno vključile endovaskularno zdravljenje v algoritem obvladovanja krvavitev pri paliativnih bolnikih. [2].

Začetni ukrepi pri zaustavljanju krvavitve iz tumorja običajno vključujejo kompresijo, hemostatske šive, tamponado in elektrokavterizacijo. Po potrebi sledi nadomeščanje izgubljene krvi s transfuzijo krvnih pripravkov. Kadar ti ukrepi niso učinkoviti, se kot zanesljiva in varna alternativa izkaže diagnostična angiografija, ki ji sledi transarterijska embolizacija krvaveče žile [3]. Poseg sicer prinaša določena tveganja in zaplete - krvavitev iz vbodnega mesta, intrakranialni strdki, nekroza, okužbe ter v redkih primerih smrt [4,5].

Najpogostejše gre za bolnike z recidivnim ali rezidualnim rakom po predhodni kirurški resekciji, radioterapiji ali kemoterapiji. Krvavitve najpogostejše izvirajo iz ustne votline in ustnega žrela, kjer je krvaveče mesto pogosto dostopno in ga je možno začasno obvladati s tamponado [9–11]. Kadar je vir krvavitve v slabše dostopnih regijah, kot sta larinks ali hipofarinks, pa je to težje izvedljivo. Neposreden dostop do krvaveče žile je pogosto otežen tudi zaradi brazgotin, postobsevalnih sprememb ali obsežnega tumorskega razraščanja. V takšnih primerih endovaskularni posegi predstavljajo učinkovito alternativo za zagotovitev hemostaze.

2. Metode

Retrospektivno smo analizirali bolnike z neresektabilnim recidivnim ali metastatskim rakom glave in vratu, ki so bili v naši ustanovi, med decembrom 2017 in aprilom 2025, podvrženi endovaskularni embolizaciji zaradi krvavitve iz tumorja. V primerih, ko je bila ogrožena dihalna pot, je bila pred embolizacijo opravljena traheotomija. Vse embolizacijske posege je izvedla ekipa intervencijske radiologije Oddelka za radiologijo UKC Maribor. Pred embolizacijo je bila opravljena CT angiografija in/ali DSA, poseg pa izveden v lokalni anesteziji z dostopom preko femoralne arterije. Če smo ocenili, da je potrebna embolizacija skupne karotidne arterije, smo predhodno opravili balonski okluzijski test in ocenili pretok Willisovega kroga. Podatke smo pridobili iz bolnišničnega medicinskega informacijskega sistema (MEDIS®). Zbrali smo demografske podatke, diagnozo in stadij tumorja, vrsto zdravljenja, podatke o mestu krvavitve, ponovitvi krvavitev in celokupnem preživetju. Uporabili smo opisno statistiko, analiza je bila opravljena s pomočjo orodja IBM SPSS Statistics® v27.

3. Rezultati

V raziskavo je bilo vključenih 27 bolnikov. Večina je bila moških (81,5 %), z mediano starostjo 65 let. Porazdelitev starosti bolnikov ob embolizaciji je prikazana na Sliki 1.

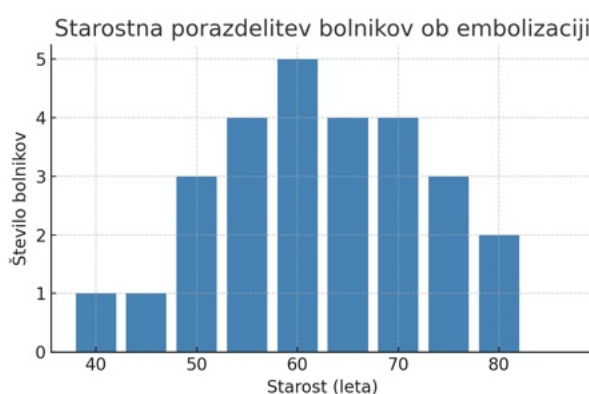
Mesta krvavitev so povzeta v Tabeli 1 in prikazana na Sliki 2. Najpogostejše anatomsko mesto krvavitve med našimi bolniki je bil vrat, ki sta mu sledila orofarinks in ustna votlina, kar se razlikuje od večine drugih študij, kjer je bila na prvem mestu ustna votlina.

Pri dveh bolnikih s psevdoanevrizmo sta bila vstavljeni žilni opornici, v ostalih primerih pa je bila izvedena embolizacija s spiralo ali delci. Pri dveh bolnikih je prišlo do ponovne krvavitve – pri prvem po šestih dneh in drugem po štirih. Po drugi embolizaciji je bila krvavitev pri obeh uspešno obvladana. Najpogostejše embolizirani žili sta bili zunanja karotidna arterija (22,6 %) in lingvalna arterija (19,4 %). Po pogostosti sledijo notranja maksilarna, zgornja škritnična in skupna karotidna arterija (vsaka 9,7 %). Kot vidimo, se porazdelitev ujema z lokacijami krvavitev, rezultati pa prikazujejo tudi selektivnost katetrizacije znotraj karotidnega povirja.

Histološki podtipi raka so predstavljeni v Tabeli 2 in na Sliki 3. Razvidno je, da prevladuje ploščatocelični karcinom (81 %).

Porazdelitev T stadija je razvidna iz Tabele 3 in Slike 4. Pri več kot polovici bolnikov je šlo za T4 tumorje, kar kaže na povečano tveganje za krvavitev pri napredovali, neresektabilni bolezni.

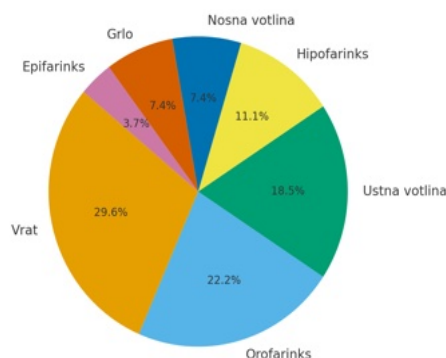
Pri nobenem od bolnikov ni prišlo do zgodnjih pooperativnih zapletov. Podatki o poznih zapletih so bili pomanjkljivi ali nezanesljivi.



Slika 1: Starostna porazdelitev bolnikov ob embolizaciji.

Tabela 1: Mesta krvavitev.

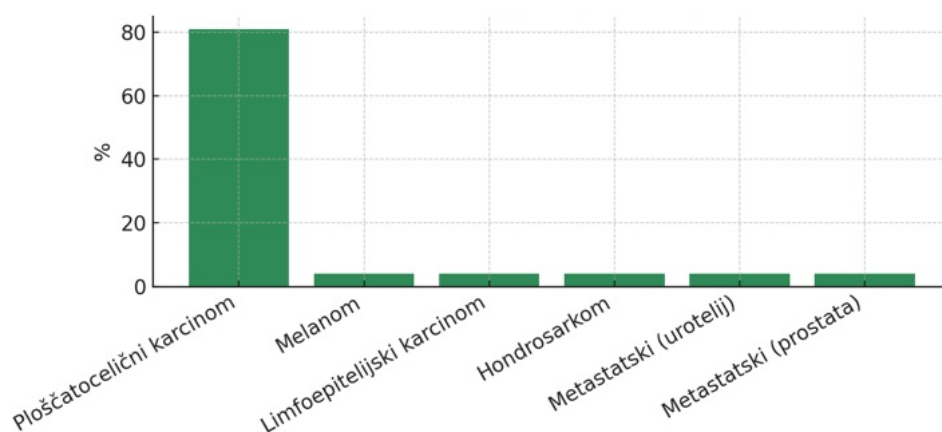
Mesto	N	%
Vrat	8	29,6
Orofarinks	6	22,2
Ustna votlina	5	18,5
Hipofarinks	3	11,1
Nosna votlina	2	7,4
Grlo	2	7,4
Epifarinks	1	3,7



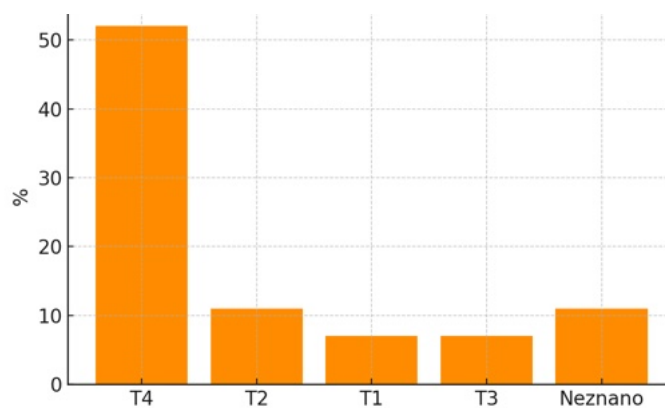
Slika 2: Porazdelitev mest krvavitev.

Tabela 2: Histološki podtipi.

Histologija	N	%
Ploščatocelični karcinom	22	81
Melanom	1	4
Limfoepitelijski karcinom	1	4
Hondrosarkom	1	4
Metastatski (urotelij)	1	4
Metastatski (prostata)	1	4

**Slika 3:** Histološki podtipi tumorjev.**Tabela 3:** T stadiji tumorjev.

T-stadij	N	%
T4	14	52
T2	3	11
T1	2	7
T3	2	7
Neznano	3	11

**Slika 4:** Porazdelitev T-stadija.

4. Razprava

Naša raziskava potrjuje pomembno vlogo interventnih radioloških tehnik pri obvladovanju krvavitev paliativnih bolnikov z rakom glave in vratu. V analizirani kohorti je bila embolizacija tehnično uspešna v vseh primerih, le pri dveh bolnikih je bil poseg uspešen šele v drugem poskusu.

Perioperativnih in pooperativnih zapletov nismo zaznali. Interval brez krvavitve je trajal od 4 dni do 21 mesecev, mediano preživetje po embolizaciji pa je znašalo približno šest mesecev. Rezultati kažejo, da embolizacija kljub nekurativnemu značaju učinkovito stabilizira bolnike in v izbranih primerih omogoča nadaljevanje paliativnega onkološkega zdravljenja.

Najpogostejša lokacija krvavitve je bilo področje vratu, kar se razlikuje od številnih tujih poročil, kjer prevladujejo krvavitve iz ustne votline. Tako je denimo v študiji Yen et al. ustna votlina predstavljala 44 % vseh epizod krvavitve, v raziskavi Wang et al. pa 40,7 %. Tudi Hoffman et al. je v retrospektivni analizi ugotavljal najpogostejše krvavitve prav iz ust [10,12,13].

O primerljivih izidih glede uspešnosti so poročale tudi druge raziskave. Chen et al. so v prospektivni študiji zaustavljanje življenjsko ogrožajočih krvavitev z embolizacijo, ocenili kot učinkovito obliko paliativnega zdravljenja [1]. Minici et al. so poročali o 100-odstotni tehnični uspešnosti in 82,8-odstotni klinični uspešnosti, pri čemer je pri 17,2 % bolnikov prišlo do ponovne krvavitve v 30 dneh [7]. V večji kohorti je Yen et al. opisal mediano preživetja 9,2 meseca po krvavitvi ter eno-, tri- in petletne stopnje preživetja 48 %, 41 % in 34 % [8]. V naši raziskavi je bilo mediano preživetja nekoliko daljše od nekaterih, opisanih v sistematičnih pregledih literature [6], a krajše v primerjavi z rezultati večjih serij [4,5,8].

Zapletov, opisanih v literaturi, kot so embolizacija netačnih žil, cerebrovaskularni dogodki ali nekroza [4,5], v naši kohorti nismo zabeležili. Vzrok je lahko izkušnost ekipe interventnih radiologov.

Naša raziskava ima omejitve. Retrospektivna narava in majhna kohorta omejujeta trdnost ugotovitev. Zaradi pomanjkljive dokumentacije ocena dolgoročnih zapletov in vpliva na kakovost življenja ni bila mogoča. Poleg tega je raziskava monocentrična, zato se lahko rezultati v drugih ustanovah razlikujejo glede na razpoložljive vire in strokovno znanje.

Kljub navedenim omejitvam, rezultati naše raziskave prispevajo k naraščajočemu številu dokazov, ki podpirajo endovaskularno embolizacijo kot varno, učinkovito in relativno dostopno metodo za nadzor krvavitev pri bolnikih z napredujočim rakom glave in vratu. Za pravočasno in enakovredno dostopnost do te paliativne terapijske možnosti bo ključno širše zagotavljanje intervencijskih radioloških storitev ter tesno sodelovanje onkologov, otorinolaringologov in radiologov.

5. Zaključek

Endovaskularno obvladovanje krvavitev pri raku glave in vratu predstavlja pomembno orodje pri zdravljenju paliativnih bolnikov. Postopek je relativno varen in učinkovit, žal pa ni dostopen v vseh centrih.



Literatura

1. Chen YL, Cheng MH, Huang MF, Lin CY, Fang KH, Liao CT, et al. Control of life-threatening hemorrhage in patients with advanced head and neck cancers using transarterial embolization. *Head Neck*. 2010;32(5):589–96.
2. Lawrie I, Edwards A. Palliative care in patients with head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2006;120(9):713–7.
3. Duffis EJ, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ, Abruzzo TA, Albuquerque FC, Bulsara KR, et al. Head, neck, and brain tumor embolization guidelines. *J Neurointerv Surg*. 2012;4(4):251–5.
4. Lazzaro MA, Badruddin A, Zaidat OO, Darkhabani Z, Lynch JR. Endovascular management of carotid blowout syndrome in patients with head and neck cancer: a review. *World J Clin Oncol*. 2011;2(12):357–63.
5. Bilbao JL, Cosín O, Bastarrika G, De Luis E, García de Jalón JA, Martínez-Cuesta A, et al. Complications of embolization. *Semin Intervent Radiol*. 2006;23(2):126–42.
6. Karadaghy OA, Osazuwa-Peters N, Ting JY, et al. Mortality and survival after hemorrhage in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. *Oral Oncol*. 2024;148:106653.
7. Minici R, Pitrone A, Fleres F, et al. Transarterial embolization in the management of head and neck cancer bleeding: a multicenter experience. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(7):1323.
8. Yen YC, Chen SW, Chang JH, et al. Long-term outcomes following hemorrhage in head and neck cancer patients: a population-based study. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):177.
9. Wang Y, Lin CY, Tsai YH, et al. Transarterial embolization for management of tumor-related bleeding in head and neck cancer: a review of current evidence. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(4):512.
10. Yen YC, Ho CH, Chen SW, et al. Outcomes of endovascular management in patients with head and neck cancer bleeding. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(6):855.
11. Yen YC, Yeh SA, Chang JH, et al. Clinical patterns and prognostic factors of hemorrhage in head and neck cancer patients. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(9):1290.
12. Wang Y, Wang J, Lin J, Chen H, Chen X, Li J. Head and neck cancer patients with tumor bleeding: clinical characteristics and factors influencing prognosis. *BMC Cancer*. 2022;22:930. doi:10.1186/s12885-022-09945-y.
13. Hoffmann C, Schellhaas B, Goelz R, Sadick M, Radosa CG, Paprottka P, Würth S, Syha R, Große Ho-kamp N, Treitl KM, Wilhelm KE. Endovascular management of tumor-related head and neck hemorrhage. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3114. doi:10.3390/cancers14133114.



9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Balonska dilatacija Evstahijeve troblje – izkušnje in prednosti lokalne anestezije pri bolnikih z zmanjšano zmožnostjo izenačevanja tlaka v srednjem ušesu ob spremembah atmosferskega tlaka

Matija Švagan *¹

¹ Klinika za otorinolaringologijo, UKC Maribor

* Korespondenca: matija.svagan@ukc-mb.si

Povzetek

Ozadje: Obstruktivna disfunkcija Evstahijeve troblje (OETD) povzroča številne simptome, ki se pogosto poslabšajo ob spremembah atmosferskega tlaka. Balonska dilatacija Evstahijeve troblje (BET) se je uveljavila kot minimalno invaziven in učinkovit postopek, tradicionalno izvajan v splošni anesteziji. Namen raziskave je bil oceniti izvedljivost BET v lokalni anesteziji ter njen vpliv na simptome pri bolnikih z zmanjšano zmožnostjo izenačevanja tlaka v srednjem ušesu.

Metode: V prospektivno raziskavo smo vključili 25 odraslih bolnikov z vsaj šestmesečnimi simptomi OETD, ki niso dosegli zadovoljivega izboljšanja po trimesečnem konzervativnem zdravljenju. Vključitveni kriteriji so bili timpanogram tipa A, odsotnost kostno-zračne razlike in brez anatomskih sprememb v nosni votlini ter epifarinksu. BET smo izvedli v lokalni anesteziji po treh zaporedno prilagojenih protokolih. Učinkovitost smo ocenjevali s spremembami v vprašalniku ETDQ-7 in uspešnostjo manevra po Valsalvi. Bolečino med posegom smo merili z VAS lestvico.

Rezultati: BET v lokalni anesteziji je bil izvedljiv v vseh primerih (100 %). 52 % bolnikov je imelo poseg enostransko, 48 % obojestransko. Mediana bolečine po VAS je znašala 3,5, pri čemer je bil trend zmanjšanja bolečine opazen ob prilagoditvah protokola. Mediana vrednost ETDQ-7 se je zmanjšala z 29 pred zdravljenjem na 26 po konzervativni terapiji in na 13 tri mesece po BET ($p \leq 0,005$). Manever po Valsalvi je uspelo izvesti 88 % bolnikov po posegu, v primerjavi z 0 % pred terapijo in 8 % po konzervativnem zdravljenju. Zapletov nismo zabeležili.

Sklepi: BET je mogoče učinkovito in varno izvajati v lokalni anesteziji z ustreznim protokolom. Poseg pomembno zmanjša simptome OETD, tudi pri bolnikih z izolirano baro-izzivno disfunkcijo. Uvajanje BET v lokalni anesteziji omogoča razširitev indikacij in lažjo dostopnost zdravljenja za širšo populacijo bolnikov.

Ključne besede: Evstahijeva troblja; balonska dilatacija; obstruktivna disfunkcija; lokalna anestezija

Abstract

Background/Objectives: Obstructive Eustachian tube dysfunction (OETD) is associated with a variety of symptoms that often worsen during changes in atmospheric pressure. Balloon Eustachian tuboplasty (BET) has emerged as a minimally invasive and effective treatment, traditionally performed under general anesthesia. The aim of this study was to evaluate the feasibility of BET under local anesthesia and its impact on symptoms in patients with impaired middle-ear pressure equalization.

Methods: In this prospective study, 25 adult patients with ≥ 6 months of OETD symptoms, unresponsive to a 3-month course of conservative therapy, were included. Inclusion criteria comprised type A tympanogram, absence of air-bone gap, and no anatomical abnormalities of the nasal cavity or nasopharynx. BET was performed under local anesthesia using three consecutively optimized protocols. Efficacy was assessed using the ETDQ-7 questionnaire and the ability to perform the Valsalva maneuver. Pain during the procedure was recorded using a visual analogue scale (VAS).

Results: BET under local anesthesia was successfully performed in all patients (100 %). The procedure was unilateral in 52 % and bilateral in 48 % of cases. Median VAS pain score was 3.5, with a clear trend toward reduction after protocol optimization. Median ETDQ-7 scores improved from 29 before treatment to 26 after conservative therapy and to 13 three months after BET ($p \leq 0.005$). The ability to perform the Valsalva maneuver increased from 0 % at baseline and 8 % after conservative therapy to 88 % following BET. No complications were observed.

Conclusions: BET can be effectively and safely performed under local anesthesia using an appropriate protocol. The procedure significantly reduces OETD symptoms, even in patients with isolated baro-challenge dysfunction. Introducing BET in local anesthesia broadens treatment indications and improves accessibility for a wider patient population.

Keywords: Eustachian tube; balloon dilation; obstructive dysfunction; local anesthesia

1. Uvod

Funkcija ET je v prvi vrsti prezračevanje srednjega ušesa in izenačevanje tlaka med srednjim ušesom in atmosferskim tlakom, med drugim pa tudi odvajanje izločkov iz srednjega ušesa ter hkrati pa še zaščitna funkcija pred ascendentnimi okužbami iz epifarinska in zaščita pred zvoki, ki nastanejo ob dihanju [1].

Disfunkcija Evstahijeve troblje (ETD) je splošen izraz za vsako stanje, pri katerem je moteno odpiranje ali zapiranje ET. Ločimo motnje zaradi trajno odprte Evstahijeve troblje (PETD in obstruktivna ETD (OETD)), pri kateri se tuba ne odpira zadostno. Bolezen je relativno pogosta in ocenjeno prizadene 0,9 % odraslih v Združenem kraljestvu [2] ter 4,6 % odraslih [3] in 6,1 % otrok [4] v Združenih državah Amerike.

Simptomi obstruktivne disfunkcije Evstahijeve tube (OETD) vključujejo občutek polnosti v ušesu, pokanje, nelagodje ali bolečino, občutek pritiska, zamašenost ali občutek, da je uho "pod vodo", pokanje, šumenje, avtofonijo in pridušen sluh [5]. Ti simptomi se lahko pojavijo spontano ali se poslabšajo ob spremembah atmosferskega tlaka [6], na primer med letenjem, potapljanjem ali vožnjo skozi predor. Pri OETD so povečane možnosti za nastanek dodatnega patološkega dogajanja zaradi slabšega zračenja votlega sistema srednjega ušesa: izlivno vnetje srednjega ušesa, ki lahko vodi v kronične oblike vnetje srednjega ušesa z nastankom retrakcijskih žepov v bobniču ali celo v nastanek holesteatoma [7–10]. Posebno skupino bolnikov predstavljajo bolniki s funkcionalno motnjo izenačevanja tlaka v srednjem ušesu pri nenadnih spremembah atmosferskega tlaka (ang. "baro-challenge"). V tem primeru do patoloških sprememb v srednjem ušesu ne pride, so pa ti bolniki izrazito simptomatski in poročajo o omejitvi vsakdanjih aktivnosti, kot so vožnja z avtomobilom, letenje, potapljanje [11].

Obravnava obstruktivne disfunkcije Evstahijeve troblje

Obravnava OETD zahteva celostno otorinolaringološko obravnavo. Jedro diagnoze je natančna anamneza s ciljanimi vprašanji o simptomih OETD, saj je to v večini primerov ob pregledu ne najdemo sprememb. Cilj je ugotoviti optimalno zdravljenje z razlikovanjem OETD od drugih bolezni s podobnimi simptomi, ti so endolimfatični hidrops, dehiscenca zgornjega polkrožnega kanala in drugi sindromi tretjega okenca, PETD in težave s temporomandibularnim sklepom. V veliko pomoč je tudi bolezensko specifični vprašalnik o ETD (ETDQ-7) [12], ki se je izkazal za izjemno klinično orodje, tako za diagnostiko, kakor tudi sledenje uspešnosti zdravljenja. Klinični otorinolaringološki pregled običajno obsega otomikroskopijo, indirektskopski pregled nosu, ust, žrela in grla, ter endoskopijo nosu in epifarinksa. Omenjene preiskave nam omogočijo, da preden se priporoči postopek BET, se običajno poskusi identificirati in zdraviti druge možne vzroke ETD, kot so zadebeljena sluznica v epifarinksu in hipertrofija žrelnice, kronični (alergijski) rinitis, kronični rinosinusitis ali laringofaringealni refluks [1,7,13]. Za oceno težav s prehodnostjo nosu si lahko podobno, kot že omenjeno zgoraj, pomagamo s vprašalnikom, v tem primeru SNOT-22 [12].

Konzervativno zdravljenje obstruktivne disfunkcije Evstahijeve troblje

Predvsem zaradi težav s spremenjeno sluznico nosu in epifarinksa je prvo zdravljenje OETD vedno konzervativno v obliki izpiranja nosu s fiziološko raztopino in kortikosteroidnim nosnim pršilom. Priporočamo irigacijo nosu s sistemom, ki mogoča tudi izpiranje epifarinksa z večjo količino fiziološke ali podobne izotonične raztopine po sistemu velikega volumna in nizkega tlaka [14]. Tak način izpiranja izjemno zmanjša vnetno breme v nosni votlini, predvsem z mehanskim odstranjevanjem sluzi, alergenov, biofilmov in vnetnih mediatorjev [15–18]. Čeprav se večina študij osredotoča na izpiranje nosu in obnosnih votlin, je razumljivo, da je epifarinks zaradi anatomske povezave prav tako izpostavljen, zlasti pri tehnikah z visoko prostornino. Klinični učinek je najbolj izrazit pri uporabi volumnov nad 150 mL pri posameznem izpiranju [15,17]. Podobno kot izpiranje tudi kortikosteroidna nosna pršila zmanjšujejo vnetje sluznice v epifarinksu, predvsem z zaviranjem lokalne infiltracije imunskih celic in produkcije citokinov [19–22].

Ob razmisleku, da naj bi bila večina OETD etiološko povezana z vnetjem, je pričakovati, da bi moralo biti omenjeno zdravljenje visoko učinkovito, vendar iz klinične prakse vemo, da v določenih primerih konzervativna oblika zdravljenja ni uspešna. To podpirajo tudi pregledne študije, ki pri katerih niso našli jasne povezave med uporabo kortikosteroidnega pršila in normalizacijo tlaka v srednjem ušesu merjenega s timpanometrijo [23]. Kljub temu iz izkušenj to obliko zdravljenja vedno poskusimo pred invazivnimi metodami.

Šele ob neuspehu omenjene terapije s z bolnikom pogovorimo o možnosti balonske dilatacije Evstahijeve troblje (BET). Po naših izkušnjah je izvedba samega posega pri bolnikih, ki so prejeli konzervativno terapijo lažja in hitrejša, čeprav so mnenja o predoperativnem izpiranju nosu in uporaba kortikosteroidnih nosnih pršil ne vplivata deljena, predvsem če ni prisotnega sočasnega vnetja nosu in obnosnih votlin [24].

Zdravljenje obstruktivne disfunkcije Evstahijeve troblje z balonsko dilatacijo

BET je kirurško, minimalno invazivno zdravljenje, ki se je izkazalo za učinkovito in varno pri OETD pri odraslih in otrocih [25]. Poseg se izvede transnazalno, tako da se balonski kateter pod kontrolo endoskopa uvede v hrustančni del ET. Ko je kateter v pravilnem položaju, se balon napihne s pritiskom 10 ATM za 3 minute.

Indikacije za balonsko dilatacijo Evstahijeve troblje so: (1) kronični in moteči simptomi OETD, (2) simptomi podobni OETD, ki nastanejo ob hitrih spremembah tlaka in (3) ponavljajoče se serozno vnetje srednjega ušesa. Prvič je bila prvič izveden leta 2009 hkrati na Finskem in v Nemčiji, eden od proizvajalcev tudi poroča, da je bil njihov sistem uporabljen več kot 100.000-krat od uvedbe leta 2010 [26]. Sprva so bili posegi opravljeni izključno v splošni anesteziji, nato s pomočjo modifikacij protokola vse več tudi v lokalni anesteziji.

Učinkovitost balonske dilatacije Evstahijeve troblje

Študije z dokazno stopnjo 1B so pokazale trajen učinek na izboljšanje delovanja Evstahijeve troblje, brez pomembnih neželenih učinkov [27–30]. Izrazito dober učinek tega posega je bil pokazan zlasti pri bolnikih z zmanjšano zmožnostjo izenačevanja tlaka v srednjem ušesu ob spremembah atmosferskega tlaka [11,31–33].

2. Metode

Načrt raziskave in populacija

Zasnova raziskave je prospektivna. Z vprašalnikom ETDQ-7 (validacija za slovenski jezik še ni objavljena) [34] smo analizirali stopnjo težav pred in po BET.

V raziskavo je bilo vključenih 25 odraslih bolnikov (≥ 18 let), ki so imeli vsaj 6 mesecev težave s slabšo zmožnostjo prilagoditve na spremembe atmosferskega tlaka, občutkom pritiska, šumenja in zamolklosti v ušesu in po trimesečnem konzervativnem zdravljenju niso dosegli zadovoljivega izboljšanja. Zadovoljivo izboljšanje smo definirali kot vsaj 30 % zmanjšanje števila točk na ETDQ-7 vprašalniku ali rezultat na ETDQ-7 nižji od 14,5 (2,1 točke na vprašanje) [12,35]. Vključeni so bili bolniki, ki so ob pregledu imeli timpanogram tipa A, so bili brez kostno-zračne razlike pri prazni tonski avdiometriji in brez otomikroskopskih sprememb na bobniču ter anatomskih sprememb v nosni votlini in epifariksu.

Izključitveni kriteriji so vključevali patološke oblike timpanograma, povečano žrelnico stopnje >2 po Cassanu ter rezultat ETDQ-7 $< 14,5$. Dodatni izključitveni kriteriji so bili anamneza disekcije glave in vratu v zadnjih 3 mesecih, prisotnost timpanalnih cevk, perforacija bobniča, PETD, motnje temporomandibularnega sklepa, Ménièreova bolezen, nezdravljen kronični in/ali alergijski rinosinuzitis ter nezdravljen refluks.

Glede na incidence naravne pojavnosti dehiscence karotidne arterije smo se odločili, da CT preiskave pred posegom rutinsko nismo opravljali [36]. Vse posege je izvedel prvi avtor, s čimer je bila zmanjšana medosebna variabilnost.

Ocene pred in po posegu

Vsi bolniki, ki so izpolnjevali vključitvene kriterije, so opravili naslednje preiskave ob začetnem obisku in ob vseh kontrolnih pregledih: otomikroskopijo, timpanometrijo, prazno tonsko avdiometrijo, oceno manevra po Valsalvi. Vprašalnik ETDQ-7 so izpolnili pred uvedbo konzervativne terapije, po trimesečni uporabi konzervativne terapije (pred posegom) in 3 mesece po posegu. Bolečino med posegom so bolniki opredelili z VAS lestvico z vrednostjo 1 do 10.

Protokol lokalne anestezije

Pri vseh udeležencih v tej študiji je bila balonska dilatacija izvedena v lokalni anesteziji. Protokol se je med študijo nekoliko spreminjal glede na izkušnje z namenom zmanjšanja neugodja bolnikom med posegom.

Premedikacija pred posegom je bila uporabljena v vseh primerih, in sicer 7,5 mg midazolama približno pol ure pred posegom. Benzodiazepini zmanjšajo kardiovaskularne učinke vagalnega živca, ki oživčuje tudi del Evstahijeve cevi, ublažijo tudi anksioznost ob manipulaciji v nosu. Med posegom smo vedno spremljanje saturacijo in pulza.

Protokol 1

Anemizacija nosne sluznice je bila izvedena z vatkami, namočenimi v mešanico 2 % lidokaina in 0,0125 % adrenalina. Če po 10 minutah ni bilo zadovoljive anemizacije v posteriornem delu nosne votline, smo uporabili bombažne tampončke namočene v mešanico 2 % lidokaina in 0,5 % adrenalina, ki smo jih položili v posteriorni del srednjega nosnega hodnika in na lateralno steno epifarinksa. Po 5 minutah smo spodnjo nosno školjko in okolico ustja Evstahijeve troblje še injicirali z raztopino 2 % lidokaina in 0,0125 % adrenalina. Nato smo izvedli balonsko dilatacijo.

Protokol 2

Protokol je bil kmalu prilagojen. Vatke smo zamenjali z daljšim bombažnim trakom, namočenim v mešanico 2 % lidokaina in 0,0125 % adrenalina. S trakom smo povečali stik s sluznico vse do epifarinksa, kar je izničilo potrebo po dodatni anemizaciji z bombažnimi tampončki. Preostali del protokola je ostal enak. Za zmanjšanje bolečine ob vstavitvi katetra so bolniki začeli dobivati 10 mg piritramida intravenozno 2 do 3 minute pred vstavitvijo katetra.

Protokol 3

Tretja prilagoditev protokola je obsegala prilagoditev mesta injiciranja lokalnega anestetika v nosni votlini in epifarinksu. Trenutni protokol, ki ga uporabljamo v naši praksi, vključuje injekcije anemizacije sluznice nosu in epifarinska s pomočjo traka, namočenega v mešanico 2 % lidokaina in 0,0125 % adrenalina. Injiciramo področje sfenopalatinega foramna (bazalna lamela spodnje nosne školjke), s tem blokiramo inervacijo trovejega živca [37] ter lateralno steno epifarinska – anteriorno, superiorno in posteriorno od torusa Evstahijeve troblje, s tem blokiramo veje glosofaringealnega živca [38]. Po injiciranju bolnik prejme še 10 mg piritramida intravenozno. Balonska dilatacija je ob taki pripravi praktično neboleča.

Postopek balonske dilatacije

Uporabljen je bil dilatacijski sistem TubaVent, Bielefeld Balloon Catheter dimenzij 20 mm dolžine in 3,28 mm širine in kombiniran instrument za vstavitev (Spiggle and Theiss, Nemčija). Uporabljali smo zgolj instrument za vstavitev s kotom 45°. Balon je imel vnaprej določeno povprečno dolžino 20 mm in je bil napolnjen s tlakom 10 barov za 2 minuti. Zelo pomembno je, da introduktor ostane zunaj ustja Evstahijeve troblje, da ni postavljen pregloboko, ker obstaja tveganje za dilatacijo kostnega istmusa Evstahije troblje. V takšnih primerih bolniki občutijo izrazito bolečino ob napihovanju katetra. Posebna previdnost je potrebna, da instrumenta ne pritisnemo medialno ob nosni pretin, saj je tudi to za bolnike običajno boleče. Osnovni postopek smo za potrebe izvedbe v lokalni anesteziji prilagodili na ta način, da smo za nadzor vstavljanja uporabili 0° rigidno optiko in z obema instrumentoma pristopili pa skozi ipsilateralno nosnico. To je drugače od priporočila proizvajalca, ki priporoča uporabo 45° rigidne optike

v kontralateralni nosnici. V primeru, da so bolniki imeli težave obojestransko, smo obe strani dilatirali tekom istega posega.

Cilji raziskave

Primarni cilj raziskave je bila opredelitev izvedljivosti balonske dilatacije ob uporabi zgolj lokalne anestezije. Sekundarni cilj je bila opredelitev izboljšanja simptomov OETD pri skupini bolnikov z zmanjšano zmožnostjo izenačevanja tlaka v srednjem ušesu ob spremembah atmosferskega tlaka.

Velikost vzorca in statistična analiza

Za analizo normalne razporeditve je bil uporabljen Shapiro-Wilkov test. Za primerjavo sprememb pri subjektivnem izboljšanju simptomov pred in po posegu, potrjenih z ETDQ-7 je bila uporabljena analiza variance znotraj oseb za ponovljene meritve z Bonferronijevo korekcijo. Za statistično značilne so bile upoštevane vrednosti $p < 0,05$.

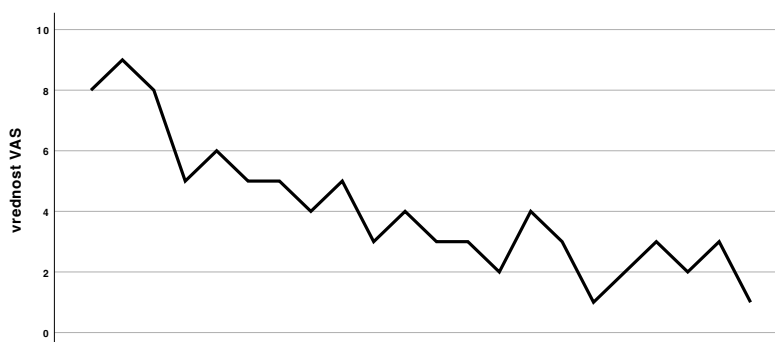
3. Rezultati

Demografski podatki

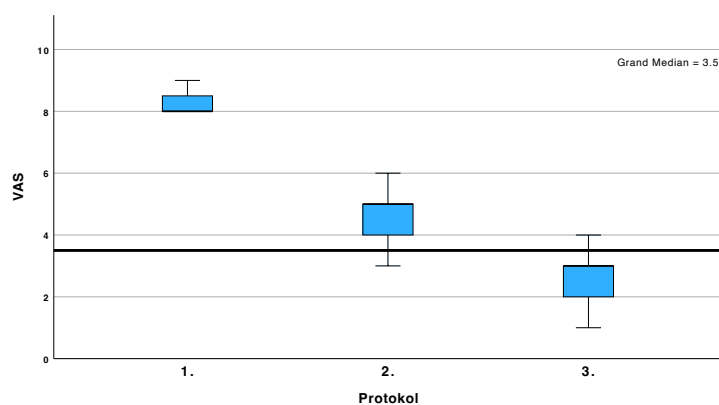
Povprečna starost bolnikov je bila 47,9 (Q1: 34,9; Q4: 58,5) leta, 40 % (10) bolnikov je bilo moških. Zapletov pri izvajanju BET v lokalni anesteziji v testirani skupini nismo zaznali.

Primarni cilj raziskave

BET v lokalni anesteziji je bil izvedljiv v 100 % (25). 52 % (13) bolnikov je imelo poseg enostransko, 48 % (12) pa obojestransko. Poročana mediana vrednost bolečine po VAS lestvici je bila 3,5 (Q1: 2,75; Q2: 5,0). Razporeditev po datumu preiskave je razvidna v Sliki 1. Mediane vrednosti bolečine po protokolih pa so bile 8,0 za protokol 1, 5,0 za protokol 2 in 3,0 za protokol 2. Grafična predstavitev je razvidna na Sliki 2.



Slika 1: Vrednosti VAS glede na datum posega (na levi strani so bili posegi izvedeni prej).



Slika 2: Mediane vrednosti VAS po protokolih lokalne anestezije pri balonski dilataciji Evstahijeve troblje

Sekundarni cilj raziskave

Mediana vrednost ETDQ-7 pred uvedbo konzervativnega zdravljenja je 29 (Q1:24,5; Q4:34,5). Po vsaj trimesečnem konzervativnem zdravljenju, oziroma ob odločitvi za BET je bila mediana vrednost ETDQ-7 26 (Q1:23,0; Q4:32,0). 3 mesece po opravljeni BET je bila mediana vrednost ETDQ-7 13 (Q1:10,5; Q4:16,5). Analiza variance za ponovljene meritve je pokazala, da so bile razlike med vsemi meritvami statistično značilne ($p \leq 0,005$).

Manevra po Valsalvi pred uvedbo konzervativne terapije ni uspel izvesti noben bolnik, po 3 mesecih konzervativne terapije 8 % (2) bolnika, po BET pa 88 % (22) bolnikov.

4. Diskusija

BET je poseg, ki ima že precej razširjeno uporabo, vendar so bile do sedaj indikacije omejene predvsem zaradi posegov, ki so se izvajali v splošni anesteziji. Iz tega stališča je veliko bolnik s simptomi OETD ostalo nezdravljenih, ker niso s preiskavami jasno dokazane indikacije za poseg (timpanogram B ali C2, izlivno vnetje srednjega ušesa). Z izvajanjem posega v lokalni anesteziji in ob zavedanju, da je tveganje za stranske učinke zelo nizko [25,39–43], lahko indikacije varno razširimo tudi na populacijo, ki nima najdenih patoloških vrednosti na preiskavah, to je skupino bolnikov, ki imajo težave ob spremembah atmosferskega tlaka.

Iz Slike 1 je jasno razvidna tudi učna krivulja kirurga, čeprav bi bilo zaželeno, da bi analizirali tudi trajanje posega. Očitno pa je, da se ob prilagoditvi protokola in ustrezni pripravi bolnika BET lahko izvede v lokalni anesteziji brez hujših bolečin (Slika 2). Poseg je v lokalni anesteziji tudi varen, saj v testirani skupini zapletov nismo zaznali.

Po raziskavi literature večjega izboljšanja simptomov po konzervativni terapiji nismo pričakovali [23]. Zmanjšanje mediane vrednosti ETDQ-7 po trimesečnem zdravljenju je bilo kljub temu statistično značilno, vendar vrednost 26 še vedno predstavlja moteče simptome. Statistično značilna je bila razlika v mediani vrednosti ETDQ-7 pred in po BET. Po posegu se je mediana vrednost ETDQ-7 prepolovila in padla pod vrednost 14,5, ki je v literaturi priporočena, kot mejna vrednost, pri kateri indiciramo BET [12,35]. Takšno izboljšanje simptomov verjetno lahko pripišemo tudi zmožnosti izvajana manevra po Valsalvi, ki se je pomembno povečala iz 8 % pred BET na 88 % po BET.

5. Zaključek

BET je mogoče učinkovito in varno izvajati v lokalni anesteziji s primernim protokolom. BET je tudi učinkovita metoda za zmanjšanje simptomov OETD, tudi pri skupini bolnikov, ki imajo zgolj zmanjšano zmožnostjo izenačevanja tlaka v srednjem ušesu ob spremembah atmosferskega tlaka.

Reference

1. Luukkainen V, Kivekäs I, Silvola J, Jero J, Sinkkonen ST. Balloon Eustachian tuboplasty: Systematic review of long-term outcomes and proposed indications. *J Int Adv Otol.* 2018;14:112–26.
2. Browning GG, Gatehouse S. The prevalence of middle ear disease in the adult British population. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1992;17:317–21.
3. Shan A, Ward BK, Goman AM, Betz JF, Reed NS, Poe DS, et al. Prevalence of Eustachian tube dysfunction in adults in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145:974–5.
4. Patel MA, Mener DJ, Garcia-Esquinas E, Navas-Acien A, Agrawal Y, Lin SY. Tobacco smoke exposure and Eustachian tube disorders in US children and adolescents. *PLoS One.* 2016;11:e0163926.
5. Schilder AGM, Bhutta MF, Butler CC, Holy C, Levine LH, Kvaerner KJ, et al. Eustachian tube dysfunction: Consensus statement on definition, types, clinical presentation and diagnosis. *Clin Otolaryngol.* 2015;40:407–11.
6. Bowles PF, Agrawal S, Salam MA. Balloon tuboplasty in patients with Eustachian tube dysfunction: A prospective study in 39 patients (55 ears). *Clin Otolaryngol.* 2017;42:1057–60.
7. Tisch M, Maier S, Preyer S, Kourtidis S, Lehnerdt G, Winterhoff S, et al. Balloon Eustachian tuboplasty in children: A retrospective multicenter analysis. *Otol Neurotol.* 2020;41:e921–33.
8. Poe D, Anand V, Dean M, Roberts WH, Stolovitzky JP, Hoffmann K, et al. Balloon dilation of the Eustachian tube for dilatory dysfunction: A randomized controlled trial. *Laryngoscope.* 2018;128:1200–6.
9. Schröder S, Lehmann M, Korbmacher D, Sauzet O, Sudhoff H, Ebmeier J. Evaluation of tubomanometry as a routine diagnostic tool for chronic obstructive Eustachian tube dysfunction. *Clin Otolaryngol.* 2015;40:691–7.
10. Liang M, Xiong H, Cai Y, Chen Y, Zhang Z, Chen S, et al. Effect of the combination of balloon Eustachian tuboplasty and tympanic paracentesis on intractable chronic otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol.* 2016;37:442–6.
11. Raymond M, et al. A systematic review of Eustachian tube procedures for baro-challenge Eustachian tube dysfunction. *Laryngoscope.* 2022. <https://doi.org/10.1002/lary.30132>.
12. Holm NH, Ovesen T. The usefulness of ETDQ-7 score in assessing Eustachian tube dysfunction. *Clin Otolaryngol.* 2025;50:840–7.
13. Tucci DL, McCoul ED, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Batra PS, Chandrasekhar SS, et al. Clinical consensus statement: Balloon dilation of the Eustachian tube. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161:6–17.
14. Salati H, Khamooshi M, Fletcher DF, Inthavong K. Computational investigation of nasal surface coverage from squeeze bottle and Neti Pot saline irrigation flow. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;227:107223.
15. Rudmik L, Soler ZM. Medical therapies for adult chronic sinusitis: A systematic review. *JAMA.* 2015;314:926–39.
16. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Glew S, Scadding G, et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD011995.
17. Payne SC, et al. Clinical practice guideline: Adult sinusitis update. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025. <https://doi.org/10.1002/ohn.1344>.
18. Chen XZ, Feng SY, Chang LH, Lai XP, Chen XH, Li X, et al. The effects of nasal irrigation with various solutions after endoscopic sinus surgery: Systematic review and meta-analysis. *J Laryngol Otol.* 2018;132:673–9.
19. Mastruzzo C, Greco LR, Nakano K, Nakano A, Palermo F, Pistorio MP, et al. Impact of intranasal budesonide on immune inflammatory responses and epithelial remodeling in chronic upper airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:37–44.
20. Levenson T, Greenberger PA. Immunologic effects of intranasal corticosteroids. *Allergy Asthma Proc.* 1996;17:157–9.
21. Xie Y, Ju X, Beaudin S, Wiltshire L, Oliveria JP, MacLean J, et al. Effect of intranasal corticosteroid treatment on allergen-induced changes in group 2 innate lymphoid cells in allergic rhinitis with mild asthma. *Allergy.* 2021;76:2797–808.

22. Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Blom H, Klein-Jan A. Allergic rhinitis and inflammation: The effect of nasal corticosteroid therapy. *Allergy*. 1997;52:29–32.
23. Nguyen TJ, Patel A, Thompson CP, Evans J, Wallace PC, Larson JR. Efficacy of intranasal corticosteroid sprays in relieving clinical signs of Eustachian tube dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Laryngol Otol*. 2024;138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38682673/>.
24. Yang HH, Alonso J, Ishiyama A, Gopen QS, Suh JD, Wang MB, et al. Clinical predictors of symptom improvement following Eustachian tube balloon dilation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2023;132:1032–9.
25. Plaza G, Navarro JJ, Alfaro J, Sandoval M, Marco J. Consensus on treatment of obstructive Eustachian tube dysfunction with balloon Eustachian tuboplasty. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2020;71:181–9.
26. Ockermann T, Reineke U, Upile T, Ebmeier J, Sudhoff HH. Balloon dilatation Eustachian tuboplasty: A clinical study. *Laryngoscope*. 2010;120:1411–6.
27. Anand V, Poe D, Dean M, Roberts W, Stolovitzky P, Hoffmann K, et al. Balloon dilation of the Eustachian tube: 12-month follow-up of the randomized controlled trial treatment group. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160:687–94.
28. Meyer TA, O'Malley EM, Schlosser RJ, Soler ZM, Cai J, Hoy MJ, et al. A randomized controlled trial of balloon dilation as a treatment for persistent Eustachian tube dysfunction with 1-year follow-up. *Otol Neurotol*. 2018;39:894–902.
29. Cutler JL, Meyer TA, Nguyen SA, O'Malley EM, Thackeray L, Slater PW. Long-term outcomes of balloon dilation for persistent Eustachian tube dysfunction. *Otol Neurotol*. 2019;40:1322–9.
30. Sames C, Gorman DF, Mitchell SJ, et al. The impact of diving on hearing: A 10–25 year audit of New Zealand professional divers. *Diving Hyperb Med*. 2019;49:2–8.
31. Møller MN, et al. In-office Eustachian tube dilation reduces symptoms among patients with barometric challenges. *Laryngoscope*. 2025. <https://doi.org/10.1002/lary.31726>.
32. McCoul ED, Anand VK, Christos PJ. Validating the clinical assessment of Eustachian tube dysfunction: The Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire (ETDQ-7). *Laryngoscope*. 2012;122:1137–41.
33. Van Roeyen S, Van de Heyning P, Van Rompaey V. Value and discriminative power of the seven-item Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire. *Laryngoscope*. 2015;125:2553–6.
34. Tisch M, Störrle P, Danz B, Maier H. Zum Stellenwert der Bildgebung vor Tubendilation mit dem Bielefelder Tubenkatheter. *HNO*. 2013;61:488–91.
35. Piagkou M, Demesticha T, Troupis T, Vlasik K, Skandalakis P, Makri A, et al. The pterygopalatine ganglion and its role in various pain syndromes: From anatomy to clinical practice. *Pain Pract*. 2012;12:399–412.
36. Yoshida Y, Tanaka Y, Hirano M, Nakashima T. Sensory innervation of the pharynx and larynx. *Am J Med*. 2000;108 Suppl 4A:51S–5S.
37. Skevas T, Dalchow CV, Euteneuer S, Sudhoff H, Lehnerdt G. Cervicofacial and mediastinal emphysema after balloon Eustachian tuboplasty: A retrospective multicenter analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275:81–7.
38. Huisman JML, Verdam FJ, Stegeman I, de Ru JA. Treatment of Eustachian tube dysfunction with balloon dilation: A systematic review. *Laryngoscope*. 2018;128:237–47.
39. Oehlandt H, Laakso J, Lindfors O, Toivonen J, Poe D, Sinkkonen ST. Efficacy of balloon tuboplasty for baro-challenge-induced Eustachian tube dysfunction: A systematic review and a retrospective cohort study of 39 patients. *Otol Neurotol*. 2022;43:611–8.
40. Hwang SY, Kok S, Walton J. Balloon dilation for Eustachian tube dysfunction: Systematic review. *J Laryngol Otol*. 2016;130 Suppl 4:S2–6.
41. Todt I, Oppel F, Sudhoff H. Sensorineural hearing loss after balloon Eustachian tube dilatation. *Front Surg*. 2021;8:615360. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.615360>.

9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Tonzilektomija na vroče pri otrocih s peritonzilarnim abscesom

Tomi Jevšovar¹, Matic Glavan¹, Boštjan Lanišnik¹

¹ Klinika za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu UKC Maribor

Abstract

Peritonsillar abscess is the most common deep neck space infection. The most popular therapeutic option is incision and drainage of the abscess. Immediate tonsillectomy, firstly described in the mid nineteenth century, is a viable alternative, especially in children, where incision and repeated dilations are hardly tolerated. Other advantages of immediate tonsillectomy include immediate source control with reduction in abscess recurrence. In our study we compared three parameters (pain level, hospital stay, incidence of post-tonsillectomy bleeding) between children with immediate tonsillectomy vs. children with delayed elective tonsillectomy. We found no statistically significant difference between those two groups and concluded that tonsillectomy "A Froid" in children is a better treatment option than incision and drainage of abscess.

Izvleček

Peritonzilarni absces je najpogostejša okužba globokih vratnih prostorov. Najpopularnejša terapija je incizija in drenaža abscesne votline. Kot dobra alternativa se je izkazala tonzilektomija na vroče (prvič opisana že v sredini devetnajstega stoletja), zlasti pri otrocih, kjer sta incizija in drenaža težje izvedljivi. Prednosti te metode sta takojšen nadzor vnetnega procesa ter zmanjšanje verjetnosti recidiva. V naši raziskavi smo primerjali tri parametre (stopnjo bolečnosti, čas hospitalizacije, verjetnost postoperativne krvavitve) pri otrocih po tonzilektomiji na vroče ter po elektivno tonzilektomiji. Med obema skupinama ni bilo statistično pomembne razlike. Na podlagi teh rezultatov smo prišli do zaključka, da je tonzilektomija na vroče boljši način zdravljenja otroškega peritonzilarnega abscesa v primerjavi z incizijo in dilatacijo.

Ključne besede: absces, tonzilektomija na vroče, tonzilektomija, otroci

1. Uvod

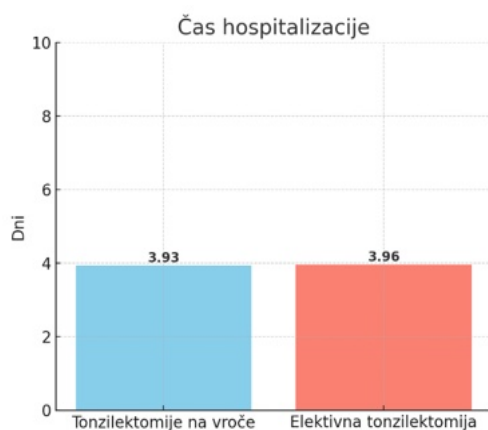
O peritonzilarnem abscesu govorimo v primeru gnojne kolekcije med tonzilarno kapsulo in zgornjo konstriktorsko mišico. Gre za najpogostejšo okužbo globokih vratnih prostorov (1). Najpogosteje se pojavi pri mladih odraslih, po navadi od novembra do decembra ter aprila do maja (3). Tonzilektomija je kirurški poseg, pri katerem v celoti odstranimo palatinalni tonzili iz orofarinksa. V primeru delne odstranitve govorimo o tonzilotomiji. Gre za najpogostejši kirurški poseg pri otrocih (v ZDA opravijo približno 500.000 tonzilektomij letno) (6). Najpogostejši indikaciji pri otrocih sta obstruktivna spalna apneja (OSA) ter ponavljajoči akutni faringotonzilitisi (7). Krvavitev po posegu predstavlja najpomembnejši zaplet, ki se pojavi v 2-4% (8). Tonzilektomija na vroče ali tonzilektomija »a chaud« je bila opisana s strani Chassiagnasa že leta 1853 (4). Prednost tonzilektomije na vroče pri otrocih s peritonzilarnem abscesu je takojšen nadzor okužbe z zmanjšanjem verjetnosti ponovitve ter posledično zmanjšane potrebe po kirurških intervencijah. Prav tako pride do takojšnjega izboljšanja simptomov ter preprečitev ponavljajočih se ambulantnih dilatacij incizijske rane. Sørensen in sodelavci so raziskali smotnost eno- ali obojestransko tonzilektomije. Pri bolnikih nad 30 let svetujejo enostransko tonzilektomijo zaradi zmanjšane verjetnosti pojava faringitisa po posegu. Pri tistih pod 30 let pa svetujejo obojestransko tonzilektomijo zaradi zmanjšanja potrebe po komplementarni kirurgiji ob pojavu bolezni v preostalem mandlju (5).

2. Materiali in metode

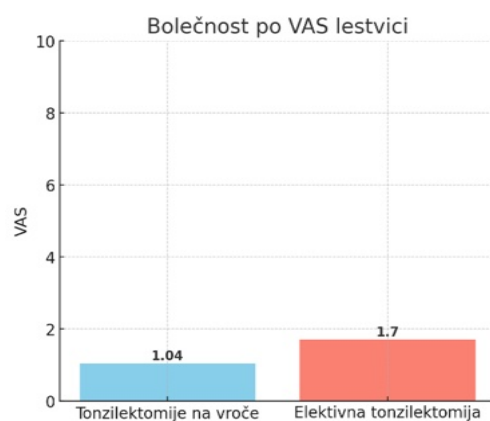
Šlo je za retrospektivno študijo 60 otrok, pri katerih je bila narejena tonzilektomija v splošni anesteziji v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor. Zgornjo starostno mejo smo zastavili pri dvanajstih letih (po dvanajstih letih se začne obdobje adolescence). Sprva smo pridobili število vseh otrok, pri katerih smo naredili tonzilektomijo na vroče (poseg opravljen znotraj štiriindvajsetih ur po postavitvi diagnoze peritonzilarnega abscesa). Ker je šlo za celokupno 30 otrok, smo v naslednji fazi izbrali 30 naključnih otrok v časovnem obdobju med februarjem in majem 2024 z narejeno elektivno oziroma odloženo tonzilektomijo (poseg je bil opravljen zaradi ponavljajočih akutnih vnetij in/ali hipertrofije ter posledične obstrukcije dihalne poti brez). Pri obeh skupinam smo analizirali tri parametre: čas hospitalizacije, povprečna bolečnost po posegu, incidenca postoperativne krvavitve. Po zbranih podatkih smo le-te statistično obdelali v programu SPSS, kjer smo uporabili Mann-Whitney test.

3. Rezultati

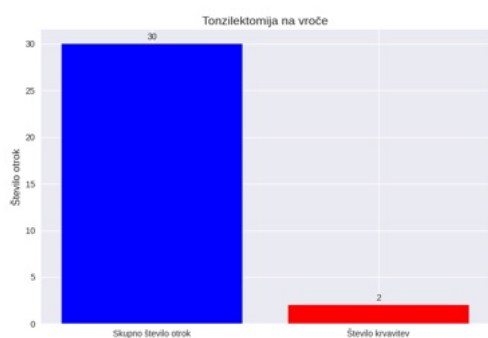
Pri otrocih po tonzilektomiji na vroče je bil povprečen čas hospitalizacije 3,93 dni, povprečna bolečnost po VAS lestvici 1,04 ter verjetnost krvavitve 6,67 %. V drugi skupini je bil povprečen čas hospitalizacije 3,96 dni, povprečna bolečnost po VAS lestvici 1,7 ter verjetnost krvavitve 6,67 %. Po Mann-Whitney neparametričnem testu pri vseh treh parametrih ni statistično pomembnih razlik. Rezultati so predstavljeni vizualno na spodnjih slikah (1-4).



Slika 1: Primerjava bolečnosti (po VAS lestvici) po opravljeni tonzilektomiji na vroče ter elektivni tonzilektomiji



Slika 2: Primerjava časa hospitalizacije po opravljeni elektivni tonzilektomiji ter tonzilektomiji na vroče



Slika 3: Število krvavitev po tonzilektomiji na vroče



Slika 4: Število krvavitev po elektivni tonzilektomiji

4. Diskusija

V naši raziskavi smo dokazali enakovrednost takojšnje ter elektivne tonzilektomije (čas hospitalizacije, bolečnost po posegu ter incidenca postoperativne krvavitve).

Rezultati podpirajo dejstvo, da ima takojšnja tonzilektomija oziroma tonzilektomija na vroče pri otrocih s peritonzilarnim abscesom pomembne klinične prednosti v primerjavi z odloženo ali elektivno tonzilektomijo. Tradicionalno je bil standardni pristop incizija in drenaža ter kasnejša intervalna tonzilektomija. Vendar ta postopna strategija pogosto zahteva večkratne bolnišnične obiske, izpostavlja otroke tveganju za ponovni nastanek abscesa ter podaljšuje trajanje simptomov. Takojšnja tonzilektomija zagotavlja dokončno odstranitev vira okužbe z odstranitvijo prizadetega tonzilarnega tkiva, s čimer se praktično izniči možnost ponovitve peritonzilarnega abscesa.

5. Zaključek

Takojšnja tonzilektomija pri otrocih s peritonzilarnim abscesom predstavlja dokončno zdravljenje, preprečuje ponovitve, ne povečuje bolečine, trajanja hospitalizacije ter nima večje incidence postoperativne krvavitve kot elektivna tonzilektomija. Glede na navedene prednosti jo je smiselno upoštevati kot prvo izbiro kirurškega zdravljenja peritonzilarnega abscesa pri otrocih.

Viri

1. Galioto NJ. Peritonsillar Abscess. *Am Fam Physician*. 2017 Apr 15;95(8):501–506. PMID: 28409615.
2. Galluzzi F, Garavello W. Treatment of Peritonsillar Abscess in Children: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(23):7361. <https://doi.org/10.3390/jcm13237361>
3. Galioto NJ. Peritonsillar abscess. *Am Fam Physician*. 2008 Jan 15;77(2):199–202. PMID: 18246890.
4. Yung AK, Cantrell RW. Quinsy tonsillectomy. *Laryngoscope*. 1976 Nov;86(11):1714–7. doi:10.1288/00005537-197611000-00015. PMID: 1068337.
5. Sørensen JA, Godballe C, Andersen NH, Jørgensen K. Peritonsillar abscess: risk of disease in the remaining tonsil after unilateral tonsillectomy à chaud. *J Laryngol Otol*. 1991 Jun;105(6):442–4. doi:10.1017/s0022215100116251. PMID: 2072012.
6. Nguyen BK, Quraishi HA. Tonsillectomy and Adenoidectomy - Pediatric Clinics of North America. *Pediatr Clin North Am*. 2022 Apr;69(2):247–259. doi:10.1016/j.pcl.2021.12.008. PMID: 35337537.
7. Greig SR. Current perspectives on the role of tonsillectomy. *J Paediatr Child Health*. 2017 Nov;53(11):1065–1070. doi:10.1111/jpc.13745. PMID: 29148201.
8. Lawlor CM, Riley CA, Carter JM, Rodriguez KH. Association Between Age and Weight as Risk Factors for Complication After Tonsillectomy in Healthy Children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(5):399–405. doi:10.1001/jamaoto.2017.3431.

9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Para- in retrofaringealni abscesi pri otrocih: principi kirurške oskrbe in izkušnje v UKC Maribor

Lara Dreu ¹, Matic Glavan ² in Boštjan Lanišnik ^{2*}

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru; lara.dreu333@gmail.com

² Klinika za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu, UKC Maribor; matic.glavan@gmail.com

* Korespondenca: bostjan.lanisnik@ukc-mb.si

Povzetek

Ozadje/Cilji: Okužbe parafaringealnega in retrofaringealnega prostora pri otrocih so redke, a klinično pomembne zaradi nevarnosti hitrega širjenja in ogrožanja dihal. Njihova diagnostika in zdravljenje predstavljata poseben izziv zaradi kompleksne anatomije vratu. Cilj raziskave je bil analizirati potek, diagnostične pristope in terapevtske izide pri otrocih z globokimi abscesi teh vratnih prostorov.

Metode: Retrospektivno smo preučili 266 otrok, hospitaliziranih zaradi okužb globokih vratnih prostorov med letoma 2002 in 2022. Izpostavili smo 8 primerov (3,0 %) parafaringealnih ali retrofaringealnih abscesov. **Rezultati:** Povprečna starost otrok z globokimi abscesi je bila 5,2 leta. Kirurško zdravljenje je bilo izvedeno pri sedmih bolnikih, z izbranim dostopom glede na lokacijo abscesa. V štirih primerih smo uporabili slikovno navigacijo, ki je omogočila natančno in varno drenažo. **Sklepi:** Parafaringealni in retrofaringealni abscesi zahtevajo hitro diagnostiko, premišljen kirurški pristop ter po presoji uporabo slikovne navigacije, ki bistveno poveča varnost in natančnost posega.

Ključne besede: okužbe globokih vratnih prostorov; parafaringealni absces; retrofaringealni absces; drenaža vratnega abscesa; slikovna navigacija

1. Uvod

Okužbe globokih vratnih prostorov predstavljajo resno zdravstveno stanje, saj zaradi svoje lege lahko hitro ogrozijo dihalno pot. Gre za okužbe, ki se širijo med fascialnimi plastmi vratu, pri čemer anatomsko ločujemo več predelov – med drugim parafaringealni in retrofaringealni prostor, okužbe, ki sodijo med zahtevnejše za diagnostiko in zdravljenje. Parafaringealni prostor se deli na prestiloidni in retrostiloidni del, pri čemer drugi vsebuje pomembne žilno-živčne strukture, medtem ko retrofaringealni prostor sega vse do mediastinuma in pri otrocih vsebuje bezgavke, ki se pri okužbah pogosto vnamejo. Običajno se vnetje razvije kot posledica okužb zgornjih dihal in prebavil [1,2,3].

2. Metode

V univerzitetnem kliničnem centru Maribor smo analizirali skupino otrok do 16. leta starosti, ki so bili med letoma 2002 in 2022 hospitalizirani zaradi okužb globokih vratnih prostorov. V okviru skupnih 266 primerov otrok smo izpostavili 8 primerov (3,0 %) z diagnozo parafaringealnega ali retrofaringealnega abscesa. Diagnostika je vključevala začetni ultrazvočni pregled, v večini primerov pa so bili za natančnejše določanje lokacije abscesa potrebni računalniška tomografija s kontrastom (CT) ali magnetna resonanca (MR).

3. Rezultati

Povprečna starost otrok s parafaringealnim ali retrofaringealnim abscesom je bila 5,2 leta, kar je izrazito nižje kot pri peritonizilarnih abscesih, kjer je povprečje 13,5 let. Vsi otroci s parafaringealnim ali retrofaringealnim abscesom so imeli visoko vročino, v več kot polovici primerov se je pojavil tortikolis, kar je pogosto klinično opozorilo za globoko okužbo vratu (tabela 1).

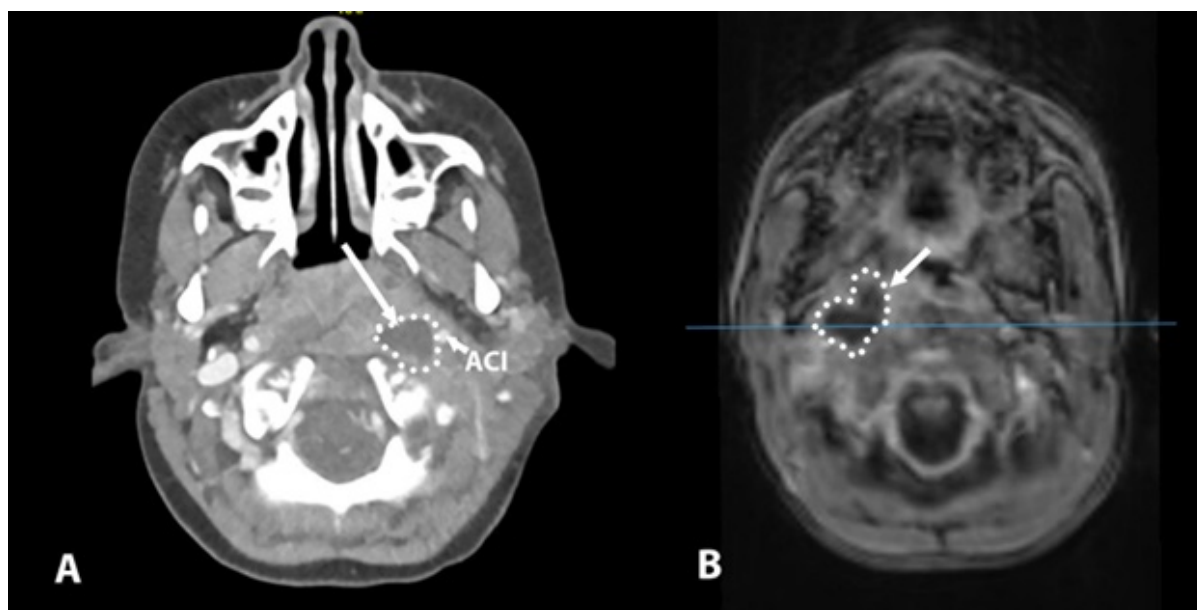
Diagnostika je vključevala začetni ultrazvok, ki pa se je izkazal za nezanesljivega – prikazal je limfadenitis, ne pa gnojnih kolekcij. Za natančno določitev lokacije abscesa smo se skoraj vedno zanašali na CT ali MR.

Tabela 1: Klinični znaki in obravnava bolnikov.

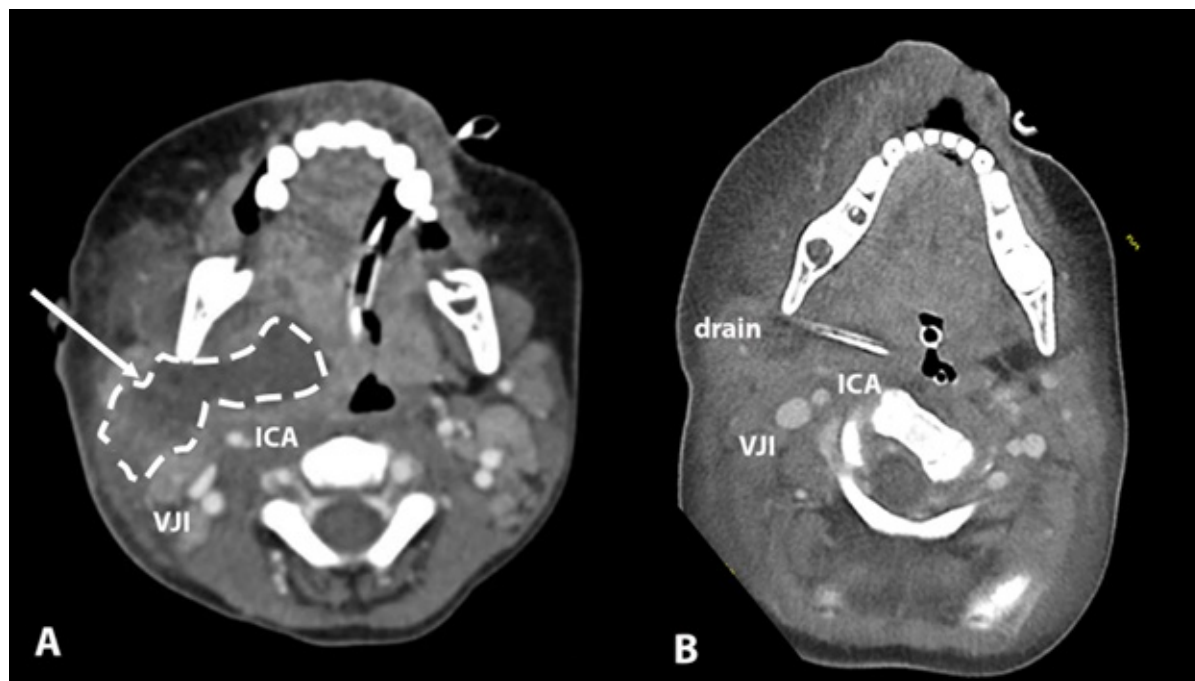
starost	lokacija abscesa	antibiotik ob sprejemu	trajanje simptomov (dnevi)	klinični znaki ob sprejemu	diagnostika	lega glede na žile	obstrukcija dihalnih poti
6 let	retrofaringealno	klindamicin	5	edem retrofaringealnega prostora, visoka vročina, oteklina vratu, trd vrat	UZ, CT, MRI	medialno	ne
7 let	parafaringealno	flukloksacilin	4	Visoka vročina, oteklina vratu, tortikolis	UZ, MRI	medialno	ne
6 let	parafaringealno	/	5	visoka vročina, oteklina vratu, tortikolis	UZ, CT	medialno	ne
9 mesecev	retrofaringealno	/	4	visoka vročina, oteklina vratu, tortikolis	UZ, MRI	medialno	ne

18 mesecev	retrofaringealno	/	4	visoka vročina, trd vrat, tortikolis	UZ, MRI	medialno	ne
3 leta	parafaringealno	flukloksacilin	4	visoka vročina, oteklina vratu	UZ, CT	lateralno	da
7 let	parafaringealno	/	4	visoka vročina, oteklina vratu	UZ	lateralno	ne
10 let	retrofaringealno	/	2	visoka vročina, tortikolis	CT	medialno	ne

Zdravljenje je bilo v sedmih primerih medikamentozno in kirurško, z začetno antibiotično terapijo (najpogosteje amoksisicilin s klavulansko kislino ali ceftriakson s klindamicinom), ki je bila kasneje prilagojena izvidom mikrobioloških preiskav in antibiogramu. Kirurška intervencija je bila potrebna pri sedmih pacientih. Pri tem je bila potrebna skrbna presoja glede najprimernejšega kirurškega pristopa, ob upoštevanju lokalizacije abscesa, starosti bolnika in anatomske bližine kritičnih struktur. Pristop je bil transoralen ali transcervikalni, odvisno od lokacije abscesa (Slika 1, Slika 2).

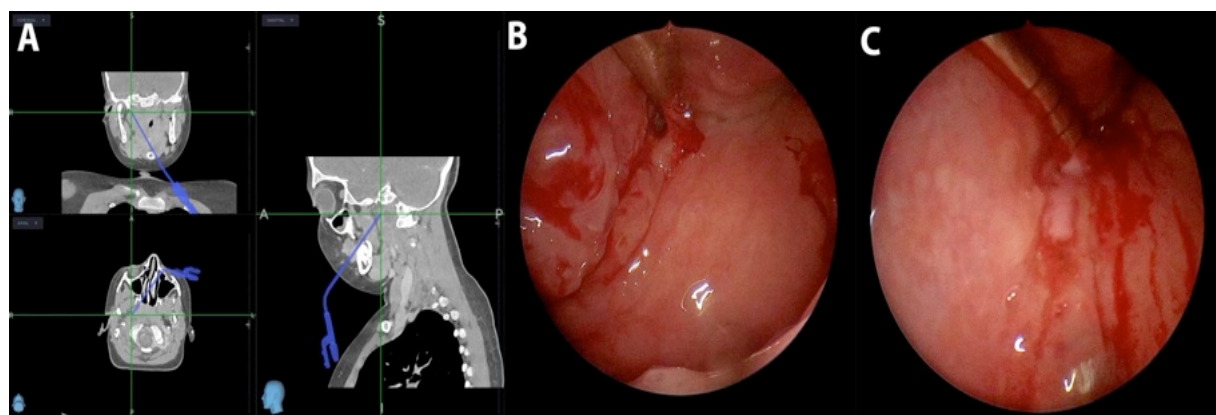


Slika 1. CT s kontrastom: Lega parafaringealnega abscesa medialno od žilnih struktur, transoralna incizija. ACI – notranja karotidna arterija



Slika 2. Lega parafaringealnega abscesa lateralno od žilnih struktur, transcervikalna incizija. ICA – notranja karotidna arterija, VJI – notranja jugularna vena

V štirih primerih smo se odločili za uporabo slikovne navigacije, kar je omogočilo natančno določitev mesta incizije in varnejši kirurški pristop. Uporaba slikovne navigacije se je izkazala kot dragocena zlasti v primerih, ko je absces ležal v neposredni bližini pomembnih žilno-živčnih struktur. V vseh štirih primerih smo z navigacijo določili mesto gnojne kolekcije že v prvem poskusu (100-odstotna uspešnost).



Slika 3. Uporaba s slikovno navigacijo vodenega kirurškega posega

4. Diskusija

Okužbe globokih vratnih prostorov so pri otrocih relativno redke. Zelo hitro lahko povzročijo življenjsko ogrožajoče stanje, zlasti če pride do zapore dihalnih poti. Klinična slika se običajno začne z visoko vročino, bolečinami pri požiranju in tortikolisom, medtem ko kasnejši znaki vključujejo respiratorno stisko in disfagijo [4,5].

Pri diagnosticiranju abscesov v globokih predelih vratu, kot so parafaringealni in retrofaringealni prostor, je ključnega pomena uporaba ustreznih slikovnih metod. V naši študiji se je ultrazvok izkazal kot nezanesljiv pri diagnosticiranju para- ali retrofaringealnih abscesov, kljub temu da je neinvaziven

in pogosto uporabljen v začetni oceni. V primeru globokih okužb vratu se zato pogosto zanašamo na naprednejše slikovne tehnike, kot sta CT s kontrastom in MR [6,7,8].

CT s kontrastom je pogosto prva izbira, saj omogoča hitro pridobivanje slik z dobro občutljivostjo za odkrivanje abscesov, vendar njena specifičnost ni tako visoka. Po drugi strani pa MR pri otrocih velja za zlati standard, ker ne uporablja ionizirajočega sevanja in omogoča zelo podrobno sliko mehkih tkiv, kar je ključnega pomena pri odkrivanju natančne lokacije abscesa [9–13].

Uporaba slikovne navigacije, ki temelji na CT- ali MR-podprtih sistemih, omogoča natančno usmerjanje kirurškega instrumenta in minimalno invazivno zdravljenje, kar zmanjša tveganje poškodb pomembnih struktur. V naši študiji smo v štirih primerih retrofaringealnih abscesov uporabili slikovno navigacijo, kar je omogočilo uspešno drenažo abscesa pod endoskopsko kontrolo. Uporaba slikovne navigacije lahko sicer podaljša čas priprave in trajanje posega, vendar bistveno prispeva k večji varnosti in natančnosti postopka. [6,7].

Pri odločanju o izbiri slikovne preiskave je treba upoštevati tveganje, povezano z izpostavljenostjo sevanju pri otrocih, kot tudi potrebo po sedaciji pri MR. Izbira slikovne preiskave mora temeljiti na specifičnih potrebah bolnika in vključevati multidisciplinarno sodelovanje [9,10].

5. Zaključki

Čeprav para- in retrofaringealni abscesi pri otrocih predstavljajo le majhen delež vseh globokih infekcij vratu, zahtevajo posebno pozornost zaradi tveganja za hitro poslabšanje stanja. Ključ do uspešnega zdravljenja so zgodnja izvedba ustrezne slikovne preiskave, odločitev o načinu zdravljenja (kirurško ali konzervativno), premišljeno izbran kirurški pristop in po individualni presoji uporaba slikovne navigacije. Slednja omogoča varno, natančno in minimalno invazivno obravnavo, kar pomembno prispeva k uspešnemu izidu zdravljenja in hitrejšemu okrevanju.

Reference

1. Kavanagh, K.R.; Valdez, T.A. Deep Neck Space Infections in Children: Has Anything Changed? *Int J Head Neck Surg* 2016, 7, 77–82, doi:10.5005/jp-journals-10001-1269.
2. Vieira, F.; Allen, S.M.; Stocks, R.M.S.; Thompson, J.W. Deep Neck Infection. *Otolaryngol Clin North Am* 2008, 41, 459–483, doi:https://doi.org/10.1016/j.otc.2008.01.002.
3. Hansen, B.W.; Ryndin, S.; Mullen, K.M. Infections of Deep Neck Spaces. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 2020, 41, 74–84, doi:https://doi.org/10.1053/j.sult.2019.10.001.
4. Rehman, A.U.; Khan, S.; Abbas, A.; Pasha, H.A.; Abbas, Q.; Siddiqui, N.U.R. Life-Threatening Complication of Retropharyngeal Abscess in an Infant: A Case Report. *J Med Case Rep* 2023, 17, 367, doi:10.1186/s13256-023-04101-x.
5. Luu, T.M.; Chevalier, I.; Gauthier, M.; Carceller, A.M.; Bensoussan, A.; Tapiero, B. Acute Adenitis in Children: Clinical Course and Factors Predictive of Surgical Drainage. *J Paediatr Child Health* 2005, 41, 273–277, doi:10.1111/j.1440-1754.2005.00610.x.
6. Delides, A.; Manoli, E.; Papadopoulos, M.; Nikolopoulos, T. Ultrasound-Guided Transoral Drainage of a Paediatric Parapharyngeal Abscess. *J Laryngol Otol* 2014, 128, 1120–1122, doi:DOI: 10.1017/S0022215114002850.
7. Georget, E.; Gauthier, A.; Brugel, L.; Verlhac, S.; Remus, N.; Epauld, R.; Madhi, F. Acute Cervical Lymphadenitis and Infections of the Retropharyngeal and Parapharyngeal Spaces in Children. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2014, 14, 8, doi:10.1186/1472-6815-14-8.
8. Fabio Arciello, E.C.D.D.L.G.S. Parapharyngeal Abscess Two Years After Elective Tonsillectomy. *J Med Cases* 2014, doi:10.14740/jmc1760w.
9. Chowdhury NH; Islam MA; Mohammad T; Khan SR Surgical Approach to Evaluate Neck Mass in Children Concerning Management Protocols. *Magna Scientia Advanced Research and Reviews* 2023, 8, 084–091, doi:10.30574/msarr.2023.8.2.0104.
10. Nurminen, J.; Velhonoja, J.; Heikkinen, J.; Happonen, T.; Nyman, M.; Irjala, H.; Soukka, T.; Mattila, K.; Hirvonen, J. Emergency Neck MRI: Feasibility and Diagnostic Accuracy in Cases of Neck Infection. *Acta radiol* 2020, 62, 735–742, doi:10.1177/0284185120940242.
11. Thomas, A.; Adam, S.; Goussard, P.; Venkatakrishna, S.S.B.; Andronikou, S.; Grobbelaar, J. Retropharyngeal Abscess Complicated by Mediastinitis in Infants. *Respiration* 2024, 103, 651–659, doi:10.1159/000540525.
12. Heikkinen, J.; Nurminen, J.; Velhonoja, J.; Irjala, H.; Happonen, T.; Soukka, T.; Mattila, K.; Hirvonen, J. Clinical and Prognostic Significance of Emergency MRI Findings in Neck Infections. *Eur Radiol* 2022, 32, 1078–1086, doi:10.1007/s00330-021-08200-5.

9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Implantacija aktivnih kostno-usidranih slušnih pripomočkov pri bolnikih z anatomskimi posebnostmi temporalne kosti: prikaz štirih primerov

Kaja Troha¹, Nina Božanić Urbančič² in Saba Battelino^{3,*}

1 asist. Kaja Troha, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, kaja.troha@kclj.si

2 doc. dr. Nina Božanić Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, nina.bozanic@kclj.si

3 prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, saba.battelino@kclj.si

* Korespondenca: saba.battelino@kclj.si

Povzetek

Kostno usidrani slušni pripomočki za potrebe ojačanja zvoka uporabljajo kostno prevajanje, pri čemer se pot zvočnih informacij po zunanem in srednjem ušesu do notranjega ušesa zaobide. Predstavljajo uveljavljen in dober način slušne rehabilitacije pri bolnikih z nerazpetimi ali slabo prehodnimi sluhovodi ter tudi pri bolnikih z enostransko gluhostjo, kjer se prenese vibratorni signal z gluhe strani preko lobanjskih kosti na delujoče uho. Slabša ali odsotna prehodnost sluhovoda in s tem nezmožnost uporabe klasičnih slušnih aparatov, ki izkoriščajo zračno prevodnost, je lahko posledica prirojenih ali pridobljenih vzrokov; kongenitalnih ali pridobljenih atrezij različnih stopenj, kroničnih vnetij zunanjega ali srednjega ušesa z iztokom, draženja kože, pooperativno in drugo. Naprave za kostno prevajanje razdelimo v perkutane, pasivne transkutane in aktivne transkutane. Bonebridge (Med-El) in Osia (Cochlear) sistema sodita pod aktivne transkutane naprave, katerih glavna prednost je ta, da koža nad implantom ostane intaktna, vibrirajoči del sistema pa je vsajen v kost. Tako se zmanjša možnost za izrinjanje vsadka in vnetja priležne kože ter omogoča močnejše valovanje tekočine v notranjem ušesu. Vibrirajoči del naprave prenaša vibracije posredno preko lobanjskih kosti ter stimulira tekočino v notranjem ušesu, ta pa energijo kot običajno spremeni v električni impulz. Zapleti implantacije so redki, avdiološki izidi pa ugodni. Pred posegom je poleg skrbne izbire bolnika posebno pomembno slikovno-diagnostično načrtovanje, pri čemer lahko predvidimo morebitne anatomske izzive implantacije. V prispevku predstavljamo svoje izkušnje štirih bolnikov z uporabo aktivnih kostno usidranih slušnih pripomočkov, z anatomsko zahtevnejšimi, neugodnimi razmerami. Pri dveh bolnikih smo uporabili Bonebridge (Med-El) sistem in pri dveh Osia (Cochlear) sistem, ki sta primerljiva moderna aktivna kostno-usidrana slušna pripomočka. Kljub anatomsko zahtevnejšim razmeram sta bila pri izbranih primerih operacija ter pooperativno obdobje brez zapletov in pri vseh dosežena dobra slušna rehabilitacija.

Ključne besede: kostno-usidrani slušni pripomočki; Bonebridge; Osia; atrezija sluhovoda

1. Uvod

Kostno usidrani slušni pripomočki predstavljajo pomembno možnost slušne rehabilitacije pri bolnikih, ki zaradi anatomskih ovir, kot je neprehodnost sluhovoda, ne morejo uporabljati klasičnih slušnih aparatov. Do zmanjšane ali odsotne prehodnosti sluhovoda lahko pride ob prirojenih atrezijah sluhovoda, kjer je le-ta praktično odsoten, pridobljene zožitve pa so lahko posledica izcedka pri kroničnem vnetju sluhovoda ali srednjega ušesa ter drugih oblik draženja kože (post-obsevalno, post-operativno) in ob iz drugih razlogov spremenjeni anatomiji v tem področju. Kostno-usidrani slušni pripomočki so indicirani tudi pri bolnikih z enostransko gluhostjo, pri čemer se kostno prevajanje preko naprave uporablja za prenos vibratornega signala z gluhe strani preko lobanjskih kosti na delujoče uho. Naprave za kostno prevajanje razdelimo v perkutane, pasivne transkutane in aktivne transkutane naprave. Bonebridge (Med-El) in Osia (Cochlear) sistema spadata pod aktivne transkutane naprave, katerih implantiran del prenaša vibracije preko lobanjskih kosti do notranjega ušesa. Glavna prednost obeh sistemov je ta, da koža nad implantom ostane intaktna, kar zmanjša možnost za vnetje kože v tem predelu kot tudi tveganje za izrinjenje vsadka. Zapleti implantacije so redki. Pred posegom je poleg natančne izbire bolnika pomembno slikovno diagnostično planiranje, pri čemer lahko predvidimo morebitne anatomske izzive implantacije. Namen prispevka je predstaviti naše izkušnje z uporabo aktivnih kostnih slušnih pripomočkov, vgrajenih v senčnico pri štirih bolnikih, ki so imeli za implantacijo manj ugodne anatomske razmere, ter opisati kratek zgodovinski razvoj in trenutno dostopne sisteme slušnih pripomočkov, ki izkoriščajo kostno prevajanje. Pri dveh bolnikih smo uporabili Bonebridge (Med-El) sistem in pri dveh Osia (Cochlear) sistem. Kljub anatomsko zahtevnim pogojem je bil pri vseh predstavljenih bolnikih operativni in pooperativni potek brez zapletov, slušna rehabilitacija pa uspešna.

2. Metode

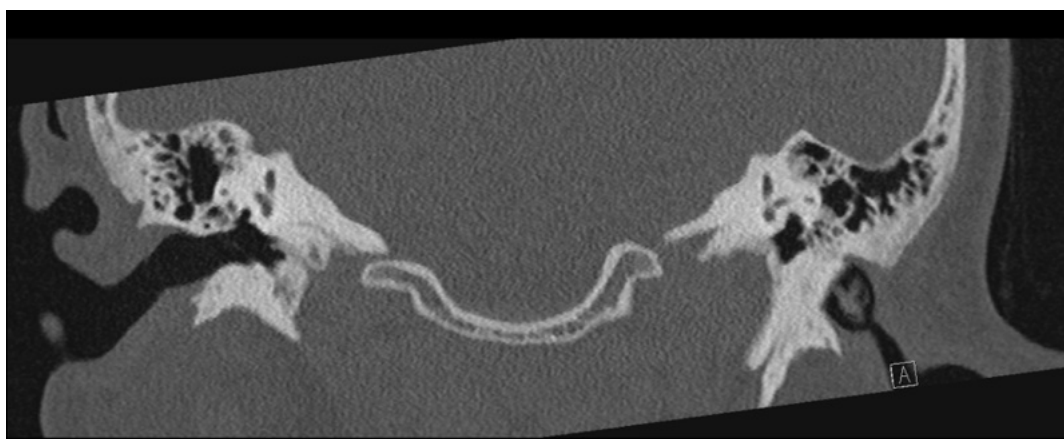
Pregledali smo dokumentacijo štirih bolnikov (A, B, C in D), pri katerih uporaba klasičnih slušnih aparatov ni bila smiselna ali učinkovita, zato je bila za slušno rehabilitacijo indicirana kirurška implantacija kostno slušnih naprav. Pri prikazanih bolnikih je bila s slikovno diagnostiko ali intraoperativno ugotovljena za implantacijo manj ugodna anatomija temporalnih kosti. Predstavljamo primer prirojene atrezije sluhovoda, mikrotijo in z aberantnim venskim sinusom pri mlajšem moškem (A), primer bolnika s prirojeno atrezijo sluhovoda in mikrotijo s prekomerno pnevmatiziranim mastoidom (B), bolnice s skeletno displazijo in pridobljeno atrezijo sluhovoda po kroničnih vnetjih (C) ter primer bolnice s pridobljeno atrezijo sluhovoda po zdravljenju karcinoma glave in vratu (D).

Klinični primeri

PRIMER A: bolnik s prirojeno atrezijo sluhovoda, mikrotijo in z aberantnim venskim sinusom

Na Kliniko za ORL in CFK je bil sprejet 13-letni G.R. za predvideno slušno rehabilitacijo levostranske kombinirane izgube sluha zaradi ob rojstvu ugotovljene levostranske mikrotije in atrezije sluhovoda. Družinska anamneza je bila pozitivna za diabetes mellitus, primerov gluhih ali naglušnih oseb v družini ni bilo. V peri- in postnatalni anamnezi je izstopalo, da je imel deček neposredno po porodu prehodno levostransko parezo celotnega telesa, vključno z obraznim živcem. Mobilnost telesa se je čez leta postopoma normalizirala, slabša pomičnost obraza pa je vztrajala. V zgodnjem otroštvu je pogosto preboleval izlivna vnetja srednjega ušesa na desni strani, v starosti 6 let je imel opravljeno odstranitev žrelnice in vstavev timpanalne cevke na anatomsko normalno desno uho. Ob sprejemu na kliniko za slušno rehabilitacijo je bilo kliničnem pregledu videti desni uhelj primerne velikosti in oblike, bobnič je bil siv, cel, brez znakov vnetja, levostransko pa je bil videti po obliki in velikosti spremenjen uhelj, manjši in nepravilne oblike ter ozek sluhovod z delno vidnim hrustančnim delom. Kostni del in bobnič sta bila nepregledna. Levi ustni kotiček je bil slabše pomičen, v preostalem pa je bil otorinolaringološki pregled brez posebnosti. Pregledali smo opravljene avdiološke preiskave. Otoakustične emisije ob rojstvu so bile prisotne na desno uho in odsotne na levo uho. Pri kasneje opravljeni preiskavi akustičnih

potencialov možganskega debla (APMD, angl. auditory brainstem response, ABR) je bil prag za klik na desni strani na nivoju 20 dB, levo pa pri 70 dB, skladno s konduktivno ali senzorinevralno izgubo sluha na levi strani. Centralno prevajanje je bilo primerno. V starosti enega leta je avdiometrija v prostem polju pokazala odziv na nivoju 30 dB desno, 65 dB levo. Opravljeno je bilo tudi genetsko testiranje, ki je bilo negativno za genetske sindrome, povezane z izgubo sluha. V starosti 5 let je deček začel uporabljati kostno slušni pripomoček na mehkem traku. Kasneje je bila priporočena implantacija naprave, ki izkorišča kostno prevodnost, poseg so starši v starosti 7 let zavrnil. Pri starosti 13 let je imel opravljeno kontrolno prazno-tonsko avdiometrijo, ki je pokazala normalen sluh na desno uho in kombinirano izgubo sluha levo na nivoju od 50 do 85 dB s 50 dB kostno-zračne razlike. Ponovno je bila predstavljena rehabilitacija z implantiranim kostnim pripomočkom. Sprejeta je bila odločitev za vstavev Bonebridge implanta (Med-El). Rekonstrukcija aurikule je bila predvidena naknadno v drugi medicinski ustanovi. Pregledali smo opravljeno slikovno diagnostiko. V starosti 6 let magnetna resonanca glave ni pokazala patoloških sprememb intrakranialno. Računalniška tomografija, opravljena nekaj mesecev pred sprejemom v starosti 13 let pred vstavitvijo aktivnega kostnega slušnega pripomočka, je pokazala majhen uhelj z zelo ozkim zunanjim sluhovodom, do 2 mm v hrustančnem segmentu, najožji del na nivoju istmusa v kostni segment, ki pa je bil normalne širine. Bobnič, slušne koščice in morfologija otične kapsule so bili opisani kot normalno razviti. Notranje uho je bilo nekoliko ožje levostransko kot desno, intrakranialno ravno tako brez patoloških sprememb.



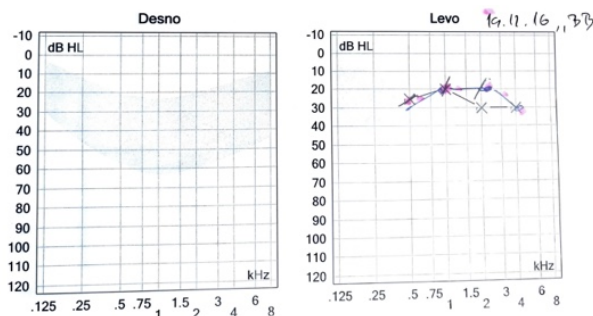
Slika 3: predoperativni posnetek računalniške tomografije srednjega ušesa in temporalne kosti: levo uho z mikrotijo in zožitvijo zunanjega sluhovoda, v primerjavi s primerno razprtim desnim sluhovodom.

Pred predvidenim posegom v splošni anesteziji smo uvozili posnetke računalniške tomografije in jih poslali proizvajalcem predvidenega kostno-slušnega pripomočka (Med-El) za predoperativno načrtovanje operacije. S pomočjo računalniškega ogrodja je bila rekonstruirana predvidena implantacija naprave glede na anatomske značilnosti prejemnika. Pri pacientu je bila preko programa svetovana levostranska pozicija implanta v sinoduralnem-mastoidnem področju, debelina kože manj kot 7 mm, vidna je bila namreč velika emisarna vena ali sigmoidni sinus neposredno pod predvidenim implantom, za kar so priporočili uporabo dvižnih pripomočkov ("lifts") za zmanjšanje globine vrtanja. Poseg implantacije Bonebridge (Med-El) kostnega pripomočka je potekal v splošni anesteziji, lokalno smo področje infiltrirali z 10 ml 1% Xylocaina z adrenalinom, opravljena je bila incizija za anomalničnim uhljem, prikazali smo si prominenten, klinično anomalnični apeks mastoida, pripravili periostalni žep, ležišče implanta smo izoblikovali posteriorno in superiorno od anomalničnega sluhovoda. Prikazali smo si veliko emisarno veno, ki je bila videza aberantnega venskega sinusa, jo skeletonizirali in potisnili medialno, področje pa prekrili s Ciprofloksacinom. Na predvideno področje smo implantirali Bonebridge (MED-EL) BCI 602, pričvrščen s fiksacijskimi vijaki šivi fascije, mišice in kože. Dan po operaciji smo lego implanta preverili z rentgenskimi posnetki, ki so bili primerni. Dva dni je bolnik na

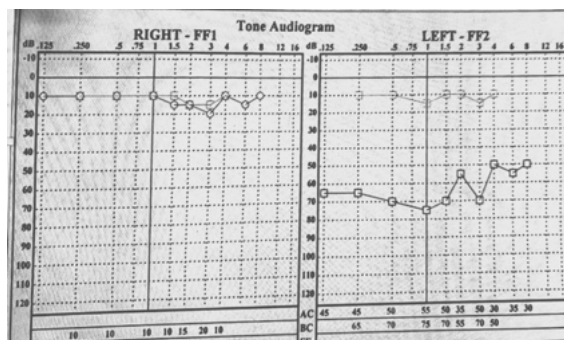
oddelku prejemal antibiotično terapijo z Amoksiklavom, 4 dni po posegu je bil odpuščen z navodili brez naprezanja, dvigovanja bremen, napihovanja. Pet dni po operaciji je bilo na kontrolnem pregledu že videti zaceljeno področje retroavrikularno, mesto implanta pa neboleče, brez otekline, rdečine. Po enem mesecu je deček prišel na prvo nastavitev programov, kjer so bili nastavljeni trije programi, za glasbo, klice in televizijo. Opravljena je bila avdiometrija z Bonebridge (Med-El) napravo, kjer smo ugotavljali bistveno izboljšanje sluha, subjektivno pa je bil bolnik s sluhom zelo zadovoljen.

PRIMER B: bolnik s prirojeno atrezijo sluhovoda, mikrotijo in s prekomerno pnevmatiziranim mastoidom

17-letni B. L. je bil sprejet na kliniko za ORL in CFK v Ljubljani za predvideno vstavev kostnega slušnega pripomočka v senčnično kost zaradi težjestopenjske prevodne izgube sluha levo. V istem terciarnem centru je bil obravnavan 5. dan po rojstvu zaradi anomalije obeh uhljev. Levostransko je bila ugotovljena popolna atrezija z mikrotijo, desno je bilo videti preavrikularni priveseček in deformacijo uhlja z močno zoženim sluhovodom ter nepreglednim bobničem. V družini ni bilo znanih dednih bolezni in tudi ne naglušnih ali gluhih oseb. V nosečnosti je imela mama gestacijsko sladkorno bolezen. Starši so od zgodnjega otroštva poročali, da se jim zdi, da se kot dojenček na zvok ne odziva. V prvem mesecu po rojstvu je bilo opravljeno merjenje APMD, kjer je bil prag za klik desno pri 20 dB, levo pa pri 60 dB. Timpanogram levo ni uspel, desno je bil normalen, krivulje A. V starosti 6 mesecev je avdiometrija v prostem polju pokazala odziv na zvok jakosti 60 dB desno in 60-70 dB levo, pri pregledu pri defektologu se je odzval na boben in zvonec z razdalje 2-3 m. V avdiovestibuloškem centru je imel nato redne kontrole na 6 mesecev ali 1 leto. Pri 6. letih je pražno-tonska avdiometrija na slušalke pokazala desno normalen sluh, levo pa prevodno izgubo sluha do 70 dB, sluh se ni spreminjal tekom spremljanja, vse od 2004. Preavrikularni prirastki in kožna guba pred tragusom so bili kirurško odstranjeni v starosti 13 let. Poleti 2016 je bila predstavljena slušna rehabilitacija s kostno-usidranim slušnim aparatom. Plastična rekonstrukcija uhlja je bila načrtovana v drugi ustanovi pri kirurgu plastiku. S strani bolnika in staršev je bil izbran Bonebridge (Med-El) kostno-slušni vgradni pripomoček. Tekom sprejema je bil opravljen natančen pregled, ki je bil razen levostranske mikrotije z atrezijo in zoženega sluhovoda na kontralateralni strani brez posebnosti. Bolnik je med hospitalizacijo opravil CT temporalnih kosti. Opisana je bila deformacija uhlja levostransko z aplazijo zunanjega sluhovoda ter odsotnostjo bobniča in nekoliko malformiran inkus. Drugih malformacij prikazanih ušesnih koščic ni bilo videti, votlina srednjega ušesa je bila dobro prezračena. Desnostransko razen deformacije uhlja in ožjega sluhovoda ni bilo opisanih anatomskih ali patofizioloških posebnosti. Z opravljeno slikovno diagnostiko je bila z računalniškim programom proizvajalca opravljena računalniška rekonstrukcija predvidene implantacije. V splošni anesteziji je bila nato opravljena implantacija Bonebridge (Med-El) aktivnega kostno-usidranega slušnega pripomočka, v levo senčnično kost. Pri posegu je bilo videti močno pnevmatiziran velik mastoid, kar je bilo za implantacijo oziroma brušenje ležišča aktivnega dela naprave neugodno. Pričvrščen je bil le spodnji vijak za pričvrstitev vibratornega dela, zgornje ušesce pa je bilo položeno pod rob mastoidne votline in pokrito z drobnim koščkom kortikalne kosti. Poseg je bil uspešno zaključen, pooperativno okrevanje je bilo primerno z dobrim celjenjem rane in intaktnim mestom nad sprejemnikom. Peri- in po-operativno je prejemal antibiotik amoksicilin s klavulansko kislino. Rentgensko slikanje je dan po posegu pokazalo primeren položaj vibratornega dela in sprejemnika. Prvo nameščanje zunanjih delov in nastavitev programov je imel čez 6 tednov po posegu. Na kontrolni pražno-tonski avdiometriji smo ugotavljali odlično kompenzacijo z Bonebridge (Med-El) vibratornim vsadkom, govorni test je bil uspešen v 85 %, razumevanje pa 100 %.



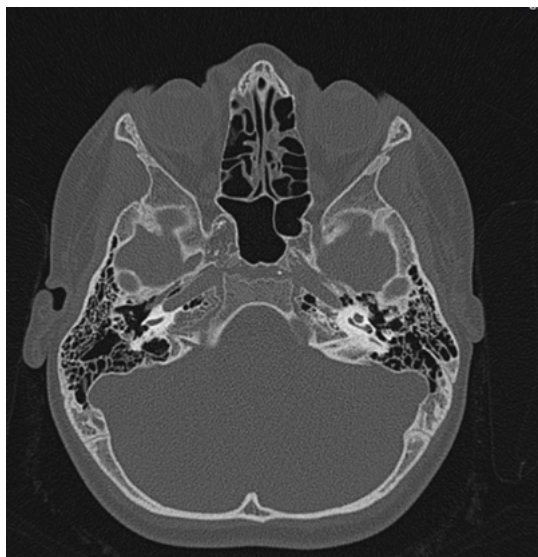
Slika 6b. Pražno-tonska avdiometrija: pooperativni posnetek, desno preiskava ni izvedena



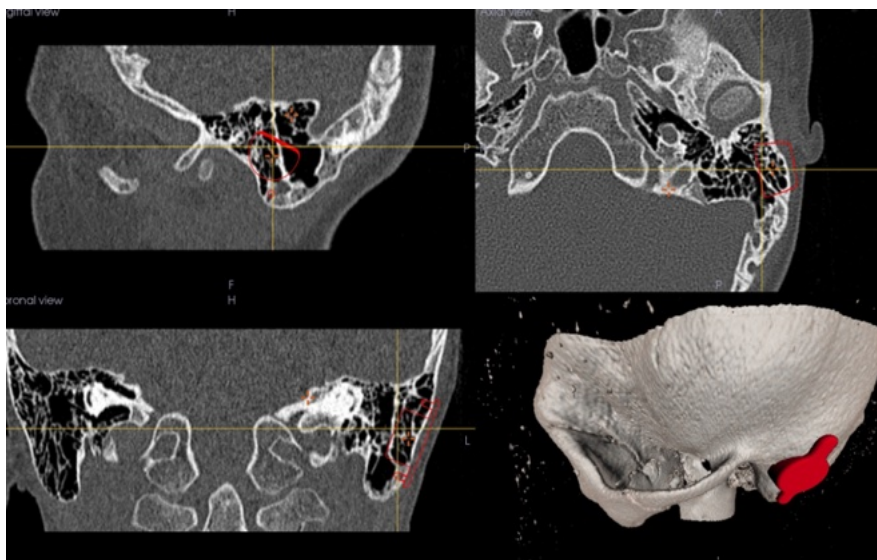
Slika 6a. Pražno-tonska avdiometrija: predoperativni posnete

PRIMER C: bolnica s pridobljeno atrezijo sluhovoda in skeletno displazijo

38-letna U. Č., ki se je od otroštva spremljala na kliniki za ORL in CFK v Ljubljani zaradi palatoshize in retrakcije obeh bobničev, je bila sprejeta na isto terciarno ustanovo za predvideno vstavev kostno-slušnega pripomočka. Zaradi shize je bila v otroštvu operirana na maksilofacialni kirurgiji, zaradi slabe razpetosti bobničev pa je imela na ORL kliniki dvakrat obojestransko vstavljene timpanalne cevke. Od pridruženih bolezni je imela ob rojstvu ugotovljene kontraktуре v predelu stopal, komolcev, prstov in izpah levega kolka ter kasneje diagnosticirano skeletno displazijo s prikrajšavo zgornjih in spodnjih okončin. Družinska anamneza je bila pozitivna na malignome, predvsem rak dojke. V prvem letu po rojstvu je bila operirana v področju ahilovih tetiv obojestransko, kasneje je imela poseg na hrbtenici zaradi kifoze in skolioze. Zaradi kroničnega izcejanja iz srednjega ušesa je bila v otroštvu in zgodnji odrasli dobi redno pregledovana s strani ORL specialistov v terciarnem centru. Imela je izmenjujoča obdobja vnetij bobniča s perforacijo na levo stran in suha obdobja z intaktnim bobničem. Med rednimi pregledi ORL je bila ugotovljena kombinirana izguba sluha obojestransko, bolj izrazito levo, zato je sprva dobila klasični zračni slušni aparat.



Slika 7: predoperativna računalniška tomografija glave pri bolniku z atrezijo sluhovoda levo.



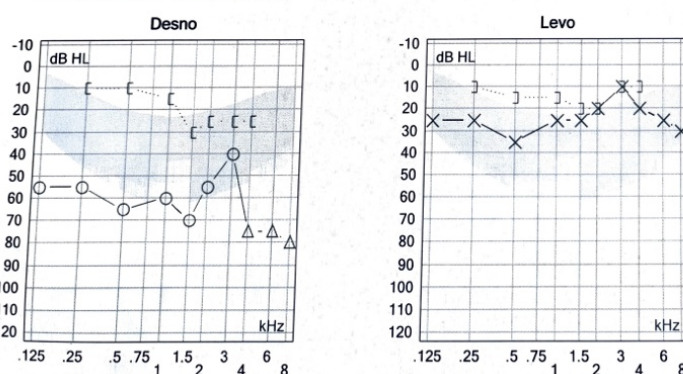
Slika 8 (desno): preoperativno načrtovanje pozicije Bonebridge vsadka.

V starosti 23 let, ko je imela obdobje hujšega izcejanja iz sluhovoda, je bila opravljena slikovna diagnostika. Na CT glave je bilo izključeno холестеatomsko vnetje, opisano pa je bilo vnetje sluznice srednjega ušesa. Težave z iztokom so se pri bolnici naslednja leta nadaljevale, klasični slušni aparati so bili iztrošeni in ji niso dobro služili, zato je bila predlagana rehabilitacija z aktivnim kostno-slušnim pripomočkom. Odločila se je za Osia (Cochlear) sistem. Pred vgraditvijo slušnega pripomočka je imela opravljeno resekcijo sinehij med spodnjo nosno školjko in pretinom, da bi vzpostavili optimalne razmere prehodnosti nosu. Pri ORL pregledu je bilo pri sprejemu za poseg implantacije Osia sistema videti levi sluhovod zdrav in razpet, bobnič v pars tensa uleknjen, ki se je ob manevru po Valsalvi razpel. Desnostransko je bilo videti cirkularno stenozo sluhovoda, bobnič v ozadju pa je bil bled in moten. Obrazni skelet je bil v skladu s skeletno displazijo. Na pražno-tonski avdiometriji pred posegom je bila evidentna kombinirana izguba sluha desno od 30 do 85 dB, levo od 20 do 75 dB. Januarja 2024 je bila opravljena implantacija kostnega pripomočka Osia (Cochlear) v desno temporalno kost. Pri pacientki je bila senčnica majhna in zato za implantacijo manj ugodna. Kljub temu je poseg uspel, naprava je bila vgrajena na primerno mesto. Pooperativno je bila pacientka brez težav. Kratek čas je tekom hospitalizacije preventivno prejela Amoksiklav. Prvo nastavitev programov in zunanjsi dela je imela čez dva meseca. Jeseni istega leta je opravila kontrolni preizkus sluha, dokazano je bilo 85% razumevanje. Z napravo je bila gospa zelo zadovoljna in jo je redno uporabljala.

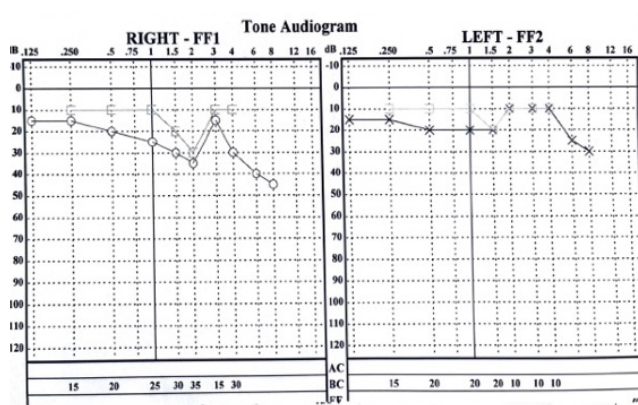
PRIMER D: bolnica s pridobljeno atrezijo sluhovoda po zdravljenju karcinoma glave in vratu

63-letna bolnica I. W. je bila sprejeta na kliniko za ORL in CFK februarja 2024 za predvideno implantacijo aktivnega kostno-slušnega pripomočka desno. Pri gospe je bila 6 let pred posegom za slušno rehabilitacijo opravljena delna parotidektomija zaradi mukoepidermoidnega karcinoma desne parotide, ki je nastal iz pleomorfne adenoma visokega gradusa. Po posegu je prejela pooperativno obsevanje. Eno leto po posegu je opazala zastajajoč desni ustni kot, okrnjeno gubanje obraza ter izcedek iz sluhovoda. Opravila je MRI, ki je pokazal recidiv karcinoma v področju mišice obračalke vratu in v preostalem delu repa desne parotide, kot tudi vnetje priležnih struktur. V ORL statusu je tedaj izstopala fistulna odprtina v desnem sluhovodu, po kateri je izcejala rumenkasto serozna vsebina. Sledila je operacija totalne parotidektomije ter subtotalne petrozektomije, odstranjen je bil del nervusa facialis in recidiv tumorja v področju stiloidnega foramna in tik nad foramnom jugulare. Notranje uho je bilo med posegom v celoti ohranjeno, defekt pa je bil krit z anterolateralnim režnjem s stegna. Odstranjene so bile bezgavke v regiji III desno. Histološki izvid je pokazal izrez v zdravo tkivo, brez metastaz v ekscidiranih bezgavkah. Sledilo je redno spremljanje pri operaterju in zaradi slabega sluha ob

neprehodnem sluhovodu planirana slušna rehabilitacija. Med sprejemom za implantacijo kostno-slušnega pripomočka je bilo videti desno ostanek uhlja zgoraj, preko njega kožno-mišični reženj, ki je bil vitalen in vsi stiki zaceljeni, kot tudi vidno stanje po pasivnem dvigu desnega ustnega kota, čelo brez grimas, desno oko je bilo približno 2 mm odprto. Levo je bil sluhovod prost in bobnič siv, cel. V avdioloških preiskavah je pražno-tonska avdiometrija pokazala na desno uho kombinirano izgubo sluha v govornem območju od 35 dB do 75 dB z zračno-kostno razliko med 35-50 dB ter levo kombinirana izguba sluha med 25 in 10 dB, v nižjih frekvencah prevodna do 10 dB. Bolnica je sprva preizkusila kostno-slušni pripomoček na traku in kostnimi očali. Pražno-tonska avdiometrija z ekstrinzičnim kostno-slušnim pripomočkom je pokazala, da se v prostem polju bolnica odziva na zvok jakosti 20 preko 25 dB do 35 dB desno. Ob ugodnih rezultatih je bila indicirana je bila implantacija aktivnega kostnega vsadka desno v senčnico. Izbran je bil sistem Osia (Cochlear). Poseg implantacije v senčnično kost je bil zahtevnejši zaradi kompleksnejše anatomije po predhodnem zdravljenju karcinoma v tem področju, a izveden uspešno. Pooperativno se je rana primerno celila, po dveh dneh je bila bolnica odpuščena v domačo oskrbo. Pred odpustom je bilo opravljeno rentgensko slikanje ležišča naprave, ki je opisalo napravo na primernem mestu. Dva meseca po posegu je bila opravljena nastavitve zunanjega dela in programov. S sluhom je bila bolnica zelo zadovoljna in je napravo redno nosila.



Slika 9a: Pražno-tonsko avdiometrično testiranje sluha: predoperativno testiranje.



Slika 9a: Pražno-tonsko avdiometrično testiranje sluha: pooperativno kompenziran sluh.

3. Diskusija

Kostni slušni pripomočki za ojačanje zvoka uporabljajo kostno prevajanje, to je pretvorba zvočne energije v vibracije lobanjskih kosti, ki je poleg zračnega prevajanja eden od načinov prenosa zvočne energije. Obe poti imata končno točko ekscitacije bazilarne membrane v notranjem ušesu in stimulacijo kohlearnega živca. V kakšni meri in natančni mehanizmi, po katerih prispeva posamezna pot k slušni zaznavi, so vprašanja, ki so še vedno predmet raziskovanja [1]. Na nivoju bazilarne membrane ni

mogoče razlikovati med zračnim in kostnim prevajanjem, vendar pa je pot kostnega prevajanja energetsko manj učinkovita od zračne poti [2]. Kostni slušni pripomočki se tako uporabljajo pri bolnikih s prevodno ali mešano izgubo sluha, ki ne morejo uporabljati konvencionalnih slušnih aparatov, vstavljenih v zunanji sluhovod, in se pri njih zračna pot amplifikacije ne more uporabiti. To so bolniki s ponavljajočimi se vnetji sluhovoda ali srednjega ušesa z izcejanjem, predhodnih kirurških posegih in spremenjeno (prirojeno ali pridobljeno) anatomijo sluhovoda [3]. Poznamo več vrst slušnih naprav, ki izkoriščajo kostno prevajanje, posebej učinkoviti so novejši implantabilni sistemi z aktivno tehnologijo (shema 1). Poleg premostitve anatomskih ovir kostni slušni pripomočki nadomeščajo še nekatere druge slabosti klasičnih slušnih aparatov, kot je okluzijski učinek v sluhovodu in za nekatere tudi neestetski videz. Kostni slušni pripomočki se uporabljajo tudi kot način slušne rehabilitacije pri bolnikih z enostransko gluhoto, pri katerih usmerijo zvočne signale transkranično na kontralateralno, normalno slišče uho [4].

V predstavljenih kliničnih primerih so se aktivni transkutani kostno-usidrani slušni vsadki Bonebridge (Med-El) in Osia (Cochlear) izkazali kot učinkovit način slušne rehabilitacije tudi pri bolnikih z zahtevnejšimi anatomskimi pogoji. V seriji štirih primerov smo obravnavali bolnike s prirojenimi in pridobljenimi vzroki za neprehodnost sluhovodov in z dodatno zahtevno anatomijo – aberantni venski sinus (primer A), prekomerna pnevmatizacija mastoida (primer B), majhen mastoid (primer C) ter kompleksna pooperativna anatomija po kožno-mišičnem režnju (primer D). Neobičajna anatomija je pogosto pridružena anomalijam zunanjega ušesa v primerih prirojenih atrezij, ki so ena glavnih indikacij za vsaditev kostno-slušnih naprav [5,6]. Vsi naši prikazani bolniki so izpolnjevali avdiološke (primer B prevodna izguba sluha, primeri A, C in D kombinirana izguba sluha) ter klinične kriterije (neprehodnost sluhovodov) za implantacijo. V vseh primerih klasični zračni slušni aparati zaradi anatomske ali funkcionalne omejitve niso bili primerni. Dve od bolnic sta imeli relativne kontraindikacije za poseg. V primeru C je šlo za bolezen kostnine, skeletna displazija, v primeru D pa za stanje po obsevanju v področju glave in vratu [3]. Priporočene kontraindikacije temeljijo na preteklih izkušnjah z implantati različnih vrst v področju glave in vratu, za katere je veljalo, da sta funkcija in stabilnost vsadka v precejšnji meri odvisna od sposobnosti osteointegracije, to je dinamično kostno remodeliranje na stiku kosti in implanta. Na osteointegracijo vplivajo lastnosti samega implanta, kvaliteta kostnine in sposobnost celjenja bolnika, uspešnost osteointegracijskega procesa pa lahko ogrozijo prirojene in pridobljene bolezni kostnine, ionizirajoče sevanje in drugi dejavniki [7,8]. Pri novejših sistemih aktivnih kostno-usidranih slušnih pripomočkov tovrstna stanja niso več absolutne kontraindikacije za implantacijo [3,9,10]. V primeru pacientke C s skeletno displazijo, ki je običajno posledica mutacij v genih, udeleženih pri razvoju in vzdrževanju kostnega tkiva, sta bili pri oceni primernosti za poseg ključni slikovna diagnostika in klinična ocena [11]. V primeru D, kjer je šlo za stanje po obsevanju, je bila za presojo o smiselnosti posega ravno tako potrebna posebej natančna predoperativna ocena. V študiji primerov implantacije kostno-usidranih slušnih pripomočkov pri obsevanih bolnikih so Nader in sodelavci so ugotavljali višjo stopnjo zapletov v primerih implantacije naprav po zdravljenju osnovne bolezni in svetovali istočasno implantacijo kostno-usidrane naprave ob primarnem kirurškem zdravljenju, pred začetkom obsevanja [12]. V študiji so poudarili tudi pomen debeline kožnega režnja in kirurške tehnike, kar se je v našem primeru pokazalo kot ustrezno izvedeno, zapletov v mehkih tkivih po implantaciji ni bilo, četudi je bil poseg opravljen po zaključenem obsevanju in operaciji. Pri predstavljenih kliničnih primerih z neugodno anatomijo se je poleg namena za oceno uspešnosti osteointegracije izkazalo natančno slikovno predoperativno načrtovanje izredno pomembno za sam operativni poseg. Velikost implantiranega dela v kost in lega v bližini pomembnih anatomskih struktur (dura, sigmoidni sinus, mastoidna votlina, sluhovod) zahtevata ustrezno debelino in strukturo kosti. S pomočjo CT slikanja in virtualnega modeliranja vsadka s programi proizvajalca je omogočeno načrtovanje glede na individualne razmere bolnika, s tem pa se zmanjšuje tveganje za kirurške zaplete in neuspešnost posega. Pri vseh predstavljenih primerih je bil CT temporalne kosti ključnega pomena, pogosto ga je dopolnjevalo MR slikanje, tako pri izključevanju holestatomskega

vnetja kot pri oceni mehkih tkiv (primera C in D). Pri naših primerih so bili zaradi anatomske posebnosti pri implantaciji prisotni dodatni izzivi, kar se je intraoperativno reševalo v primeru A z uporabo dviznih pripomočkov ("lifts"), pri primeru B pa se je tekom posega prilagodilo stanju s pričvrstitvijo le spodnjega vijaka, zgornje ušesce pa je bilo položeno pod rob mastoidne votline in pokrito s koščkom kortikalne kosti ter se na ta način vzpostavilo stik. Za optimalne rezultate je bila pomembna tudi izbira kostno-usidranega pripomočka. Pri bolnikih s tanjšo temporalno kostjo in po kirurškem posegu v področju glave in vratu je bil svetovan Osia sistem, saj je pri tem sistemu potreba po nekoliko plitvejšem kostnem vrtanju. Naši primeri pričajo še o pomenu odkrivanja prirojenih in pridobljenih težav s sluhovodi, primera A in B poudarjata pomen zgodnje ORL in avdiološke obravnave otrok z prirojenimi anomalijami, medtem ko primera C in D kažeta, da lahko tudi pridobljene anatomske spremembe zaradi poslabšanja sluha močno poslabšajo kvaliteto življenja oseb. Aktivni kostno slušni pripomočki v naštetih primerih ponujajo dobro možnost za rehabilitacijo z uspešnimi rezultati - v naših primerih se je sluh po vstavitvi bistveno izboljšal, pacienti pa so bili z izidi zadovoljni.

4. Zaključki

Aktivni transkutani kostno-usidrani slušni pripomočki, kot sta Bonebridge (Med-El) in Osia (Cochlear), predstavljajo pomemben napredek v primerjavi s starejšimi perkutanimi in pasivnimi transkutanimi sistemi. Njihova glavna prednost je ustvarjanje vibracij na nivoju samega vsadka, ki je usidran v senčnično kost. Na ta način se signal na poti bistveno ne izgubi, obenem pa je tveganje za poškodbe kože, okužbe in druge zaplete, ki so bili značilni za perkutane sisteme, manjše. Bolniki, katerih anatomija je spremenjena iz razlogov osnovnih bolezni ali zdravljenja osnovnih bolezni (skeletna displazija, po obsevanju in operaciji, ob anomalijah sluhovoda) so kljub zahtevnejši anatomiji ob ustreznih avdioloških in kliničnih kriterijih dobri kandidati za tovrstno rehabilitacijo sluha. Za uspešnost posega je ključen multidisciplinaren, celosten pristop z natančno predoperativno oceno (klinična, slikovna, avdiološka, z uporabo računalniških programov načrtovanja implantacije) in prilagodljiva kirurška tehnika.

Reference

1. Stenfelt, S.; Goode, R.L. Bone-Conducted Sound: Physiological and Clinical Aspects. *Otol Neurotol* 2005, 26, 1245–1261, doi:10.1097/01.mao.0000187236.10842.d5.
2. Dun, C.A.J.; Faber, H.T.; de Wolf, M.J.F.; Cremers, C.W.R.J.; Hol, M.K.S. An Overview of Different Systems: The Bone-Anchored Hearing Aid. *Adv Otorhinolaryngol* 2011, 71, 22–31, doi:10.1159/000323577.
3. Rahne, T.; Plontke, S.K. Systematic and Audiological Indication Criteria for Bone Conduction Devices and Active Middle Ear Implants. *Hear Res* 2022, 421, 108424, doi:10.1016/j.heares.2021.108424.
4. Ray, J.; Wanees, E.; Dawoud, M.M.; Abu Elnaga, H.; Abdelhafez, T.A. Evaluating the Effectiveness of Bone Conduction Hearing Implants in Rehabilitation of Hearing Loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2023, 280, 3987–3996, doi:10.1007/s00405-023-07889-y.
5. Mudry, A.; Tjellström, A. Historical Background of Bone Conduction Hearing Devices and Bone Conduction Hearing Aids. *Adv Otorhinolaryngol* 2011, 71, 1–9, doi:10.1159/000323569.
6. Høgsbro, M.; Agger, A.; Johansen, L.V. Successful Loading of a Bone-Anchored Hearing Implant at 1 Week After Surgery. *Otology & Neurotology* 2017, 38, 207, doi:10.1097/MAO.0000000000001312.
7. Carnevale, C.; Tomás-Barberán, M.; Til-Pérez, G.; Sarría-Echegaray, P. The Bonebridge Active Bone Conduction System: A Fast and Safe Technique for a Middle Fossa Approach. *The Journal of Laryngology & Otology* 2019, 133, 344–347, doi:10.1017/S0022215119000501.
8. A, T.; J, L.; O, H.; T, A.; Pi, B. Osseointegrated Titanium Implants in the Temporal Bone. A Clinical Study on Bone-Anchored Hearing Aids. *The American journal of otology* 1981, 2.
9. Brånemark, P.I.; Hansson, B.O.; Adell, R.; Breine, U.; Lindström, J.; Hallén, O.; Ohman, A. Osseointegrated Implants in the Treatment of the Edentulous Jaw. Experience from a 10-Year Period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl* 1977, 16, 1–132.
10. Banakis Hartl, R.M.; Jenkins, H.A. Implantable Hearing Aids: Where Are We in 2020? *Laryngoscope Investig Oto* 2020, 5, 1184–1191, doi:10.1002/liv.2.495.
11. Hagr, A. BAHA: Bone-Anchored Hearing Aid. *Int J Health Sci (Qassim)* 2007, 1, 265–276.
12. Wazen, J.; Smith, J.; Daugherty, J. Implantable Auditory Devices: Financial Considerations and Office-Based Implantation. *Otolaryngol Clin North Am* 2019, 52, 357–361, doi:10.1016/j.otc.2018.11.012.
13. Zabret, M. slušni aparati in vsadni slušni pripomočki hearing aids and implantable hearing devices. 2014.
14. Abdel-Aziz, M. Congenital Aural Atresia. *J Craniofac Surg* 2013, 24, e418–422, doi:10.1097/SCS.0b013e3182942d11.
15. Kelley, P.E.; Scholes, M.A. Microtia and Congenital Aural Atresia. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2007, 40, 61–80, doi:10.1016/j.otc.2006.10.003.
16. McLarnon, C.M.; Johnson, I.; Davison, T.; Hill, J.; Henderson, B.; Leese, D.; Marley, S. Evidence for Early Loading of Osseointegrated Implants for Bone Conduction at 4 Weeks. *Otol Neurotol* 2012, 33, 1578–1582, doi:10.1097/MAO.0b013e31826dba5f.
17. Granström, G. Osseointegration in Irradiated Cancer Patients: An Analysis with Respect to Implant Failures. *J Oral Maxillofac Surg* 2005, 63, 579–585, doi:10.1016/j.joms.2005.01.008.
18. Wazen, J.J.; Young, D.L.; Farrugia, M.C.; Chandrasekhar, S.S.; Ghossaini, S.N.; Borik, J.; Soneru, C.; Spitzer, J.B. Successes and Complications of the Baha System. *Otology & Neurotology* 2008, 29, 1115–1119, doi:10.1097/MAO.0b013e318187e186.
19. Wilkie, M.D.; Lightbody, K.A.; Salamat, A.A.; Chakravarthy, K.M.; Luff, D.A.; Temple, R.H. Stability and Survival of Bone-Anchored Hearing Aid Implant Systems in Post-Irradiated Patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015, 272, 1371–1376, doi:10.1007/s00405-014-2932-7.
20. Krakow, D. Skeletal Dysplasias. *Clin Perinatol* 2015, 42, 301–319, doi:10.1016/j.clp.2015.03.003.
21. Nader, M.-E.; Gidley, P.W. Challenges of Hearing Rehabilitation after Radiation and Chemotherapy. *J Neurol Surg B Skull Base* 2019, 80, 214–224, doi:10.1055/s-0039-1677865.

Neinvazivno testiranje delovanja mastoida

Matija Švagan ^{*1}, Janez Rebol¹

1 Klinika za otorinolaringologijo, UKC Maribor

* Korespondenca: matija.svagan@ukc-mb.si

Povzetek

Uvod: Fiziološka vloga mastoida je slabo opredeljena, neinvazivni klinični testi hipotetičnih funkcij niso uveljavljeni. Namen raziskave je bil razviti in validirati kratek, ponovljiv protokol za neinvazivno oceno funkcije mastoida ter primerjati izid med ušesi po mastoidektomiji in zdravimi kontrolami.

Metode: V prospektivno opazovalno študijo smo vključili 30 odraslih po kortikalni mastoidektomiji (skupina TM) zaradi akutnega mastoiditisa (≥ 5 let po operaciji) in 30 starostno primerljivih zdravih posameznikov (skupina K). Novo razviti protokol je vključeval meritve s timpanometrijo ocenjenega tlaka v srednjem ušesu (TPP), ojačanja vestibulo-okularnega refleksa (oVOR) lateralnega polkrožnega kanala, temperature kože nad mastoidom in v zunanjem sluhovodu v minutah med lokalnim hlajenjem planuma mastoida z hidrogelom. Korteks in mehka tkiva nad mastoidom smo ocenili z ultrazvokom.

Rezultati: Kortikalna kost mastoida je bila na UZ popolnoma zaceljena pri 96,7 % (29/30) pregledanih iz skupine TM. Hlajenje je povzročilo statistično značilen upad TPP in porast oVOR v obeh skupinah (vse $p < 0,001$ znotraj skupin). Mediana Δ TPP (0–12 min) je znašala –87 daPa (K) in –71,5 daPa (TM); razlika med skupinama ni bila značilna ($p = 0,378$). Δ oVOR (0–12 min) je bila večja v TM (0,14) kot v K (0,10) in statistično značilna ($p = 0,033$), kar nakazuje nekoliko slabšo termoizolacijo po mastoidektomiji.

Zaključek: Predlagani 12-min neinvazivni protokol je kratek, izvedljiv in zazna pričakovane fiziološke spremembe. Tlačni pufer mastoida je po mastoidektomiji ohranjen, termoizolativna funkcija pa je lahko rahlo zmanjšana. Za določitev referenčnih vrednosti in klinično uporabnost pri patologiji srednjega ušesa so potrebne večje normativne serije.

Ključne besede: mastoid; neinvazivne meritve, oVOR; vHIT; uravnavanje tlaka; kalorijska stimulacija notranjega ušesa.

Abstract

Introduction: The physiological role of the mastoid is poorly defined, and non-invasive clinical tests of its hypothetical functions are not established. This study aimed to develop and validate a brief, repeatable protocol for non-invasive assessment of mastoid function and to compare outcomes between ears after mastoidectomy and healthy controls.

Methods: In a prospective observational study, we enrolled 30 adults after cortical mastoidectomy (TM group) for acute mastoiditis (≥ 5 years post-operation) and 30 age-matched healthy individuals (K group). The newly developed protocol included measurements of tympanometry-estimated middle-ear pressure (TPP), gain of the vestibulo-ocular reflex (oVOR) of the lateral semicircular canal, and skin temperature over the mastoid as well as external auditory canal temperature at specified time points during localized cooling of the mastoid planum with a hydrogel pad. The mastoid cortex and overlying soft tissues were assessed by ultrasound.

Results: On ultrasound, the cortical bone of the mastoid was completely healed in 96.7 % (29/30) of examined TM ears. Cooling produced a statistically significant decrease in TPP and an increase in oVOR in both groups (all $p < 0.001$ within groups). Median Δ TPP (0–12 min) was -87 daPa (K) and -71.5 daPa (TM); the between-group difference was not significant ($p = 0.378$). Δ oVOR (0–12 min) was larger in TM (0.14) than in K (0.10) and statistically significant ($p = 0.033$), suggesting slightly reduced thermal insulation after mastoidectomy.

Conclusion: The proposed 12-minute non-invasive protocol is brief, feasible, and detects expected physiological changes. The mastoid's pressure-buffering function appears preserved after mastoidectomy, whereas thermal insulation may be mildly reduced. Larger normative datasets are needed to establish reference values and clinical utility in middle-ear pathology.

Keywords: mastoid; non-invasive measurements; VOR gain; vHIT; pressure regulation; caloric/thermal stimulation of the inner ear.

1. Uvod

Neinvazivno merjenje funkcije mastoida, zlasti njegove vloge kot regulatorja tlaka v srednjem ušesu in kot toplotnega izolatorja, predstavlja precejšen izziv. Po eni strani zaradi kompleksne anatomije temporalne kosti, po drugi strani pa narava meritev zahteva merilni instrument, vstavljen na mesto meritve. Večina dosedanjih spoznanj o funkciji mastoida izhaja iz meritev s pomočjo slikovne diagnostike [1–4], meritev na kadavrskih temporalnih kosteh [5], simulacijskih sistemih v obliki maket [6,7] in matematičnih teoretičnih modelih [8,9]. Te študije sicer nudijo dragocene vpoglede v razumevanje funkcije, vendar so popolnoma eksperimentalne narave in žal niso relevantne v klinični praksi.

Testiranje mastoida v klinični praksi se ne uporablja rutinsko, vendar bi bili podatki o funkciji uporabni v primeru kot meritev odziva na zdravljenje v primeru motenj v regulaciji tlaka v srednjem ušesu, akutnih in kroničnih vnetij srednjega ušesa. Invazivne meritve niso sprejemljive v vsakdanji praksi, ampak je glede na trenutno stanje raziskav mogoče zasnovati protokol, s katerim se s pomočjo posrednih metod lahko izmeri funkcija mastoida. Pri pregledu do sedaj objavljene literature nismo našli protokola, ki bi s posrednimi metodami poskušal neinvazivno izmeriti funkcijo mastoida.

Fiziološka vloga mastoida

Navkljub številnim raziskavam, ki so bile tako eksperimentalne kakor tudi teoretične, do sedaj fiziološka vloga mastoida še ni bila popolnoma pojasnjena. Vse do sedaj predlagane hipoteze so bile do neke mere izpodbite z drugimi oziroma nadomestnimi hipotezami. Predlaganih je bilo več teoretičnih konceptov, mnjenja v pričujoči literaturi pa se združujejo v konceptu, da pri nadzoru tlaka v srednjem ušesu sluznica v srednjem ušesu in mastoidu ter Evstahijeva troblja najverjetneje delujeta sinergistično [10]. Zgora Evstahijeve troblje privede do povečanja (negativne) tlačne razlike med atmosferskim tlakom in tlakom v srednjem ušesu, kar je že dogmatično poglavitni razlog za večino patofiziološkega dogajanja v srednjem ušesu [6,10–15].

Regulacija tlaka v srednjem ušesu: mastoid kot pasivni tlačni pufer

Votlina srednjega ušesa in mastoida predstavljata enoten s plini zapolnjen sistem, ki ima po celotnem sistemu celic enak tlak [16]. Medsebojno delovanje med tlakom plina, njegovim volumenom, številom molekul (molov) in temperaturo v določenem prostoru sledi zakonu plinov, kar opisuje splošna plinska enačba (Enačba 1).

$$p \times V = \frac{m}{M} \times R \times T$$

Enačba 1: *P: tlak plina, V: prostornina plina, m: masa plina, M: molska masa plina; R: splošna plinska konstanta, T: temperatura*

V našem primeru je desni del enačaja konstanten, kar v praksi pomeni, da večji kot je volumen mastoidnih zračnih celic, manjše bodo spremembe tlaka, ko se doda ali odvzame določena količina plina (Boyllov zakon) [6]. Če bi bil sistem zaprt in z rigidnimi stenami, bi moral biti odziv popolnoma linearen, vemo pa, da sistem srednjega ušesa ni zaprt (Evstahijeva troblja) in ima zaradi upogljivosti bobniča vsaj delno pomične stene. Zaradi tega sprememba tlaka pri manjših spremembah volumna ni linearna in ima značilen učinek platoja, ki ga doseže pri spremembi tlaka za približno 50 mmH₂O. Takrat je dosežen tudi maksimalen odklon bobniča, od te točke dalje pa bi moral biti odziv linearen. Ta teorija ne upošteva odpiranja Evstahijeve troblje, skozi katero je možno pasivno prehajanje plinov glede na njihove parcialne tlake. Če povzamemo analogijo, bi pri večjih volumnih srednjih ušes moral biti učinek bolusnega odpiranja Evstahijeve troblje na izenačevanje tlaka manjši oz. praktično nič, kar in vivo ni resnično. Dodaten dejavnik, ki ga ta koncept ne upošteva, je difuzija plinov preko sluznice votline srednjega ušesa in mastoida. Matematični modeli, modelirani po zgoraj omenjenem principu, so to teorijo ovrgli oziroma bi veljala samo v primeru pasivnih sprememb volumna srednjega ušesa

(premik bobniča, sprememba debeline sluznice) [8]. Matematično je bilo pokazano, da sprememba debeline sluznice za samo 6 μm spremeni tlak v mastoidu za 100 daPa [11]. Spremembe debeline sluznice v srednjem ušesu so znan pojav kot posledica vnetja in tlačnih sprememb (transudacija). V tem primeru gre za reaktivna procesa, ki najverjetneje nimata vpliva na regulacijo tlaka [17]. V zadnjem času pa je bil predlagan tudi aktivni proces, povezan s prekrvavitvijo sluznice v mastoidu, ki lahko neposredno uravnava debelino sluznice in posledično tlak, kar potrjuje zgoraj omenjeni matematični model, s tem pa je potrjena tudi vsaj deloma aktivna zmožnost regulacije tlaka v srednjem ušesu s spremembami debeline sluznice [18].

Regulacija tlaka v srednjem ušesu: Tlačna regulacija z izmenjevanjem plinov

Osnovni koncept predvideva pasivno izmenjavo plinov med votlino srednjega ušesa in krvjo. V tem primeru je srednje uho razdeljeno na dva predela, bobnično votlino in mastoid, med katerima se izmenjava plinov odvija hitro. Vsak od obeh prezračenih predelov srednjega ušesa izmenjuje pline skozi sluznico, ki nato izmenjuje plin z lokalno krvjo, ta pa preko prenosa prostornine s sistemsko krvjo. Delni tlaki plinov (CO_2 , O_2 , H_2O) v votlem sistemu srednjega ušesa so enaki tistim v krvi, z izjemo N_2 , ki je povprečno za 55 mmHg višji v srednjem ušesu kot v krvi. Razlika v delnih tlakih omogoča prehajanje plinov skozi sluznico in s tem spreminjanje molarnih vrednosti sestave plinov v votlini srednjega ušesa. Desni del Enačbe 1 ni več konstanten in hipoteza predvideva, da v primeru zaprtega sistema (brez odpiranja Evstahijeve troblje) mastoid deluje kot rezerva plina in da se bo skupni tlak v srednjem ušesu manj spreminjal pri tistih ušesih, ki imajo večji volumen votlega sistema (več pnevmatizacije) v primerjavi s tistimi, pri katerih je volumen manjši (levi del Enačbe 1). Vendar pa so eksperimentalni podatki pokazali nasproten rezultat: opazna sprememba tlaka v srednjem ušesu je bila prisotna le pri ušesih z dobro pnevmatiziranimi mastoidi [8,19–21]. Koncept izmenjave plinov torej podpira idejo, da satasta struktura mastoida ni namenjena zgolj povečanju volumna, ampak predvsem povečanju površine, ki jo pokriva sluznica. Izmenjava plinov preko sluznice po predlagani teoriji načeloma poteka dvosmerno, inertni plini s perfuzijo, reaktivni plini z difuzijo, nikoli pa ne poteka simetrično [22]. Ravno prehajanje inertnega plina N_2 je najpočasnejši proces pri regulaciji tlaka, kar razloži teorijo *hydrops ex vacuo*: pri trajno zaprti Evstahijevi troblji se zaradi prehajanja N_2 iz votline srednjega ušesa v krvni obtok, kjer ima višji parcialni tlak, tlak v srednjem ušesu niža. Zaradi tega se pojavijo kronične težave s srednjim ušesom, ki so jih v 19. stoletju dogmatično opisali že Politzer (1867), Zaufal (1870) in Bezold (1883). Teh teorij novejša študije niso uspele ovreči, potrjene pa so bile tudi z novejšimi matematičnimi modeli [9]. Dodatno potrditev za to teorijo predstavi tudi koncept zviševanja tlaka v srednjem ušesu med spanjem, ko je odpiranje Evstahijeve troblje manj in se poveča parcialni tlak CO_2 v krvi. CO_2 v sluznico prehaja z difuzijo in bistveno hitreje kot N_2 , kar poveča parcialni tlak CO_2 v srednjem ušesu bolj, kot se uspe znižati parcialni tlak N_2 [23]. Najbolj verjeten teoretični koncept je, da sluznica mastoidnih celic dolgoročno absorbira pline in s tem znižuje tlak v srednjem ušesu, bolusno odpiranje Evstahijeve troblje pa tlak izenačuje [10].

Evolucijska prednost s poslušanjem visokih frekvenc

Kljub obsežni razpravi v prejšnjih poglavjih razlage za pojav neto tlačnega minusa ne dobimo. Dokazano je, da rahlo negativen tlak v srednjem ušesu vpliva na biomehanske lastnosti bobnična in s tem izboljša prenos visoko-frekvenčnih zvokov skozi srednje uho [24,25]. Možna razlaga je, da je poslušanje visokih frekvenc zagotavljalo evolucijsko prednost [26,27].

Mastoid kot toplotni izolator za ravnotežni sistem

Zrak (plin) je v fizikalnem smislu slab toplotni prevodnik (toplotna prevodnost za vlažen zrak pri 37 °C je 0,026 W/mK). V primerjavi z ostalimi tkivi, na primer s kožo (0,545 W/mK), kortikalno kostjo (0,68 W/mK), medularno kostjo (0,42 W/mK), mišicami in vezivnim tkivom (0,495–0,513 W/mK) in maščevjem (0,23 W/mK), je zrak bistveno boljši toplotni izolator, verjetno najboljši, ki je na voljo v »naravi« [28–30].ocene toplotne prevodnosti za sistem celic v mastoidu v literaturi ni bilo mogoče

najti, vrednost je predvidoma podobna vrednostim za medularno kost, najverjetneje pa je nižja zaradi dveh faktorjev: volumna zraka med plastmi kosti in sluznice srednjega ušesa. Sluznica je v celotnem votlem sistemu srednjega ušesa izjemno dobro prekravljena, kar kljub nihanju temperature v okolici s konvekcijskim efektom prenosa temperature zagotavlja dobro ohranjanje temperature [18,31,32]. Večja kot je površina sluznice, večji je tudi pretok krvi v pletežu krvnih žil pod sluznico, zato v tem primeru površina sluznice predstavlja pomembnejši dejavnik kot volumen [2,33]. Če povzamemo, obsežnejši votli sistem celic srednjega ušesa s svojo strukturo tankih kostnih lamel, prekritih z dobro prekravljeno sluznico, in večjim volumnom plina omogoča izboljšano toplotno izolacijo in s tem minimalna temperaturna nihanja notranjega ušesa [11].

Mastoid kot zakrneli organ

Pojavljajo se tudi hipoteze, ki namigujejo, da mastoid pri človeku več nima večje vloge in predstavlja zgolj evolucijski ostanek – zakrneli organ [27]. Izkušveno se v klinični praksi kaže, da bolniki z operiranimi mastoidi hujših težav nimajo, kar pa je lahko zgolj posledica premalo natančnih preiskav. Jasnih kliničnih študij na to temo ni bilo mogoče najti.

Fiziološke osnove neinvazivne preiskovalne metode funkcije mastoida

Funkciji mastoida, ki sta merljivi neinvazivno, sta funkcija tlačnega pufra (poglavje 2.3.1) in termoizolativna funkcija (poglavje 2.3.3). Za neinvazivno meritev potrebujemo merilne instrumente, ki so na voljo v vsakdanji praksi, in protokol, ki je dovolj enostaven, da je ponovljiv. Ohlajanje in segrevanje kože nad mastoidom dokazano vpliva na s timpanometrijo ocenjen tlak v srednjem ušesu (TPP) in tudi na temperaturni odziv vestibularnega sistema [11]. Spremembo TPP je dokaj enostavno izmeriti, kvantitativna opredelitev nistagmusa je za statistično analizo prezahtevna, potrebujejo se tudi zahtevnejši testni pogoji (testiranje v zatemnjenem prostoru). Izvajanje video testa s hitrimi zasuki glave (vHIT) je manj zahtevno, pridobimo pa tudi kvalitativni podatek ojačanju vestibulo-okularnega refleksa (oVOR), ki ga lahko statistično analiziramo.

Pri ohlajanju pričakujemo znižanje TPP. Poenostavitev, pri kateri predvidevamo, da je mastoid zaprt sistem, zapolnjen z zrakom, nam omogoča uporabo enostavne plinske enačbe (Enačba 2.2). Z izračunom ugotovimo, da pri znižanju temperature za 1 °C od normalne telesne temperature tlak v srednjem ušesu pade za 32 daPa.

$$P_s = P_1 - P_2 = P_1 - \left(P_1 \times \frac{T_2}{T_1} \right) = P_1 \left(1 - \frac{T_2}{T_1} \right)$$

Enačba 2: P – tlak, T – temperatura

Vemo, da sistem mastoidnih celic ni zaprt (Evstahijeva troblja) in da zaradi spreminjanja debeline sluznice tudi nima stalnega volumna. Ohlajanje najverjetneje neposredno vpliva tudi na zmanjšanje debeline sluznice v mastoidu preko vazokonstrikcije mikroskopskih perforativnih žil, ki potekajo skozi kortikalno kost mastoida [18]. Ob zmanjšanju debeline sluznice se poveča volumen prostora v mastoidu, ki je lahko zapolnjen z zrakom, kar povzroči dodaten padec tlaka (Enačba 2). Delovanja Evstahijeve troblje v eksperimentu ne moremo popolnoma izključiti, vendar lahko sodelujoči v raziskavi dobi navodilo, da naj ne požira slin tako pogosto, kot je vaje. Predvidevamo, da bi ob upoštevanju vseh parametrov moralo med eksperimentom priti do znižanja tlaka v razponu od 50 do 80 daPa [11]. V kontekstu primerjave zmožnosti tlačnega pufra ušes, ki so imela narejeno mastoidektomijo, z ušesi, na katerih posega ni bilo, sklepamo, da je sprememba volumna mastoida neposredno povezana s spremembo zmožnosti tlačne regulacije. Referenčna literatura za merjenje spremembe oVOR pri ohlajanju ne obstaja. Raziskovanje mehanizma za vzdraženje vestibulo-okularnega refleksa (VOR) pri kalorijskem testiranju lateralnega polkrožnega kanala je jasno pokazalo, da konvekcijski tok endolimfe ni edini mehanizem ekscitacije dlačnic v ampuli lateralnega polkrožnega kanala [34–39]. Preiskovanec v našem eksperimentu sedi, kar pomeni, da so

lateralni kanali v horizontalni ravnini. Ta položaj praktično izniči vse vplive spremenjene tekočinske dinamike ob temperaturnih spremembah. Predvidevamo, da do povečane reaktivnosti VOR pride zaradi direktnega vpliva temperaturne spremembe na dlačnico v ampuli [36,39,40]. Po izvedenih preliminarjih poizkusih predvidevamo, da bo tekom eksperimenta prišlo do približno 10 % dviga vrednosti oVOR. V kontekstu primerjave zmožnosti toplotne izolacije ušes, ki so imele narejeno mastoidektomijo, z ušesi, na katerih posega ni bilo, sklepamo, da je sprememba površine celičnega sistema mastoida neposredno povezana s spremembo zmožnosti termoizolacije.

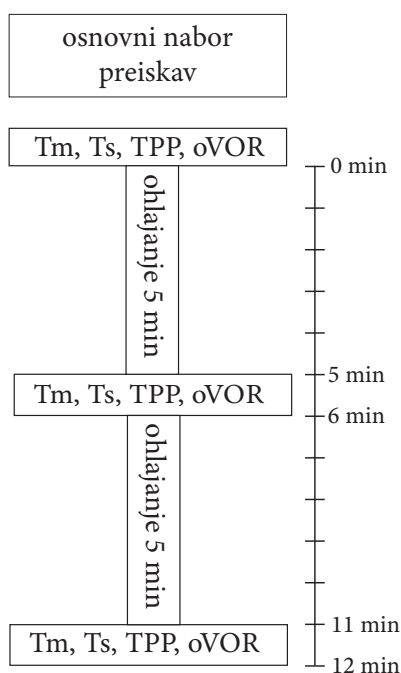
Pri ohlajanju tkiva moramo upoštevati značilnosti tkiv (toplotna prevodnost, debelina, anatomske relacije), ki jih ohlajamo. Toplotna prevodnost kože je bila v literaturi ocenjena na 0,545 W/mK [29], toplotna prevodnost kortikalne kosti na 0,68 W/mK [28]. Ocena toplotne prevodnosti za satasti sistem mastoidnih celic še ni bila izvedena, obstaja pa velika verjetnost, da je v območju spongiozne kosti ali celo nižja od ocenjenih 0,42 W/mK [28]. Literatura tudi ne omenja podatka o vplivu brazgotinjenja na toplotno izolacijo. Ker imajo vsa ta tkiva srednjo do nizko toplotno prevodnost, je pri ohlajanju potreben material z visoko toplotno kapaciteto. V medicini se redno uporablja hidrogel, ki ima dovolj veliko toplotno kapacitivnost, da lahko površinske strukture ohlaja do te mere, da se ponovljivo ohlajajo tudi globlje strukture [41]. Merjenje temperature v globljih strukturah bi zahtevalo invazivne meritve, zato smo učinek ohlajanja ocenili z merjenjem temperature v zunanjem sluhovodu. Zaradi naravne ukrivljenosti zunanjega sluhovoda z infrardečim termometrom temperaturo merimo v zgornjem zadnjem delu bobniča in medialnem delu sluhovoda (scutum). S to meritvijo ocenimo, koliko se je ohladila timpanalna kost. Razdalja med površino mastoida v predelu timpanomastoidne fisure in začetkom vertikalnega segmenta obraznega živca je bila v radioloških študijah brez večjih variacij [42,43]. V omenjeni študiji je tudi opisano, da sta kanal obraznega živca in koščeni labirint v neposredni bližini, lateralni polkrožni kanal in obrazni živec na najbolj lateralni točki potekata praktično paralelno in sta en od drugega oddaljena $2,3 \pm 0,61$ mm [42]. Povprečna razdalja od skutuma do kanala obraznega živca je v $2,91 \pm 0,89$ mm [43]. Upoštevajoč meritve razdalj, ki so na voljo v populacijskih študijah, lahko zaključimo, da se najbolj lateralni del lateralnega polkrožnega kanala nahaja na povprečni globini približno 12 mm (15 mm – 2,3) mm od površja mastoida (lobanje). Pri odraslih osebah je zunanji sluhovod povprečno dolg $9,8 \pm 3,4$ mm [44]. V eksperimentu se ohlajanje vrši še nekoliko bolj posteriorno, torej lahko razdalji od vira ohlajanja do skutuma prištejemo še nekaj milimetrov. Zaključimo lahko, da je razdalja med površino mastoida in lateralnim polkrožnim kanalom ter površino mastoida in skutumom približno enaka. Glede na to, da so toplotne prevodnosti tkiv v istem velikostnem razredu, pričakujemo, da se prevajanje toplote širi koncentrično in doseže globino lateralnega polkrožnega kanala in skutum bolj ali manj istočasno ter v enakem obsegu [29,41]. S tem načinom lahko neinvazivno ocenimo spremembo temperature v mastoidu tudi na globini lateralnega polkrožnega kanala.

2. Metode

Potek protokola neinvazivne meritve funkcije mastoida

Na začetku se izvedejo tri meritve temperature nad mastoidom in v sluhovodu, TPP in oVOR za lateralni polkrožni kanal. Na mastoidni odrastek se tik za ušesom položi na -5°C ohlajena blazina iz hidrogela velikosti $5 \times 10 \times 2$ cm, prepognjena na polovico. Mehka tkiva uhlja in kože se zavarujejo s štiriplastnim bombažnim zložencem. Hlajenje se vrši pet minut. Po pretečenih petih minutah se ponovijo meritve temperature, TPP in oVOR. Meritve je mogoče izvesti v eni minuti, po tem času pa se na mastoid ponovno namesti ohlajeno blazino. Po petih minutah se opravi tretja serija meritev temperature, TPP in oVOR. Celoten protokol traja 12 minut (Slika 1).

Naš protokol je v osnovnem principu povzet po eksperimentih, ki jih je objavil Magnuson (2000), razlikuje pa se v tem, da je namesto nistagmografije uporabljen oVOR [11].



Slika 1: Protokol neinvazivnih meritev funkcije mastoida (Tm – temperatura nad mastoidom, Ts – temperatura v sluhovodu, TPP – s timpanometrijo ocenjeni tlak v srednjem ušesu, oVOR – ojačanje VOR)

Ultrazvok

Ultrazvok je neinvazivna slikovna metoda, ki nam omogoča pregled tkiv v globini. V večini primerov se uporablja za pregled mehkih tkiv, vendar omogoča tudi dober pregled pokostnice in kortikalne kosti. Z ultrazvočnim pregledom lahko relativno enostavno prikažemo morebitne defekte kostnine in periosta mastoida po operaciji, določimo debelino kože nad mastoidom in debelino kortikalne kosti (Slika 2).

Preiskovanci v raziskavi

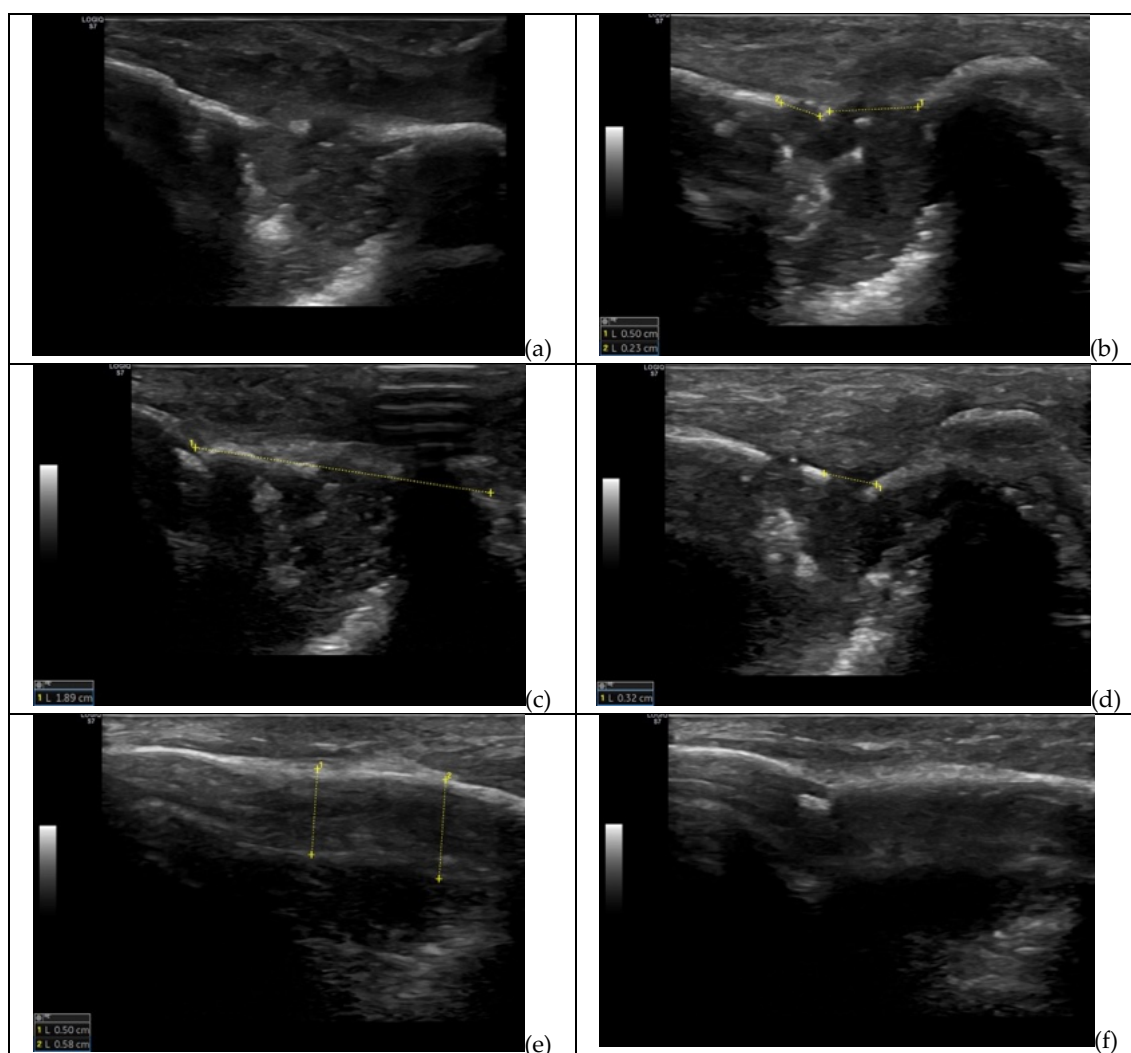
Kohorta 30 bolnikov (Skupina TM), pri katerih je bila v zadnjih dvajsetih letih zaradi akutnega mastoiditisa izvedena mastoidektomija, in pri katerih je od operacije minilo vsaj 5 let. V kontrolno skupino, ki je obsegala 30 ljudi (Skupina K), so bili vključeni zdravi prostovoljci enake starostne strukture kot testna kohorta, brez dokumentiranih ali anamnestičnih težav z vnetji ušes, sluhom ali ravnotežjem. Pri vsakem prostovoljcu v kontrolni skupini je bilo testirano eno uho, stran je bila izbrana naključno z enakomerno razporeditvijo med levo in desno stranjo.

Potek raziskave

Raziskava je bila izvedena na Kliniki za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu UKC Maribor. Pri izvajanju preiskav so bile uporabljene naslednje naprave: Interacoustics Titan (Danska), Natus ICS Impulse (ZDA), GE LOGIQ S7 s sondo L8-18i (ZDA), infrardeči termometer Grundig AOJ-20B (Nemčija).

Statistična obdelava

Statistična analiza je bila izvedena s statističnim paketom SPSS V29. Za opis vzorca so bile uporabljene deskriptivne statistične metode. Za potrditev nenormalne distribucije podatkov smo uporabili Shapiro-Wilkov test. Rezultati so predstavljeni kot mediane vrednosti z IQR. Primerjave med skupinami so bile analizirane z uporabo dvostranskega Mann-Whitneyjevega U-testa (MWUT), primerjave vrednosti med različnimi meritvami je bil uporabljen Friedmanov test (FT). Rezultati so veljali za statistično značilne za p-vrednosti pod 5 %.



Slika 2: UZ-slika kortikalne kosti mastoida štiri dni po operaciji (Slika 2.9a in 2.9b), dva meseca po operaciji (Slika 2.9c in 2.9d), štiri mesece po operaciji (Slika 2.9e in 2.9f). Na Sliki 2.9e je viden tudi način merjenja debeline kortikalne kosti mastoida.

3. Rezultati

Ultrazvočna preiskava je pokazala, da je bil korteks mastoidne kosti popolnoma zaceljen pri 96,7 % (29) bolnikov. Zgolj v enem primeru je bil najden defekt, manjši od 25 % lateralne površine kortikalne kosti mastoida. Statistično značilnih razlik med skupinama K in TM ni bilo v debelini kosti korteksa mastoida ter v debelini kože nad mastoidom.

Vrednosti meritev oVOR in TPP so povzeti v Tabeli 1. Za potrebe validacije neinvazivnega testa funkcije mastoida je bila potrebna predpostavka, da se po ohlajanju izmerjene vrednosti statistično značilno razlikujejo od ničelnih vrednosti. Vrednosti meritev so se med skupinama TM in K razlikovale statistično značilno, z izjemo spremembe temperature nad mastoidom med 6. in 12. minuto. Rezultati teh meritev s statično analizo so povzeti v Tabeli 2.

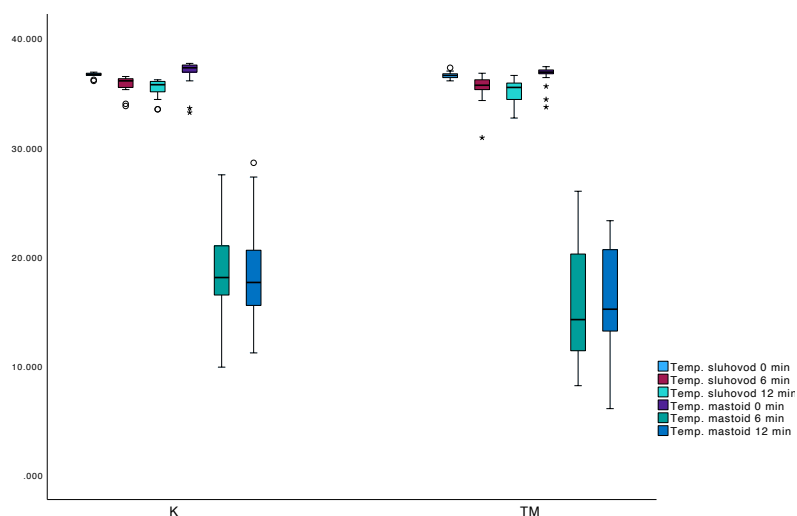
Meritve temperature kože nad mastoidom so pri vseh meritvah pokazale statistično značilne razlike med skupinama K in TM, meritve temperature v sluhovodu pa samo pri prvi meritvi pri 0. minuti (Slika 3). Razlike med vrednostmi pri meritvah temperature v sluhovodu niso pokazale statistično značilnih razlik, pri meritvah temperature nad mastoidom pa so se pokazale statistično značilne razlike

med razliko med vrednostnima od 0 do 6 min in od 0 do 12 min, kjer je prišlo pri skupini TM do večjega padca temperature (Tabela 1, Slika 3).

Tako primerjava vrednosti TPP kakor tudi sprememb TPP ni pokazala statistično značilnih razlik med skupinama (Tabela 1, Slika 4).

Neposredna primerjava absolutnih vrednosti oVOR med skupinama K in TM ni pokazala statično značilnih razlik, primerjava spremembe v vrednosti oVOR pa je pokazala statično značilno razliko v razliki med ničelno vrednostjo in vrednostjo v 12. minuti ($p = 0,029$) (Tabela 1, Slika 4).

Dva preiskovanca sta zaradi občutka vrtoglavice, slabosti in pojava nistagmusa protokol zaključila po 6 minutah, hkrati pa sta ta preiskovanca na vprašanje o vrtoglavici v vprašalniku COMQ-12 odgovorila z 0. Pri bolniku, ki na UZ-preiskavi ni imel popolnoma zaceljenega mastoida, posebnosti v protokolu ni bilo.



Slika 3: Meritve temperature sluhovoda in kože nad mastoidom

4. Diskusija

Pri predlaganem protokolu testiranja funkcije mastoida je bil prvoten cilj opredelitev primernosti testa. Iz Tabele 5.9 lahko razberemo, da se vse meritve, z izjemo spremembe temperature nad mastoidom med 6. in 12. minuto, razlikujejo statistično značilno. Razumljivo je, da se med 6. in 12. minuto temperatura nad mastoidom, kljub dodatnemu ohlajanju, ni več spremenila statistično značilno. Maksimalna možna ohladitev površine je bila dosežena že v prvih petih minutah. Po tem času je verjetno prišlo do povečanega dotoka krvi in s tem toplote v ohlajen del kože, blazina iz hidrogela pa se je že nekoliko ogrela. Ohlajanje tkiva z blazino lahko razumemo kot ohlajanje v eni točki, posledično se ohlajeni del preko tkiva v okolici ogreva iz vseh smeri. Temperatura, merjena v sluhovodu, je v časovnem intervalu med 6 in 12 minutami še vedno padala, torej se je temporalna (timpanalna) kost v globini še vedno ohlajala zaradi nižje temperature na površju, ki se v tem časovnem intervalu ni dodatno nižala. Podobna opažanja so tudi opisana v literaturi [11]. Ugotavljamo, da se v predlaganem protokolu merjenja funkcije mastoida ob ohlajanju pojavljajo pričakovane merljive spremembe v TPP in oVOR. Za klinično uporabo bi bila potrebna validacija protokola, za katero bi bil potreben večji vzorec zdravih preiskovancev. Z večjim številom podatkov zdravih preiskovancev bi se ustvaril okvir normalnih vrednosti testa, ki bi jih nato primerjali z bolezenskimi stanji srednjega ušesa (disfunkcija Evstahijeve troblje, izlivno vnetje srednjega ušesa, kronična vnetja srednjega ušesa).

Tabela 1: Primerjava meritev funkcije mastoida med skupinama TM in K: U – MWUT, T_s – temperatura v sluhovodu, T_m – temperatura nad mastoidom. oVOR – ojačitev vestibulo-okularnega refleksa, TPP – s timpanometrijo ocenjen tlak v srednjem ušesu

	Skupina K	Skupina TM	U	p
oVOR (0 min)	0,89 (Q1: 0,80; Q3: 0,96)	0,88 (Q1: 0,54; Q3: 1,24)	450,5	0,677
oVOR (6 min)	0,93 (Q1: 0,86; Q3: 1,06)	0,93 (Q1: 0,90; Q3: 1,06)	453	0,703
oVOR (12 min)	1,00 (Q1: 0,95; Q3: 1,08)	1,06 (Q1: 0,95; Q3: 1,13)	377	0,292
TPP (0 min) (daPa)	-1,0 (Q1: -5; Q3: 0)	-5,0 (Q1: -23; Q3: 0)	342,5	0,051
TPP (6 min) (daPa)	-69,0 (Q1: -124; Q3: -31)	-89,5 (Q1: -65,3; Q3: -144,3)	357	0,083
TPP (12 min) (daPa)	-87,5 (Q1: -133; Q3: -53,8)	-82,0 (Q1: -130,5; Q3: -51,3)	442	0,929
Δ oVOR (0–6 min)	0,06 (Q1: 0,032; Q3: 0,08)	0,085 (Q1: 0,03; Q3: 0,12)	378	0,152
Δ oVOR (6–12 min)	0,045 (Q1: 0,023; Q3: 0,11)	0,055 (Q1: 0,22; Q3: 0,11)	386	0,357
Δ oVOR (0–12 min)	0,10 (Q1: 0,09; Q3: 0,013)	0,14 (Q1: 0,10; Q3: 0,18)	304	0,033
Δ TPP (0–6 min) (daPa)	-66,5 (Q1: -113,5; Q3: -27,8)	-72,5 (Q1: -127,8; Q3: -50)	403,5	0,281
Δ TPP (6–12 min) (daPa)	-21 (Q1: -33; Q3: -22,8)	-4 (Q1: -35; Q3: 45,3)	339,5	0,108
Δ TPP (0–12min) (daPa)	-87 (Q1: -121; Q3: -51,5)	-71,5 (Q1: -101,8; Q3: -39,3)	388,5	0,378

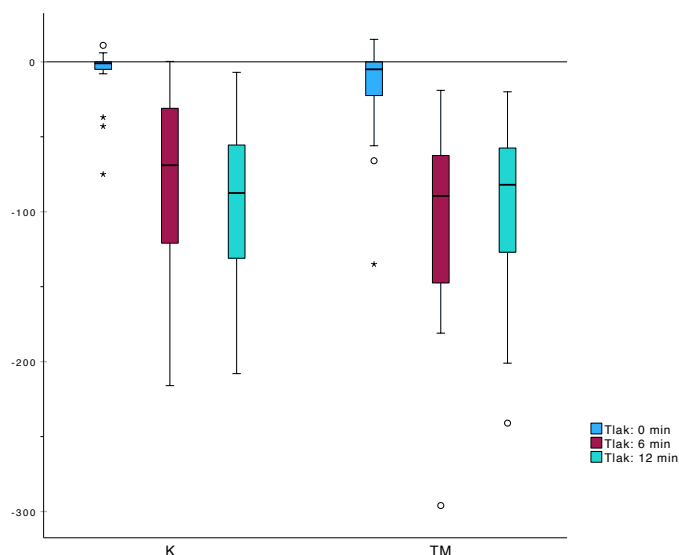
Primerjava sprememb temperature med skupinama K in TM pokaže, da je temperatura v sluhovodih pri obeh skupinah padala približno linearno, v drugi polovici testa sicer nekoliko počasneje (Slika 3, Tabela 1, Tabela 2). Med skupinama pri meritvi spremembe temperature v zunanjem sluhovodu ni bilo statistično značilnih razlik. Sicer smo zaznali statistično značilne razlike v absolutnih vrednostih meritev temperature nad mastoidom pri 0, 6 in 12 minutah, pri absolutni vrednosti temperature v sluhovodih pri 0 minutah in pri spremembi temperature nad mastoidom med 0. in 6. minuto ter 0. in 12. minuto. Poudariti moramo, da ima površina kože precejšnje individualne variacije, ki so odvisne tudi od temperature zunanjega zraka, zato menimo, da meritve na površni kože niso klinično relevantne. Statistično značilen večji padec temperature nad mastoidom v skupini TM je verjetno posledica brazgotine in slabše prekrvavitve kože ter podkožja.

Primerjava vrednosti TPP med skupinama K in TM med protokolom pokaže, da je tlak v skupini TM padel hitreje in do nekoliko nižjih absolutnih vrednosti kot v skupini K (Tabela 1, Slika 4). TPP se je proti koncu protokola v skupini TM že začel normalizirati, v skupini K pa še ne. Nobena izmed primerjav vrednosti TPP med skupinama K in TM ni bila statistično značilna. Z meritvijo spremembe tlaka v srednjem ušesu merimo sposobnost tlačne regulacije mastoida. Pri ohlajanju tlak v srednjem ušesu zagotovo pade zaradi ohlajanja zraka v srednjem ušesu. Pri izmerjeni ohladitvi za 0,5 °C bi v tem primeru tlak padel zgolj za približno 16 daPa, kar je bistveno manj od izmerjene mediane vrednosti 76,5 daPa. Sprememba je torej posledica dodatnega mehanizma, najverjetneje spremembe debeline sluznice v mastoidu [11,18,32]. Funkcija mastoida kot tlačnega pufra je bolj odvisna od volumna mastoida kot od površine celičnega sistema v mastoid [2,17,18]. V poteku celjenja po kortikalni mastoidektomiji se kost korteksa mastoida zaceli po poteku periosta, kar smo pokazali tudi z ultrazvočno preiskavo. Glede na omenjeno predpostavljamo, da volumen mastoida ostane nespremenjen. Zaključimo lahko, da je sposobnost mastoida za regulacijo tlaka po mastoidektomiji, ki je bila opravljena zaradi AM, popolnoma ohranjena. Razlike v hitrosti spreminjanja TPP bi pa lahko

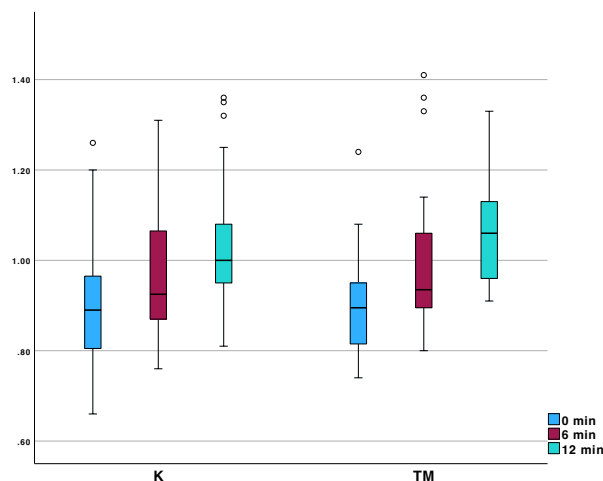
nastale zaradi celjenja, ker imajo tkiva po celjenju drugačne toplotne značilnosti (kapacitivnost, prevodnost) kot zdravo tkivo.

Tabela 2: Podatki in statistična analiza za validacijo neinvazivnega testa funkcije mastoida (primerjava skupin TM in K):
W – statistika za FT, *p* – statistična značilnost, *T_s* – temperatura v sluhovodu, *T_M* – temperatura nad mastoidom. oVOR – ojačitev vestibulo-okularnega refleksa, TPP – s timpanometrijo ocenjen tlak v srednjem ušesu

	Skupina K			Skupina TM		
	Mediana razlika Δ (IQR)	W	p	Mediana razlika Δ (IQR)	W	p
T _s (0–6 min) (°C)	-0,6 (Q1: -1,2; Q3: -0,4)	-4,94	< 0,001	-0,65 (Q1: -1,27; Q3: -0,4)	-4,71	< 0,001
T _s (6–12 min) (°C)	-0,4 (Q1: -0,5; Q3: -0,3)	-4,53	< 0,001	-0,4 (Q1: -0,7; Q3: -0,05)	-2,70	0,007
T _s (0–12 min) (°C)	-1,0 (Q1: -1,65; Q3: -0,72)	-4,94	< 0,001	-0,95 (Q1: -1,9; Q3: -0,8)	-4,63	< 0,001
T _M (0–6 min) (°C)	-19,1 (Q1: -20,1; Q3: -16,1)	-4,94	< 0,001	-21,1 (Q1: -24,9; Q3: -16,6)	-4,78	< 0,001
T _M (6–12 min) (°C)	0,2 (Q1: -3,7; Q3: 2,5)	-0,09	0,93	-0,35 (Q1: -2,2; Q3: 0,35)	-0,29	0,77
T _M (0–12 min) (°C)	-18,75 (Q1: -21,8; Q3: -16,4)	-4,94	< 0,001	21,4 (Q1: -23,5; Q3: -16,5)	-4,63	< 0,001
oVOR (0–6 min)	0,06 (Q1: 0,032; Q3: 0,08)	-4,87	< 0,001	0,085 (Q1: 0,03; Q3: 0,12)	-4,71	< 0,001
oVOR (6–12 min)	0,045 (Q1: 0,023; Q3: 0,11)	-4,70	< 0,001	0,055 (Q1: 0,22; Q3: 0,11)	-3,14	0,002
oVOR (0–12 min)	0,10 (Q1: 0,09; Q3: 0,013)	-4,94	< 0,001	0,14 (Q1: 0,10; Q3: 0,18)	-4,63	< 0,001
TPP (0–6 min) (daPa)	-66,5 (Q1: -113,5; Q3: -27,8)	-4,92	< 0,001	-72,5 (Q1: -127,8; Q3: -50)	-4,78	< 0,001
TPP (6–12 min) (daPa)	-21 (Q1: -33; Q3: -22,8)	-3,29	< 0,001	-4 (Q1: -35; Q3: 45,3)	-0,44	0,66
TPP (0–12min) (daPa)	-87 (Q1: -121; Q3: -51,5)	-4,94	< 0,001	-71,5 (Q1: -101,8; Q3: -39,3)	-4,62	< 0,001



Slika 4: Meritve TPP po protokolu za neinvazivno merjenje funkcije mastoida



Slika 5: Meritve oVOR po protokolu za neinvazivno merjenje funkcije mastoida

Primerjava absolutnih vrednosti oVOR med skupino K in TM ni pokazala statistično značilnih razlik (Tabela 1, Slika 5). Statistično značilnih razlik prav tako ni bilo med spremembami vrednosti oVOR med 0. in 6. minuto ter 6. in 12. minuto. Celokupna sprememba oVOR (0.–12. minuta) pa je bila statistično značilna. Termoizolativna sposobnost mastoida je v večji meri odvisna od površine celičnega sistema v mastoidu, bolje rečeno od razmerja med površino celičnega sistema in volumnom mastoida [2–4,11]. Pri posegih v mastoid se celični sistem obnovi manj obsežno kot kost korteksa mastoida. Obsežnost obnovitve celičnega sistema je odvisna tudi od starosti ob operaciji. Mlajši kot je bolnik, večja je možnost obnavljanja [45,46]. Tako iz naših podatkov kakor tudi iz podatkov v literaturi lahko sklepamo, da se celični sistem delno obnovi, vendar ostane razmerje med površino celičnega sistema in volumnom mastoida trajno znižano. Ekstremna temperaturna stimulacija v našem testu je pokazala, da je termoizolativna funkcija mastoida nekoliko okrnjena. Zavedati se je potrebno, da je takšna oblika stimulacije nefiziološka, v vsakdanjem življenju verjetno tudi neponovljiva, zato menimo, da ima odkritje v vsakdanjem življenju omejen pomen. Tudi pri preiskovancu, ki pri UZ-preiskavi ni imel popolnoma zaceljene kortikalne kosti, se bistveno odstopanje ni pojavilo. Manjši defekt ni imel vpliva na prenos toplote.

Pojav občutka vrtoглаvice, slabosti in nistagmusa pri dveh preiskovancih je razločljiv s stališča povečane toplotne prevodnosti tkiv po celjenju.

5. Zaključek

Preiskovalna metoda za neinvazivno merjene funkcije mastoida je uporabna v klinični praksi. Protokol je ponovljiv in dovolj enostaven, da ga je, vključno s pripravo preiskovanca, mogoče opraviti v časovnem okviru, ki je običajno namenjen preiskavam sluha in ravnotežja. Na podlagi pridobljenih podatkov ugotavljamo statistično značilno spremenjene vrednosti TPP ter oVOR pred in po opravljenem protokolu. Meritve se tudi statistično značilno razlikujejo med obema testiranima skupinama. Za določitev normalnih populacijskih vrednosti bi bilo potrebno testiranje večjega vzorca zdravih preiskovancev, kar bi povečalo klinični pomen metode in omogočilo primerjavo z različnimi bolezenskimi stanji.

Reference

1. Chen C-K, Fang J, Wan Y-L, Tsui P-H. Ultrasound characterization of the mastoid for detecting middle ear effusion: A preliminary clinical validation. *Sci Rep. Nature Publishing Group*; 2016;6:27777. <https://doi.org/10.1038/srep27777>
2. Swarts JD, Cullen Doyle BM, Alper CM, Doyle WJ. Surface area-volume relationships for the mastoid air cell system and tympanum in adult humans: Implications for mastoid function. *Acta Oto-Laryngologica. NIH Public Access*; 2010;130:1230–6. <https://doi.org/10.3109/00016489.2010.480982>
3. Cros O, Knutsson H, Andersson M, Pawels E, Borga M, Gaihede M. Determination of the mastoid surface area and volume based on micro-CT scanning of human temporal bones. Geometrical parameters depend on scanning resolutions. *Hearing Research*. 2016;340. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.12.005>
4. Lima MAR, Farage L, Cury MCL, Júnior FB. Mastoid surface area-to-volume ratios in adult Brazilian individuals. *Braz J Otorhinolaryngol. Elsevier*; 2013;79:446–53. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130080>
5. Ars B, Wuyts F, Van De Heyning P, Miled I, Bogers J, Van Marck E. Histomorphometric study of the normal middle ear mucosa: Preliminary results supporting the gas-exchange function in the postero-superior part of the middle ear cleft. *Acta Oto-Laryngologica. Taylor & Francis*; 1997;117:704–7. <https://doi.org/10.3109/00016489709113463>
6. Cinamon U, Sadé J. Mastoid and tympanic membrane as pressure buffers: a quantitative study in a middle ear cleft model. *Otology & Neurotology*. 2003;24:839–42.
7. Keefe DH. Human middle-ear model with compound eardrum and airway branching in mastoid air cells. *J Acoust Soc Am*. 2015;137. <https://doi.org/10.1121/1.4916592>
8. Doyle WJ. Experimental results do not support a gas reserve function for the mastoid. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;52:229–38.
9. Fink N, Ar A, Sadé J, Barnea O. Mathematical analysis of atelectasis formation in middle ears with sealed ventilation tubes. *Acta Physiol Scand*. 2003;177:493–505. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2003.01096.x>
10. Gaihede M, Dirckx JJJ, Jacobsen H, Aernouts J, Søvsø M, Tveterås K. Middle ear pressure regulation—complementary active actions of the mastoid and the Eustachian tube. *Otol Neurotol*. 2010;31:603–11. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181dd13e2>
11. Magnuson B. Functions of the mastoid cell system: auto-regulation of temperature and gas pressure. *J Laryngol Otol*. 2003;117:99–103. <https://doi.org/10.1258/002221503762624512>
12. Sadé J, Russo E, Fuchs C, Ar A. Acute otitis media and mastoid growth. *Acta Oto-Laryngologica*. 2006;126:1036–9. <https://doi.org/10.1080/00016480600617100>
13. Magnuson B. On the origin of the high negative pressure in the middle ear space. *Am J Otolaryngol. W.B. Saunders*; 1981;2:1–12. [https://doi.org/10.1016/S0196-0709\(81\)80002-6](https://doi.org/10.1016/S0196-0709(81)80002-6)
14. Alper CM, Kitsko DJ, Swarts JD, Martin B, Yuksel S, Cullen Doyle BM, et al. Role of the mastoid in middle ear pressure regulation. *Laryngoscope*. 2011;121:404–8. <https://doi.org/10.1002/lary.21275>
15. Ars B, Dirckx JJJ, Ars-Piret NM, Buytaert JAN. Insights in the physiology of the human mastoid: message to the surgeon. *J Int Adv Otol*. 2012;8:296–310.
16. Raveh E, Mover-Lev H, Sadé J, Guney S. Mastoid buffering properties: I. Gas partial pressures. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108:750–5. <https://doi.org/10.1177/000348949910800807>
17. Gaihede M. Middle ear volume and pressure effects on tympanometric middle ear pressure determination: model experiments with special reference to secretory otitis media. *Auris Nasus Larynx*. 2000;27:231–9. [https://doi.org/10.1016/S0385-8146\(99\)00055-3](https://doi.org/10.1016/S0385-8146(99)00055-3)
18. Fookien Jensen PV, Gaihede M. Congestion of mastoid mucosa and influence on middle ear pressure—effect of retroauricular injection of adrenaline. *Hear Res*. 2016;340:121–6. <https://doi.org/10.1016/J.HEARES.2016.02.008>
19. Tanabe M, Takahashi H, Honjo I, Hasebe S. Gas exchange function of the middle ear in patients with otitis media with effusion. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254:453–5. <https://doi.org/10.1007/BF02439979>

20. Miura M, Takahashi H, Honjo I, Hasebe S, Tanabe M. Influence of the gas exchange function through the middle ear mucosa on the development of sniff-induced middle ear diseases. *Laryngoscope*. 1998;108:683–6. <https://doi.org/10.1097/00005537-199805000-00011>
21. Elam M, Harell M, Luntz M, Fuchs C, Sadé J. Middle ear pressure variations during 50% N₂O anesthesia as a function of mastoid pneumatization. *Otol Neurotol*. 1998;20:000–5. https://journals.lww.com/otology-neurotology/abstract/1998/11000/middle_ear_pressure_variations_during_50_n2o.5.aspx
22. Doyle WJ, Yuksel S, Banks J, Alper CM. Directional asymmetry in the measured nitrous oxide time constant for middle ear transmucosal gas exchange. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007;116:69–75. <https://doi.org/10.1177/000348940711600112>
23. Hergils L, Magnuson B. Morning pressure in the middle ear. *Arch Otolaryngol*. 1985;111:86–9. <https://doi.org/10.1001/archotol.1985.00800040050004>
24. Murakami S, Gyo K, Goode RL. Effect of middle ear pressure change on middle ear mechanics. *Acta Oto-Laryngologica*. 1997;117:390–5. <https://doi.org/10.3109/00016489709113411>
25. Dai C, Wood MW, Gan RZ. Combined effect of fluid and pressure on middle ear function. *Hear Res*. 2008;236:22. <https://doi.org/10.1016/J.HEARES.2007.11.005>
26. Manley GA. An evolutionary perspective on middle ears. *Hear Res*. 2010;263:3–8. <https://doi.org/10.1016/J.HEARES.2009.09.004>
27. Alicandri-Ciufelli M, Gioacchini FM, Marchioni D, Genovese E, Monzani D, Presutti L. Mastoid: A vestigial function in humans? *Med Hypotheses*. 2012;78:364–6. <https://doi.org/10.1016/J.MEHY.2011.12.006>
28. Feldmann A, Wili P, Maquer G, Zysset P. The thermal conductivity of cortical and cancellous bone. *Eur Cell Mater*. 2018;35:25–33. <https://doi.org/10.22203/ECM.V035A03>
29. Xu F, Lu TJ, Seffen KA, Ng EYK. Mathematical modeling of skin bioheat transfer. *Appl Mech Rev*. 2009;62:1–35. <https://doi.org/10.1115/1.3124646/446397>
30. Speakman JR. Obesity and thermoregulation. *Handb Clin Neurol*. 2018;156:431–43. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63912-7.00026-6>
31. Ars B, Ars-Piret N. Morpho-functional partition of the middle ear cleft. *Acta Oto-Rhino-Laryngol Belg*. 1997;51:181–4.
32. Cros O, Borga M, Pauwels E, Dirckx JJJ, Gaihede M. Micro-channels in the mastoid anatomy: indications of a separate blood supply of the air cell system mucosa by micro-CT scanning. *Hear Res*. 2013;301:60–5. <https://doi.org/10.1016/J.HEARES.2013.03.002>
33. Park MS, Yoo SH, Lee DH. Measurement of surface area in human mastoid air cell system. *J Laryngol Otol*. 2000;114:93–6.
34. Von Baumgarten R, Benson A, Berthoz A, Brandt T, Brand U, Bruzek W, et al. Effects of rectilinear acceleration and optokinetic and caloric stimulations in space. *Science*. 1984;225:208–12. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.6610216>
35. Oosterveld WJ, de Jong HAA, Kortschot HW. The caloric vestibular nystagmus during short lasting microgravity. *Acta Astronaut*. 1991;23:69–77. [https://doi.org/10.1016/0094-5765\(91\)90101-A](https://doi.org/10.1016/0094-5765(91)90101-A)
36. Suzuki M, Kadir A, Hayashi N, Takamoto M. Direct influence of temperature on the semicircular canal receptor. *J Vestib Res*. 1998;8:169–73.
37. Wit HP, Dijkgraaf E. Influence of temperature on the sound-evoked vestibular potential. *Acta Oto-Laryngologica*. 1985;100:344–50. <https://doi.org/10.3109/00016488509126558>
38. Wu X, Yu S, Shen S, Liu W. Exploring the biomechanical responses of human cupula by numerical analysis of temperature experiments. *Sci Rep*. 2021;11:1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87730-w>
39. Zenner HP, Zimmermann U. Caloric evoked motile responses of mammalian vestibular sensory cells. *Acta Oto-Laryngologica*. 1995;115:484–7. <https://doi.org/10.3109/00016489509139352>
40. Hood JD. Evidence of direct thermal action upon the vestibular receptors in the caloric test: a re-interpretation of the data of Coats and Smith. *Acta Otolaryngol*. 1989;107:161–5. <https://doi.org/10.3109/00016488909127494>

41. Rojas-Altamirano G, Vargas RO, Escandón JP, Mil-Martínez R, Rojas-Montero A. Calculation of effective thermal conductivity for human skin using the fractal Monte Carlo method. *Micromachines*. 2022;13. <https://doi.org/10.3390/M113030424>
42. Ni Y, Sha Y, Dai P, Li H. Quantitative morphology of facial nerve based on three-dimensional reconstruction of temporal bone. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138:23–9. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.10.011>
43. Merati M, Kazemi MA, Dabiri S, Kouhi A. Radiologic evaluation of the mastoid segment of the facial nerve tract in the intact temporal bone. *Surg Radiol Anat*. 2021;43:145–51. <https://doi.org/10.1007/s00276-020-02554-z>
44. Mahboubi H, Wu EC, Jahanbakhshi R, Coale K, Rothholtz VS, Zardouz S, et al. A novel method to determine standardized anatomic dimensions of the osseous external auditory canal. *Otol Neurotol*. 2012;33:715–20. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3182544e55>
45. Yamada Y, Ganaha A, Nojiri N, Goto T, Takahashi K, Tono T. Development of air cell system following canal wall up mastoidectomy for pediatric cholesteatoma. *J Clin Med*. 2024;13:2934. <https://doi.org/10.3390/JCM13102934>
46. Kaneko K, Kanemaru S, Kanai R, Atsushi Y. Regeneration of mastoid air cells in vivo using autologous cortical bone. *Surg Sci*. 2012;2012:514–7. <https://doi.org/10.4236/SS.2012.311102>

9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Vpliv vstavitve polževega vsadka na dvotočkovno diskriminacijo na jeziku

Dejan Mladenov ¹, Nina Božanić-Urbančič ^{1,2}, Manja Hribar ^{1,2}, Iztok Fošnarič ¹, Saba Battelino ^{1,2}

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za ORL in CFK, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov Trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: dejan.mladenov@kclj.si

Povzetek

Ozadje: Vstavev polževega vsadka predstavlja pomemben kirurški poseg pri bolnikih s hudo izgubo sluha ali z gluhostjo. Med tem postopkom lahko pride do manipulacije v neposredni bližini živca chorda tympani (HT) ali redkeje z živcem samim. Spremembe okušanja so znana posledica vstavitve polževega vsadka, vse več pa je dokazov, da ta živec prenaša tudi splošne senzorične informacije. Cilj raziskave je bil ovrednotiti vpliv vstavitve polževega vsadka na splošno senzibiliteto jezika z uporabo testa dvotočkovne diskriminacije (2PD), kar doslej ni bilo ustrezno raziskano in predstavljeno v literaturi.

Metode: V raziskavo smo vključili 64 bolnikov, ki so polžev vsadek prejeli v obdobju od 15 dni do 21 let pred testiranjem. Testirance smo vprašali, ali opažajo kake spremembe pri hranjenju in govorjenju na operirani strani jezika. Test statične dvotočkovne diskriminacije (2PD) smo izvedli na operirani in neoperirani strani jezika, pri čemer je slednja služila kot kontrola.

Rezultati: Nobeden od bolnikov ni navajal težav na strani jezika kjer je prejel polžev vsadek. V 69 % primerov smo zabeležili enako ali minimalno slabšo diskriminacijo na operirani strani (0–1 mm), v 28 % primerih pa je bila razlika več kot 1 mm. V 3 % primerov je bila zaznava boljša na operirani strani.

Sklepi: Čeprav so bile razlike pri posameznikih pogosto majhne, rezultati raziskave kažejo na statistično pomembno zmanjšanje senzorične funkcije jezika na operirani strani. Kljub odsotnosti subjektivnih težav bolnikov, priporočamo posebno pozornost pri posteriorni timpanotomiji, da se zmanjša tveganje za poškodbo senzoričnih vlaken chorda tympani (HT).

Ključne besede: polžev vsadek; dvotočkovna diskriminacija; chorda tympani; splošna senzibilnost jezika; operacija srednjega ušesa

1. Uvod

Vstavitve polževega vsadka (Cochlear Implantation, CI) je kirurški poseg, ki gluhih in močno slaboslišnim bolnikom omogoča slušno zaznavo. Med kirurškim posegom pri vstavitvi polževega vsadka pogosto prihaja do manipulacije v neposredni bližini živca HT ali redkeje z živcem samim. Njegova funkcija še vedno ni povsem pojasnjena, posledice okvar pa so bile v preteklosti zanemarjene, saj niso bile sistematično merjene in opisane.

Chorda tympany (HT) je veja obraznega živca. Živčna vlakna HT izvirajo iz dveh jeder možganskega debla. Celična telesa sekretomotornih preganglijskih parasimpatičnih nevronov se nahajajo v zgornjem salivarnem jedru, okušalni nevroni pa v okušalnem jedru, ki se nahaja v zgornjem delu solitarnega jedra (1,2). Živec HT zapusti znotrajlobanjski prostor skozi notranji sluhovod s VII. možganskim (tj. obraznim) živcem (3). Od obraznega živca se odcepi na prehodu obraznega živca iz vodoravnega dela v njegov navpični del v mastoidni kosti, tik preden obrazni živec izstopi iz lobanje pri stilomastoidnem foramnu. Po posteriornem kanalikulusu potuje v votlino srednjega ušesa, v katero vstopi medialno od fibrokartilaginoznega obroča, in sicer v kotu med zadnjo in stransko steno votline srednjega ušesa (4). Po vstopu v bobnično votlino potuje navzgor in prečka *pars flaccida* bobniča, medialno od zgornjega dela ročaja ali vratu maleusa in lateralno od dolgega kraka inkusa nad narastiščem mišice napenjalke bobniča (*lat. m. tensor tympani*) (5). Zaradi bližine bobniča in slušnih koščic je na tem delu zelo izpostavljen pri kirurških posegih na srednjem ušesu. Iz votline srednjega ušesa izstopa skozi kostni kanal, ki ga imenujemo anteriorni kanalikulus (Huguierjev kanal), in se nadaljuje s spuščanjem v temporomandibularno regijo skozi petrotimpansko razpoko (2). V infratemporalni fosi se živec HT končno pridruži lingvalnemu živcu (3). Čeprav je okus glavna funkcija živca HT, so v različnih raziskavah dokazali, da je živec HT vpleten v splošni občutek dotika na jeziku (5,6) ter zaznavanje temperature (5) in bolečine (6). Prav tako vemo, da HT vsebuje parasimpatična vlakna za submandibularno in sublingvalno žlezo slinavko, kjer stimulirajo izločanje sline (2).

Cilj naše raziskave je bil ovrednotiti vpliv vstavitve polževega vsadka na splošno senzibilnost jezika, ter s tem prispevati k boljšemu razumevanju potencialnih posledic ter operacij na kakovost življenja bolnikov.

2. Metode

Raziskava je bila izvedena na 64 bolnikih, ki so v obdobju med 15 dnevi in 21 leti pred testiranjem prejeli polžev vsadek. Iz raziskave smo izključili bolnike, ki so imeli bolezn ali stanja, ki bi lahko vplivali na rezultate testiranja (rak ali vnetja v ORL področju, jemanje zdravil, ki lahko spremenijo zaznavo na jeziku, sistemske bolezni).

Testiranje dvotočkovne diskriminacije

Za merjenje splošne senzibilnosti jezika smo uporabili test statične dvotočkovne diskriminacije (2PD). Test smo izvedli na sprednjem delu jezika, pri čemer smo ločeno testirali operirano in neoperirano stran jezika, pri čemer je slednja služila kot kontrola. (Slika 1).

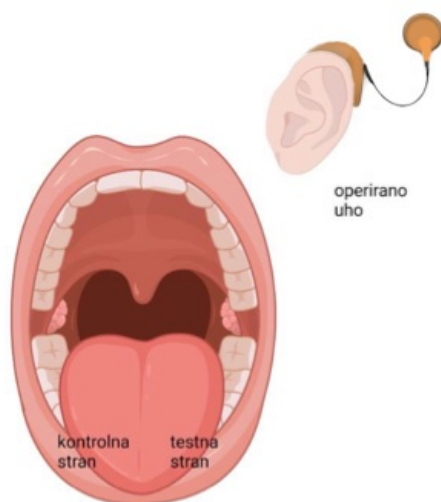
Test 2PD je potekal z uporabo kompletne Discrim-a-gon 2-point Discriminator 12-1492 (D1) (3 B Scientific, Libertyville, ZDA), ki vsebuje disk z razdaljo med testnimi paličicami, ki variira od 1 mm do 15 mm. Začeli smo z delom diska, kjer sta paličici bolj narazen, in stopenjsko zmanjševali razdaljo od 15 mm do 1 mm. Bolniki so ob vsakem dotiku povedali, ali čutijo dotik ene paličice ali dveh paličic. Sodelovanje smo občasno preverili tako, da smo se jezika dotaknili le z eno paličico. Testiranje je bilo izvedeno najprej na neoperirani strani jezika, nato pa še na operirani strani. Testiranje je bilo izvedeno v enakih pogojih za vse bolnike. (Slika 2)

Zanimalo nas je predvsem, ali je prišlo do spremembe v diskriminaciji – bodisi do njenega povečanja ali zmanjšanja – zato smo za analizo uporabili znakovni test (sign test). Statistično značilno razliko smo upoštevali pri vrednosti $p < 0,05$.

3. Rezultati

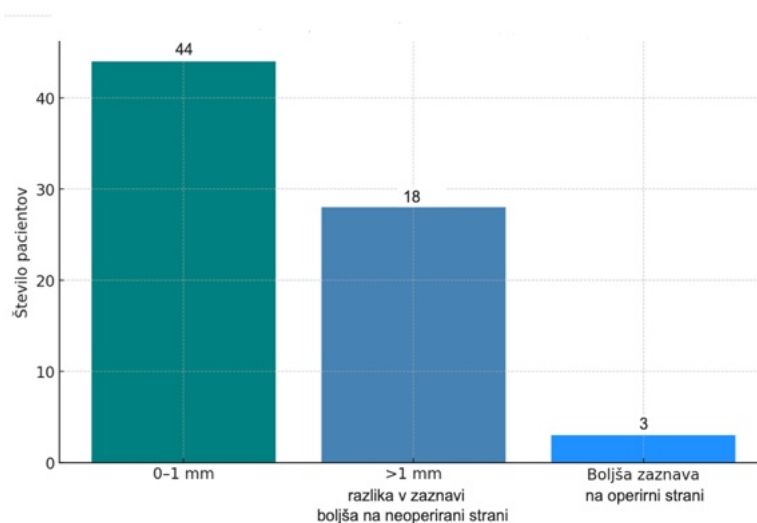
Statistični rezultati

Testiranje je pokazalo, da je v 69 % primerov (44 pacientov) bila zaznana enaka ali minimalno slabša (1 mm) dvotočkovna diskriminacija na operirani strani jezika (0–1 mm). V 28 % primerih (18 pacientov) je bila razlika večja od 1 mm (od 2 mm do > 15 mm), torej slabša zaznava na operirani strani ter statistično pomembna, medtem ko je bila v 3 % primerih (2 pacienti) zaznava boljša (manjša razdalja med testnimi palčicami) na operirani strani jezika (Graf 1). Torej pri večini (44/64) ni bilo spremembe, a pri tistih, kjer je bila, je značilno pogostejše šlo za poslabšanje senzorične funkcije na operirani strani, in sicer 18 proti 2 (po znakovnem statističnem testu $p \approx 0,0004$). Pri 44 bolnikov (69 %) je bila razlika v zaznavi med testno (operirano) in kontrolno (neoperirano) stranjo jezika 0–1 mm, pri 18 bolnikov (28 %) > 1 mm, pri 2 bolnika (3 %) je bila zaznava celo boljša na kontrolni strani.



Slika 1: Prikaz določitve ipsilateralne (testne) strani jezika in kontralateralne (kontrolne) strani jezika glede na operirano uho. Slika je narejena s pomočjo programske opreme Dal-E.



Slika 2: Testiranje statične dvotočkovne diskriminacije na jeziku (1).*Graf 1: Rezultati 2PD testiranja*

4. Diskusija

Zaznavanje okusa na jeziku je izjemno kompleksno in je tesno povezano z različnimi senzoričnimi funkcijami, kot so zaznavanje dotika, temperature in bolečine. Ta širok spekter senzoričnih nalog je omogočen skozi delovanje več živčnih struktur, pri čemer ima živec HT ključno vlogo. HT prenaša okusne dražljaje iz sprednjega dela jezika in sodeluje pri občutljivosti na dotik in temperaturo, kar pomeni, da ni omejen le na zaznavanje okusa, temveč vključuje tudi osnovne somatosenzorične funkcije, ki omogočajo človeku zaznavanje okoljskih dražljajev in interakcijo z njimi.

Poškodbe HT med kirurškimi posegi, kot je vstavev polževega vsadka, zato lahko povzročijo spremembe ne le v zaznavanju okusa, temveč tudi v drugih funkcijah jezika, ki so ključnega pomena za kakovost življenja bolnikov. Naša raziskava je pokazala, da vstavev polževega vsadka povzroči pomembne spremembe v dvotočkovni diskriminaciji jezika, ki jo merimo kot občutljivost na dotik. Za to smo uporabili test statične dvotočkovne diskriminacije (2PD), ki smo ga na Kliniki za ORL in CFK UKC Ljubljana uporabili že za oceno senzibilnosti jezika po operaciji otoskleroze. Test omogoča natančno merjenje občutljivosti jezika na dotik ter je pogosto uporabljen v nevroloških raziskavah za oceno senzoričnih funkcij. 2PD test omogoča identifikacijo najmanjše razdalje med dvema točkama, ki ju oseba zazna kot ločeni točki. Z rezultati smo ugotovili zmanjšanje senzorične funkcije jezika na operirani strani, kar kaže na vpliv kirurškega posega na sposobnost zaznavanja osnovnih dražljajev, kot je dotik, mogoče celo tudi temperature in bolečine, kar je skladno z navedbami v literaturi (1,7,8). S tem lahko sklepamo, da je po operaciji **verjetnost poslabšanja pri skoraj tretjini bolnikov** oz. da je vstavev polževega vsadka povzročila pomembno zmanjšanje splošne senzorične funkcije jezika na operirani strani. Pri posegih, kot je vstavev polževega vsadka, kjer je manipulacija v bližini ali s HT živcem skoraj neizogibna, je nujno, da se kirurške tehnike še dodatno izboljšajo, da se zmanjša tveganje za poškodbo tega pomembnega živca. Za boljše razumevanje, kako poškodbe HT vplivajo na splošno senzibilnost jezika, bodo potrebne dodatne raziskave, ki bodo vključevale dolgoročno spremljanje bolnikov po operacijah. V prihodnosti bi bilo smiselno raziskati, kako različni dejavniki, kot so starost bolnika, čas od operacije ali druge individualne značilnosti, vplivajo na to, kako se bolniki prilagodijo na spremembe v zaznavanju teh osnovnih dražljajev.

Poleg tega pa bi bilo koristno, da se v prihodnjih raziskavah preučijo tudi drugi dejavniki, kot so splošno zdravje bolnika, prisotnost kroničnih bolezni ali predhodne poškodbe, ki bi lahko vplivali na

občutljivost jezika. Na ta način bi lahko raziskave bolj celovito obravnavale vse dejavnike, ki vplivajo na zaznavanje okusa in drugih senzoričnih dražljajev pri bolnikih, ki so podvrženi kirurškim posegom (9-11).

Zaradi vseh teh dejavnikov je pomembno, da otokirurgi in raziskovalci še naprej sodelujejo pri iskanju najboljših pristopov za zaščito, ne samo HT, temveč tudi drugih delov obraznega živca ter drugih struktur notranjega ušesa, med kirurškimi posegi ter pri optimizaciji postopkov, ki omogočajo povrnitev sluha in hkrati ohranitev drugih pomembnih funkcij jezika, kot so robotsko asistirano vstavev polževega vsadka, uporaba plazme, bogate s trombociti in zunajceličnimi vezikli (PVRP) ipd. (12-14).

Glede na dostopno literaturo je naša raziskava prva, ki se ukvarja s senzorično funkcijo jezika pri bolnikih s polževimi vsadki. Pomanjkljivost je relativno majhno število bolnikov, vključenih v raziskavo ter različen čas od posega do testiranja.

5. Zaključki

Naša raziskava je pokazala, da vstavev polževega vsadka povzroči pomembno zmanjšanje splošne senzorične funkcije jezika na operirani strani, kar potrjuje prisotnost senzoričnih vlaken znotraj živca HT. Kljub temu, da so bile razlike med operirano in neoperirano stranjo pogosto majhne, je skupni trend jasen, saj se je opazilo zmanjšanje občutljivosti na dotik na strani jezika, kjer je bil izveden kirurški poseg. Pomembno je poudariti, da so bili bolniki v večini primerov po operaciji zadovoljni, saj niso poročali o večjih težavah z občutenjem jezika ali hranjenju. Vendar pa se kljub temu ni mogoče izogniti neugodnim spremembam v zaznavanju dotika, ki se lahko pojavijo pri nekaterih posameznikih, tudi če so razlike manjše.

Rezultati raziskave poudarjajo pomembnost previdnosti pri izvedbi kirurških posegov na področju, kjer poteka HT, še posebej pri posteriorni timpanotomiji, ki vključuje manipulacijo v neposredni bližini tega živca. Tudi majhna poškodba HT lahko vodi v zmanjšanje splošne senzibilnosti jezika, ki jo bolniki morda opazijo kot manjšo občutljivost ali spremembe v zaznavanju okusa, dotika ali temperature. Zaradi tega je ključnega pomena, da se kirurški postopki izvajajo s posebnim poudarkom na zaščiti teh senzoričnih vlaken, saj so ti živci odgovorni za prenos osnovnih informacij, ki vplivajo na vsakodnevno življenje bolnikov.

Poleg tega bi bilo smiselno izvajati dodatne raziskave, ki bi preučevale dolgoročne učinke poškodb HT na občutljivost jezika in druge senzorične funkcije ter ocenile, kako te spremembe vplivajo na kakovost življenja bolnikov. Na podlagi teh ugotovitev bo mogoče izboljšati kirurške tehnike, povečati varnost postopkov in bolje podpreti bolnike pri obvladovanju morebitnih sprememb v občutljivosti jezika po operaciji.

Literatura

1. Bozanić-Urbnčič N, Vozel D, Steiner N, Hribar M, Fošnarič I, Šifrer R, et al. Consequences of stapes surgery on tongue morphological characteristics, gustatory function and general sensation. *Appl Sci*. 2022;12(7):3248.
2. McManus LJ, Dawes PJD, Stringer MD. Clinical anatomy of the chorda tympani: A systematic review. *J Laryngol Otol*. 2011;125(11):1101–8.
3. Rao A. Anatomy, Head and Neck, Chorda Tympani. In: Tadi P, editor. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
4. Malone B, Maisel RH. Anatomy of the facial nerve. *Am J Otol*. 1988;9(6):494–504.
5. Yokota Y, Bradley RM. Geniculate ganglion neurons are multimodal and variable in receptive field characteristics. *Neuroscience*. 2017;367:147–58.
6. Perez R, Fuoco G, Dorion JM, Ho PH, Chen JM. Does the chorda tympani nerve confer general sensation from the tongue? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(3):368–73.
7. Berling Holm K, Bornefalk-Hermansson A, Knutsson J, von Unge M. Surgery for chronic otitis media causes greater taste disturbance than surgery for otosclerosis. *Otol Neurotol*. 2019;40(1):e32–9.
8. Just T, Homoth J, Graumüller S, Pau HW. Taste disorders and recovery of the taste function after middle ear surgery. *Laryngorhinootologie*. 2003;82(7):494–500.
9. Jeon S, Kim Y, Min S, Song M, Son S, Lee S. Taste sensitivity of elderly people is associated with quality of life and inadequate dietary intake. *Nutrients*. 2021;13(5):1422.
10. Pearl G, Dave A, Saluja P, Arora M. Effect of varying tobacco habits on salivary flow rate, pH and taste perception. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2024;28(4):560–4.
11. Boscolo-Rizzo P, et al. Effects of smoking cessation on taste function in heavy smokers undergoing hemiglossectomy for tongue squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2025. doi:10.1007/s00405-025-08931-5.
12. Troha K, Vozel D, Arko M, Bedina Zavec A, Dolinar D, Hočevár M, et al. Autologous platelet and extracellular vesicle-rich plasma as therapeutic fluid: A review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3420.
13. Vozel D, Božič D, Jeran M, Jan Z, Pajnič M, Pađen L, et al. Autologous platelet- and extracellular vesicle-rich plasma is an effective treatment modality for chronic postoperative temporal bone cavity inflammation: Randomized controlled clinical trial. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:677541.
14. Fujita T, et al. Robotic and computer-assisted techniques in ear surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2025. doi:10.1016/j.anl.2025.07.013.

9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Vpliv velikosti odstranitve stapesne plošče ob kirurgiji otoskleroze na sluh v visokih frekvencah – izkušnje Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana

Vid Maunaga ^{1*}, Manja Hribar ^{1,2} in Iztok Fošnarič ¹

¹ Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

* Korespondenca: vid.maunaga@kclj.si

Povzetek

Ozadje: Otoksleroza je bolezen otične kapsule, ki vodi v izgubo sluha. Zdravljenje je kirurško; s stapedotomijo oziroma s stapedektomijo. V naši ustanovi je metoda izbora stapedotomija, stapedektomija je opravljena kot reševalni (ang. *salvage*) poseg. Zanimalo nas je, ali ima tip operacije (stapedotomija ali stapedektomija) vpliv na sluh v visokih frekvencah.

Metode: Opravili smo retrospektivno kohortno analizo bolnikov, ki so bili med letoma 2019 in 2025 na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana operirani zaradi otoskleroze. Zbrali smo podatke o opravljenih operativnih posegih in avdiološke meritve (0,25 kHz, 0,5 kHz, 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz in 8 kHz) pred in po operativnem posegu. Statistično analizo smo opravili z Mann-Whitneyjevim U-preizkusom.

Rezultati: V raziskavo je bilo vključenih 151 bolnikov, 39 moških (25,8 %) in 112 žensk (74,2 %). Na obeh ušesih je bilo operiranih 17 bolnikov. Povprečna starost ob operativnem posegu je bila 48,3 let (SD $\pm$ 11,3 let). Opravljenih je bil 31 stapedektomij (18,5 %) in 137 stapedotomij (81,5 %). Statistična analiza ni pokazala statistično pomembne razlike v pooperativno izmerjenem sluhu v visokih frekvencah med tipoma operacije.

Zaključek: V raziskavi nismo dokazali statistično pomembne razlike med spremembo sluha po stapedotomiji in po stapedektomiji en mesec po operativnem posegu.

Ključne besede: otoskleroza; stapedotomija; stapedektomija, izboljšanje sluha

1. Uvod

Otoskleroza je bolezen otične kapsule [1], ki je posledica nenormalne remodelacije kostnine in vodi v fiksacijo stapesne ploščice [2]. Otoklerotični plaki se najpogosteje nahajajo pred ovalnim okencem (lat. *fissula ante fenestram*), na stapesni ploščici in pred okroglim okencem, možne pa so tudi druge lokalizacije [1]. Kaže se lahko s prevodno, zaznavno ali kombinirano izgubo sluha [1,3]. Kirurško zdravljenje otoskleroze delimo na dvojne različnih kirurških tehnik; tehnike velikega okenca (ang. *large fenestra technique*), kamor spadata totalna in parcialna stapedektomija, in na tehniko malega okenca (ang. *small fenestra technique*), ki jo predstavlja stapedotomija [4]. Dandanes stapedotomija velja za tehniko izbora, saj vodi v manj zapletov [2]. Tudi v naši ustanovi je v skladu z veljavno doktrino tehnika izbora stapedotomija. V raziskavi smo skušali ugotoviti, ali obstaja razlika med spremembo sluha po stapedotomiji in po stapedektomiji.

2. Metode

V raziskavo smo vključili 151 bolnikov, ki so bili zaradi otoskleroze med letoma 2019 in 2025 operirani na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana. Iz bolnišničnih popisov smo zbrali demografske podatke (spol in starost) ter opredelili tip opravljenega operativnega posega za vsakega bolnika. Bolnike smo glede na operativni poseg razdelili na dve skupini; tiste, po stapedektomiji in tiste, po stapedotomiji. V skupino po stapedektomiji smo šteli tako parcialno kot totalno stapedektomijo. Metoda izbora v naši ustanovi je stapedotomija, stapedektomija je bila opravljena le kot reševalni (ang. *salvage*) poseg, npr. v primeru poka stapesne ploščice oziroma plavajoče stapesne ploščice (ang. *floating plate*). Za posamezno entiteto smo šteli operativni poseg na ušesu, nekateri bolniki so bili operirani na obeh ušesih in so zato zajeti dvakrat. Izključili smo operativne posege, ki so bili opravljeni na predhodno operiranem ušesu in tiste, pri katerih nismo mogli pridobiti popolnih izvidov avdioloških preiskav.

Na predoperativnem in pooperativnem avdiogramu smo zabeležili vrednosti praga zračne krivulje (AC, ang. *air conduction*) (dB) pri frekvencah 0,25 kHz, 0,5 kHz, 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz in 8 kHz in kostne krivulje (BC, ang. *bone conduction*) (dB) pri frekvencah 0,25 kHz, 0,5 kHz, 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz na operiranem ušesu. Za predoperativni avdiogram (ADG) smo izbrali tistega, ki je bil najbližje datumu operacije, za pooperativni ADG pa tistega, ki je bil najbližje enemu mesecu po operativnem posegu. Podatke smo pridobili iz računalniškega programa OtoAccess (Interacoustics, Danska). Statistično analizo smo opravili s programom JASP (University of Amsterdam, Nizozemska).

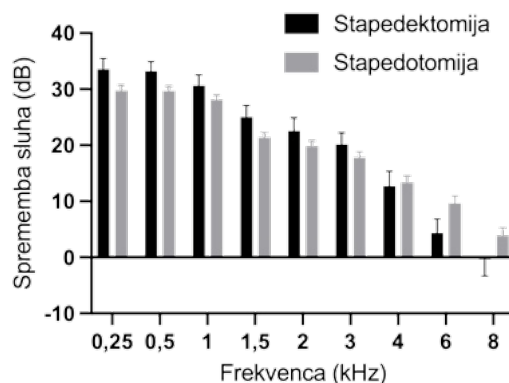
Analizirali smo razliko v pragu AC pri frekvencah 0,25 kHz, 0,5 kHz, 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz in razliko v pragu BC pri frekvencah 0,25 kHz, 0,5 kHz, 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz pred operacijo in po operaciji pri bolnikih po stapedektomiji in bolnikih po stapedotomiji. Normalnost razporeditev spremenljivk smo analizirali s Shapiro-Wilkovim testom. Pri bolnikih po stapedotomiji večina frekvenc ni bila razporejena normalno (p od $<0,01$ do $0,043$), z izjemo AC pri 4 kHz, 6 kHz in 8 kHz (p od $0,071$ do $0,290$). Pri bolnikih po stapedektomiji so bile nenormalno razporejene frekvence AC 0,25 kHz ($p = 0,041$) in BC v frekvencah 0,25 kHz, 0,5, 1 (p od $<0,001$ do $0,025$). Ostale frekvence so bile razporejene normalno (p od $0,056$ do $0,331$).

Spremenljivke smo analizirali z Mann-Whitneyjevim U-preizkusom. Podatke smo grafično prikazali s programom GraphPad Prism (GraphPad Software, Boston, ZDA).

3. Rezultati

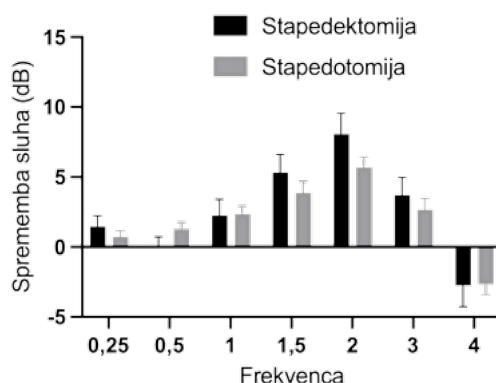
V raziskavo je bilo vključenih 151 bolnikov, 39 moških (25,8 %) in 112 žensk (74,2 %), pri katerih je bilo opravljenih 168 operativnih posegov. Na obeh ušesih je bilo v zajetem obdobju raziskave operiranih 17 vključenih bolnikov. Povprečna starost ob operativnem posegu je bila 48,3 let ($SD \pm 11,3$ let). Opravljenih je bil 31 stapedektomij (18,5 %) in 137 stapedotomij (81,5 %).

V nižjih frekvencah AC (**Graf 1**) je izboljšanje večje pri stapedektomiji, medtem ko je v višjih frekvencah večje izboljšanje pri stapedotomiji. Pri 8 kHz je prišlo do majhnega poslabšanja sluha po stapedektomiji ($-0,323$ dB, $SD \pm 16,630$).



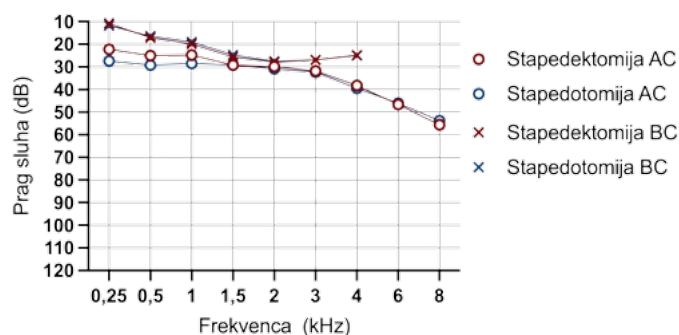
Graf 1. Sprememba AC po operativnem posegu.

Največje izboljšanje BC (**Graf 2**) je prisotno pri 2 kHz pri obeh skupinah, kar lahko pojasnimo z zaprtjem Carhartovega klina. Do poslabšanja sluha je pri obeh skupinah prišlo pri 4 kHz, pri stapedektomiji za $2,742$ dB ($SD \pm 8,450$), pri stapedotomiji za $2,664$ dB ($SD \pm 8,725$). V vseh ostalih frekvencah je prišlo do izboljšanja.



Graf 2. Izboljšanje kostnega prevajanja po operativnem posegu.

Prag sluh pri AC in BC po operativnem posegu v grafičnem formatu, ki posnema izvide avdioloških preiskav, saj menimo, da bomo s tem omogočili bolj intuitivno razumevanje rezultatov (**Graf 3**). Krivulji BC se tesno prilegata druga drugi, pri krivuljah AC pa je vidna največja razlika v nizkih frekvencah v prid stapedektomiji. Mann-Whitneyjev U-preizkus ni pokazal statistično pomembne razlike med spremembo sluha bolnikov po stapedektomiji in stapedotomiji, niti pri AC (p od 0,052 do 0,736) niti pri BC (p od 0,168 do 0,975). Najbližje statistični pomembnosti se je približal pri AC pri frekvencah 0,5 kHz in 1,5 kHz ($p = 0,052$) v prid stapedektomiji.



Graf 3. Primerjava sluha po stapedektomiji in stapedotomiji (BC: kostno prevajanje, AC: zračno prevajanje).

4. Diskusija

V naši raziskavi nismo uspeli dokazati statistično pomembnega vpliva velikosti odstranitve stapesne plošče pri kirurgiji otoskleroze na pooperativni prag sluha pri nobenih izmed opazovanih frekvenc, tako pri AC kot pri BC. To je, kljub temu da stapedotomija dandanes tehnika izbora [2,5], saj naj bi omogočala boljše izboljšanje sluha [2,5,6] in manj zapletov, v skladu z nekaterimi drugimi predhodnimi raziskavami [7].

Čeprav statistično pomembne razlike med metodama nismo pokazali, grafična predstavitev podatkov nakazuje večje izboljšanje sluha AC v nižjih frekvencah s stapedotomijo, v višjih pa s stapedektomijo. Pri obeh metodah pa je videti slabše izboljšanje sluha v višjih frekvencah.

Pomanjkljivost naše raziskave je retrospektivna narava naše študije in majhen vzorec bolnikov, predvsem tistih, ki so prestali stapedektomijo. Med drugim je to odsev dejstva, da je v naši ustanovi v veliki večini primerov tehnika izbora stapedotomija, med tem ko se stapedektomije poslužujemo le redko, na primer v primeru poka stapesne ploščice ali »plavajoče ploščice« (ang. *floating plate*). Hkrati je bolnike operiralo pet različnih kirurgov, uporabljene pa so bile različne stapesne proteze različnih dimenzij. Zanimariti ne gre niti »pristranost izkušenosti« (ang. *practice bias*), kjer gre pričakovati boljše rezultate pri bolj pogosto uporabljeni metodi. V našem primeru je to stapedotomija, saj je predstavljala več kot 80 % operativnih posegov. Vse to predstavlja dodatne dejavnike, ki lahko skrijejo morebitne razlike v uspešnosti metod. Poleg tega smo opisovali le prvi pooperativni avdiogram. S tem nismo imeli možnosti opazovati pooperativne dinamike sluha, ki predstavlja še način razlikovanja med učinkovitostjo posamezne metode [4].

V prihodnjih raziskavah bi bilo smiselno povečati vzorec bolnikov, vključenih v raziskavo, predvsem tistih, po stapedektomiji. Opazovanje dinamike sluha po operaciji bi omogočilo bolj celostni pogled na učinkovitost in uspešnost posamezne metode, primerjava zapletov, števila revizij in izboljšanja kakovosti življenja pa bi razumevanje še poglobilo.

5. Zaključki

V raziskavi smo želeli opredeliti razliko med spremembo sluha po stapedektomiji in po stapedotomiji. Kljub nakazanemu večjemu izboljšanju sluha v visokih frekvencah pri bolnikih po stapedotomiji statistično pomembne razlike med tehnikama nismo ugotovili.

Reference

1. Rudic M, Keogh I, Wagner R, Wilkinson E, Kiros N, Ferrary E, et al. The pathophysiology of otosclerosis: Review of current research. *Hear Res.* 2015 Dec;330:51–6.
2. Teixeira-Marques F, Osório RV, Teixeira M, Rebelo J, Gerós S, Helena D, et al. Stapedotomy or Stapedectomy: Does It Really Matter? *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2025 Jan;29(01):001–5.
3. Alzhrani F, Mokhatrish MM, Al-Momani MO, Alshehri H, Hagr A, Garadat SN. Effectiveness of stapedotomy in improving hearing sensitivity for 53 otosclerotic patients: retrospective review. *Ann Saudi Med.* 2017 Jan;37(1):49–55.
4. Persson P, And HH, Magnuson B. Hearing Results in Otosclerosis Surgery after Partial Stapedectomy, Total Stapedectomy and Stapedotomy. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1997 Jan;117(1):94–9.
5. Cheng HCS, Agrawal SK, Parnes LS. Stapedectomy Versus Stapedotomy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018 Apr;51(2):375–92.
6. Colletti V, Fiorino FG. Stapedotomy with stapedius tendon preservation: Teehnique and long-term results. *Head Neck Surg.* 1994;
7. Fisch U. Stapedotomy Versus Stapedectomy. 2009;30(8).



9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Pet let endoskopske kirurgije ušesa na Oddelku za otorinolaringologijo SB Celje

Andrej Florjan¹

¹ Splošna bolnišnica Celje, andrej.florjan@sb-celje.si

Povzetek

V zadnjih petih letih se je na Oddelku za otorinolaringologijo Splošne bolnišnice Celje endoskopska kirurgija ušesa (EES) uveljavila kot pomembna dopolnitev tradicionalne mikroskopske tehnike pri zdravljenju bolezni srednjega ušesa. Od uvedbe leta 2020 sta dva otokirurga izvedla več kot 270 posegov z uporabo pretežno ali izključno endoskopske metode. Uporabljene so bile različne indikacije, od timpanoplastik in rekonstrukcij slušne verige do operacij holesteatoma in stapedotomij. Posebno dodano vrednost je tehnika pokazala pri revizijskih posegih in pri anatomskih omejitvah, kjer mikroskopski dostop ni optimalen.

EES omogoča minimalno invaziven transkanalni dostop, boljšo vizualizacijo skritih anatomskih področij ter krajše okrevanje, ob hkratnem zmanjšanju pooperativne bolečine in potrebe po analgetikih. Sodobni specializirani instrumenti in ergonomične prilagoditve operacijskega okolja so ključni za uspešno izvedbo posegov. Analiza rezultatov je pokazala visoko uspešnost zapiranja perforacij in rekonstrukcij slušne verige, z nizko stopnjo zapletov. Številne operacije so bile izvedene brez dviga timpanomeatalnega režnja (»flapless« pristop), kar dodatno zmanjšuje invazivnost posega.

Naše izkušnje potrjujejo, da je EES varna, učinkovita in dolgoročno vzdržna metoda, ki bistveno zmanjšuje obolevnost, zlasti pri ponavljajočih se patologijah, kot je holesteatom. Tehnika dopolnjuje in v nekaterih primerih presega rezultate klasične mikroskopske kirurgije. V prihodnje bo endoskopski pristop verjetno predstavljal standardno orodje v kirurškem repertoarju sodobnega otokirurga.

Ključne besede: endoskopska kirurgija ušesa, timpanoplastika, holesteatom

Abstract

Over the past five years, endoscopic ear surgery (EES) has become an important complement to traditional microscopic techniques at the Department of Otorhinolaryngology, Celje General Hospital. Since its introduction in 2020, two otologic surgeons have performed over 270 procedures using predominantly or exclusively endoscopic methods. Indications included tympanoplasties, ossicular chain reconstructions, cholesteatoma surgery, and stapedotomies. The technique proved particularly valuable in revision cases and in anatomically challenging situations where microscopic access is limited. EES offers a minimally invasive transcanal approach, improved visualization of hidden anatomical areas, and shorter recovery times, while reducing postoperative pain and analgesic requirements. Modern specialized instruments and ergonomic adjustments to the operating environment are essential for successful implementation. Analysis of outcomes showed high graft take rates and successful ossicular reconstructions, with a low complication rate. Many procedures were performed without elevating the tympanomeatal flap (flapless technique), further minimizing surgical trauma.

Our experience confirms that EES is a safe, effective, and sustainable method that significantly reduces morbidity, particularly in recurrent pathologies such as cholesteatoma. The technique complements and, in some cases, surpasses the outcomes of conventional microscopic surgery. In the future, the endoscopic approach is likely to become a standard tool in the surgical repertoire of the modern otologic surgeon.

1. Uvod

Endoskopska kirurgija ušesa (endoscopic ear surgery – EES) se je v zadnjem desetletju uveljavila kot pomembna dopolnitev tradicionalne mikroskopske tehnike pri kirurškem zdravljenju bolezni srednjega ušesa. Glavna prednost EES je izboljšana vizualizacija anatomske zahtevnih struktur in minimalno invaziven pristop brez potrebe po retroavrikularnem rezu. Kljub številnim prednostim uvajanje te tehnike zahteva ustrezno usposabljanje, prilagoditev instrumentarija in spremembo operativne ergonomije.

Na Oddelku za otorinolaringologijo Splošne bolnišnice Celje smo sistematično uvajanje endoskopske tehnike začeli leta 2020. V petih letih sva dva otokirurga izvedla preko 270 posegov, pri čemer sva postopno razširjala spekter indikacij in prilagajala kirurški pristop. Namen prispevka je predstaviti tehniko EES in njeno uvedbo v naši ustanovi, deliti ključna operativna opažanja ter podati oceno varnosti in učinkovitosti metode na osnovi lastnih izkušenj.

2. Zgodovina in razvoj EES

Endoskopska kirurgija ušesa ima svoje začetke v poznih 90. letih preteklega stoletja, ko so nekateri pionirji pričeli uporabljati endoskope kot pomočno orodje pri tradicionalni mikroskopski kirurgiji. V začetku so bili endoskopi uporabljeni predvsem za vizualizacijo skritih anatomske predelov, kot so sinus tympani, protympanum in recessus epitympanicus [1,2]. Med prvimi je bil dr. Muaaz Tarabichi, ki ga pogosto imenujejo "očeta endoskopske kirurgije ušesa"; že leta 1997 je opisal uporabo endoskopa kot izključnega optičnega sredstva pri ušesni kirurgiji [3]. Drugi pomembni pionirji so bili dr. Livio Presutti, ki je razvil klinične protokole za endoskopsko kirurgijo holesteatoma [4], ter dr. Daniele Marchioni, ki je prispeval k sistematični anatomske klasifikaciji dostopnih področij z endoskopom [5].

Med pomembnejšimi mejniki je bil leta 2011 objavljen pregledni članek Marchionija in sodelavcev o kirurških pristopih pri endoskopski timpanoplastiki, kar je pripomoglo k širši uveljavitvi metode [6]. Leta 2012 je bila ustanovljena Mednarodna delovna skupina za endoskopsko kirurgijo ušesa (International Working Group on Endoscopic Ear Surgery – IWGEES), ki odtlej redno organizira kongrese in izobraževanja ter oblikuje smernice za prakso [7]. Skozi zadnje desetletje so številne primerjalne študije pokazale primerljive ali celo boljše klinične izide EES v primerjavi s tradicionalnimi mikroskopskimi pristopi [8,9].

V zadnjem desetletju se je EES uveljavila kot resna alternativa mikroskopski kirurgiji pri določenih indikacijah, predvsem zaradi svoje minimalno invazivne narave in boljše vizualizacije. Številne študije in primerjalne analize so pokazale primerljivo ali boljše klinične izide pri določenih posegih [8,9]. Posebej se je EES izkazala kot koristna pri pacientih z ozkim sluhovodom [10], pri anteriornih perforacijah bobniča, kjer je dostop z mikroskopom omejen [11], ter pri operacijah epitimpanona in sinus tympani, kjer endoskop omogoča neposreden pogled na sicer skrite anatomske predele [5,6]. Prav tako so novejša študija pokazale, da endoskopski pristop pri revizijskih stapedektomijah omogoča izboljšano vizualizacijo ovalnega okenca in bolj natančno manipulacijo proteze, kar lahko vodi v boljše slušne izide ter nižjo stopnjo zapletov [12]. Poleg revizijskih primerov se endoskopski pristop vse pogosteje uporablja tudi pri primarnih stapedotomijah. Klinične študije poročajo o primerljivih ali boljših slušnih rezultatih v primerjavi z mikroskopskimi metodami, ob hkratni zmanjšani stopnji travme na sluhovod in bobnič ter boljši vizualizaciji posteriornih in anteriornih krakov stremenca [13]. Posebej pri bolnikih z anatomske omejenim dostopom, kot so izbočena zadnja stena sluhovoda ali ozki sluhovodi, se je EES izkazala kot tehnično prednostna metoda. Poleg tega omogoča boljši nadzor nad krvavitvijo in manipulacijo proteze, kar pozitivno vpliva na stabilnost vsadka in dolgoročni izid [13].

Pri EES imajo pomembno vlogo tudi specializirani instrumenti za enoročno kirurgijo, kot so npr. mikroinstrumenti Panetti, ki omogočajo manipulacijo tkiv in nadzor aspiracije, ter so posebej zasnovani za delo v ozkem operativnem polju z uporabo endoskopa.

Razvoj je omogočila tudi širša dostopnost endoskopskega instrumentarija, mednarodna izobraževanja ter publikacije, ki so podpirale varnost in učinkovitost te metode.

3. Uvedba EES v SB Celje

S prvimi endoskopskimi posegi sva (s kolegom Jernejem Novakom, dr. med.) začela v letu 2020. Motivacija za začetek je prišla iz KBC Rebro v Zagrebu, kjer je kolega dr. Mislav Malić začel prve posege izvajati v letu 2018. V začetku 2020 je dr. Malić v Zagrebu organiziral 1. tečaj EES v Zagrebu pod vodstvom pionirja tehnike dr. Daniele Marchionija, ki sva se ga z dr. Novakom udeležila. Že nekaj dni po tečaju se je začela epidemija COVID-19 in operacije ušes so bile ene izmed redkih ORL posegov, ki so imele v tem obdobju zeleno luč, kar je omogočilo hitrejše pridobivanje izkušenj.

Indikacije in potek uvajanja

Prve operacije smo pričeli izvajati z uporabo 4 mm nosnega 0° endoskopa, SD kamere in standardnega otokirurškega instrumentarija. Sprva je uvedba pomenila dalši operativni čas in pogostejše konverzije v klasično mikroskopsko tehniko. Temu primerna je bila tudi izbira indikacij. Za prve paciente smo izbirali paciente s centralnimi perforacijami zadnjih kvadrantov s širokim sluhovodom, nato pa smo širili indikacije na večje perforacije in pridružene defekte slušne verige. Ob pridobivanju izkušenj in spodbudnih rezultatih smo kmalu tudi dopolnili opremo po priporočilih stroke. Naslednji korak je bila uporaba EES pri operaciji holesteatomov, kjer ima tehnika tudi največjo dodano vrednost. Ob dobri slikovni diagnostiki smo se naučili oceniti, kateri bolniki bodo potrebovali še dodatno mastoidektomijo. Številnim je bila prihranjena tudi CWD mastoidektomija. Do konca 2022 je bil delež endoskopskih operacij večinski. Zaradi popolnoma osebne preference nisem uporabil EES za primarno stapedotomijo, ki jo izvajam transkanalno mikroskopsko.

Zaradi velike podobnosti s FESS in dolgoletne otokirurške tradicije na našem oddelku uvedba EES ni prinesla velikih sprememb v operacijski dvorani. Spremembe so bile zlasti pri pozicioniranju bolnika, monitorja in instrumentarke. Pomemben vidik je bilo tudi interaktivno usposabljanje medicinskih sester in anesteziološke ekipe. Postopoma smo dosegli, da je bila EES izvedljiva kot rutinska metoda pri večini elektivnih ušesnih operacij.

Kirurška tehnika in ergonomija

Najbolj pogosto uporabljamo 0° endoskop premera 3 mm, dolžine 13 cm proizvajalca Karl Storz, ki ima superiorno rigidnost, kvaliteto slike in ergonomijo. Pri disekciji holesteatoma iz epitimpanona, antruma, facialisovega recesa ter sinusa timpani je pogosto v pomoč 30° optika, ki omogoča boljšo vizualizacijo v navedenih zakotjih. Pri EES je dobra vizualizacija ključnega pomena, zato je poleg kakovostne visokoločljivostne kamere (HD ali 4K) poudarek na zagotavljanju čim bolj brezkrvnega in čistega operativnega polja. Krvavo polje močno zmanjša vizualizacijo in ob enoročni tehniki onemogoča delo. Pri EES je tako izjemnega pomena natančna infiltracija anestetika z vazokonstriktorjem ter delo s prilagojenimi ušesnimi instrumenti, ki imajo vgrajeno odsesavanje. Na našem oddelku uporabljamo komplet instrumentov dr. Panettija, ki omogočajo enoročno disekcijo srednjega ušesa. Kadar je potrebno odstraniti kost pri čiščenju holesteatoma, je v pomoč ušesni mikrobrusilnik z nižjimi obrati in ozkimi dolgimi kanali za sveder kot je Skeeter. Ključnega pomena pri zagotavljanju dobre preglednosti je tudi pogosto izpiranje kirurškega polja.

Posebnosti so tudi v ergonomiji: prilagojena višina mize, pozicioniranje monitorja in osvetlitve. Zelo pomembna je stabilizacija endoskopa, ki mora biti v vsakem trenutku naslonjen na sluhovodno steno, med tem ko druga roka operira. Morebiten zdrs endoskopa v globino lahko povzroči hude poškodbe slušne verige (luksacija stapesa). Na našem oddelku operaterja sediva in uporablja stol, ki ima naslon na roke. Številni operaterji EES pa se odločajo za operacije v stoječem položaju.

Same operacije in njihovi cilji so pri EES popolnoma enaki kot pri klasični mikroskopski ušesni kirurgiji, vključno z materiali, ki jih uporabljamo za timpanoplastiko ali rekonstrukcijo slušne verige.

Glavna razlika je v tem, EES ne potrebuje incizije za pristop, zaradi česar najbolj pogosto posežemo po perihondriju ali hrustancu tragusa kot presadek izbire za timpanoplastiko.

V literaturi se vse bolj uveljavlja uporaba endoskopske timpanoplastike brez dviga timpanomeatalnega režnja (»flapless« pristop), kar dodatno zmanjšuje invazivnost posega. Raziskave so pokazale, da so uspehi pri zapiranju perforacij primerljivi z metodami, kjer je reženj eleviran, hkrati pa se skrajša čas operacije in zmanjša pooperativna obolevnost. Chang in sod. so v sistematični metaanalizi ugotovili, da »flapless« pristop omogoča enako visoko uspešnost presadka in izboljšanje sluha kot tradicionalni postopki, ob znatno krajšem operativnem času [14]. Lou in sod. so poročali o višji uspešnosti presadkov in manjšem številu zapletov pri uporabi dvoplastnega hrustančno-perihondrijskega presadka brez dviga režnja [15]. Tehnike brez dviga režnja, kot so "butterfly inlay" in "fat plug", so posebej primerne za manjše perforacije ter pediatrične bolnike, kjer se izogibamo nepotrebni travmi [16,17]. Na našem oddelku t. i. »flapless« pristop uporabljamo za majhne in srednje velike centralne perforacije, kjer mala kostno-zračna vrzel izključuje poškodbe slušne verige.

4. Klinični izidi in opažanja

Od 2020 dalje sva dva kirurga izvedla preko 270 operacij z uporabo pretežno ali izključno endoskopske metode. 42 % posegov so predstavljale timpanoplastike I ali zgoraj omenjene "flapless" timpanoplastike. 27 % posegov so predstavljale različne timpanoplastike z rekonstrukcijo slušne verige. Za rekonstrukcijo na našem oddelku uporabljamo tako remodelirane avtologne koščice kot prilagodljive titanove PORP in TORP proteze. 8 % opravljenih endoskopskih posegov so predstavljale primarne stapedotomije. Preostalih 23 % patologije operirane s tehniko EES pa je predstavljal holesteatom, kjer se je spekter operacij raztezal od preproste ekscizije nepreglednega retrakcijskega žepa atika, z ohranitvijo intaktne slušne verige, preko epitimpanektomije do kombinirane tehnike s pridruženo klasično CWU mastoidektomijo pri napredovali patologiji. Še posebej dobro se je EES izkazala za revizijske operacije recidivov holesteatoma, kjer tehnika predstavlja bistveno zmanjšanje obolevnosti v primerjavi s klasično obravnavo, ki predvideva radikalne operacije za recidivantni holesteatom.

Poleg dobrih sluhovnih in anatomsko-funkcionalnih rezultatov EES prinaša tudi bistvene prednosti v pooperativnem okrevanju. Več študij je pokazalo, da minimalno invazivna narava transkanalnega pristopa zmanjšuje pooperativno bolečino, potrebo po analgetikih in dolžino hospitalizacije [20,21]. V primerjavi s tradicionalnim retroavrikularnim pristopom so bolniki po EES redkeje potrebovali opioide ter hitreje dosegli funkcionalno okrevanje [22]. Naše lastne izkušnje potrjujejo to: na Oddelku za otorinolaringologijo SB Celje večina pacientov po EES zapusti bolnišnico že v manj kot 24 urah po posegu, v primeru pridružene mastoidektomije pa hospitalizacija traja največ 2 do 3 dni, predvsem zaradi potrebe po kakovostni prvi prevezi. Za analgezijo večinoma zadostuje paracetamol, ki ga po potrebi dopolnimo z NSAR.

5. Prednosti in izzivi EES

Na prvem mestu je pomembno poudariti uporabnost endoskopske tehnike pri revizijskih operacijah holesteatoma. Več raziskav je pokazalo, da EES v primerjavi s klasično mikroskopsko tehniko vodi k bistveno nižji stopnji rezidualne in recidivantne bolezni. Sistematični pregled Basonbul in sod. iz leta 2021 je pokazal, da uporaba EES zmanjša verjetnost rezidualnega holesteatoma za skoraj 50 % [18]. Podobno je randomizirana prospektivna študija Hamela in sod. iz leta 2023 ugotovila, da je bila stopnja rezidualne bolezni po EES 5 %, v primerjavi z 22,5 % pri mikroskopski skupini; recidiv pa je bil prisoten v 7,5 % proti 27,5 % primerov [19]. Izboljšana osvetlitev in vidno polje omogočata natančnejšo ekscizijo patoloških tkiv in s tem zmanjšujeta potrebo po radikalnejših pristopih pri ponavljajočem se holesteatomu.

EES omogoča boljšo vizualizacijo, saj nudi neposreden pogled v anatomske niše, ki so s klasičnim mikroskopom pogosto slabo vidne (facialisov recesus, sinus timpani, epitimpanon). Zaradi minimalne

invazivnosti in transkanalnega dostopa brez reza je kirurška travma manjša, bolečina po posegu blažja, okrevanje pa hitrejše, z manjšo potrebo po analgetikih in krajšo hospitalizacijo. EES zmanjšuje tveganje za rezidualno bolezen, zlasti pri revizijah holesteatoma, ter omogoča ohranitev kostnih struktur, kar zmanjšuje potrebo po radikalnih posegih. Posebej se izkaže pri posebnih anatomskih pogojih, kot so ozki sluhovodi ali anteriorne perforacije.

Za načrtovanje EES pri holesteatomu je priporočljiva kombinacija visokoločljivostnega CT-slikanja (za oceno kostnih struktur, erozij in obsega bolezni) ter MR z difuzijsko sekvenco (za zanesljivo določanje globine razširitve v mastoid) [23]. Ključna kirurška limita za izvedbo totalnega endoskopskega pristopa je možnost stabilne rekonstrukcije defekta zadnje sluhovodne stene – če bi bil prevelik defekt ali kostna podpora nezadostna, je pogosto potrebna kombinacija endoskopskega in mikroskopskega pristopa. Kot praktičen in reproducibilen radiološki mejnik se pogosto uporablja polovična višina lateralnega semicirkularnega kanala na aksialnem CT-rezu; kadar lezija preseže to raven, se verjetnost potrebe po mikroskopski asistenci in širšem dostopu bistveno poveča. Takšna predoperativna ocena ne optimizira le kirurške strategije, temveč tudi izboljša komunikacijo znotraj operativnega tima ter omogoča natančnejše informiranje bolnika o možnih intraoperativnih prilagoditvah.

Med izzivi tehnike in slabostmi je na prvem mestu enoročno delo, ki je olajšano z uporabo posebnih instrumentov. Tehnika zahteva dodatno kirurško spretnost in ima daljšo krivuljo učenja z nujno prilagoditvijo ergonomije. Veliko večja je občutljivost na krvavitev, ki hitro zmanjša vidljivost ter omejen dostop pri obsežnejših patologijah, kjer je pogosto potrebna kombinacija z mikroskopom.

6. Zaključek

EES predstavlja naravno in neizogibno evolucijo sodobne otokirurgije. Mlajšim kolegom ponuja priložnost, da jo osvojijo kot svojo primarno tehniko, saj omogoča odličen prikaz anatomije, minimalno invazivnost in hitro okrevanje bolnikov. Za izkušene kirurge pa je vključitev EES v vsakodnevno prakso priložnost, da obogatijo svoj kirurški repertoar in izkoristijo prednosti, ki jih ponuja dopolnitev mikroskopske tehnike. Naša skupna prihodnost v otokirurgiji bo nedvomno vse bolj povezana z endoskopsko vizualizacijo.

Endoskopska kirurgija ušesa se je v petih letih klinične uporabe na ORL oddelku v SB Celje izkazala kot varna, učinkovita in dolgoročno vzdržna metoda za zdravljenje bolezni srednjega ušesa.

Reference

1. Thomassin JM, Kania R, Gratacap B. Endoscopic-assisted middle ear surgery. *Otol Neurotol*. 1999;20(2):228-35.
2. Nogueira JF, Cohen MS, Dornhoffer JL. Endoscopic ear surgery: advantages and limitations. *Otolaryngol Clin North Am*. 2013;46(2):315-28.
3. Tarabichi M. Endoscopic management of cholesteatoma: long-term results. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(6):874-81.
4. Presutti L, Gioacchini FM, Alicandri-Ciufelli M, et al. Results of endoscopic ear surgery for cholesteatoma: a systematic review. *Laryngoscope*. 2015;125(7):1545-53.
5. Marchioni D, Soloperto D, Rubini A, et al. Endoscopic anatomy of the middle ear. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;63(2):101-13.
6. Marchioni D, Mattioli F, Alicandri-Ciufelli M, et al. Transcanal endoscopic approach to the sinus tympani: a clinical report. *Otol Neurotol*. 2011;32(5):748-55.
7. IWGEES. International Working Group on Endoscopic Ear Surgery. [Accessed 2025].
8. Bennett ML, Zhang D, Labadie RF, Noble JH. Comparison of middle ear visualization with endoscopic and microscopic approaches: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(3):412-9.
9. Kozin ED, Lehmann A, Carter M, et al. Endoscopic versus microscopic ear surgery for chronic otitis media: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2015;125(5):1205-14.
10. Ayache S, Tramier B, Strunski V. Otoendoscopy in cholesteatoma surgery of the middle ear: what benefits can be expected? *Otol Neurotol*. 2008;29(8):1085-90.
11. Tarabichi M. Endoscopic management of limited anterior tympanic membrane perforations. *Laryngoscope*. 1999;109(5):676-80.
12. Bennett ML, Haynes DS, Wang W, et al. Endoscopic stapes surgery: outcomes and learning curve. *Otol Neurotol*. 2018;39(9):e765-e770.
13. Marchioni D, Gazzini L, De Rossi S, et al. Endoscopic stapes surgery: comparative analysis with the conventional approach. *Otol Neurotol*. 2020;41(3):e369-e375.
14. Chang J, Yoo MH, Lee BD, et al. Comparison of endoscopic tympanoplasty with and without tympanomeatal flap elevation: a meta-analysis. *Otol Neurotol*. 2025;46(1):112-120.
15. Lou Z, Lou Z. Endoscopic myringoplasty: double-layer cartilage-perichondrium without tympanomeatal flap elevation. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;49(1):11.
16. Chatelet S, Lescanne E, Bakhos D. Myringoplasty without tympanomeatal flap elevation in children: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(2):323-331.
17. Şen A, Cingi C, Öztürk M. Endoscopic tympanoplasty with limited tympanomeatal flap elevation in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;126:109620.
18. Basonbul RA, Albakr A, Alzahrani M, et al. Systematic Review of Endoscopic Ear Surgery for Cholesteatoma in Pediatric Patients. *Otol Neurotol*. 2021;42(1):22-29.
19. Hamela M, Shafik H, Elsherif A. Endoscopic versus microscopic surgery for cholesteatoma: a randomized controlled trial. *Egypt J Otolaryngol*. 2023;39(1):56.
20. Huang TY, Ho KY, Wang LF, et al. Endoscopic versus microscopic tympanoplasty: a meta-analysis of outcomes and perioperative parameters. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(5):1351-1360.
21. Tseng CC, Lai MT, Wu CC, et al. A comparison of endoscopic and microscopic tympanoplasty. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(6):532-537.
22. Choi N, Noh Y, Park W, et al. Comparison of postoperative pain and recovery between endoscopic and microscopic ear surgery: a prospective randomized study. *Otol Neurotol*. 2020;41(2):e208-e213.
23. European Society of Head and Neck Radiology. ESR Essentials: imaging of middle ear cholesteatoma – practice recommendations by the European Society of Head and Neck Radiology. *Eur Radiol*. 2024;34(9):6298-6311



9. kongres Slovenskega združenja za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu

Labirintitis - klinični potek, zdravljenje in njegove trajne posledice

Vid Maunaga¹, Saba Battelino^{1,2}, Manja Hribar^{1,2}, Iztok Fošnarič¹ in Nina Božanić Urbančič^{1,2,*}

¹ Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

* Korespondenca: nina.bozanic@kclj.si

Povzetek

Ozadje: Labirintitis je vnetje notranjega ušesa, ki je pogosto posledica bakterijskega vnetja srednjega ušesa. Navkljub antibiotični terapiji še vedno vodi v hudo trajno vestibularno in slušno hipofunkcijo. V naši ustanovi v vsakdanji klinični praksi bolnike z labirintitisom zdravimo s peroralnim metilprednizolonom.

Metode: Retrospektivna analiza demografskih podatkov, mikrobioloških povzročiteljev, antibiotične terapije in avdioloških preiskav bolnikov z labirintitisom, ki so bili med letoma 2022 in 2025 zdravljeni z antibiotično terapijo in metilprednizolonom na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana.

Rezultati: V raziskavo je bilo vključenih 30 bolnikov, od katerih je bilo 24 (80%) žensk in 6 (20%) moških. Povprečna starost je bil 56,0 let (SD ± 13,6). Najpogostejša povzročitelja sta bila *S. pneumoniae* in *S. pyogenes*. Po terapiji je prišlo do statistično pomembnega izboljšanja praga sluha pri vsaki od merjenih frekvenc ($p < 0,001$) in pri povprečni vrednosti praga sluha ($p < 0,001$).

Zaključek: Pri bolnikih, ki so poleg antibiotične terapije prejeli peroralni metilprednizolon, je prišlo do statistično pomembnega izboljšanja sluha po zaključku terapije.

Ključne besede: labirintitis; kortikosteroidi; metilprednizolon, prag sluha

1. Uvod

Labirintitis je vnetje oziroma okužba notranjega ušesa, ki jo povzročajo bakterije, glive, paraziti in virusi [1,2], pogosto je posledica bakterijske okužbe [2] srednjega ušesa. Če gre za neposredno širjenje patogenih mikroorganizmov v notranje uho [2,3] skozi okroglo ali ovalno okence [2,4] oziroma patološko odprtino v otični kapsuli [1,4], govorimo o purulentnem labirintitisu. Če pride do draženja notranjega ušesa z vnetnimi mediatorji in toksičnimi produkti govorimo o seroznem labirintitisu [2,4]. Labirintitis se klinično kaže s senzorinevralno izgubo sluha, vrtoglavico, nistagmusom, slabostjo, okrnjenim ravnotežjem [4]. Temelj zdravljenja predstavlja usmerjeno parenteralno antibiotično zdravljenje v kombinaciji s kirurškim zdravljenjem, predvsem miringotomijo in vstavitvijo timpanalnih cevč. Kirurško zdravljenje je diagnostično, saj omogoča pridobitev mikrobioloških vzorcev, in terapevtsko, saj omogoča drenažo srednjega ušesa [4].

S kortikosteroidi (KS) zdravimo različne oblike senzorinevralne izgube sluha [5]. Natančen mehanizem delovanja KS na notranje uho še ni znan [6]. Zmanjševali naj bi vnetje in edem notranjega ušesa [6], poleg imunosupresivne funkcije naj bi vplivali tudi na homeostazo vode in ionov ter na številne druge celične in metabolične procese v notranjem ušesu [5,7]. V živalskih modelih je bilo dokazano, da vplivajo na izražanje številnih genov v notranjem ušesu [6,8].

V naši ustanovi v vsakdanji klinični praksi poleg parenteralne antibiotične in kirurške terapije labirinitis zdravimo s peroralnim metilprednizolonom (MP).

2. Metode

V retrospektivno raziskavo smo vključili bolnike, ki so bili med leti 2022 in 2025 na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana zdravljeni zaradi labirintitisa in so poleg antibiotične terapije prejeli tudi peroralni MP.

Za labirintitis smo smatrali otomikroskopsko potrjeno vnetje srednjega ušesa s hkratnim nistagmusom in/ali padcem kostne krivulje na prazni tonski avdiometriji (ADG). Bolniki so MP dobivali po shemi za akutno naglušnost: prvih 7 dni 48 mg peroralno, nato 6 dni v padajočih dozah. Iz raziskave smo izključili bolnike, ki MP niso prejeli oziroma so z jemanjem predčasno zaključili, otroke in bolnike, pri katerih ni bilo mogoče pridobiti rezultatov avdioloških preiskav ob postavitvi diagnoze in ob kontrolnem pregledu.

Iz bolnišnične dokumentacije smo zbrali demografske podatke bolnikov (spol, starost). Zabeležili smo antibiotično terapijo, ki so jo bolniki prejeli pred našo obravnavo, terapijo, ki je bila odrejena v naši ustanovi, mikrobiološke izvide odvzetih brisov in operativne posege, ki so bili opravljeni v sklopu zdravljenja labirintitisa. Avdiološke meritve smo opravili z avdiometrom Clinical Audiometer AC40 (Interacoustics, Danska), avdiološke podatke smo pridobili iz računalniškega programa OtoAccess (Interacoustics, Danska). Zbrali smo vrednosti kostnega prevajanja ADG ob dveh različnih datumih – pred začetkom zdravljenja z MP in ob zadnjem kontrolnem pregledu. Pred začetkom zdravljenja smo zabeležili vrednosti kostne krivulje na zdravem in prizadetem ušesu, na kontrolnem pregledu pa vrednosti kostne krivulje na prizadetem ušesu. Za izračun povprečne vrednosti praga sluha (PTA, ang. *pure tone average*) smo uporabili prag sluha pri frekvencah 0,25 kHz, 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz in 4 kHz. PTA smo izračunali na zdravem in prizadetem ušesu pred začetkom zdravljenja in na prizadetem ušesu po koncu zdravljenja. Podatke smo statistično obdelali v programu JASP (University of Amsterdam, Nizozemska)

Analizirali smo:

- A. Razliko med PTA (dB) na zdravem in na vnetem ušesom pred začetkom zdravljenja z MP,
- B. razliko med pragom sluha (dB) pri frekvencah 0,25 kHz, 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz in 4 kHz na zdravem in na vnetem ušesom pred začetkom zdravljenja z MP,

- C. razliko med PTA (dB) na prizadetem ušesu pred začetkom zdravljenja z MP in ob kontrolnem pregledu in
- D. razliko med pragom sluha (dB) pri frekvencah 0,25 kHz, 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz in 4 kHz na prizadetem ušesu pred začetkom zdravljenja z MP in ob kontrolnem pregledu.

Normalnost razporeditve smo ocenili s Shapiro-Wilkovim preizkusom normalnosti. Nenormalno so bile razporejene razlika med povprečnim pragom sluha (dB) na zdravem in na prizadetem ušesu pred začetkom zdravljenja z MP ($p < 0,001$), razlika med pragom sluha pri vseh frekvencah na zdravem in na prizadetem ušesu pred začetkom zdravljenja z MP ($p < 0,004$) in razlika med pragom sluha (dB) pri frekvencah 0,25 kHz, 0,5 kHz, 1 kHz in 4 kHz na prizadetem ušesu pred začetkom zdravljenja z MP in ob kontrolnem pregledu ($p < 0,04$). Normalno sta bili razporejeni razliki med povprečnim pragom sluha ($p = 0,194$) (dB) in pragom sluha pri frekvencah 2 kHz ($p = 0,110$) in 3 kHz ($p = 0,726$) na prizadetem ušesu pred začetkom zdravljenja z MP in ob kontrolnem pregledu.

Normalno razporejene spremenljivke smo analizirali s t-preizkusom za neodvisne vzorce (Student), nenormalno razporejene spremenljivke pa z Wilcoxonovim preizkusom s predznačenimi rangi (Wilcoxon). Grafe smo izdelali v programu Graph Pad Prism 10.1.1 (GraphPad Software, ZDA).

3. Rezultati

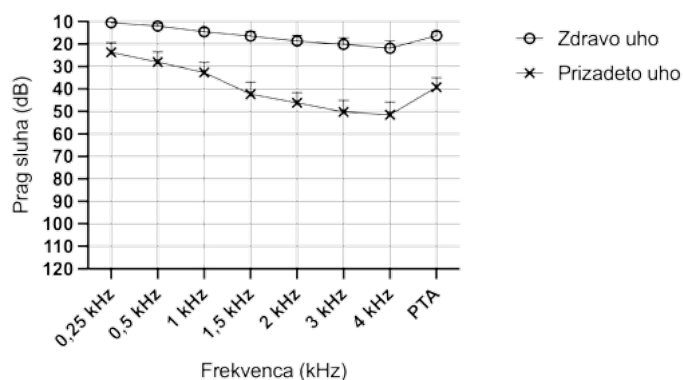
V raziskavo je bilo vključenih 30 bolnikov, od tega je bilo 24 žensk (80 %) in 6 moških (20 %). Povprečna starost je bila 56,0 let ($SD \pm 13,6$). Iz raziskave smo izključili 4 bolnike, ki MP niso prejeli in 3, ki so z jemanjem MP predčasno zaključili.

Mikrobiološki izvidi so bili na voljo pri 27 bolnikih (90 %). Pri največ bolnikih ($n=16$; 53,3 %) so bile odvzete kužnine negativne. Najpogosteje sta bili v kužninah prisotni bakteriji *S. pyogenes* ($n=4$; 13,3 %) in *S. pneumoniae* (4; 13,3 %). Pri enem bolniku je bila prisotna *T. otitidis* (3,3 %) oziroma kvasovke (3,3 %). Več bakterij je bilo prisotnih le pri enem bolniku (3,3 %); *S. aureus* in *P. aeruginosa*.

Pred pregledom v naši ustanovi je antibiotik že prejelo 21 bolnikov, vsi v peroralni obliki (70 %), 6 bolnikov (20 %) antibiotika ni prejelo, pri 3 bolnikih (10 %) podatkov o predhodni antibiotični terapiji ni bilo mogoče dobiti. Največ bolnikov ($n = 9$, 30 %) je prejelo amoksisicilin s klavulansko kislino, 7 bolnikov (23,3 %) amoksisicilin, trije bolniki (10 %) so prejeli makrolidne antibiotike, po en bolnik (3,3 %) pa penicilin oziroma sprva amoksisicilin klavulansko kislino, nato pa klindamicin. Podatki o antibiotični terapiji po pregledu v naši ustanovi so bili na voljo pri 26 bolnikih (86,67 %), vsi bolniki so prejeli antibiotično terapijo. Največ bolnikov ($n=17$; 56,7 %) je prejelo amoksisicilin s klavulansko kislino, 6 bolnikov (20 %) cefalosporine, od tega 5 (16,7 %) v monoterapiji, 1 (3,3 %) pa v kombinaciji z vankomicinom. Trije bolniki (10 %) so prejeli klindamicin, dva (6,7 %) od teh predhodno moksifloksacin. Operiranih je bilo 23 bolnikov (76,7 %), pri 21 (70 %) je bila vstavljena timpanalna cevka, pri 2 (6,7 %) je bila opravljena miringotomija. Pri bolnikih, ki niso bili operirani, je prišlo do spontane perforacije bobniča.

Prag sluha na zdravem in prizadetem ušesu pred terapijo in prag sluh na prizadetem ušesu pred in po terapiji smo zaradi boljšega intuitivnega razumevanja predstavili grafično.

Sluh pred zdravljenjem je bil v prizadetem ušesu vidno slabši v primerjavi z zdravim ušesom (Graf 1).

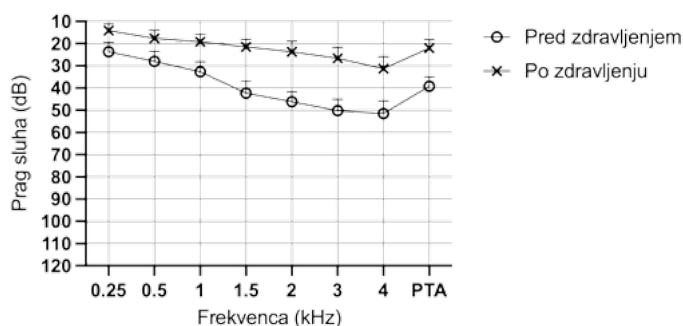


Graf 1: Povprečni prag sluha v posameznih frekvencah in kot PTA pri zdravem in prizadetem ušesu pred začetkom zdravljenja z MP.

Sluh pred zdravljenjem z MP je bil slabši od sluha po zaključenem zdravljenju (**Graf 2**), tako po posamičnih frekvencah kot pri PTA.

4. Diskusija

V današnji antibiotični dobi je labirintitis postal zapostavljena bolezen. Paparella in Suguira sta že v letu 1967 opazala, da velja labirintitis za zastarelo temo [9]. Incidenca labirintitisa je z začetkom antibiotične dobe strmo padla [3,4,10,11], labirintitis in ostali zapleti vnetja srednjega ušesa ne predstavljajo več pomembnega vzroka smrtnosti [12,13] labirintitis še vedno vodi v hudo ireverzibilno vestibularno in slušno hipofunkcijo[4].



Graf 2: Povprečni prag sluha v posameznih frekvencah in kot PTA pri prizadetem ušesu pred in po zdravljenju z MP.

Čeprav je zdravljenje s kortikosteroidi, tako peroralno kot intratimpanalno, uveljavljeno zdravljenje nenadne idiopatične izgube sluha [14], so izkušnje s kortikosteroidnim zdravljenjem labirintitisa v mednarodni literaturi skoraj neobstoječe in se pojavljajo le v obliki posameznih predstavitev primerov [15].

Dokazali smo statistično pomembno slabši sluh na prizadeto uho od sluha na zdravo uho pred začetkom zdravljenja z MP ($p < 0,001$), kar kaže na potrebo po ukrepih, ki pripomorejo pri izboljšanju sluha pri bolnikih z labirintitisom.

Pri bolnikih, ki so poleg antibiotične terapije prejeli še peroralno terapijo z MP, smo dokazali statistično pomembno izboljšanje sluha v vseh izmerjenih frekvencah in statistično pomembno izboljšanje povprečnega praga sluha po koncu zdravljenja ($p < 0,01$), kar nakazuje na učinkovitost zdravljenja z MP. Na podlagi rezultatov naše raziskave je tako uporaba KS pri bolnikih z labirintitisom priporočena. Ker je zdravljenje labirintitisa s peroralnim MP del naše klinične prakse, je bil vzorec bolnikov, ki niso prejeli MP nereprezentativno majhen ($n=4$), zaradi česar smo jih izključili iz raziskave.

Bolnike, ki so z jemanjem MP zaključili predčasno, smo izključili, ker izboljšanja ne bi mogli pripisati ne Medrolu ne spontanemu izboljšanju.

Najpogostejša izolirana povzročitelja sta bila *S. pneumoniae* in *S. pyogenes*. Visok delež (n=19, 53%) negativnih mikrobioloških kužnin je delno moč pojasniti s predhodno antibiotično terapijo, saj so vsi bolniki, pri katerih mikrobiološke preiskave niso uspele izolirati povzročitelja pred odvzemom kužnin prejeli antibiotično terapijo. To je pričakovano, saj je bila raziskava izvedena v terciarnem centru, bolniki pa so pred tem obravnavani na primarnem nivoju.

Pomankljivost predstavlja retrospektivna narava raziskave, majhen vzorec (N=30) in odsotnost kontrolne skupine, ki bi bila zdravljena le z antibiotično terapijo in ne bi prejela MP. Odsotnost drugih, primerljivih študij še dodatno potrjuje potrebo po novih raziskavah s kontrolno skupino, ki bi potrdile učinkovitost zdravljenja labirintitisa s kortikosteroidi v primerjavi samo z antibiotično terapijo. V nadaljnjih raziskavah bi bilo smotrno povečati vzorec bolnikov in vključiti kontrolno skupino, ki je zdravljena le z antibiotikom. V raziskavi smo se omejili le na oceno slušne funkcije notranjega ušesa v frekvencah le do 4 kHz, saj sluha rutinsko nismo merili do 16 kHz. V nadaljnjih raziskavah bi lahko z oceno sluha v višjih frekvencah natančneje opredelili vpliv KS na izboljšanje sluha. Za celostno oceno vpliva zdravljenja s kortikosteroidi na funkcijo notranjega ušesa je treba v prihodnjih raziskavah oceniti in opredeliti okvaro vestibularne funkcije notranjega ušesa pred in po zdravljenju s kortikosteroidi.

5. Zaključek

Labirintitis kljub redkejši pojavnosti v antibiotični dobi ostaja pomemben vzrok za trajno vestibularno in slušno hipofunkcijo. V naši raziskavi smo dokazali, da dodatek peroralnega metilprednizolona k standardni antibiotični terapiji vodi v statistično pomembno izboljšanje sluha pri bolnikih z labirintitisom. Kortikosteroidna terapija se zato kaže kot učinkovita dopolnitev zdravljenja, ki lahko zmanjša trajne posledice bolezni. Za potrditev teh ugotovitev bodo potrebne nadaljnje, večje in prospektivne raziskave z ustrežno kontrolno skupino.

Reference

V besedilu naj bodo številke referenc zapisane v oglatih oklepajih [] in postavljene pred ločila; na primer [1], [1–3] ali [1,3]. Za sklice z navedbo strani v besedilu uporabite tako oklepaj kot oglate oklepaje; na primer [5] (str. 10) ali [6] (str. 101–105).

1. Kaya S, Schachern PA, Tsuprun V, Paparella MM, Cureoglu S. Deterioration of Vestibular Cells in Labyrinthitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017 Feb;126(2):89–95.
2. Flint PW, Cummings CW, editors. Cummings otolaryngology: head and neck surgery ; enhanced digital version included. 7th edition. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2021.
3. Jang CH, Park SY, Wang PC. A Case of Tympanogenic Labyrinthitis Complicated by Acute Otitis Media. *Yonsei Med J*. 2005;46(1):161.
4. Reisner JH, Basura GJ. Bacterial Labyrinthitis in an Adult with Acute Otitis Media. *J Case Rep Med*. 2014;3:1–3.
5. Trune DR, Shives KD, Hausman F, Kempton JB, MacArthur CJ, Choi D. Intratympanically Delivered Steroids Impact Thousands More Inner Ear Genes Than Systemic Delivery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019 June;128(6_suppl):134S-138S.
6. Nelson L, Lovett B, Johns JD, Gu S, Choi D, Trune D, et al. In silico Single-Cell Analysis of Steroid-Responsive Gene Targets in the Mammalian Cochlea. *Front Neurol*. 2022 Jan 25;12:818157.
7. Trune DR, Canlon B. Corticosteroid Therapy for Hearing and Balance Disorders. *Anat Rec*. 2012 Nov;295(11):1928–43.
8. Trune DR, Shives KD, Hausman F, Kempton JB, MacArthur CJ, Choi D. Intratympanically Delivered Steroids Impact Thousands More Inner Ear Genes Than Systemic Delivery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019 June;128(6_suppl):134S-138S.
9. Paparella MM, Sugiura S. The Pathology of Suppurative Labyrinthitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967 Aug;76(3):554–86.
10. Xiao Q, Zhang Y, Lv J, Yang J, Zhang Q. Case Report: Suppurative Labyrinthitis Induced by Chronic Suppurative Otitis Media. *Front Neurol*. 2022 June 9;13:892045.
11. Maranhão ASDA, Godofredo VR, Penido NDO. Suppurative labyrinthitis associated with otitis media: 26 years' experience. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016 Jan;82(1):82–7.
12. Wu JF, Jin Z, Yang JM, Liu YH, Duan ML. Extracranial and intracranial complications of otitis media: 22-year clinical experience and analysis. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2012 Mar;132(3):261–5.
13. Hyden D, Åkerlind B, Peebo M. Inner ear and facial nerve complications of acute otitis media with focus on bacteriology and virology. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2006 Jan;126(5):460–6.
14. Kordiš Š, Vozel D, Hribar M, Urbančič NB, Battelino S. The Outcome of Prompt Concomitant Single-Dose High-Concentration Intratympanic and Tapered Low-Dose Oral Systemic Corticosteroid Treatment for Sudden Deafness. *J Int Adv Otol*. 2020 July 29;16(2):201–6.
15. Kharrat G, Ferchichi S, Jouini Z. Pseudomonas Labyrinthitis Complicating Acute Otitis Media: Case Report. *Ear Nose Throat J*. 2024 Nov 14;01455613241299675.