




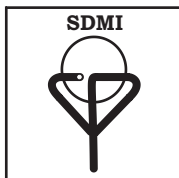


INFORMATICA MEDICA SLOVENICA

-  1 Power and Interpretation of PET and MRI of Prostate Cancer in Nude Mouse
-  15 Individualno relativno preživetje
-  24 Elektronski posvet med zdravstvenim osebjem in uporabnikom zdravstvene storitve
-  34 Pilotski projekt: Elektronsko naročanje ne-nujnih reševalnih prevozov
-  41 Zaključki strokovnega srečanja e-Zdravje po meri človeka, Zreče, 12.-14. aprila 2007



Revija Slovenskega društva za medicinsko informatiko
Informatica Medica Slovenica
LETNIK 12, ŠTEVILKA 1
ISSN 1318-2129
ISSN 1318-2145 on line edition
<http://lsd.uni-mb.si/ims>

GLAVNI UREDNIK

Janez Stare

SOUREDNIKA

Jure Dimec
Blaž Zupan

TEHNIČNI UREDNIK

Peter Juvan

UREDNIŠKI ODBOR

Gregor Anderluh
Valentin Fidler
Emil Hudomalj
Brane Leskošek
Marjan Mihelin
Mojca Paulin
Borut Peterlin
Uroš Petrovič
Vladislav Rajkovič
Gaj Vidmar

BIVŠA GLAVNA UREDNIKA

Martin Bigec
Peter Kokol

O REVIIJI

Informatica Medica Slovenica je interdisciplinarna strokovna revija, ki objavlja prispevke s področja medicinske informatike, informatike v zdravstvu in zdravstveni negi, ter bioinformatike. Revija objavlja strokovne prispevke, znanstvene razprave, poročila o aplikacijah ter uvajanju informatike na področjih medicine in zdravstva, pregledne članke in poročila. Še posebej so dobrodošli prispevki, ki obravnavajo nove in aktualne teme iz naštetih področij.

Informatica Medica Slovenica je strokovna revija Slovenskega društva za medicinsko informatiko. Revija je dostopna na naslovu <http://lsd.uni-mb.si/ims>. Avtorji člankov naj svoje prispevke v elektronski obliki pošiljajo glavnemu uredniku po elektronski pošti na naslov janez.stare@mf.uni-lj.si. Revijo prejemaajo vsi člani društva. Informacije o članstvu v društvu oziroma o naročanju na revijo so dostopne na tajništvu društva ([Drago Rudel](mailto:Drago.Rudel@mf.uni-lj.si), drago.rudel@mf.uni-lj.si).

VSEBINA

Izvorni znanstveni članek

- 1 **Rakesh Sharma, Jose Katz**
Power and Interpretation of Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging of Prostate Cancer in Nude Mouse

Pregledni znanstveni članki

- 15 **Maja Pohar Perme, Janez Stare**
Individualno relativno preživetje
- 24 **Rade Iljaž, Emil Hudomalj**
Elektronski posvet med zdravstvenim osebjem in uporabnikom zdravstvene storitve
- 34 **Aleš Jelovšek, Andrej Fink, Matic Štern, Mirjam Kerpan-Izak**
Pilotski projekt: Elektronsko naročanje ne-nujnih reševalnih prevozov

Bilten SDMI

- 41 **Ivan Eržen**
Zaključki strokovnega srečanja e-Zdravje po meri človeka, Zreče, 12. 14. aprila 2007

Research Paper ■

Power and Interpretation of Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging of Prostate Cancer in Nude Mouse

Rakesh Sharma, Jose Katz

Abstract. The changes in signal intensity of micro-PET and micro-MRI images of tumors were characterized using histology, »flow cytometry, DNA fragmentation analysis and NMR peaks. This approach was used to assay the chemotherapeutic efficacy based on FDG and intracellular (IC) sodium changes in tumor. A detailed methodology is presented for PC-3 tumor progression. The logic is presented for signal intensities as a result of ion and metabolite changes during tumor cell apoptosis. PC-3 cell lines were compared with DU-145, LNCaP cell lines in culture for the [Na]_i and [Ca]_i ion sensing dyes, cell death, NMR peaks and apoptosis staining for chemotherapeutic action of different drugs. As a model experiment, PC3 cell lines were injected to propagate prostate tumors in nude mouse. After PC3 tumor imaging, Taxotere VP-16 Etoposide was administered in vivo and imaging was done after 12 hours and 24 hours. Tumors were taken out for immunohistological staining. The micro-PET and micro-MRI images showed increased 18-FDG uptake and sodium signal intensities in tumor. Taxotere induced an increase in IC-Na signal. FDG uptake increased with decreased tumor size. Histological features were analyzed for high tumor risk and decreased tumor viability. Different cell lines showed characteristic fluorescent dye response by different drugs. Sodium NMR method isolated intracellular sodium. Necrosis and fluid were darker on IC-Na images and hyperactive on PET images. Apoptosis rich regions showed characteristic nuclei with S phase DNA histogram, appearing brighter on IC-Na images and mild active on PET images. NMR spectra showed characteristic high phosphocholine peaks. Therefore, the integrated sodium MRI and PET imaging approach offers an in vivo drug monitoring method. The histoimmunological staining of prostate tumor was specific to apoptosis and the NMR peaks were tumor specific.

Authors' institutions: Department of Medicine, Columbia University, New York, NY, USA.

Contact person: Rakesh Sharma, 901 West Jefferson Street, Jeffwood B-7, Tallahassee, FL 32304, USA. email: rs2010@columbia.edu.

■ **Infor Med Slov:** 2007; 12(1): 1-14

Introduction

In recent past, efforts were made for *in vivo* assessment of chemosensitivity assessment of new antineoplastic drugs using molecular biology and cell culture studies. However, the novel molecular imaging approach to design, application and validation of fusion image constructs with incorporation of cell culture studies is good possibility as gold standard to monitor drug effects due to the controlled conditions and easy procedures. The fused magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) imagers predict tumor intracellular processes like glucose uptake, phosphorylcholine. Tumor cell proliferation, apoptosis, malignancy have been reported due to ionic and metabolite changes in cell culture studies in tumors.¹⁻³ Further, *in vivo* imaging and physiological experiments extract out the tumor intracellular information.⁴⁻⁷ Our reports showed the potentials of *in vivo* sodium MRI in assessment time-dependent chemosensitivity, tumor pre-malignancy classification and intracellular apoptosis with DNA cycle.⁸⁻¹⁰ In present paper, the measurement power is demonstrated to highlight the imaging and cytomorphic methods for the interested readers. These tumor imaging techniques demonstrate the value of ions (by MRI) and physiological weight (by PET) images with cell culture DNA fragmentation, NMR peaks and flow cytometry. In following description, biological association of MRI and PET signal origin, ions in tumor, glucose uptake, and tumor cell culture methods are highlighted followed by experimental model of PC3 injected mouse prostate tumor MRI/PET imaging and its histo-immunological correlates.

Increased 18-FDG uptake is a sensitive marker of tumor glycolytic rate and tumor PET characteristic. Empirically, increased 2-deoxy-glucose utilization and increased intracellular sodium appear as a result of apoptosis. We have analyzed this possibility of coincidence of apoptosis, increased intracellular sodium by MRI and glucose utilization by high resolution PET.¹¹

Further, tissue cells were characterized by DNA fragmentation using fluorescent flow cytometry.^{12,13} This information was exploited for: 1. noninvasive detection of apoptosis using sodium MRI and FDG as target contrast agent for PET; 2. quantitative analysis of apoptosis cell death using proton NMR spectroscopy and DNA fragmentation analysis. Continuous glucose supply via blood is necessary in tumor.¹⁴ Hexokinase in tissue uses glucose as its source of energy in normal conditions via glut 1 and glut 4 surface-transporters while tumors exhibit higher glycolysis. 18-FDG competes with glucose for hexokinase to produce phosphorylated products and trapped [18F] radiolabel generates PET image.^{15,16} So, 18-FDG enters in PC3 tumor via same active glucose transporters using sodium/potassium channel in presence of Na^+/K^+ ATPase for its phosphorylation without any further catabolism within glycolytic pathway. As a result, enhanced glucose uptake at the level of Na^+/K^+ ATPase pump showed increased both μPET and μMRI signal intensities. Image signal intensities were result of ion and metabolite changes during tumor cell apoptosis. The metabolically phosphorylated active structures accumulate resulting enhanced intracellular sodium and were used to monitor FDG consumption and intracellular sodium. So, μPET had ability to extract information of blood flow and glucose consumption while μMRI has ability to extract information of glucose or sodium flux across tumor intracellular membrane.¹⁷ These observations were supported by earlier studies using deoxyglucose double tracer technique, autoradiography.¹⁸

At our lab, hybrid technique was developed using MRI and μPET .¹⁹ In present paper, this approach is used to explore the correlation of sodium image signal intensity, apoptotic cell death, DNA fragmentation analysis and NMR data. The hypothesis was that both increased intracellular sodium and fluoro 2-deoxy-glucose utilization in PC-3 tumors were associated with apoptosis as result of accumulation of NMR visible metabolites.

Materials and Methods

PC3 human prostate cancer cells were propagated in nude mice as experimental model of prostate tumor.⁹

In vivo micro-PET/micro-MRI Studies on tumors propagated from human prostate cancer cells

PET imaging of glucose utilization was done in mice 50-75 gms. Animals were anesthetized using isoflurane (1–2% with oxygen flow rate of 1.5 L/min) and adjusted into a house built stereotactic head frame. Tail vein was catheterized for administration of 18-FDG using pediatric polythene tubing PE 10 (diameter 0.011 m) and needle 30 G. for 18-FDG 2-3 mCi (from ¹⁸F labeled FDG specific activity 500 MBq/ml) injection and dynamic data was acquired for 20 minutes at the midlevel of heart and trunk sequentially moving the imaging table back and forth between two sites to obtain data of accumulation in prostate tumors. For it, PC3 tumor-bearing mice were imaged simultaneously in the prone position in the μ PET scanner (Concord Microsystems, Knoxville, TN). The data included spillover of the radioactivity accumulated in the adjoining muscles around the tumor. To minimize it, radioactivity curve was recorded to have steady state of radioactivity distribution and sequential scanning over tumor area was done using 1.25 mm slice each step. Data were corrected for uniformity, sensitivity, and attenuation and images were reconstructed using Hanning filtered convolution backprojection with cut off value of 1.0. μ PET data were corrected for acquisition time, decay and injected dose. PET images were fused with transaxial MR images and using MEDEX software drew volumetric region of interest.²⁰ Average radioactivity and intracellular sodium concentration per voxel was calculated in different tumor regions.

Proton, ²³Na SQ and ²³Na TQ images and line profiles were acquired at baseline and following *in vivo* injection of chemotherapy. Acquisition time

was 65 min for TQ line profile and 65 min for a full TQ image. Gradient-echo images (3D; 24 slice) were acquired on a high field (4.23 Tesla) whole body MRI (Hatch Center) employing a small quadrature birdcage radiofrequency coil (50 mm ID, Morris) and high strength gradient insert coil (30 mT/m, Bruker, G-33). Following control tumor image acquisition, Taxotere (40 mg/kg; n=5) or VP-16 Etoposide (1.2 mg/kg; n=7) was administered intra-venous.

Fusion of micro-PET/micro-MRI images and postprocessing

For standardization, projection data were acquired for two axial positions with an overlap of ten planes. For both positions, emission and transmission data were acquired over 20 and 10 min, respectively.²⁰ To combine the high sensitivity of the 3D measurement with the advantages of iterative 2D image reconstruction, transmission-and scatter-corrected emission sinograms were sorted into 2D sinograms using the Fourier rebinning (FORE) algorithm.^{19,20} The attenuation and emission images were iteratively reconstructed by means of a high-over relaxation single-projection (HOSP) algorithm with optimized overrelaxation parameters on a Sun Workstation (Ultra Sparc-II/2, Sun, Mountain View, Calif.). Using this ultra-fast algorithm, six iteration steps were sufficient to accurately quantify regional activity and attenuation values.²⁰ The discretization of the image matrix was 128×128 pixels with a size of 3.9×3.9 mm². After reconstruction, images from two adjacent sections with a thickness of 2.46 mm each were added, in order to improve image quality and to enable a correlation with the corresponding MR maps, which were acquired with a larger nominal slice thickness of 5 mm. After correction for radioactive decay (T_m=2; 109:7 min), the FDG uptake was expressed as standardized uptake value (SUV) = tissue concentration (kBq/ml) / injected dose (kBq) per body weight (g).

To improve the anatomical localization of tissue regions with an abnormal FDG uptake, the

reconstructed SUV maps were superimposed (using color shading) onto the corresponding transmission images (in black and white).

Image and data analysis

For a quantitative analysis, regions of interest (ROIs) were placed over the suspicious tumor masses visualized on the images from one modality, and also on the corresponding image regions from the other modality. The superposition of emission and transmission PET scans allows an accurate anatomical localization of tissue regions on the emission scans. Suspected areas of abnormal Gd-DTPA and/or FDG uptake in the tumor were recorded. The results obtained with both imaging modalities were compared with one another, as well as with the results of the histopathological examination. The chemosensitivity effect on 3D FLASH images and color-coded pharmacokinetic parameter maps was analyzed for irregular or stellate shape, a distortion of tissue architecture, and/or an irregular or rim-like enhancement in support of malignancy. On the color-coded pharmacokinetic parameter maps, ROIs were placed to assess the shape of the entire signal \pm time course. A rapid rise followed by a plateau or a washout phase or peak enhancement was considered to be suggestive of cancer. A slow signal rise indicated benign nature. Quantitative parameters of morphologic features were empirical scores to yield a sensitivity 86% and specificity 85%.¹⁹ Due to the limited spatial resolution of the PET scans, mean SUVs were evaluated from ROIs placed over tissue regions with a suspicious FDG uptake (70% isocontour curve). To correct the underestimation of activity concentrations in small tissue regions, the SUVs were divided by recovery coefficients.²⁴ The focal areas of circumscribed elevated tracer uptake with an SUV > 2.5 were classified as carcinomas. The SUV exceeded the SUV in a contralateral reference region by a factor of 10 for cancer. The enhanced sodium and/or FDG uptake, the correlation between MR signal intensity and the SUV was tested at a significance level of $p=0.05$, by calculating Spearman's rank correlation coefficient r_s .²⁰ Statistical analysis was

performed using the SPSS software package (version 6.1.2, SPSS, Chicago, Ill).

In vitro tumor cell culture studies

The human prostate cell lines were used in culture studies and tumor propagation in mice. In PC3 cell culture experiments, ratiometric ion sensing fluorescent dyes (Molecular Probes) were used for the Taxotere (10 nM).²¹

Sodium green pilot study was done using sodium green as molecular probe using standard Fluorescein excitation/ emission wavelengths. Forward scattering was used to normalize for loading, or alternatively Na^+ insensitive fluorescent dyes with similar loading behavior e.g. calcein/AM as molecular probe as a control to identify loading variants.²²

In vitro Na NMR Spectroscopy Studies on perfused human PCa cells

PC 3 cells were embedded in agarose beads, which were perfused in an NMR tube. ³¹P and ²³Na TQ spectra of perfused PC 3 cell loaded agarose beads were first acquired at baseline. Subsequently, 100-nM/L Taxotere was added and ³¹P-²³Na TQ spectra were again acquired at various times.²³

Prior to recovery from the final imaging session, tumors were recovered from animals and sectioned for following (a) *Histology*: flash frozen for histology and immunohistochemistry- routine H&E, single-strand DNA (ss-DNA) monoclonal antibody (Chemicon International, CA), DNA cycle analysis; (b) *Cells cultured and fixed flow cytometry*: sections were treated with collagenase, and cultured or fixed for flow cytometry study. Flow cytometric data of fixed cells dissociated from treated tumors were compared with those directly from commercial stocks and treated in culture. This comparison assessed adequacy of *in vivo* drug levels. Cells from the dissociated tumor were put into culture (instead of being fixed). These cells were grown overnight and then

subjected to MTT analysis, flow cytometry, DNA fragmentation.²⁴

Correlation of histological features with intracellular sodium MRI image signal intensity

The correlation analysis was performed for each tumor slice and data was compiled in a three-dimensional array after stereotactic match of image with histology section (see Figure 1). A method was developed to match and correlate histology and sodium MR images at different regions in the tissue to test null hypothesis. The hypothesis was that altered sodium signal intensities do correlate with immunohistology and cytopathologic parameters. Step-down multivariate statistical analysis was performed to determine the pertinent immunohistological and pathologic parameters, which correlate with the MRI signal for intracellular sodium (IC-Na).

Results

Prostate tumors were 1-2.5 mm rounded shaped propagated with both PC3 and DU145 cell lines.

In vivo micro-PET/micro-MRI signal intensity and histology correlates in tumors propagated from human prostate cancer PC3 cells

18-Fluoro-deoxy-glucose (FDG) uptake, apoptosis and IC-Na changes were seen within hours of exposure of cancer cells to antineoplastic drug as shown in Figure 1. Postmortem analysis (histology; *in situ* TUNEL assay, n=10 tumors) showed cancer cells had decreased mitotic figures in treated vs untreated tumors (2.2 vs 8.6/field; $p < 0.0001$). Mitotic suppression correlated with increased IR image intensity for individual tumors ($p < 0.02$) as shown in Table 1. Central necrosis and fluid were dark on IR image, while enhanced image intensity correlated with active apoptosis, where cells, as shown, presumably have elevated [Na]_i. Co-registered histological sections (Feulgen

labeling to nuclear DNA content by CAS 200) showed DNA content of cell nuclei, which varied according to their cell cycle (G1/S-G2/M) and distinct S, M histograms shown in Figure 1 at bottom. FDG uptake was also varied for radioactivity injected, tumor metabolism and drug dose. However, we used optimum dose 125 μ Ci for 90 minutes that generated matched PET images with MRI images. At this dose, FDG uptake reached at peak in tumor after 40-45 minutes that remained almost constant whole rest of period during imaging (see Figure 1 in top row).

Features indicative of drug effect and neoplasia could be identified, i.e., mitosis, apoptosis rim and nuclear s-DNA contents at different locations of prostate tumor. Pentachrome staining offered 'IC/EC ratio' as marker of viable cells (60-70% with high mitotic index) and apoptotic cells at risk or dying cells (>70% with high apoptotic index). These post-Taxotere injected tumor tissues (in 80% sections) exhibited decreased tumor viability 15 times (mitotic figures ~ 240 per mm^2 to ~ 9 per mm^2) and confirmed by lower proliferation index (PI), compared with control tissues. Cell cycle of tumor cells showed reduced diploidy or aneuploidy in dividing tumor cells undergoing cell division in >75% tumor tissues after Taxotere treatment.

Taxotere-treated animals showed single cell necrosis after 12 hours and followed active apoptosis after 24 hours, due to possible chemosensitive effect.

Important features in co-registered IC-Na, μ PET hypermetabolic and monoclonal antibody (ss-DNA) sensitive regions were identified which were compared (% difference > 6%) (see panels at bottom row in Figure 1). Parameters like cell cycle distribution and endlabeled DNA strand breaks (both from fluorescent-stained DNA) were sufficiently stable during the approximately 2 hrs required to disperse and fix the cells. Necrosis and fluid were darker on IC-Na images and hyperactive on PET images while apoptosis rich regions showed characteristic nuclei with S phase DNA histogram, appearing brighter on IC-Na images and mild active on PET images.

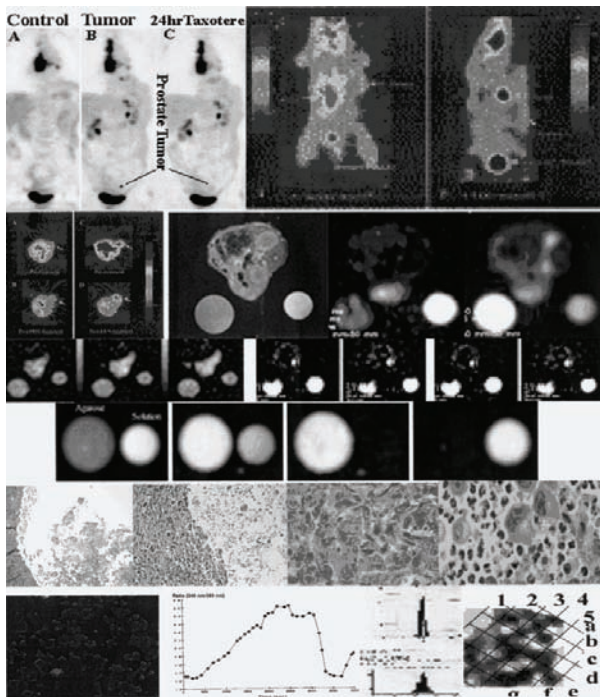


Figure 1 Mouse prostate tumor excitation μ PET images before (gray) and after segmentation images are shown as coronal images (panels on top row). Each image set is shown before (left panel) and after drug treatment (right panel) and their counterpart transaxial images (left panels in second row) with their counterpart MRI images (proton T1 image in leftmost panel) and SQ sodium image before (middle gray image) and after Taxotere treatment (right panel). A representative micro-MRI sodium SQ image slice series is shown at various levels (left three panels in third row) for comparison with sodium IR image series (right three panels). In fourth row, sodium phantom tubes are shown as large tube filled with free Na or NaCl and small tube filled with bound sodium with agarose for intracellular sodium solutions. By changing inversion time values (TI), extracellular sodium may be suppressed (rightmost panel). The fifth row displays cyst with extracellular space, necrosis, aneuploidy; the sixth row shows apoptosis (by flow cytometry), μ PET biotransformation, M/S neoplasia histograms and pixel matched DNA cycle map.

MRI-PET image registration

The tumor areas in five mouse prostate tumor tissues were sampled by subsampling steps. By manual reorientation using pseudo markers, the tumor regions on MRI and PET images were

prealigned. The volume ‘trimming’ removed the extra image points not common to both PET and MRI imaging data sets as shown in Figure 2. The rigid geometric transformation by AIR and MI algorithms generated ‘convergence optimization’ of common data points of tumor visible on both MRI and PET images. The singular value decomposition (SVD) algorithm estimated the registration errors up to 10% and generated “perfect” registration transformation matrix by applying transformation to a set of points spaced in and around the mouse tumor. These set of points in registration transformation matrix visualized tumor pixels after retransformation with the inverse of the transformation matrix. The mean Euclidean distance between these final points in fused coregistered images and the maximum distance between these points measured up to $\pm 10\%$ accuracy as “functional performance” of the SVD algorithm.

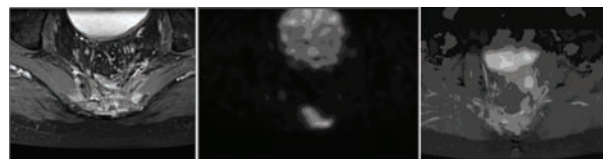


Figure 2 Using ultra-fast algorithm, six iteration steps accurately quantify regional activity and attenuation values. The discretization of the image matrix was 128×128 pixels with a size of 3.9×3.9 mm². After reconstruction, PET images (in the middle panel) from two adjacent sections with a thickness of 2.46 mm each were added, in order to improve image quality and to enable a correlation with the corresponding MR maps (left panel), which are acquired with a larger nominal slice thickness of 5 mm. The technique fuses both image types to construct fusion image (rightmost panel).

In vitro NMR Spectroscopy Studies on superfused human PCa cells

Although no significant changes in the phosphorous spectra were observed even after 2.5 hours of chemotherapy. NMR spectra showed characteristic high phospho-choline peaks. A significant increase of 24% was already apparent in the ^{23}Na TQ spectra amplitude at 1.5 hours after

chemotherapy. It was indicative of the fact that there was a $[Na]_i$ increase in the tumor cells. Following 3.5 hours of Taxotere, an even further increase of the TQ amplitude was observed (31% compared to baseline; Figure 3).

Na MQF spectroscopy showed that the agarose beads are permeable to Na based on the transitional TQ signal generation from agarose beads mixed with a Na containing solution. TQ spectrum was acquired for agarose beads employed for the cell perfusion system at various creation times. These spectra showed that the transverse relaxation times of agarose beads were much larger than that for the tumor cell pellets. Optimum creation time (time necessary to maximize the TQ signal) was about 3.2 msec for cells and about 31 msec for the agarose beads.

^{31}P and ^{23}Na TQ spectra of perfused PC 3 cell loaded agarose beads were acquired at baseline. Subsequently, 100-nM/L Taxotere was added and ^{31}P - ^{23}Na TQ spectra were again acquired at various times as shown in Figure 3. Changes in the phosphorous spectra were observed after 2.5 hours of chemotherapy. ^{23}Na TQ spectral changes were observed at 1.5- 3.5 hours of Taxotere.

SQ and TQ sodium image intensity variants

SQ and TQ Images of a large tumor are shown in Figure 4. Sodium signal intensity was higher in tumor compared to normal tissue in the Na images. However, there was a higher contrast between tumor and normal tissue in the TQ image compared to the SQ image. It was due to higher sodium sensitivity to TQ NMR. Images are shown for *in vivo* injection of 1 mg of Taxotere in the femoral vein. SQ line profiles did not significantly vary. There was a substantial increase in the TQ line profiles following chemotherapy shown by NMR spectroscopy. These results indicate that $[Na]_i$ increased due to chemotherapy based on non-NMR methods and TQ imaging but not by SQ imaging. TQ images were acquired here by use of a standard copper coil. Using high temperature super conducting coil, increased signal-to-noise

ratio in Na imaging by a factor of 10 and decreased imaging time by, a factor of 100.

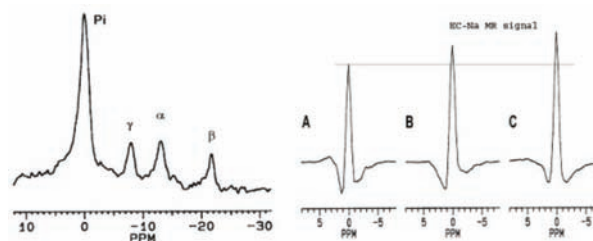


Figure 3 ^{31}P spectrum (left panel) was acquired from perfused PC3 cells in agarose beads before chemotherapy. No significant change in the spectrum was observed following 2.5 hours of drug exposure (100 nM of Taxotere). The alpha-, beta-, and gamma-ATP peaks are well resolved and the Pi peak is due to ^{31}P in the perfusate. Exp. cond.: pulse sequence=single Rf pulse followed by signal detection, Rf flip angle= 70° , repetition time=1 sec, and total acquisition time=1 hour. ^{23}Na TQ spectra (right panel) acquired from perfused PC3 cells in agarose beads before (A), 1.5 hours (B), and 3.5 hours (C) after chemotherapy (100 nM of Taxotere). Exp. cond.: pulse sequence=with the Rf phases cycled for TQF, repetition time=0.2 sec, creation time=3.2 ms, evolution time=0.1 ms, and total acquisition time=20 min.

Monitoring of therapeutic response by tumor signal intensity in IR Na image

The technical use of SQ and IR sodium images were evaluated visually for diagnostic accuracy and its value in drug therapeutic monitoring. Taxotere enhanced intracellular sodium up to a certain peak time and later the effect was reversed (Table 1). On histology sections from same tumor regions, mitotic figures were inversely correlated.

Selective acquisition of intracellular ^{23}Na by use of inversion recovery (IR)

To visualize PC3 induced tumor morphological details, both SQ and IR sequences were applied. The effects of varying inversion time (TI) and echo time (TE) were indicative of the intracellular sodium signal dependence on these values. The tumors were comparable on sodium images with phantom images as shown in Figure 1.

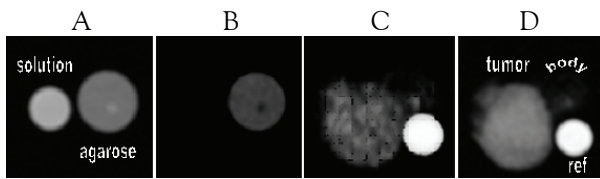


Figure 4 Selective acquisition of intracellular ^{23}Na by use of inversion recovery (IR). Regular SQ (image A) and IR (image B) spin echo images of a phantom. The phantom consists of a left tube filled with 1 M NaCl solution (to simulate EC Na) and a right tube filled with 1 M NaCl in 4% agarose (to simulate IC Na). The images A and B are normalized. The magnetic field was 4.0 T and the inversion delay (τ_1) was 31 ms. $T_R=0.2$ s and echo time (TE)=8.4 ms. Regular SQ (image C) and IR (image D) gradient echo images of the nude mouse with a PC3 tumor. The image D was enhanced to show the internal structure of the tumor. The reference phantom was filled with 400 mM NaCl in 4% agarose. The magnetic field was 4.0 T and the inversion delay (τ_1) was 31 ms. $T_R=0.2$ s and $T_E=3.2$ ms. The imaging time for images C and D was 8 and 32 min, respectively.

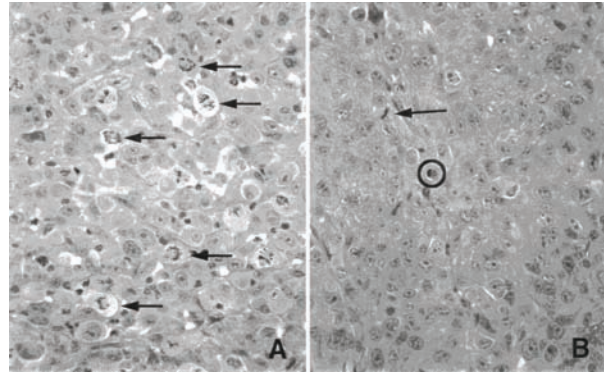


Figure 5 A representative PC3 mouse tumor region rich with apoptosis is shown under high power field of optical microscopy to show beaded nuclei in tumor (see the circle) and membrane blebbing (see the arrows). The comparison of tumor apoptosis rich regions is represented before (left panel) and after Taxotere treatment (right panel).

Table 1 Quantitative evaluation of PC3 prostate tumor shows comparison of MRI-PET imaging by sodium MRI and SUV with cytomorphic indices to interpret the power of signal intensities before and after 24 hours Taxotere treatment in mouse tumor to represent chemosensitivity.

Pre-drug treated [@] and post-drug treated [#] tumor features	Sodium MRI intensity	SUV (kBq/ml)	Histology (in HPF)	A.I. (KI-67)	P.I. (in HPF)	S-DNA (histogram)	ss-DNA mAb (density units)
Tumor area (mm ² ;n=16) [@]	4.46±0.3	-	4.4±0.2	-	-	3.2±0.2	4.0±0.2
Tumor area (mm ² ;n=3) [#]	4.55±0.2	-	4.32±0.3	-	-	3.0±0.3	4.2±0.3
IC/EC space [@]	65-70	-	65-76	-	-	-	-
IC/EC space [#]	85-95	-	60-70	-	-	-	-
Necrosis* (squares) [@]	gray	85	46±22	-	270	M-DNA	-
Necrosis* (squares) [#]	bright	62	50±21	-	120	M-DNA	-
Viable** (squares) [@]	dark	34	62±21	-	-	-	-
Viable** (squares) [#]	dark	22	74±11	-	-	-	-
Apoptosis*** (nuclei) [@]	bright	45	45±12	150	-	S-DNA	155±15
Apoptosis*** (nuclei) [#]	bright	35	30±13	110	-	M or S-DNA	130±20
Cyst**** (size in μm) [@]	gray	115	125±29	-	-	-	-
Cyst**** (size in μm) [#]	gray	100	82±22	-	-	-	-

Pre-drug treated tumor ([@]) and post-treated tumor ([#]) by sodium MRI image intensity and histology. By using eyepiece-micrometer square counter, necrosis* (<25% cells in micrometer square), viable cells** (<60% cells in micrometer square) and apoptosis*** (20-40 apoptotic nuclei in HPF) and cyst space**** (< 100 μm) per HPF were premalignant histology characteristics. IC/EC space (% space in HPF), necrosis, viable cells are shown as number of micrometer squares with <25% necrosis area in HPF by histology. Apoptotic index (A.I.) and proliferation index (P.I.) are shown as average number of apoptotic nuclei per HPF and number of mitotic figures per HPF. S-DNA histogram area was measured by CAS 200 system in arbitrary units. Single strand-DNA mAb area was measured in digital images by Optimas 6.5 and ss-DNA mAb density was measured in arbitrary units of photomultiplier scanner.

Differentiation between apoptosis and necrosis

The distinction was based on the assumption that apoptotic cells may expel propidium iodide even during the period of DNA fragmentation due to advanced stage of deterioration. On the other hand, necrotic cells lose membrane integrity early. Thus a two fluorescent DNA stains with different spectral properties were applied at different times, propidium iodide (PI) first, and subsequently Hoescht 342 was applied after a delay so that apoptotic cells progress to their advanced stages as shown in Figure 5.

Discussion

The present study represented a reasonably reliable interpretation of rapid μ PET and sodium MRI *in vivo* monitoring chemotherapeutic response and further investigation on prostate cancer cell lines and tumor physiology in presence of anticancer drugs. However, the efforts to explore the potentials of microimages are still in progress and appeal for better understanding of tumor molecular correlates.

Based upon various reports on animal experimental models used for chemotherapy and cancer prevention studies, μ PET, sodium MRI and tumor characterization appears to be particularly relevant to our studies on tumor development, progression of prostate cancer, and treatment efficacy after anticancer drug administration in mouse model simulating human prostate cancer. *In vivo* high-resolution quantitative imaging techniques may provide longitudinal information of multiple simultaneous intracellular processes in tumor initial development. In our earlier report, PC-3 induced prostate tumors in mouse visualized by μ PET images showed enhanced glucose uptake tumor activity.²⁵ We showed enhanced intracellular sodium signal intensity on MR sodium weighted benign and malignant tumor images following Taxotere administration. These MRI signals were correlated for neoplasia and histological characteristics of the excised tumors.⁸

However, ionic alterations during malignant transformation, apoptosis, necrosis, and progression through cell cycle have been widely known fact.²⁶⁻²⁸ It may be possible that antineoplastic agents affect intracellular ions.²⁹⁻³² μ PET and sodium MRI imaging with tumor histological and immunostaining characterization of prostate cancer of animals is likely to answer the internal tumor environment better. However, the present study will serve as guideline for both the μ PET, sodium MR imaging and tumor immunological and histological correlates.

In the present study, from the MRI standpoint, application of new technique offers intracellular sodium imaging of tumor. From μ PET standpoint, the tumor kinetics of F-18 FDG uptake is standardized in prostate tumor. The present study highlighted the integrated μ PET-MRI technique reliability and its power of cell resolution up to some extent. These preliminary studies of enhancement in intracellular sodium, glucose utilization and tumor NMR visible metabolites clearly demonstrate them as a consequence of apoptosis or programmed tumor cell death.

Na-NMR spectroscopy studies in cell cultures determined the transverse and longitudinal relaxation times of the sodium nuclei to systematically assess changes in $[Na]_i$ by means of a noninvasive technique. ^{23}Na NMR spectroscopy studies of cell system appeared as an important intermediate for the ultimate clinical implementation.³³ ^{31}P -NMR spectral peaks of enhanced phosphorylcholine/choline were product of choline kinase due to choline trap and phosphorylation in tumor cells.³⁴⁻³⁵ [18F]fluoroethylcholine has been reported PET contrast agent based on ^{31}P NMR spectroscopy data.³⁶

Standard NMR spectra were acquired for each mice simultaneous with sodium SQ and MQ images at 12 months after cancer cell injections at which point tumors became large enough.³⁷ The protocols were constrained by the maximum duration of imaging sessions not exceeding beyond

2-hour period of anesthetization during which animals were motionless could readily be attained.

In the present study, dose dependence and time course were studied using *in vivo* Na-NMR studies on commonly known prostate cell lines and tumor cells for the action of antineoplastic drugs. This plan facilitated comparison of tumor image intensity with normal cells and subcutaneous tumor cells propagated from different cell lines to establish rapid assay showing the effect of chemotherapeutic action. Further, the chemotherapeutic action was characterized by postmortem cell culture and ionic alterations.³⁸

Premalignant and malignant lesions in mice injected with PC-3 at 50 days of age had various similarities such as biological, morphological, and molecular properties with many characteristics observed in the human disease process that closely mimic human prostate cancer. Although there are several distinct dissimilarities and there are several advantages of this mice model also. The mouse model may be ideally employed to represent progression of human prostate cancer.

The results of our study are consistent with earlier reports of elevated uptake of FDG, intracellular NaI in both benign and malignant breast tumors, neoplastic, well-differentiated and poorly differentiated tumors than in their normal cellular counterparts.³⁹⁻⁴⁰ The logic of these reports was based on the fact that tumor radio-pharmacodynamics and ionic alterations are important events in malignant transformation, apoptosis and necrosis, and progression through the cell cycle. It is not surprising that successful administration of antineoplastic agents may affect intracellular ions also, specifically $[Na]_i$ and $[Ca]_i$. However, the effect of neoplastic agents on F-18 FDG dynamics in prostate tumor is not known. Antineoplastics can change cell cycle distribution often lead to apoptosis, and both changes in cell cycle phase and apoptosis alter $[Na]_i$. *In vivo* injection doses for all drugs used for mice were comparable to human clinical doses in present study. Furthermore, injected doses were at the

high end of the maximum tolerable dose (MTD) range for mouse.

Based on our *in vivo* and prostate tissue studies, and *in vitro* literature reports on increased intracellular sodium following chemotherapy appeared indicative of increased $[Na]_i$ at subphysiological level possibly associated with glucose uptake mechanism at the level of inner membrane.⁴¹

We have, however, considered several alternate explanations for change in intracellular T1 (or change in extracellular T1) and higher 18-Fluoro 2-deoxy glucose uptake. Tumor tissue, where there is a high density of sodium channels and Na/K ATPase pump sites, there seems no evidence of bulk changes in extracellular sodium $[Na]_e$, beyond the unstirred layers around channel pores. It may be speculated that drug induced processes could alter production of metalloproteases, affecting the density of extracellular Na binding sites and result with reduced IC T1 (or increased EC T1) could also contribute to increased glucose uptake across the membrane at the cost of high Na^+/K^+ ATPase pump activity. This explanation answers both increased sodium image intensity and higher FDG uptake. Obviously large changes in $[Na]_i$ by themselves could alter IC T1. However, during the tumor hypoxia or ouabain induced increase in $[Na]_i$ and IC T1 values were reported independent.⁴²

Long-term goals of this enhanced intracellular sodium facilitated glucose uptake in tumor concept are confounded by various issues, which are tumor specificity, tissue cell membrane characteristics, subcellular metabolites, compartmentalization and membrane damage at molecular level. These factors have been studied in present study to answer ionic, metabolites and membrane changes by using sodium MRI, μ PET, NMR, fluorescent flow cytometry and DNA fragmentation analysis. It was assumed that different exchange rates of sodium with different T1 values and different FDG uptake rates in different cellular domains reflect the manifestations of inner membrane breaks and

alterations of DNA fragments. However, this presumption needs to be carefully investigated during and after drug treatment.

The correlation between apoptosis and sodium MRI or deoxy-glucose uptake PET image intensity is apparent in comparing the histology, and images.^{43,44} Tumors with significant fluid spaces or large centers with cellular debris had dark centers on the sodium images. In present study, the tumor showed low SQ signal and tumor had a larger non-viable center with significant fluid. Other tumors with brighter rims showed sizable different cell stages of apoptosis. Tumors with bright centers had back-to-back apoptosis extending into the central region with minimal non-viable tissue. Although time-dependent study of the histological parameters could not be done due to experimental restrictions, the results were suggestive of brighter apoptosis-rich regions and/or early apoptotic processes in the surviving rim. However, ploidy analysis and H & E stained slices also support these observations.⁴⁵ Stereo-micrometric co-registered divisions on digital histology and IR images further enhanced the power to analyze the cellular details at different locations in the tumors as shown in Figure 1.

It is noteworthy that the single strand DNA monoclonal based method enhanced the power of detection for different stages of apoptosis in tumor that was consistent with other reports.⁸ Spatial resolution of the image (~ 1 mm within each slice) was affected by the enhanced signal intensity. It could be worsened from a spatial broadening of the apoptotic-localized region or an increased density of apoptotic cells including cells in early apoptotic stages, or both. However, other histoimmunoassay methods may speculate it better such as caspase based methods for different apoptosis staging in tumors.

Apoptosis is a dynamic process, which ends with complete fragmentation and loss of cell nuclei and most of the other cellular macromolecules. Hence, the absence of a weighted IC Na MR signal intensity in late apoptosis can be explained by the loss of polyanions, as the IC space equilibrates its

chemical composition with the subcellular fluid. This prediction was consistent with previous finding in prostate tumor that the average IR-sodium intensity increase was smaller at 48 hours than at 24 hours.⁹

The pixel intensity histogram pattern characteristically showed distinct main peak of S-DNA predominantly neoplasm. CAS 200 method was efficient in distinguishing cell cycle phases as S, M peaks.¹⁰ However, more detailed quantitative analysis is required to correlate specific cell populations with image responses, and specific ionic responses with molecular events induced by the chemotherapy.

Proton MRI uses the hydrogen nucleus. It is ideal for structural studies and angiography. The purpose of developing clinical diagnostic approaches using Na-MRI was due to the major involvement of Na in important dynamic processes in the cell, one of which, illustrated here, is interaction of chemotherapy, cellular apoptosis and ions. The ease with which sodium images can be co-registered with proton high resolution images is a further advantage of this technique as is the fact that it does not require costly or potentially toxic reagents as does traditional SQ Na MRI or the new techniques used in gene marker or receptor imaging.

Conclusion

Integrated sodium MRI and PET imaging approach may offer *in vivo* physiological, functional and morphological insights into tumors as a rapid drug monitoring time-dependent method. These tumor imaging (without use of contrast reagents) and cancer cell culture techniques reflected the value of ions (for MRI) and physiological weight (for PET) images with supportive data on cell culture DNA fragmentation, NMR peaks and flow cytometry. The different cell lines cultured demonstrated flow cytometry, fluorescent endlabelling, DNA fragment and NMR data that may be used as a tool for molecular target probes

to evaluate the drug chemosensitive effect. The histoimmunological, ss-DNA staining data was suggestive of apoptosis. NMR peaks were distinct and possibly tumor specific. Increased intracellular sodium and fluoro 2-deoxy-glucose utilization in tumors may be associated with apoptosis as a result of accumulation of NMR visible metabolites.

Acknowledgments

This manuscript was in part presented at the peer-reviewed AFLAC Award at the AACR Meeting in 2002, ISMRM Workshop in 2001, and at the ISMRM Annual Meeting in 2002. The authors wish to acknowledge the experimental data and facilities provided by Ed X. Wu, Richard Kline and Kenny Hess at the Radiology department, and Matthias Schbolcs at the Pathology department, and their help in the imaging and continuing tumor histology experiments.

References

1. Evan G, Vousden K, Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001; 411: 342-348.
2. Barbiero G, Duranti F, Bonelli G et al. Intracellular ionic variations in the apoptotic death of L cells by inhibitors of cell cycle progression. *Exp cell Res* 1995; 217: 410-418.
3. Elledge SJ. Cell Cycle Checkpoints: preventing an identity crisis. *Science* 1996; 274:1664-1671.
4. Sharma V, Luker GD, Piwnica-Worms D. Molecular imaging of gene expression and protein function in vivo with PET and SPECT. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16:336-351.
5. Gillies RJ, Raghunand N, Karczmar GS. MRI of the tumor microenvironment *J Magn Reson Imaging* 2002; 16:430-450
6. Kurhanewicz J, Swanson MG, Nelson SJ, Vigneron DB. Combined magnetic Resonance Imaging and Spectroscopic Imaging Approach to molecular imaging of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16:451-463.
7. Padhani AR. Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical oncology: current status and future directions. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16:407-422.
8. Sharma R, Katz J. Minimization of data acquisition in intracellular sodium $[Na]_i$ weighted microimaging using inversion recovery pulse sequence at 4.23 Tesla MRI to correlate increased $[Na]_i$ in apoptosis rich tumors. In Proceedings of ISMRM Workshop on "Data Minimization: More Outcome with less" Marco, Florida, 18-21th Oct. 2001, pp 68-72.
9. Kline R, Wu EX, Petrylak DP, Szabolcs M, Alderson PO, Weisfeldt ML, Cannon PJ, Katz J. Rapid in vivo monitoring of chemotherapeutic response using weighted sodium magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res* 2000; 6(6):2146-2156.
10. Sharma R, Katz J. Quantitative Validation of in vivo Intracellular Sodium acquisition at 4.2 T MRI by applying Inversion Recovery Pulse: First Intracellular Sodium-Cell S phase Correlation Analysis. In Proceedings of ENC conference on NMR, Session W&TH P No. 155, Orlando, Florida, 5-16 March, 2001.
11. Sharma R, Esser PD, Van Heertum RL, Katz J. Rapid in vivo monitoring of PC3 induced prostate tumor response to Taxotere in nude mice using PET and H/Na-23 MRI and anti-ss-DNA monoclonal antibody histological characterization. Abstract 10-5039 at 93th Annual Meet of AACR, San Francisco, CA, 2002.
12. Li X, Traganos F, Mclamed M, Darzynkiewicz Z. Single-step procedure for labeling DNA strand breaks with fluorescein- or BODIPY-conjugated deoxynucleotides: detection of apoptosis and bromodeoxyuridine incorporation. *Cytometry* 1995; 20:172-180.
13. Vermes I, Haanen C, Steffens-Nakken H. Reutelingsperger CPM. A novel assay for apoptosis: flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labeled Annexin V. *Immunol Methods* 1995; 184: 39-51.
14. Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y et al. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation methods. *J Nucl Med* 2001; 42:1551-1555.
15. Kubota K, Kubota R, Yamada. FDG accumulation in tumor tissue. *J Nucl Med* 1993; 34:419-421.
16. Hoekstra C, Paglianiti I, Hoekstra O, et al. Monitoring response to therapy in cancer using $[18F]$ -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 731-743.
17. Wahl R, Hutchins G, Buchsbaum D, et al. $18F$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) uptake into human xenografts: feasibility studies for cancer imaging with PET. *Cancer* 1991; 67: 1544-1550.

18. Krohn K, Mankoff D, Eary J. Imaging cellular proliferation as a measure of response to therapy. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 96S-103S.
19. Woods RP, Mazottia JC, Cherry SR. MRI-PET Registration with automated algorithm *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17:4, 536-546.
20. Nishioka T, Shiga T, Shirato H, Tsukamoto E, et al. Image fusion between 18FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(4):1051-1057.
21. Golovina VA, Song H, James PF, et al. Na⁺ Pump Alpha-2 Subunit Expression Modulates Ca²⁺ Signaling. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 284:C475-C486.
22. Winslow JL, Cooper RL, Atwood HL. Intracellular ionic concentration by calibration from fluorescence indicator emission spectra, its relationship to the K(d), F(min), F(max) formula, and use with Na-Green for presynaptic sodium. *J Neurosci Methods* 2002; 118(2):163-175.
23. Liebling MS, Gupta RK. A comparison of intracellular sodium ion concentrations in neoplastic and nonneoplastic human tissue using ²³Na NMR spectroscopy. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 508:149-63.
24. Bednarek A, Shilkaitis A, Green A, et al. Suppression of cell proliferation and telomerase activity in 4-(hydroxyphenyl)retinamide-treated mammary tumors. *Carcinogenesis* 1999; 20(5):879-883
25. Oyama N, Kim J, Jones LA, Mercer NM, et al. MicroPET assessment of androgenic control of glucose and acetate uptake in the rat prostate and a prostate cancer tumor model. *Nucl Med Biol* 2002; 29(8):783-790.
26. Lukacs GL, Zs-Nagy I, Steiber J, et al. Relative intranuclear magnesium and phosphorus contents in normal and tumor cells of the human thyroid gland as revealed by energy-dispersive X-ray microanalysis. *Scanning Microsc* 1996; 10(4):1191-1200.
27. Nagy I, Toth L, Szallasi Z, Lampe I. Energy-dispersive, bulk specimen X-ray microanalytical measurement of the intracellular Na⁺/K⁺ ratio in human laryngeal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987; 113(2):197-202.
28. Rosini P, Bonaccorsi L, Baldi E, et al. Androgen receptor expression induces FGF2, FGF-binding protein production, and FGF2 release in prostate carcinoma cells: role of FGF2 in growth, survival, and androgen receptor down-modulation. *Prostate* 2002; 53(4):310-321.
29. Mastbergen SC, Duivenvoorden I, Versteegh RT, et al. Cell cycle arrest and clonogenic tumor cell kill by divergent chemotherapeutic drugs. *Anticancer Res* 2000; 20(3A):1833-1838.
30. Rockwell P, O'Connor WJ, King K, et al. Cell-surface perturbations of the epidermal growth factor and vascular endothelial growth factor receptors by phosphorothioate oligodeoxynucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(12):6523-6528.
31. Kopper KL, Adorante JS. Regulation of intracellular calcium in N1E-115 neuroblastoma cells: the role of Na⁺/Ca²⁺ exchange. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282(5):C1000-C1008.
32. Lee VM, Quinn PA, Jennings SC, Halligan AW, et al. Altered Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1 activity in immortalized lymphoblasts from women with pre-eclampsia: evidence for an intermediate phenotype. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103(5):503-509.
33. Veldhuis WB, van der Stelt M, Delmas F, et al. In vivo excitotoxicity induced by ouabain, a Na⁺/K⁺-ATPase inhibitor. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23(1):62-74.
34. Winter PM, Bansal N. Triple-quantum-filtered (²³Na) NMR spectroscopy of subcutaneously implanted 9l gliosarcoma in the rat in the presence of TmDOTP(5-1). *J Magn Reson* 2001; 152(1):70-78.
35. Winter PM, Poptani H, Bansal N. Effects of chemotherapy by 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea on single-quantum- and triple-quantum-filtered ²³Na and ³¹P nuclear magnetic resonance of the subcutaneously implanted 9L glioma. *Cancer Res* 2001; 61(5):2002-2007.
36. Hara T, Kosaka N, Kishi H. Development of (¹⁸F)-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging. *J Nucl Med* 2002; 43(2):187-199.
37. Lyon RC, Pekar J, Moonen CT, McLaughlin AC. Double-quantum surface-coil NMR studies of sodium and potassium in the rat brain. *Magn Reson Med* 1991; 18(1):80-92.
38. Muscella A, Greco S, Elia MG, Storelli C, Marsigliante S. Angiotensin II stimulation of Na⁺/K⁺ATPase activity and cell growth by calcium-independent pathway in MCF-7 breast cancer cells. *J Endocrinol* 2002; 173(2):315-323.
39. Katsuragi T, Sato C, Guangyuan L, Honda K. Inositol(1,4,5)trisphosphate signal triggers a

- receptor-mediated ATP release. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293(2):686-690.
40. Pitman AG, Hicks RJ, Binns DS, et al. Performance of sodium iodide based (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the characterization of indeterminate pulmonary nodules or masses. *Br J Radiol* 2002; 75(890):114-121.
 41. Kawano K, Ikari A, Nakano M, Suketa Y. Phosphatidylinositol 3-kinase mediates inhibitory effect of angiotensin II on sodium/glucose cotransporter in renal epithelial cells. *Life Sci* 2002; 71(1):1-13.
 42. Nishio M, Ruch SW, Wasserstrom JA. Positive inotropic effects of ouabain in isolated cat ventricular myocytes in sodium-free conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(5):H2045-H2053.
 43. Bredella MA, Caputo GR, Steinbach LS. Value of FDG positron emission tomography in conjunction with MR imaging for evaluating therapy response in patients with musculoskeletal sarcomas. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(5):1145-1150.
 44. Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR, et al. Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: preliminary experience. *Radiology* 1999; 210(3):807-814.
 45. Kay PA, Riehle DL, Cheville JC, et al. Comparison of quantitative histomorphometry and DNA ploidy in tissue sections of prostate carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 2002; 24(1):7-14.

Pregledni znanstveni članek ■

Individualno relativno preživetje

Individual Relative Survival

Institucija avtorjev: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani.

Kontaktna oseba: Maja Pohar Perme, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana. email: maja.pohar@mf.uni-lj.si.

Maja Pohar Perme, Janez Stare

Izvleček. V analizi preživetja proučujemo čas od začetka opazovanja do nekega dogodka (smrt, ponovni pojav bolezni ...). Pri tem predpostavljamo, da je končni dogodek natančno določen, kar pa v praksi ni vedno res. Pogosto nas namreč zanima preživetje, povezano z določeno boleznijo, a je vzrok smrti težko oziroma celo nemogoče določiti. V takih primerih standardne tehnike analize preživetja ne zadostujejo več. Rešitev problema ponujajo metode relativnega preživetja, ki primerja preživetje opazovane skupine pacientov s preživetjem, ki bi ga pričakovali, če bi ti pacienti živeli enako kot populacija. V članku opisujemo nedavno predstavljeni pristop, ki omogoča primerjavo s populacijo na individualni ravni, in R knjižnico *relsurv*, s pomočjo katere lahko tovrstne podatke tudi analiziramo.

Abstract. In survival analysis we are interested in time from the beginning of an observation until certain event (death, relapse). We assume that the final event is well defined, however, that is not always true in practice. Although the cause of death is often hard or even impossible to obtain, our main interest lies in cause specific survival. In such cases, the standard survival techniques can not be used. The cure to the problem is the relative survival analysis, that compares the observed survival to the one expected should the patients follow the population survival rates. This paper describes a recently introduced approach, that compares the observed and population data on an individual level, and the R package *relsurv*, that provides functions for straightforward use of all the relative survival methods.

■ **Infor Med Slov:** 2007; 12(1): 15-23

Uvod

V analizi preživetja proučujemo čas med dvema dogodkoma, na primer čas med diagnozo in smrtjo, čas hospitalizacije, čas nezaposlenosti ... Razlog, da podatkov ne moremo analizirati z običajnimi metodami za kvantitativne podatke, je prisotnost krnjenja, torej dejstvo, da vseh posameznikov ne moremo spremljati do končnega dogodka. Tako imamo namesto časa T na voljo le podatek o času $T^* = \min(T, C)$, kjer C označuje čas krnjenja.

Najosnovnejša naloga analize preživetja je oceniti krivuljo preživetja $S(t) = P(T > t) = 1 - F(t)$, kjer je $F(t)$ kumulativna porazdelitvena funkcija spremenljivke T . Pogosto nas zanima tudi pogojna funkcija $S(t | X)$, torej vpliv vektorja spremenljivk X na preživetje. Zaradi krnjenja funkcije $S(t | X)$ ne moremo oceniti neposredno, zato je večina regresijskih modelov definiranih preko funkcije ogroženosti

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}.$$

Ker v gornjem izrazu nastopajo le pogojne verjetnosti, to funkcijo lahko ocenjujemo navkljub krnitvam. Funkciji ogroženosti in preživetja sta povezani s formulo

$$S(t) = e^{-\int_0^t \lambda(u) du},$$

če poznamo eno, lahko torej vedno izračunamo drugo. Najpogosteje je uporabljen Coxov model,¹ ki predpostavlja, da je ogroženost enaka

$$\lambda(t, x) = \lambda_0(t) e^{\beta' x},$$

kjer je x vektor spremenljivk za vsakega posameznika, β vektor koeficientov, $\lambda_0(t)$ pa osnovna ogroženost, ki je enaka za vse, lahko pa se spreminja v času.

Da bi razumeli potrebo po analizi relativnega preživetja, predpostavljajmo, da želimo analizirati

slovenske podatke o bolnicah z rakom na dojki. Recimo, da je analiza pokazala, da je preživetje žensk v vzhodnem delu države slabše. To bi nas lahko napeljalo k iskanju napovednih dejavnikov, ki bi lahko razložili to razliko. Vendar pa se izkaže, da se razlikuje tudi populacijsko preživetje žensk iz vzhoda in zahoda, ženske iz vzhodnega dela države imajo tako približno 4 leta krajšo pričakovano življenjsko dobo. To pomeni, da razlika, ki jo opažamo pri raku na dojki, morda le odseva populacijske razlike, tako umrljivost zaradi raka na dojki ni odvisna od geografske lokacije oziroma je odvisnost manjša, kot bi to lahko sklepali iz naše analize. Da bi lahko sklepali o tovrstnih podatkih, moramo zato uporabiti analizo relativnega preživetja, ki primerja opazovane krivulje preživetja s pričakovanimi (populacijskimi).

Metode relativnega preživetja nam zaradi primerjave s populacijskim preživetjem omogočajo, da analiziramo podatke o preživetju po določeni bolezni, čeprav nimamo podatkov o vzroku smrti. Najpogosteje se uporabljajo pri proučevanju preživetja bolnikov z rakom ter so nepogrešljive pri vseh raziskavah, ki spremljajo paciente skozi daljše časovno obdobje in ne morejo zagotoviti zanesljivih podatkov o vzroku smrti.

V članku bomo opisali pristop k relativnemu preživetju,² ki omogoča primerjave s populacijo na individualni ravni in s tem ponuja dodaten, s standardnimi metodami nedosegljiv vpogled v podatke. Da bi bil pristop uporabljen tudi v praksi, smo v programskem okolju R³ razvili knjižnico funkcij relsurv,⁴ ki je opisana v nadaljevanju članka. Njen namen je čimbolj poenostaviti delo z metodami relativnega preživetja. Pomemben del knjižnice so tudi funkcije za lažjo vključitev populacijskih tablic umrljivosti, saj je ta korak v analizi podatkov sicer pogosto najbolj zamuden.

Relativno preživetje

Funkcija relativnega preživetja je definirana kot kvocient opazovanega ($S_O(t)$) in pričakovanega preživetja ($S_P(t)$):

$$S_R(t) := \frac{S_O(t)}{S_P(t)}.$$

Opazovano preživetje pri tem ocenimo z metodo Kaplan-Meier, pričakovano preživetje pa izračunamo s pomočjo populacijskih tablic umrljivosti po Hakulinenovi⁵ metodi. Pri tem je pomembno poudariti, da funkcija relativnega preživetja nima nujno lastnosti funkcije preživetja, saj je lahko večja od 1 in ni nujno padajoča.

Če bolezen, ki jo proučujemo, ne poslabša preživetja bolnikov, je opazovana krivulja zelo podobna pričakovani, zato je krivulja relativnega preživetja konstantno blizu 1. Če pa se verjetnost smrti zaradi bolezni poveča, bo opazovana krivulja pod pričakovano in zato krivulja relativnega preživetja nižja od 1.

Poleg same krivulje relativnega preživetja nas pogosto zanima njena odvisnost od spremenljivk; v ta namen obstaja več regresijskih modelov, ki se razlikujejo glede na osnovne predpostavke o razmerju med opazovno in populacijsko ogroženostjo. Najpogosteje uporabljen je aditivni model,⁶ lepe teoretične lastnosti pa ima multiplikativni model.⁷

Individualno relativno preživetje

Krivulja relativnega preživetja, opisana v prejšnjem razdelku, nam da dober vpogled v preživetje opazovane skupine, vendar na podlagi te krivulje ne moremo delati zaključkov na individualni ravni.

Tako ne moremo odgovoriti na vprašanje, kako dolgo je nekdo živel glede na splošno populacijo, oziroma ali je A živel relativno dlje kot B. Kot primer si pogledjmo Franka Sinatro, ki je umrl leta 1996 star 81 let. Francoski matematik Adrien Marie Legendre je dosegel enako starost in umrl leta 1833. Je Legendre živel relativno dlje? Da bi odgovorili na to vprašanje, lahko iz populacijskih tabel izračunamo povprečno starost ob smrti za

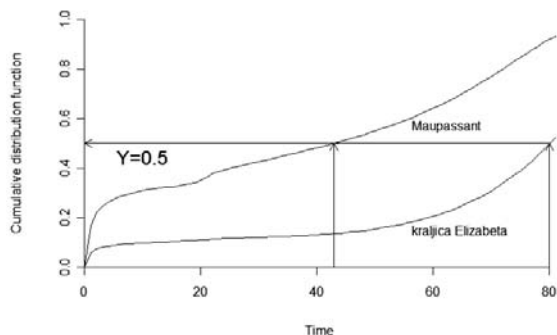
obe koledarski leti. Razlika je vse prej kot zanemarljiva - medtem ko je bila v času Sinatrove smrti povprečna starost umrlih v Ameriki 73,2 leti, je bila povprečna starost umrlih v Franciji leta 1833 le 38 let! Ta podatek nazorno pokaže, da je Legendre živel relativno bistveno dlje glede na takratne razmere. Podobno vprašanje si lahko zastavimo tudi za posameznike različnih starosti, vendar za odgovor potrebujemo bolj občutljivo mero. Recimo, da želimo primerjati preživetje francoskega pisatelja Guya de Maupassanta, ki je umrl leta 1893 star 42,9 let, in angleške kraljice Elizabete, ki je leta 2006 praznovala 80. rojstni dan. Tako Maupassant kot kraljica Elizabeta sta preživela povprečno starost umrlih, ki je bila v Franciji takrat 42,03, v Angliji pa (podatek je za leto 2003) 77,3, torej je njuno relativno preživetje podobno. Želimo torej vpeljati mero, ki bi nam natančneje govorila o teh razmerjih.

Naj T označuje čas preživetja, F_p pa kumulativno porazdelitveno funkcijo populacijskega časa smrti za posameznika določene starosti in spola v določenem koledarskem letu. Individualno mero relativnega preživetja² Y definiramo kot

$$Y := F_p(T).$$

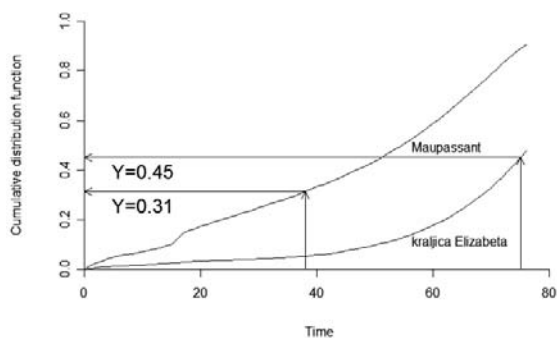
Vrednost $y = F_p(t)$ nam za nekega posameznika, ki je preživel čas t , poda delež njegovih vrstnikov (torej populacije iste starosti in spola), ki so umrli do tega časa.

Slika 1 prikazuje izračun vrednosti y za Maupassanta in angleško kraljico. Krivulji predstavljata populacijski kumulativni porazdelitveni funkciji za Francoze, rojene leta 1850, in Angležinje, rojene leta 1926. Čeprav je njuna dosežena starost različna, vidimo, da sta glede na svoje vrstnike dosegla enako vrednost y , oba sta preživela natanko polovico svoje populacije.



Slika 1 Populacijska kumulativna porazdelitvena funkcija.

Na sliki 1 je vidno, da je pomemben delež k velikemu umiranju Maupassantovih vrstnikov prispevala predvsem velika umrljivost dojenčkov. Slika 2 prikazuje kumulativni porazdelitveni funkciji populacijskega preživetja za vrstnike, ki so preživeli prvih pet let. Relativni preživetji se sedaj razlikujeta; kraljica je preživela 45 % vrstnikov, ki so doživeli peto leto starosti, medtem ko jih je pred Maupassantom umrlo le 31 %.



Slika 2 Populacijska kumulativna porazdelitvena funkcija pogojno glede na preživetih prvih 5 let.

Mera Y ima torej zanimivo intuitivno razlago, zares uporabno pa jo naredijo njene teoretične lastnosti. S pomočjo preslikave časov T dobimo nove čase Y , ki so med 0 in 1. Status krnjenja ter vse ostale spremenljivke pri transformaciji ostanejo enaki in tako lahko vse metode standardne analize preživetja uporabljamo tudi s transformiranimi

časi. Za ocenjevanje krivulje preživetja lahko uporabimo standardne metode, le da namesto časov t uporabljamo čase y . Hkrati vedno poznamo populacijsko krivuljo preživetja, ki jo tako lahko uporabljamo za primerjavo. Če so časi T namreč porazdeljeni tako, kot narekujejo populacijske tabele, torej če opazovani posamezniki živijo enako kot populacija, potem so časi Y enakomerno porazdeljeni. To pomeni, da je populacijska krivulja preživetja enaka

$$S(y) = 1 - y.$$

Regresijski modeli v transformiranem času Y imajo pomembno prednost pred standardnimi modeli relativnega preživetja. S transformacijo smo namreč upoštevali vse populacijske razlike med posamezniki, tako da lahko razlike, ki ostanejo v času Y , neposredno pripisemo bolezni, ki nas zanima. S tem smo se izognili vsakršnim predpostavkam o povezavi med opazovanim in populacijskim preživetjem, ki so potrebne v standardnih modelih relativnega preživetja. V času Y tako lahko uporabimo poljubni model, podobno kot v standardni analizi preživetja bo verjetno najpogosteje izbran Coxov model sorazmernih tveganj.

Tablice umrljivosti na spletu

Populacijske tablice umrljivosti, ki jih izdajajo nacionalni statistični uradi, so sestavni del analize relativnega preživetja. Ponavadi so tablice ločene po spolu in starosti ter podane za vsako koledarsko leto posebej, vendar so formati od države do države različni, ZDA imajo na primer dodatno tablice ločene še po rasi. Razlikuje se tudi časovno obdobje, za katerega so tablice na voljo - pri tem prednjači Francija, ki zbira tabele že od leta 1806. Raznovrstnost formatov je lahko ovira pri uporabi tablic v praksi, zato je poenostavitev prevedbe tablic v ustrezn format v R-u eden od osnovnih namenov knjižnice relsurv in je podrobneje opisana v naslednjem razdelku.

K razpoložljivosti tablic veliko pripomorejo spletne baze, ki objavljajo tablice za različne države v enakem formatu. Ena izmed takih strani je Human Mortality Database (HMD: <http://www.mortality.org>), ki vključuje podatke za 28 držav. Za vsako državo je na voljo več vrst tabel, za uporabo v relativnem preživetju potrebujemo tiste, ki ločeno po spolu in starosti vsebujejo verjetnosti smrti za vsako koledarsko leto (ta podatek je v stolpcu označenem s $q(x)$). Vse tabele so splošno dostopne v formatu txt.

Enotnost formata tabel HMD je seveda pogojena z enotnostjo zbiranja podatkov in metodologije izračunavanja. Nekoliko manj enotna, a zato toliko večja je zbirka Human Lifetable Database (HLD: <http://www.lifetable.de>), kamor prispevajo svoje podatke inštitucije in posamezniki iz 43 držav. Časovna obdobja zajeta v teh tabelah so precej daljša, tabele pa so prav tako dosegljive v formatu txt. Neenotnost tabel seveda pomeni slabšo medsebojno primerljivost in več težav pri prevajanju v enotni format, ki ga potrebujemo za izračune.

Dostopnost tabel preko spleta je pomemben korak k lažji uporabi relativnega preživetja. Kljub temu je izračun vrednosti $F_p(t)$ še vedno zamuden, saj moramo za vsakega posameznika posebej upoštevati različne podatke v tabeli glede na njegovo spreminjajočo se starost in spreminjanje koledarskega leta. Tu se pokažejo bistvene prednosti statističnega paketa R,⁷ v katerem je v knjižnici survival za populacijske tabele definiran poseben objekt, imenovan ratetable, ki poenoti različne formate in omogoča preprosto ravnanje s tabelami. Ker sorodni statistični paketi (SAS, Stata) ne ponujajo tovrstnih poenostavitev, je izbira R-a za relativno preživetje dokaj samoumevna.

Opisani viri tabel ter zmogljivosti R-a so združeni v ilustraciji ideje individualnega pristopa k relativnemu preživetju na strani <http://www.mf.uni-lj.si/ibmi> (Biostatistični center, zanimivosti). S pomočjo preprostega vmesnika lahko uporabnik nariše populacijsko kumulativno

porazdelitveno funkcijo (sliki 1 in 2) ter odčita delež umrlih vrstnikov za osebo poljubne starosti in spola za kar 29 držav. Dodatno so na voljo tudi vse tabele v formatu ratetable, ki ga zahteva R.

Knjižnica relsurv

Knjižnica relsurv je trenutno najobsežnejša zbirka funkcij za relativno preživetje. Poleg tega da vključuje vse standardne regresijske modele in metode za preverjanje njihovega prileganja, je njen glavni namen poenostavitev analize s pomočjo individualnega pristopa. Poleg prilagodljivosti različnim formatom populacijskih tabel je njena prednost predvsem v enotni sintaksi, ki tesno sledi ukazom iz sorodne bazične knjižnice survival. Knjižnica je splošno dostopna na spletnem zbirališču CRAN.

Prvi korak v analizi relativnega preživetja je zagotovitev populacijskih tabel. Najpreprostejše je delo s slovenskimi podatki, saj so tabele (trenutno segajo do leta 2003) že vključene v knjižnico in jih naložimo z ukazom

```
> data(slopop)
```

Kot je opisano v prejšnjem razdelku, so preko spletne strani <http://www.mf.uni-lj.si/ibmi> v formatu R dosegljive tabele za 29 držav, ki trenutno večinoma zajemajo obdobje do leta 2002 ali 2003. Da bi čimbolj olajšali prevod poljubnih tabel in s tem omogočili njihovo sprotno posodabljanje, smo v knjižnico vključili zbirko funkcij, ki ta postopek močno poenostavijo:

- `transrate.hmd`: funkcija pretvori tabele, dosegljive na spletni strani HMD (glej prejšnji razdelek) v format `ratetable`. Spletno zbirališče HMD ponuja več različnih tabel, za analizo relativnega preživetja so bistvene momentne tablice umrljivosti, urejene po letu smrti (period life tables). Tabele so dosegljive ločeno po spolu, funkcija `transrate.hmd` pa uporablja tiste, ki so podane v letnih intervalih tako za starost kot koledarsko leto (na spletu

poimenovane 1x1). V tabelah odstranimo naslovno vrstico ter jih shranimo v formatu txt. Nato jih prevedemo v format R z ukazom

```
> poptab <- transrate.hmd(male="
mltper_1x1.txt", female="fltper_1x1.txt")
```

Enotnost formatov v HMD nam zagotavlja, da so tabele ločene po starosti (od 0 do 110), spolu in koledarskem letu.

- `transrate.hld`: funkcija poenostavlja uporabo tabel, dosegljivih na strani HLD. Tudi te tabele so na voljo v formatu txt, vsebujejo pa oba spola hkrati. Pogosto so ločene po koledarskih obdobjih, saj vsebujejo podatke iz različnih popisov prebivalstva. Glavni namen te funkcije je zato združevanje teh obdobj. Finske tabele od leta 1975 do 1995 tako lahko dobimo z ukazom

```
finpop <- transrate.hld(file=c("FIN_1971-
75.txt", "FIN_1976-80.txt", "FIN_1981-
85.txt", "FIN_1986-90.txt", "FIN_1991-
95.txt"))
```

Večjo prilagodljivost funkcije omogočata dva dodatna argumenta. Prvi je imenovan `cut.year` in omogoča uporabniku, da določi obdobja, ki jih zajemajo tabele, kadar si ta ne sledijo zaporedoma. Drugi argument, imenovan `race`, omogoča vključitev dodatne dimenzije, na primer `rase`. Je enake dolžine kot argument `file` in povezuje datoteke z ustrežno vrednostjo dodatne dimenzije. Ta argument lahko uporabimo tudi za združevanje dveh tabel različnih držav, vendar le pod pogojem, da so enako urejene in imajo enak časovni razpon.

Kot primer uporabe funkcije si pogledjmo združevanje tabel za Novo Zelandijo, kjer vodijo tabele ločeno za belce in Maore (argument `cutyear=c(1980,1985)` določa, da želimo uporabiti tabele 1980-1982 do leta 1985):

```
nzpop <- transrate.hld(c("NZL_1980-
82_Non-maori.txt", "NZL_1985-87_Non-
```

```
maori.txt", "NZL_1980-82_Maori.txt",
"NZL_1985-87_Maori.txt"), cut.year=
c(1980,1985), race=rep(c("nonmaori",
"maori"), each=2))
```

- `joinrate`: funkcija pomaga pri združevanju dveh ali več tabel, ločenih po starosti, spolu in koledarskem letu v nov objekt tipa `ratetable` z dodatno dimenzijo. Tako tabelo lahko na primer uporabljamo v raziskavi, v katero so vključeni posamezniki iz več držav. Da bo primerjava med državami smiselna, morajo tabele pokrivati enaka časovna razdobja, v nasprotnem primeru funkcija vrne opozorilo.
- `transrate`: funkcija pomaga pri pretvorbi v format `ratetable`, kadar imamo podatke, podane v dveh po spolu ločenih tabelah.

Z nekoliko več truda lahko uporabnik tvori tudi poljubne splošnejše tabele, saj je objekt `ratetable` zelo prilagodljiv.^{8,9} Tabeli, ki vsebuje verjetnosti preživetja, je potrebno le dodati opis (`attributes`), ki določa njeno organiziranost.

Ko so tabele urejene v pravo obliko (to lahko preverimo z ukazom `is.ratetable`), si lahko njihovo organizacijo ogledamo z ukazom `summary` oziroma podrobneje z `attributes`.

Pomembna zahteva formata `ratetable` je, da morajo biti vse vrednosti ogroženosti podane v enoti 1/dan. To tudi pomeni, da morajo biti vsi časi in starosti, uporabljeni v funkcijah za relativno preživetje, izraženi v dnevih. Datumski format, uporabljen v knjižnici `relsurv`, je enak formatu v knjižnici `survival` (`date`).

Krovna funkcija za analizo podatkov z individualnim pristopom je `rstrans`. Čeprav je njen primarni namen prileganje Coxovega modela v transformiranem času Y , jo lahko hkrati uporabimo tudi za samo pretvorbo časov. Njeni osnovni argumenti so:

- `formula`: leva stran formule je objekt tipa `Surv`, ki je definiran v knjižnici `survival` in vsebuje čas opazovanja ter status krnjenja. Desna stran

(od leve strani je ločena z znakom \sim) vsebuje spremenljivke, ki jih želimo upoštevati v regresijskem modelu. Če sta čas opazovanja in status krnjenja podana v spremenljivkah z imenom `cas` in `status` ter bi radi v model vključili spremenljivko `x`, napišemo

```
>rstrans(Surv(cas, status)~x)
```

V objektu, poimenovanem `y`, funkcija vedno shrani tudi transformirane čase Y , če nas zanimajo slednji, zadostuje ukaz

```
>rstrans(Surv(cas, status))$y
```

- `data`: opazovani podatki v obliki `data.frame`.
- `ratetable`: populacijska tabela v ustreznem formatu.

Ker so populacijske vrednosti izračunane glede na vrednosti demografskih spremenljivk (npr. starost, spol, koledarsko leto), ki jih vsebujejo opazovani podatki, morajo biti imena teh spremenljivk enaka tistim v populacijskih tabelah. Če temu ni tako, moramo v formulo dodati člen, v katerem razložimo svojo specifično urejenost. Enako postopamo, kadar časovne spremenljivke niso izražene v dnevih. Če imamo torej spremenljivke z imeni `spol`, `starost` in `leto` in je starost merjena v letih, moramo v desni del formule dodati člen

```
ratetable(age=starost*365.24, sex=spol,
year=leto)
```

Funkcija `rstrans` vrne objekt razreda `coxph`, kar omogoča uporabo poljubnih funkcij, ki so v knjižnici `survival` na voljo za Coxov model. Dodatno lahko preverimo tudi prilaganje modela s pomočjo testov, ki temeljijo na Brownovem mostu,⁹ in sicer z ukazom `rs.br`. Tudi ta ukaz sprejme več argumentov: `test` določa, kateri test želimo uporabiti, z argumentom `rho` pa lahko izberemo uteži. Na voljo je tudi metoda za risanje dobljenega procesa, ki jo prikličemo z ukazom `plot`.

Poleg funkcij za individualno relativno preživetje vsebuje knjižnica `relsurv` tudi vse potrebno za

uporabo ostalih regresijskih modelov v relativnem preživetju. Za aditivni model tako uporabimo ukaz `rsadd`, medtem ko multiplikativni model prikličemo z ukazom `rsmul`. Sintaksa vseh funkcij je popolnoma enaka, dodani so le argumenti, ki ponujajo možnosti, ki so za določeni model specifične.

Primeri

Kot primer osnov ravnanja s populacijskimi tabelami v R-u si pogledjmo ukaze, potrebne za sliki 1 in 2. Iz baze HLD lahko dobimo ustrezne populacijske tabele, ki jih nato s pomočjo funkcije `transrate` pretvorimo v zahtevani format. Za francoske tabele torej napišemo

```
frpop <- transrate.hld("FRA18061997.txt")
```

Da bi izračunali kumulativno porazdelitveno funkcijo za 80 let po Maupassantovem rojstvu, napišemo:

```
y <- 1-survexp(~ratetable(age=0, sex="male",
year=as.date("5Aug1850")),
times=(0:80)*365.24, ratetable=frpop)$surv
```

ter nato narišemo `y` glede na starost z ukazom

```
plot(0:80, y, type='l')
```

Kot drugi primer si pogledjmo raziskavo o preživetju po miokardnem infarktu, ki je bila izvedena v Kliničnem centru v Ljubljani. Vanjo je bilo vključenih 1040 pacientov, ki so imeli infarkt med leti 1982 in 1986, spremljali pa smo jih do 1997. V tem obdobju je 547 bolnikov umrlo. Ker je v večini primerov nemogoče določiti, ali je bila smrt posledica infarkta ali ne, je ta raziskava dober primer potrebe po metodologiji relativnega preživetja.

Podatki o bolnikih z miokardnim infarktom so v okleščeni obliki vključeni knjižnico `relsurv` pod imenom `rdata`. Populacijski podatki za Slovenijo, ki so dosegljivi v knjižnici (imenovani `slop`) so

ločeni glede na starost (age), spol (sex) in koledarsko leto (year). Podatke naložimo z ukazi

```
> library(relsurv)
> data(slopop)
> data(rdata)
```

Cilj raziskave je ugotavljanje vpliva spola, starosti in koledarskega leta na preživetje po infarktu. Pogled v podatke nam pove, kako so spremenljivke urejene in poimenovane (tabela 1).

Tabela 1 Imena spremenljivk in njihovo urejenost, ki jih izpišemo z ukazom `> rdata[1:2,]`.

	time	cens	age	sex	year	agegr
1	2657	1	68	2	24Jun82	61-70
2	1097	1	63	2	31Aug82	61-70

Vidimo, da je čas preživetja poimenovan time in podan v dnevih, kot to zahtevajo funkcije za relativno preživetje. Status krnjenja je v spremenljivki cens. Starost, spol in leto so v spremenljivkah z enakim imenom kot v populacijskih tabelah, potrebno je le spremeniti starost v letih v starost v dnevih. To spremembo določimo v formuli:

```
> rstrans(Surv(time, cens)~age + sex + year +
  ratetable(age=age*365.24, sex=sex, year=year),
  data=rdata, ratetable=slopop)
```

Rezultati so podani v tabeli 2.

Tabela 2 Rezultati Coxovega modela v transformiranem času za paciente z miokardnim infarktom.

Spremenljivka	Koeficient	Standardna napaka	P
age	-0.0139	0.0049	0.005
sex	0.5287	0.1010	<0.001
year	-0.0002	0.0001	0.012

Vidimo lahko, da vse tri spremenljivke značilno vplivajo na relativno preživetje. Relativno preživetje je boljše za moške in se izboljšuje s koledarskim letom, kar nakazuje, da se je zdravljenje bolnikov z infarktom z leti izboljševalo.

Smiselno je tudi negativni koeficient za starost, ki pomeni, da starejši pacienti z infarktom izgubijo relativno manj kot mlajši.

Zaključki

Analiza relativnega preživetja nam odgovarja na vprašanja, na katera ne moremo odgovoriti s pomočjo klasičnih metod preživetja. Trenutno se uporablja predvsem za podatke iz registrov raka in je manj znana med ostalimi raziskovalci v medicini. Dejstvo, da ne obstaja knjiga o analizi preživetja, ki bi vsebovala poglavje o tej temi, nazorno ponazarja trenutno stanje na tem področju. Delni razlog za to je zagotovo tudi dejstvo, da je analiza relativnega preživetja vezana na populacijske tabele, kar pogosto pomeni oviro pri njeni uporabi. S čedalje boljšo dosegljivostjo tabel se bo stanje spremenilo in tu je obstoj ustreznega programskega orodja ključnega pomena. Ker knjižnica relsurv s svojimi funkcijami pokriva vse faze analize in ravnanja s podatki, je pomemben prispevek k splošni uporabi teh metod.

Literatura

1. Cox DR. Regression models and life-tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society – Series B* 1972; 34:187-220.
2. Stare J, Henderson R, Pohar M. An individual measure of relative survival. *Journal of the royal statistical society – Series C* 2005; 54:115-126.
3. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2006. <http://www.R-project.org>.
4. Pohar M, Stare J. Relative survival analysis in R. *Computer methods and programs in biomedicine* 2006; 81:272-278.
5. Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *National Cancer Institute Monograph* 1961; 6:101-121.
6. Hakulinen T, Tenkanen L. Regression analysis of relative survival rates. *Journal of the Royal Statistical Society – Series C* 1987; 36:309-317.
7. Andersen PK, Borch-Johnsen K, Deckert KT et al. A Cox regression model for relative mortality and its application to diabetes mellitus survival data. *Biometrics* 1985; 41:921-932.

8. Therneau T, Offord J. Expected survival based on hazard rates (update). Technical Report 63, Section of Biostatistics, Mayo Clinic, 1999.
9. Stare J, Pohar M, Henderson R. Goodness of fit of relative survival models. *Statistics in Medicine* 2005; 24:3911-3925.

Pregledni znanstveni članek ■

Elektronski posvet med zdravstvenim osebjem in uporabnikom zdravstvene storitve

Email consultation between health professionals and a user of health services

Rade Iljaž, Emil Hudomalj

Izvleček. Večina prebivalstva in večina zdravstvenih delavcev v Sloveniji uporablja internet in elektronsko pošto. Neprimerna uporaba elektronske pošte v zdravstveni oskrbi predstavlja nevarnost, saj lahko pride do razkritja osebnih podatkov, zapletov pri odkrivanju in zdravljenju urgentnih stanj ipd. V članku navajamo pričakovane prednosti in pomanjkljivosti uporabe elektronske pošte, nekatere zakonske in etične podlage ter nekaj priporočil za njeno uporabo. Ugotavljamo, da je na poti k uspešni implementaciji elektronskega posveta v rutinsko zdravstveno oskrbo nekaj ovir in med njimi je pomanjkanje ustreznih smernic in standardov ena pomembnejših. Ena od mogočih rešitev je standardizacija različnih oblik elektronske komunikacije.

Abstract. Majority of Slovene population as well as medical professionals are daily users of internet and e-mail services. Improper use of e-mail consultation in health care can lead to serious health and legal consequences, especially, with regards to urgent medical conditions and disclosure of personal and confidential data. In this paper, authors try to present some anticipated advantages and disadvantages of email consultation, legal and ethical framework and existing recommendations for safe use of e-mail in health care delivery process. There are some obstacles to full implementation of email consultation in everyday healthcare. The lack of official standards and guidelines is among the most important ones. Standardization of different types of email consultations seems to be the necessary first step.

■ **Infor Med Slov:** 2007; 12(1): 24-33

Institucije avtorjev: Zdravstveni dom Brežice (RI), Katedra za družinsko medicino in Inštitut za biomedicinsko informatiko Medicinske fakultete v Ljubljani (EH).

Kontaktna oseba: Rade Iljaž, ZD Brežice, Černelčeva 8, 8250 Brežice. email: rade.iljaz@guest.arnes.si.

Uvod

Elektronska pošta (e-pošta) med uporabnikom zdravstvene storitve (navadno je to bolnik, ne pa vedno) in ponudnikom zdravstvene storitve (največkrat zdravnik) je opredeljena kot komuniciranje preko računalnika ob vnaprej opredeljenih pogojih, pri čemer ponudnik elektronske zdravstvene storitve prevzame določeno odgovornost za ustreznost tovrstne zdravstvene oskrbe.¹ Pričujoči prispevek se bo osredotočil predvsem na tovrstno elektronsko komunikacijo in bistveno manj na druge oblike elektronskega dopisovanja, kot so npr. sodelovanje na spletnih portalih, forumih ipd.

Kot začetek elektronskega dopisovanja, ki je v resnici nekakšen križanec med klasičnim pismom in ustnim pogovorom, lahko štejemo leto 1971 in sporočilo, ki ga je ustvaril in poslal po e-pošti R. Tomlison. Širša raba in razmah e-pošte se je začel dobri dve desetletji pozneje, v devetdesetih letih prejšnjega stoletja. Nov način komuniciranja je prinesel skorajda pravo revolucijo v številnih gospodarskih panogah in zlasti v storitvenih dejavnostih. Navkljub obetavnim zmožnostim se je elektronska izmenjava podatkov med uporabnikom zdravstvene storitve in zdravnikom v praksi začela širše uporabljati komaj v zadnjih letih.^{2,3}

Uporaba e-pošte je močno odvisna od dostopnosti računalniške opreme in razširjenosti rabe informacijske tehnologije med prebivalstvom. Raziskave do leta 2004 so pokazale, da praktično v vseh državah EU že več kot polovica prebivalstva aktivno uporablja računalnike, svetovni splet in vsaj eno obliko elektronske komunikacije. Junija 2002 je na Danskem, Nizozemskem in Švedskem internet uporabljal največji odstotek prebivalstva izmed vseh članic EU (nad 60%). Podobno so najvišji odstotki internetnih uporabnikov med zdravstvenimi delavci zabeleženi v Veliki Britaniji, na Finskem, Danskem in Švedskem, in sicer nad 90%.⁴

V Sloveniji je v prvem četrtletju 2006 internet uporabljalo 54% gospodinjstev in več kot 900.000

uporabnikov v starosti od 10 do 74 let. Internet uporablja več kot 80 odstotkov slovenskega prebivalstva v starostni skupini med 16 in 34 let in 50% tistih med 34. in 50. letom starosti. Elektronsko pošto uporablja slaba polovica uporabnikov interneta in slaba četrtnina na svetovnem spletu išče informacije povezane z zdravjem.⁵

Velika večina zdravstvenih delavcev, predvsem zdravnikov, v razvitih državah dandanes lahko dostopa do svetovnega spleta in e-pošte na svojem delovnem mestu.

V EU in ZDA je leta 2003 le slaba četrtnina zdravnikov (20-25%) uporabljala e-pošto za komunikacijo z bolnikom, in sicer z zelo majhnim odstotkom svojih bolnikov (0,1% v ZDA) in predvsem na izrecno zahtevo bolnika. Tisti, ki so ponujali tovrstne zdravstvene storitve so imeli pomisleke predvsem glede zaupnosti, možnih napak in odgovornosti ter ustreznega plačila za storitev.^{3,6,7} Nekaj skrbi je bilo tudi pri odgovarjanju na zapletena medicinska vprašanja in prevzemu novega sloga dela v luči večjih obremenitev in stroškov tovrstnega dela.

Harrisova javnomnenjska raziskava je v ZDA razkrila, da več kot 90% anketiranih podpira možnost elektronskega posveta s svojim zdravnikom. Pri 56 % vprašanih bi to tudi vplivalo na izbiro zdravnika, medtem ko bi jih bilo le 37% pripravljeno plačati tovrstno storitev.^{7,8}

Nekatere študije so tudi pokazale visoko raven zadovoljstva bolnikov z e-komunikacijo, vendar je zadovoljstvo močno upadalo s podaljševanjem odzivnega časa zdravnika. Zdravnikov elektronski odgovor pričakujejo v 48 urah.^{9,10}

Pričakovane prednosti uporabe elektronske pošte pri zdravstveni oskrbi posameznika

Po mnenju laične javnosti je e-pošta najbolj primerna pri spremljanju zdravljenja po obisku zdravnika, sporočanju izvidov laboratorijskih in drugih preiskav, dajanju zdravstvenih nasvetov in navodil ter spremljanju kroničnih bolezenskih stanj, npr. sladkorne bolezni in astme. Številni e-pošto uporabljajo tudi za naročanje ali preklic obiska, ponoven predpis zdravil in nenujni posvet z zdravnikom.^{7,9}

Dosedanje študije poročajo o številnih prednostih in tudi pomanjkljivostih uporabe e-pošte kot dodatne oblike zdravstvene oskrbe.^{1,3,6,9,11-14}

Ameriški medicinski inštitut priporoča čim več različnih možnosti za posvet z zdravnikom in zdravstvenim osebjem, predvsem zaradi boljše dostopnosti in zmanjševanja stroškov zdravstvene oskrbe. Dve minutna e-konzultacija bi tako prihranila stroške za ambulantni posvet in vsaj nekajurno odsotnost z dela in verjetno omogočila bolniku hitrejši dostop do zdravnika.²

Čeprav še ni znano veliko primerov o zniževanju stroškov zaradi uporabe e-pošte in e-naročanja, mnogi to možnost nakazujejo. Tako so npr. telefonski in pisni opomniki že prispevali k zniževanju visokih stroškov zaradi izpuščenih obiskov v zdravniških ambulantah.¹⁵

Car in Sheikh sta možne pridobitve elektronskega komuniciranja razdelila v 6 skupin in sicer:¹¹

1. Udobnost oz. prikladnost:
 - časovna in krajevna neomejenost: posvet je možen kadarkoli in s kateregakoli kraja, npr. preko računalnika, mobilnika, dlančnika ali digitalne televizije;
 - zmanjšanje potrebe po neposrednem stiku;
2. Dostopnost:
 - povečana dostopnost zdravstvene oskrbe;
3. Informiranje:
 - večja možnost za posredovanje pomembnih informacij (navodila, internetni kazalci ipd.);
 - večja možnost za sporočanje neželenih dogodkov;
 - bolnik se lahko o vsebini sporočila posvetuje tudi s prijatelji ali sorodniki;
 - prijazen medij za dodatna pojasnila po ambulantnem posvetu;
4. Zadovoljstvo uporabnika:
 - hitrost: hitrejši dostop do zdravnika;
 - anonimnost: možnost anonimnega posveta;
 - svoboden slog: prosta izbira sloga sporočanja;
 - neformalnost: komunikacija brez tradicionalnih predsodkov (starost, družbeni status ipd.);
5. Kakovost oskrbe:
 - zdravnik ima dovolj časa za premislek o vsebini in posvet z drugimi kolegi (brez razkrivanja bolnikove identitete) in posredovanje najustrežnejšega odgovora;
6. Učinkovitost:
 - dokumentiranje: pomembne informacije, ki jih potrebujeta bolnik in zdravnik so zapisane;
 - manjše omejitve glede trajanja posveta;

- možnost posredovanja izobraževalnih sporočil in pomembnih obvestil (npr. o odsotnosti) več bolnikom hkrati;
- možnost za zniževanje stroškov oskrbe.

Primerjalno z ustnim oz. telefonskim komuniciranjem ima e-dopisovanje naslednje prednosti:^{1,11}

- Besede oz. odgovori, ki jih uporabljamo v e-pošti so bolj pretehtani in praviloma bolj natančni.
- Šifrirana elektronska sporočila lahko zagotovijo najmanj enako stopnjo varnosti in zaupnosti kot telefonska komunikacija.
- E-komunikacija je asinhrona in ni moteča za zdravnikovo delo v ambulanti.
- Predstavlja koristen dodatek opravljenemu ambulantnemu posvetu, predvsem za spremljanje in dodatna pojasnila (neredko bolnik med ambulantnim posvetom ne dobi vseh potrebnih navodil in zelenih odgovorov).
- Gre za pisni zapis, ki je praviloma shranjen v navadni ali elektronski kartoteki.
- Posebej je e-pošta koristna za tiste podatke, ki bi jih bolnik sicer moral zapisovati, to so npr. naslovi, telefonske številke, laboratorijske preiskave in interpretacija, navodila za jemanje zdravil, navodila pred operacijo in po njej.
- E-sporočila lahko vsebujejo povezave na pomembne spletne strani in naslove.
- Ni nezadovoljstva zaradi številnih neuspešnih telefonskih klicev brez odziva.
- Korektna in dokumentirana komunikacija je najboljše zavarovanje pred pritožbami in odškodninskimi zahtevki .

- Možnost natančnega sporočanja vrednosti opravljenih preiskav na domu, npr. krvnega tlaka, krvnega sladkorja ipd.

Možne pomanjkljivosti elektronske pošte pri zdravstveni oskrbi

Uporaba e-posveta in e-pošte je, kot je bili že omenjeno, najbolj primerna pri nenujnih stanjih in preprostejših oz. manj zahtevnih zdravstvenih težavah. Videti je, da je to v nasprotju pričakovanji mnogih uporabnikov, saj so nekatere študije pokazale, da je skoraj 90% tistih, ki je za posvete s svojim zdravnikom uporabljalo e-pošto, spraševalo tudi o nujnih in bolj zahtevnih problemih.¹⁶

Pokazalo se je, da lahko uporaba e-pošte pri obravnavi nujnih stanj po e-pošti prinese mnoge pasti in neželene posledice. Avtorji navajajo mnoge primere, npr. težave pri oceni stanja bolnika, ki se v e-sporočilu pritoži glede vročine, glavobola in togega vrata. Običajno gre sicer za navadno virozo, lahko pa tudi začetno vnetje možganskih ovojnic, ki sodi med izrazito urgentna stanja. Ugotovitev stopnje nujnosti zgolj z uporabo e-pošte je v takšnih primerih praktično nemogoča. E-pošta je torej za nujne primere povsem neprimerna in neustrezna oblika komunikacije.

Med najbolj pogosto omenjanimi pomanjkljivosti in nevarnostmi "e-zdravljenja" so:^{1,3,7,11,14,17,18}

- nevarnost socialne diskriminacije, zaradi boljših možnosti uporabe e-pošte pri dobrostoječih in mlajših skupinah prebivalstva;
- ne omogoča pregleda bolnika;
- ne omogoča empatične komunikacije (barva glasu, pogled, dotik), otežena je emotivna podpora bolniku;

- povišano je tveganje za diagnostične in terapijske spodrsjlaje;
- nevarnost prepočasnega odgovora na potencialno nujna stanja;
- nevarnost nepooblaščenega dostopa in poseganja v bolnikovo zasebnost;
- nevarnost preobremenitve zdravnika s številom in obsegom e-pošte;
- tehnološka zahtevnost in visoki varnostni standardi.

Pomisliki obstajajo tudi glede bolnikovega pravilnega razumevanja zdravnikovih elektronskih navodil. Pri tem so zdravniku lahko v pomoč podobne strategije, kot pri telefonskem ali klasičnem posvetu, kar pomeni uporabo razumljivega (laičnega) jezika, spodbujanje bolnika k dodatnim vprašanjem in poudarjanje najpomembnejših delov posveta.^{7,19} Ko pa gre za obsežnejša in številčnejša sporočila, je največkrat potrebno bolniku svetovati klasičen ali vsaj telefonski posvet.

Najpogostejše skrbi in pomisleki zdravnikov so predvsem glede kakovosti, varnosti, zaupnosti, zanesljivosti in nenazadnje porabljenega časa za opravljene storitve, kajti za zdravnika je čas velikokrat bolj dragocen od denarja.²⁰ V nekaterih študijah so zdravniki povedali, da bi morala biti širša raba e-pošte neposredno povezana tudi z denarnimi nadomestili za tovrstne storitve.²¹

Z zelo nazornimi ugotovitvami glede pomislekov in skrbi bolnikov in medicinskega osebja pri uporabi e-pošte je postregla študija Moyerja in sodelavcev iz leta 2002.³ Ne-uporabniki e-pošte se raje posvetujejo neposredno oz. pokličejo svojega zdravnika (80-90% anketiranih). E-komuniciranje je za njih preveč brezosebno in so zaskrbljeni zaradi možnosti, da bi se sporočila "zgubila" (70% vprašanih). Zdravstveno osebje ima največ skrbi glede varnega komuniciranja (45% vprašanih), medtem ko se tako ne-uporabniki e-pošte (45% vseh), kot tudi uporabniki in zdravstveno osebje

(75-80% vprašanih) strinjajo, da je to dobra rešitev za neurgentna stanja.

Zakonske in etične podlage

Pri uporabi e-komuniciranja in e-zdravljenja veljajo za zdravstveno osebje enaka etična načela kot pri drugih oblikah posveta - posredovane informacije morajo ustrezati strokovnim standardom. Elektronsko zdravstveno svetovanje je lahko neobvezno oz. neformalno ali vnaprej dogovorjeno in proti plačilu. V obeh primerih je zdravnik zavezan k dobri strokovni praksi in spoštovanju splošno sprejetih etičnih norm.

Izmenjava podatkov po e-pošti med bolnikom in zdravnikom ne sodi le med zdravstvene storitve, temveč tudi med storitve informacijske družbe. Tako za tovrstno zdravstveno storitev veljajo tudi določila evropske direktive št. 2000/31/ES Evropskega parlamenta in sveta.²² Pravni vidiki te direktive so v Sloveniji natančneje opredeljeni v Zakonu o elektronskem poslovanju na trgu (ZEPT), ki je bil v Državnem zboru sprejet junija 2006.²³

Temeljna skrb evropskih pravnih aktov in slovenske zakonodaje je ustrezno in zaupno ravnanje z osebnimi podatki posameznika in dosledno spoštovanje pravic bolnika oz. uporabnika zdravstvenih uslug.

Za področje e-zdravja so posebnega pomena naslednje direktive EU: 95/46/EC – Direktiva o varovanju podatkov, 97/66/EC – Direktiva o obdelavi osebnih podatkov in varovanju zasebnosti v telekomunikacijskem sektorju, 1999/93/EC – Direktiva o pravnih podlagah za uporabo elektronskega podpisa, 2002/58/EC – Direktiva o zasebnosti in elektronskih komunikacijah in 2002/21/EC – Direktiva o zakonskih okvirih za elektronska komunikacijska omrežja in servise.²⁴⁻²⁷

Pomembnejša slovenska zakona za področje e-zdravja sta Zakon o varstvu osebnih podatkov in Zakon o elektronskem poslovanju na trgu,^{23,28} za

zdravstvo pa še Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva.²⁹

V zadnjem desetletju so se v državah EU uveljavile številne storitve s področja e- zdravljenja. Nadaljnji razvoj in širitev možnosti za e-zdravje je ena prioritetenih nalog EU v naslednjih letih. To je tudi razlog, da se zakonodaja EU stalno razvija in sledi tehnološkemu napredku.

Priporočila in standardi za uporabo elektronskega posveta

Osnovne podlage za uporabo e-pošte v zdravstvu so podane v direktivah EU in domačih zakonskih predpisih. Uradnih priporočil in smernic slovenskih poklicnih združenj za uporabo elektronskega posveta v ambulanti nismo zasledili. Pomanjkanje smernic in standardov prav gotovo ni spodbudno za širši sprejem elektronske komunikacije v praksi.^{1,17,30} Uradna priporočila bi morala vsebovati natančna navodila za izobraževanje, organizacijo tovrstnih storitev in za varno sprejemanje, razvrščanje ter odgovarjanje na e-pošto.^{1,13,30}

Verjetno bo tudi v idealnih pogojih moral zdravnik posvetiti posebno pozornost ugotavljanju, ali je takšna obravnava primerna pri konkretnem zdravstvenem problemu. Z zdravstvenega in medicinsko-pravnega vidika bo največ pomislekov vedno pri obravnavni "prikritih" urgentnih stanj, ki jih brez korektnega kliničnega pregleda in dodatnih preiskav ni možno izključiti. Vedno se je treba zavedati, da je e-komunikacija predvsem primerna za nenujna stanja, nezapletene zdravstvene težave in za zdravstveno vzgojo in preventivo.¹¹ Kadarkoli bi bil zdravnik v dvomih, bi moral uporabniku takšne zdravstvene storitve svetovati tudi ambulantni posvet ali vsaj telefonsko konzultacijo.

Priporočila, standarde ali smernice za uporabo e-pošte v zdravstvu, lahko razdelimo v dve skupini: priporočila za učinkovito elektronsko

komuniciranje ter medicinsko pravna in administrativna priporočila.

Praktična *priporočila za učinkovito elektronsko komunikacijo* med zdravnikom in bolnikom najdemo v večjem številu prispevkov.^{1,3,7,11,17,30}

Pred uvrstitvijo elektronskega komuniciranja med redne zdravstvene storitve ambulate je potrebno:

- opredeliti rok za odgovor na bolnikovo elektronsko sporočilo;
- bolnike oz. uporabnike te storitve obvestiti glede varovanja zaupnosti (kdo lahko bere posredovano sporočilo npr. v času zdravnikove odsotnosti) in da je e-pošta sestavni del medicinske kartoteke;
- določiti področja konzultacij (predpis zdravil, naročanje obiska) in stopnjo občutljivosti posredovanih podatkov (HIV, duševne težave ipd.);
- od uporabnika storitve zahtevati, da v glavo pisem obvezno vstavijo ime in identifikacijsko številko;
- bolniku podati nedvomna navodila za označevanje pošte, npr. predpis Rp., naročanje, svetovanje ipd.;
- zagotoviti delovanje samodejnega odgovora, t.j. potrdila o sprejemu sporočila;
- od bolnika zahtevati uporabo samodejnega odzivnika kot potrdila o sprejemu zdravnikovega sporočila;
- zagotoviti shranjevanje sporočil v medicinsko kartoteko;
- zagotoviti delovanja mailing liste in uporabljati t.i. "slepe" kopije sporočil – tako zagotavljamo zaupnost poštnega seznama bolnikov;
- poučiti osebje o nujnosti izogibanja pojmov, ki bi vsebovali jezo, sarkazem, pretirano grajanje ali žaljenje tretjih oseb.

Naj naštejemo še nekatera *medicinsko-pravna in administrativna priporočila* pri uporabi e-pošte (večina med njimi tudi sicer velja pri rokovanju z informacijsko tehnologijo):

- pridobiti je potrebno bolnikov pisni pristanek za elektronsko komunikacijo na obrazcu, ki naj bi vseboval:
 - opis postopkov in temeljnih priporočil za tovrstno komuniciranje;
 - nedvomna navodila, kdaj je potrebno uporabiti telefonski posvet ali obiskati zdravnika;
 - opis postopkov za varovanje in zaščito podatkov in stopnje odgovornosti za morebitno izgubo podatkov zaradi tehničnih težav;
 - uporabo postopkov šifriranja glede na zahteve uporabnika in organizacije;
- preprečiti posredovanje podatkov o bolniku tretjim osebam brez bolnikove izrecne privolitve;
- uporaba z geslom zaščiteneih ohranjevalcev zaslona za vse delovne postaje v ambulantni;
- nikoli ne uporabljati bolnikovega e-naslova v reklamne namene;
- priporočljiva je uporaba šifriranja za vsa e-sporočila, v primerih, ko je tovrstna tehnologija uporabniku prijazna, splošno razširjena in praktična;
- odsvetovan je nešifriran brezžičen prenos podatkov;
- bolnik in zdravnik bi morala pošiljati pošto le na vnaprej dogovorjene e-naslove in le-te pri vsaki uporabi e-pošte podrobno preveriti;
- preprečiti uporabo svojega poklicnega e-naslova in uporabniškega računa tretjim
 - osebam (tudi družinskim članom);
 - redna in pravilna izdelava varnostnih kopij podatkov in arhivov na dolgoročnih nosilcih podatkov (časovni roki za shranjevanje so enaki, kot za papirne kartoteke, t.j. najmanj 10 let);
 - uporabnika storitve je treba s politiko e-poslovanja ambulate seznaniti v elektronski in papirni obliki;
 - uporabnike je potrebno opozoriti na potrebo po zagotavljanju varnostnih standardov pri rokovanju z informacijsko opremo, zlasti z osebnimi računalnikom (npr. na protivirusno zaščito in redno nameščanje popravkov programske opreme).

Priporočljivo je tudi, da bi že vnaprej določili okvirni obseg, namen in tip elektronskih sporočil (npr. ali gre le za naročanje zdravil in sporočanje izvidov ali še kaj).

Bolnik bi vsekakor moral biti večkrat opozorjen, da e-pošta ni primerna oblika komunikacije za nujna stanja, kar vključuje tudi preverjanje bolnikovega razumevanja pojma nujnosti in nujnih stanj.

Verjetni bi bilo smiselno, da bi ambulantna sestra tudi e-pošto pregledala in razvrstila po stopnji pomembnosti.

Standardizacija različnih oblik komunikacije, kot npr. obrazci za naročanje zdravil in preverjanje kliničnih parametrov (npr. tlak, sladkor, pulz in peak flow) pomembno izboljšuje kakovost e-zdravljenja. Predpostavljamo, da bi podobno veljalo za e-sporočanje, če bi potekalo po vnaprej pripravljenih obrazcih. S standardizacijo bi se verjetno lahko izognili mnogim potencialnim zapletom, ne da bi pomembneje okrnili fleksibilnost elektronskega posveta.

Temeljne zahteve glede aplikativne opreme

Poleg tekoče in brezhibne izmenjave e-sporočil je zaradi narave zdravstvenih podatkov potrebno na čim višji ravni zagotoviti tudi varnost izmenjanih podatkov. To pomeni predvsem zagotavljanje verodostojnosti, zaupnosti, nezmožnosti zanikanja, celovitosti in nadzora dostopa, pa tudi arhiviranje in shranjevanje podatkov ter ustrezna fizična zaščita nosilnega informacijskega sistema.^{31,32}

Nadzor dostopa do shranjenih podatkov mora biti urejen večnivojsko in mora temeljiti na preverjanju verodostojnosti, pooblastilih, skrbništvu računov in beleženju aktivnosti. S tem omogočimo prepoznavanje posameznikov, preverjanje pooblastil za dostop do posameznih podatkov³¹ in tudi sledljivost opravljenih dejanj, npr. vpogleda v podatke ali njihovega spreminjanja.

Naj navedemo nekaj temeljnih zahtev za aplikativno opremo:^{7,33,34}

- preprosta namestitvev in uporaba;
- učinkovito in čim bolj neopazno varovanje podatkov bodisi v žičnih ali brezžičnih sistemih;
- možnost delovanja na različnih operacijskih sistemih;
- primerljivost z obstoječo elektronsko kartoteko;
- avtomatizacija pomembnih funkcij (npr. sprotno potrjevanje sprejema sporočil);
- učinkovita protivirusna zaščita in sprotno filtriranje sporočil;
- preprosti postopki za preverjanje verodostojnosti (angl. authentication) uporabnikov;
- možnost uporabe posebnih obrazcev za e-posvet;

- neopazno in nemoteče delovanje z drugimi nameščenimi programi;
- možnost arhiviranja podatkov in beleženja aktivnosti;
- sledljivost in nadzor sprejetih e-sporočil;
- čim manj možnosti za napake in potreb po zunanji podpori oz. vzdrževanju;
- čim večja učinkovitost sistema.

Posebej je potrebno poudariti, da se z uporabo brezžične komunikacije za dostop do spleta in e-pošte povečajo tudi varnostne grožnje za nepooblaščen dostop do zaupnih podatkov.

Asimetrična kriptografija je tehnologija, ki nam zagotavlja ustrezen nivo varnosti sporočil, poslanih po potencialno nevarnem mediju (npr. internetu). Pomemben element za njeno polno funkcionalnost so digitalna potrdila (angl. digital certificate). To so računalniški zapisi, ki vsebujejo javne podatke o imetniku in ki jih lahko vsak udeleženec v procesu izmenjave podatkov pridobi na varen način. So elektronska alternativa klasičnih identifikatorjev, npr. bančni kartici ali potnemu listu, in osnova za:³⁵

- šifriranje podatkov, ki zagotavlja zaupnost, in
- digitalni podpis, ki zagotavlja:
 - zmožnost preverjanja identitete pošiljatelja,
 - zmožnost dokazovanja storjenega dejanja, zlasti pošiljanja sporočila (t.i. nezmožnost zanikanja), in
 - celovitost sporočila, kar pomeni, da zgolj dela podatkov ni mogoče spremeniti ali drugače popraviti mimo podpisnika.

Glede na razširjenost (bančništvo, javna uprava) in glede na razna priporočila je pričakovati, da se

bo asimetrična kriptografija splošno uveljavila tudi v zdravstvu, zlasti pri izmenjavi sporočil.

Zaključek

Kljub razširjenosti uporabe svetovnega spleta med bolniki in zdravstvenim osebjem, je obseg medsebojne elektronske komunikacije v Sloveniji in drugih državah še vedno skromen. Učinek tega segmenta zdravljenja na celotno zdravstveno oskrbo v osnovnem zdravstvu je dejansko zanemarljiv. Zdravstveno osebje prednosti in pomanjkljivosti elektronskega posveta vidi drugače od bolnikov in je praviloma bolj prepričano v pozitiven vpliv tovrstnih posvetov. Zdravniki imajo največ pomislekov glede dodatnih obremenitev, varnosti bolnika in zaupnosti posveta.

Zdravstvene zavarovalnice in zdravstvena politika vidijo v elektronski komunikaciji med bolnikom in zdravnikom, priložnost za zmanjšanje stroškov in izboljšanje zdravstvene oskrbe.

Na poti k uspešni implementaciji elektronskega posveta v rutinsko zdravstveno oskrbo je še vedno precej ovir in med njimi je pomanjkanje ustreznih smernic in standardov ena pomembnejših težav.

Potrebni so dodatni vložki v raziskave, ki bi bolj natančno opredelile učinke in najbolj primerne oblike elektronskega posveta za izboljšanje zdravstvene oskrbe v osnovnem zdravstvu. Kot eno od mogočih rešitev bi bilo potrebno proučiti standardizacijo oblike izmenjanih sporočil. V nasprotnem primeru bo prihajalo do nekritične uporabe e-pošte in drugih oblik elektronskega komuniciranja, kar lahko povzroči neljube zaplete, kot je izguba podatkov, nedovoljene vpogleda v osebne podatke ali celo resne zdravstvene zaplete.

Literatura

1. Kane B, Sands DZ. Guidelines for the Clinical Use of Electronic Mail with Patients. *JAMIA*; 1998; 5: 104-111.
2. Committee on Quality Health Care in America, Institute of Medicine. *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*. Washington DC: National Academy Press, 2001.
3. Moyer AC, Stern DT, Dobias KS, Cox ST, Katz JS Bridging the Electronic Divide: Patient and Provider Perspectives on E-mail Communication in Primary Care. *Am J Manag Care* 2002; 8:427-433
4. Silber D. The case for E-health. Presented at the European commission's first high-level conference on eHealth, May 2003.
5. SURS: IKT 2006 - gospodinjstva in uporabniki. <http://www.ris.org/index.php?fl=1&nt=9&sid=431>. Dostop: 08.10.2006
6. Kleiner KD, Akers R, Burke BL, Werner EJ. Parent and Physician attitudes regarding electronic communication in pediatric practices. *Pediatrics* 2002; 109:740-4.
7. Car J, Sheikh A. Email consultations in health care: 2—acceptability and safe application. *BMJ*, 2004; 329 : 439-42
8. Von Knoop C, Lovich D, Silverstein MB, Tutty M. Vital signs: e-health in the United States. Boston, MA: Boston Consulting Group, 2003. Web page: http://www.bcg.com/publications/files/Vital_Signs_Rpt_Jan03.pdf. Dostop: 12.10. 2006.
9. Couchman GR, Forjuoh SN, Rascoe TG. E-mail consultations in family practice: what do patients expect? *Journal of family practice* 2001; 50:414-8.
10. Sittig DF, King S, Hazlehurst BL. A survey of patient-provider e-mail communication: what do patients think? *Int J Med Inf* 2001; 61:71-80.
11. Car J, Sheikh A. Email consultations in health care: 1-scope and effectiveness. *BMJ*, 2004; 329: 435-38.
12. White CB, Moyer AC, Stern DT, Katz SJ. A Content Analysis of E-mail Communication between Patients and Their Providers: Patients Get the Message. *J Am Med Inform Assoc*. 2004; 11:260-267.
13. Hobbs J, Wald J, Jagannath YS, Kittler A, Pizziferri L, Volk LA, et al. Opportunities to enhance patient and physician e-mail contact. *Int J Med Inf* 2003; 70:1-9.
14. Houston TK, Sands DZ, Nash BR, Ford DE. Experiences of physicians who frequently use e-mail with patients. *Health Commun* 2003; 15:515-25.
15. Eggar M, Smith GD, Altman DG, eds. *Systematic reviews in health care. Meta analysis in context*. London: BMJ Books, 2001.

16. Neil RA, Mainous AG, ClarkJR, Hagen MD. The utility of electronic mail as a medium for patient-physician communication: problems and promise. *Arch Fam Med*. 1994; 3:268-71.
17. Medem eRisk Working Group for Healthcare Guidelines for Online Communications September, 2005. Web page: http://www.medem.com/phy/phy_eriskguidelines.cfm. Dostop: 14.10.2006
18. Gordon C, Krimholtz M. E-mail and patients: a medicolegal minefield. *Lancet* 2003; 362:1768.
19. Car J, Freeman GK, Partridge MR, Sheikh A. Improving quality and safety of telephone based delivery of care: teaching telephone consultation skills. *Qual Saf Health Care* 2004; 13:2-3.
20. Patt MR, Houston TK, Jenckes MW, Sands DZ, Ford DE. Doctors Who Are Using E-mail With Their Patients: a Qualitative Exploration JMIR, 2003. Web page: <http://www.jmir.org/2003/2/e9/>. Dostop: 24.09.2006
21. Kittler AF, Carlson GL, eds. Primary care physician attitudes towards using a secure web-based portal designed to facilitate electronic communication with patients. *Inform Prim Care*. 2004; 12(3):129-38.
22. Direktiva 2000/31/ES Evropskega parlamenta in sveta. *Uradni list evropskih skupnosti*, 17.07.2000, L178/1
23. Zakon o elektronskem poslovanju. *Uradni list RS* 61/2006; 6601-5.
24. Data protection in the European Union. Web page: <http://www.dataprotection.gov.uk>. Dostop: 15.07.2006.
25. Directive 2002/58/EC of the European Parliament and of the Council concerning the processing of personal data and the protection of privacy in the electronic communications sector. *Official Journal of the European Communities* 2002; L201/37.
26. Directive 1999/93/EC of the EU Parliament and of the Council on a Community framework for electronic signatures. *Official Journal of the European Communities* 2000; L13/12.
27. Directive 2002/21/EC of the European parliament and of the Council on a common regulatory framework for electronic communications network and services. *Official Journal of the European Communities* 2002; L108/33.
28. Zakon o varstvu osebnih podatkov (ZVOP-1). *Uradni list RS* 86/2004.
29. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ). *Uradni list RS* 65/2000.
30. American Medical Association. Guidelines for physician-patient electronic communications. Web page: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/2386.html>. Dostop: 6.5.2004).
31. Egan M, Mather T. *Varnost informacij: grožnje, izzivi in rešitve: vodnik za podjetja*. Ljubljana 2005: Pasadena: 129-174.
32. Verdonik I, Bratuša T. *Hekerski vdori in zaščita*. Ljubljana 2005: Pasadena.
33. Sarkar IN, Starren J. Desiderata for personal electronic communication in clinical systems. *J Am Med Inform Assoc* 2002; 9:209-16.
34. Bovi AM. Council on Ethical and Judicial Affairs of the American Medical Association. Ethical guidelines for use of electronic mail between patients and physicians. *Am J Bioeth* 2003; 3(3):W-IF2.
35. Osnove tehnologije elektronskega poslovanja in elektronskega podpisa. Web page: http://www.si-ca.si/tehnice_osnove.php. Dostop 05.10.2006.

Pregledni znanstveni članek ■

Pilotski projekt: Elektronsko naročanje ne-nujnih reševalnih prevozov

Aleš Jelovšek, Andrej Fink, Matic Štern, Mirjam Kerpan-Izak

Izvleček. Analize organizacije dela so pokazale, da je obstoječi način papirnega in telefonskega poslovanja pri naročanju in opravljanju ne-nujnih reševalnih prevozov ne-optimalen tako iz stališča porabe časa, kot tudi iz stališča kakovosti storitev. Neustrezna organizacija dela povzroča zasedenost linij in preobremenjenost ljudi. Telefonski prenos podatkov povzroča napake, zaradi katerih pride do napak v delovnih procesih, ki poleg nastanka slabe volje ponovno porabljajo čas za njihovo razrešitev. Zato so se Reševalna postaja Kliničnega centra, organizacijske enote SPS Interne klinike KC (Bolnišnica Petra Držaja) ter podjetji Computel d.o.o. in List d.o.o. odločili, da teoretične predpostavke analize poslovnih procesov preizkusijo na pilotskem projektu.

Pilot project: E- Ordering of Non- urgent Ambulance Transports

Abstract. The analysis of the processes among organizations and units has shown that the current way of dealing with non-urgent ambulance transportation does not offer optimal work time utilization and quality of service. Current work organization is causing low availability of telephone lines and overloading employees. Telephone transfer of information is causing errors in data, which can result with mistakes in working processes. This further causes bad mood among employees and patients as well as additional losing of time for solving those mistakes. That is why the Ambulance Station of University Clinics and Hospitals Ljubljana, the organizational units of Clinics of Internal Medicine in a Hospital of Peter Držaj, and the companies Computel d.o.o. and List d.o.o. decided to test the presumptions of the theory in a pilot project.

■ **Infor Med Slov:** 2007; 12(1): 34-40

Institucije avtorjev: Computel d.o.o. (AJ, MŠ), Klinični center Ljubljana, Reševalna postaja (AF), List d.o.o. (MKI).

Kontaktna oseba: Aleš Jelovšek, Computel d.o.o., Teslova ulica 30, 1000 Ljubljana. email: info@computel.si.

Uvod

Namen prenove poslovnih procesov in same informatizacije poslovanja je v tem, da se delovni procesi in spremljajoče aktivnosti izvajajo učinkoviteje. Seveda morajo to trditev podkrepiti argumenti, ki se razvijajo v postopku prenove poslovanja in informatizacije.

Reševalna postaja obvladuje več procesov v okviru svoje dejavnosti. Del reševalnih vozil je namenjen intervencijam na terenu ob dogodkih, kjer je ogroženo človeško življenje, del pa ne-nujnim reševalnim prevozom. Oba segmenta dejavnosti pa podpira skupna dispečerska služba. Oprema reševalne ekipe ni samo opremljeno vozilo z medicinskimi pripomočki in tehnologijo, temveč tudi s potrebnimi ljudmi, ki imajo potrebna znanja za reševanje človeških življenj, ter primerno notranjo organizacijo in organizacijo stikov s svojimi uporabniki. V primeru, ko je neko življenje ogroženo, je potrebna predvsem hitra reakcija in hitra izvedba intervencije. V primeru zahteve po ne-nujnem prevozu pa mora Reševalna postaja KC nuditi pacientu in naročniku prijazno in točno storitev. Skupek storitev, kot so prevozi pacientov v bolnišnico in domov ter med bolnišnicami, skrajšano imenujemo, kot ne-nujne prevoze.¹

V prispevku smo poskusili prikazati probleme in posledice, ki lahko nastanejo zaradi telefonskega naročanja ne-nujnih prevozov ter predstaviti rešitve za njihovo odpravo. Predstavljeni so tudi rezultati anket, ki sta bili po zaključku pilotskega projekta izvedeni med naročniki in izvajalci reševalnih prevozov. Prispevek se zaključuje s pozivom informacijski stroki, organizacijski stroki, medicinski stroki in pristojnim institucijam k pospešenemu delu na področju standardizacije pri izmenjevanju podatkov tako na tehnološkem področju, kot tudi na regulativnem področju, saj so danes informacijski sistemi že precej izpopolnjeni in je glavnino prihrankov in izboljšav moč pričakovati prav pri povezovanju med njimi.

Problemi in posledice telefonskega naročanja

Star način dela je potekal tako, da je naročnik prevoza, to je delavec v bolnišnici, v obstoječem programu izpolnil računalniški obrazec naloga za prevoz in ga natisnil na papirnati obrazec. Nato je poklical na številko reševalne postaje in prevoz naročil telefonsko. Že tako enostaven proces pa skriva v sebi več pasti in ne-optimalnosti.

Naročniki ne-nujnih prevozov morajo poleg izdelave in tiskanja naloga za reševalni prevoz opraviti še dodaten klic, da naročijo prevoz. Če so sprejemni dispečerji zasedeni, pa morajo opraviti tudi več klicev preden je njihovo delo končano.

Naročniki ne-nujnih prevozov preverjajo fazo izvedbe telefonsko, kar ponovno časovno obremenjuje obe strani v procesu.

Naročniki po starem konceptu lahko naročijo ne-nujne prevoze samo za tekoči dan.

Zaradi velike količine ne-nujnih klicev so sprejemni dispečerji slabše razpoložljivi za sprejem nujnih klicev, to pa posledično lahko vpliva na verjetnost preživetja nujnih bolnikov in poškodovancev.

Zaradi komunikacijskih šumov pri telefonski komunikaciji so priimki, imena in lokacije zapisani v računalniški obrazec² nenatančno, med tem ko v bolnišnični informacijski sistem (IS) naročnika obstojajo povsem natančni podatki.

Zaradi nezanesljivih podatkov zapisanih pri telefonskem sprejemu prihaja do napak pri izvedbi prevoza. Iz enakega razloga prihaja tudi do napak pri obračunu prevoza in posledično do reklamacij in prevozov ki so ne-obračunljivi.

Zaradi omejenega časa za telefonsko komunikacijo so zajeti samo osnovni parametri prevoza, medtem ko v IS naročnika obstojajo vsi podatki, potrebni za izvedbo in za obračun storitve.

Ker se pri sprejemu zajamejo samo osnovni podatki, je za izvedbo obračuna potrebno ročno iz papirnega obrazca dodatno vnašati veliko količino informacij, da se omogoči obračun.

Ker so relevantni podatki na papirju, je spremljanje in odkrivanje problemov, zastojev in ne-obračunanosti izjemno časovno zahtevno opravilo, ki ga ni mogoče izvajati sprotno

Preobremenjenost osebja, nenatančnost pri izvajanju prevozov in obračunu, nepotrebno ponovno vnašanje drugje že vnesenih podatkov in slabša kakovost storitev so glavne posledice obstoječega telefonskega in papirnega načina poslovanja.

Rešitve za odpravo problemov telefonskega naročanja

Bolnišnični oddelki in tudi reševalna postaja imajo že dokaj izgrajene informacijske sisteme in ustrezno infrastrukturo, ki omogočajo doseganje pozitivnih učinkov ob prenovi in informatizaciji delovnega procesa naročanja ne-nujnih reševalnih prevozov. Za to potrebna infrastruktura je omrežna povezanost obstoječih IS, v tem primeru bolnišničnega informacijskega sistema Hipokrat in informacijskega sistema reševalne postaje NMP3000,^{3,4} ter prilagoditev že obstoječih uporabniških vmesnikov za izvedbo takih prevozov.

Tehnologija omogoča, da se, z določenimi posodobitvami na strani računalniških uporabniških aplikacij, udeleženci v procesu izognejo nepotrebemu delu in izboljšajo odzivnost za ne-nujne prevoze ter njihovo kvalitetno izvedbo. Linije sprejemnega dispečerstva so tako proste za klice nujne narave in ostale ne-rutinske telefonske klice.⁵ Prav tako je možno pri elektronskem prenosu podatkov prenesti večjo količino podatkov v krajšem času, kot je to možno preko telefonskega pogovora ter brez motenj okolice, kar pomeni večjo natančnost.

Za prenos pravih in ustreznih podatkov o pacientu in prevozu je potrebna izdelava protokola, ki ureja komunikacijo med bolnišničnim IS in IS reševalne postaje.

Elektronski način naročanja ne-nujnih reševalnih prevozov je možno doseči z določenimi posegi na uporabniškem vmesniku, saj za komunikacijo med informacijskima sistemoma skrbi poseben komunikacijski modul, ki preko posebnega protokola prenese potrebne podatke o pacientu in prevozu. Tak način komunikacije je primeren tudi za povratno informacijo o poteku prevoza, ter za potrebe obračuna ne-nujnih reševalnih prevozov.

Konkretizacija – pilotski projekt

V pilotskem projektu e-naročanja ne-nujnih reševalnih prevozov so bile vključene naslednje organizacije oziroma organizacijske enote:

- Reševalna postaja Kliničnega centra Ljubljana,
- Klinični oddelek za hipertenzijo SPS Interna klinika,
- Center za vojne veterane SPS Interna klinika,
- Klinični oddelek za revmatologijo SPS Interna klinika,
- podjetje Computel d.o.o. in
- podjetje List d.o.o..

S pilotskim projektom smo želeli predvsem dokazati pozitivne vplive povezovanja med IS na ekonomičnost in izboljšanje kakovosti storitev. Odločili smo se arhitekturo odjemalca-strežnika, kjer informacijski sistem NMP3000 igra vlogo strežnika in program Hipokrat igra vlogo odjemalca. Odločili smo se za enostavno komunikacijo z izmenjevanjem formatiranih sporočil preko TCP/IP podatkovnega sklada, ki ga podjetje Computel uporablja za notranjo

komunikacijo med lastnimi programi in se je v preteklosti izkazal kot izredno zanesljiv, hkrati pa omogoča enostavno nadgraditev z XML, HL7 in kriptografijo.

Pri izvajanju projekta elektronskega naročanja smo najprej določili obliko sporočil za izmenjavo podatkov. Izkazalo se je, da je za celovito rešitev potrebno prenašati tako podatke o samem reševalnem prevozu, kot tudi podatke o pacientu (za potrebe identifikacije na terenu ter kasneje za potrebe obračuna). Protokol je bil v celoti sestavljen po celoviti analizi procesa naročanja ne-nujnih reševalnih prevozov in večkrat dopolnjen na podlagi odzivov s terena.

V protokolu so natančno določeni vsi procesi, pri katerih je potreben prenos podatkov med IS-jema. Ti procesi so:

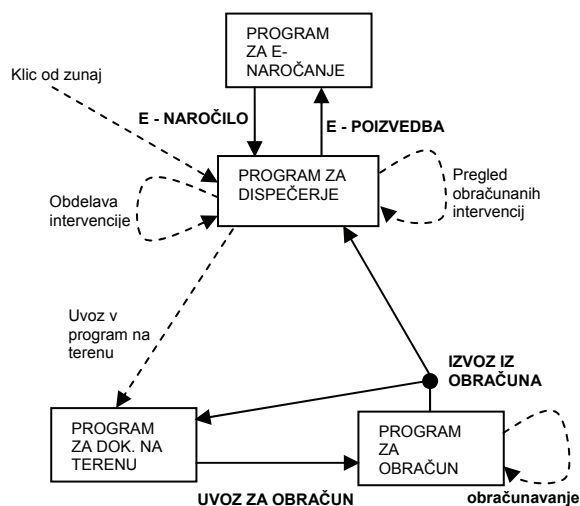
- E-naročilo
- E-poizvedba
- Uvoz za obračun (za obračun v bolnišničnem programu)
- Izvoz iz obračuna (potrditev obračuna, paket podatkov gre nazaj v program Reševalne postaje KC)

Umestitev teh procesov v strukturo informacijskih tokov v zvezi z izvajanjem ne-nujnih reševalnih prevozov nazorno prikazuje slika 1. S polno črto so označeni procesi, ki so bili v tem pilotskem projektu informatizirani. S črtkano črto so označeni spremljajoči procesi, na katere vplivajo elektronsko preneseni podatki iz informatiziranih procesov. Tako si lahko ustvarimo celovito sliko delovanja sistema v primeru naročanja ne-nujnih reševalnih prevozov.

Vsaki paketi podatkov, ki pridejo preko komunikacijskega modula od odjemalca do strežnika, so potrjeni s strani strežnika z odgovorom odjemalcu, kjer je vključena tudi morebitna napaka pri prenosu. Ustreznost

prenesenih podatkov določa protokol, v katerem so zajeti naslednji parametri:

- začetni ukaz (za kateri proces se prenašajo podatki),
- zaporedje poslanih podatkov,
- polje zapisa podatka v bazi podatkov,
- tip podatka in njegova dolžina,
- opis podatka in
- parameter za potrditev prenosa.



Slika 1 Informacijski tokovi na področju naročanja ne-nujnih reševalnih prevozov.

Tabela 1 Specifikacija podatkovnih tipov v protokolu za izmenjavo podatkov v procesu "E-POIZVEDBA".

Zap.št.	Polje	Tip in dolžina	Opis
1	ID_Intervencije	Chr 12	Univerzalni identifikator intervencije
2	Status	Chr 12	Opis statusa intervencije: na čakanju, na poti, na kraju, se vrača, na cilju, prevoz zaključen; predaja zun. prevozniku
3	Opis napake	Chr 50	Prazen niz: NI NAPAKE Poln niz: OPIS NAPAKE

V tabeli 1 je prikazana specifikacija podatkovnih tipov za proces "E-POIZVEDBA", ki je najkrajši in zato najbolj primeren za praktični prikaz.

Podatki se prenašajo po protokolu TCP/IP v paketu, ki vsebuje:

- vhodni ukaz,
- ločilo med njimi (podpičje),
- podatke iz protokola po ustreznem vrstnem redu in
- zaključni (potrditveni) parameter.

Ker je ločilo podpičje, je lahko dolžina podatkov v paketu variabilna do svojega v protokolu določenega maksimuma. Za primer si pogledjmo, kako je sestavljen paket podatkov za prenos v primeru "E-POIZVEDBE":

```
NmpToHospitalOrderRQ; <ID_Intervencije>;
CRLF
```

Vhodni ukaz je "NmpToHospitalOrderRQ", ločilo ";", zaključni parameter pa "CRLF" (programska konstanta). Zgornji primer je torej zahteva na prikaz informacije o tem, v kateri fazi prevoza je trenutno naročen reševalni prevoz. Ko dispečerski strežnik sprejme to zahtevo, pošlje nazaj odgovor v obliki:

```
NmpToHospitalOrderRP; <ID_Intervencije>;
<Status>; <Opis napake>; CRLF
```

Uporabnik v bolnišnici na svojem programu vidi status reševalnega prevoza za intervencijo, za katero je poslal poizvedbo. Postopek preverjanja je na lokacijah, kjer je bil izveden pilotski projekt, trajal v povprečju manj kot eno sekundo, kar vsekakor ni dosegljivo po sistemu, ki so ga uporabniki uporabljali prej. Že sam telefonski klic (čakanje na operaterja), iskanje prevoza med izvajanimi prevozi dispečerja in govorna komunikacija ta čas vedno presežejo.

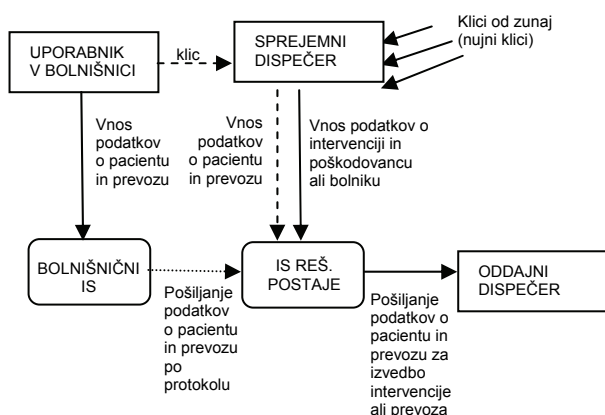
V svoji različici 1.17⁶ je protokol pokazal vse funkcionalnosti, ki si jih je naročnik želel.

Rešitev je bila tehnološko izvedena s strani podjetja ki skrbi za IS Reševalne postaje KC Ljubljana (NMP3000), ter programske hiše, ki skrbi za bolnišnični informacijski sistem na zgoraj navedenih klinikah (Hipokrat). S postavitvijo sistema e-naročanja smo nameravali doseči naslednje cilje:

- Dolgoročna razbremenitev zaposlenih na strani naročnika in izvajalca reševalnih prevozov z zmanjšanjem telefonskih klicev.
- Izboljšanje kakovosti storitev Reševalne postaje:
 - posredni vpliv na izboljšanje odzivnih časov za nujne klice,
 - izboljšanje točnosti izvajanja naročenih ne-nujnih reševalnih prevozov,
 - zagotovitev transparentnosti izvajanja ne-nujnih reševalnih prevozov in
 - zagotovitev uporabnikom prijazne rešitve.
- Optimizacija in racionalizacija poslovanja Reševalne postaje in bolnišničnih oddelkov z zagotovitvijo boljše in večje obračunljivosti opravljenih storitev.

Testiranje prototipne rešitve se je začelo 23.10.2006 in je potekalo med kliničnimi oddelki SPS Interne klinike na lokaciji Bolnišnice Petra Držaja in Reševalno postajo KC Ljubljana. Rešitev omogoča avtomatsko naročilo ne-nujnega prevoza ob hkratnem tiskanju naloga za prevoz v programski aplikaciji v bolnišnici. Podatki o prevozu so takoj vidni v dispečerski aplikaciji in ta proces praktično zaobide sprejemnega dispečerja, ki je tako postal razpoložljiv za ostale (nujne) telefonske klice. To nam nazorno prikazuje slika 2. Poleg tega sprejemnemu dispečerju ni več potrebno ponovno vnašati podatkov, ki so že pri naročniku, v lastno bazo podatkov in vsekakor

nekaj časa prihrani tudi s tega vidika. En proces (prenos podatkov po protokolu med bolnišničnim IS in IS reševalne postaje, ki je označen s pikčasto puščico) po uvedbi e-naročanja s tem nadomesti kar dva procesa, ki sta morala biti izvedena pred informatizacijo (označena s črtkano črto).



Slika 2 Informacijski tokovi na področju naročanja ne-nujnih reševalnih prevozov.

Ker reševalna postaja vse prevoze geolocira, to delo opravi sprejemni dispečer takrat, ko je prost in nima urgentnega klica. Geolokacija je postopek, kjer dispečer znani naslov oz. kraj locira (s pomočjo dispečerskega programa) v točno določeno točko v Gauss-Kruegerjevem koordinatnem sistemu, ki temelji na D-48 Besselovem elipsoidu, ta pa najbolje aproksimira Zemljo na področju Slovenije. Delo nadaljuje oddajni dispečer, ko za prevoz določi ustrezno ekipo. S projektom smo omogočili naročniku ne-nujnih prevozov naročiti prevoze za več dni vnaprej, kar tudi razbremeni naročnike dodatnih skrbi. Prav tako je omogočena sledljivost poteka prevoza s strani bolnišničnega osebja, ki preko svojega programa lahko vpogleda v kateri fazi izvajanja je določen prevoz. Faze izvajanja prevoza so določene z izrazi, ki so navedeni v tabeli 1. Tako smo odpravili nepotrebno telefonsko komunikacijo z reševalno postajo v primerih, ko bolnišnično osebje zanima, kje se nahaja pacient v določenem trenutku.

Prihranki s takim načinom dela so se pokazali tako na strani učinkovitosti dela (časovni prihranki, razpoložljivost sprejemnih dispečerjev), kot tudi na obračunski strani. Pri obračunu prevozov je sledljivost za morebitnimi izgubljenimi podatki ali nalogi lažja (v dispečerskem programu) in zato omogoča boljšo kontrolo nad obračunom prevozov, ki so bili opravljeni.

Rešitev se je izkazala za ustrezno, saj dosega zastavljene cilje pred zagonom projekta ter ne ovira ostalih delovnih procesov, ki se odvijajo tako na Reševalni postaji KC Ljubljana, kot tudi na oddelkih SPS Interna klinika na lokaciji Bolnišnice Petra Držaja. To so potrdila tako osebna mnenja uporabnikov (preko anketiranja), kot tudi vodstvo Reševalne postaje KC Ljubljana.

Anketiranje uporabnikov in izsledki

Po dvomesečni testni uporabi je Reševalna postaja KC izvedla anketo o zadovoljstvu uporabnikov elektronskega naročanja in lastnih dispečerjev. Anketa je vključevala 10 vprašanj v zvezi s prototipno rešitvijo e-naročanja. Anketo je pripravilo vodstvo Reševalne postaje Kliničnega centra Ljubljana in jo izvajalo na dveh lokacijah: pri uporabnikih novega sistema v bolnišnici (bolnišnično osebje) ter pri uporabnikih novega sistema na reševalni postaji (dispečerji). Skupaj je bilo anketiranih 22 ljudi. Vprašanja ankete so bila za vse uporabnike enaka in so v večini primerov izbirna (ponujeni možni odgovori). Pri osebnih mnenjih so imeli anketiranci možnost tudi podati samostojno mnenja s prostim tekstom. Rezultati ankete so pokazali zadovoljstvo uporabnikov, njihovo mnenje o rešitvi ter izpolnitev njihovih pričakovanj.

Rezultati ankete so nas privedli do naslednjih ugotovitev:

- 82% anketiranih je zadovoljnih s prototipno rešitvijo,

- 81% anketiranih meni, da jim je omenjena rešitev olajšala delo, od tega 82% meni, da je to olajšanje dela bistveno,
- 82% anketiranih podpira uvedbo takšne rešitve kot stalne, ostalih 18% pa je neopredeljenih, vendar je pomembno poudariti, da nihče ni nasprotoval uvedbi rešitve kot stalne.

Sklep

Posamezni informacijski sistemi v zdravstvenih ustanovah so v večini primerov že izgrajeni. Zato je v prihodnje potrebno bistveno več energije usmeriti v ustrezno izmenjavo podatkov med obstoječimi aplikacijami, saj je prav tu možno tu doseči največje pridobitve glede ekonomičnosti in kakovosti storitev. Pilotski projekt je to nakazal.

Pilotski projekt je bil izvajan znotraj ene, čeprav zelo razčlenjene organizacije, zato je lahko zaobšel problem standardizacije na nacionalnem nivoju. Je pa to nujen naslednji korak, da se lahko ekonomski in kakovostni kazalci dvignejo na nacionalnem nivoju. Klinični center Ljubljana kot vodilna strokovna institucija lahko k temu veliko prispeva.

Naslednji koristen korak pa bi bil, da bi se pod okriljem Ministrstva za zdravje formirala delovna skupina, sestavljena iz ekspertov informacijske stroke in predstavnikov uporabnikov, za pripravo

podlag za izdelavo nacionalnega standarda pri povezovanju informacijskih sistemov ustanov za potrebe naročanja ne-nujnih prevozov, ki bi omogočil hitro, nebolečo in ceneno vpeljavo takega načina poslovanja na nacionalni nivo. Seveda to ni več v rokah avtorjev tega prispevka.

Literatura

1. Fink A. Transport bolnika/poškodovanca z reševalnim vozilom - standardni pristop. *Zbornik izbranih tem, (Projekt Urgentna medicina)*. Ljubljana 2003, Društvo študentov medicine Slovenije, 58-73.
2. Fink A, Jelovšek A. Računalniško podprto dispečerstvo/dispečerski program. *Proc Urgentna medicina: izbrana poglavja*. Ljubljana 2004, Slovensko združenje za urgentno medicino, 441-444.
3. Jelovšek A. Celostni informacijski sistem za vodenje NMP in reševalnih prevozov. *Proc Dvanajsti mednarodni simpozij o urgentni medicini*. Portorož 2005.
4. Fink A. Informacijski sistem nujne medicinske pomoči. *Proc Kongres Slovenskega društva za medicinsko informatiko* 2006; 97-109.
5. Jelovšek A, Štern M. Brezpapirna obravnava nujnih bolnikov in poškodovancev. *Proc Kongres Slovenskega društva za medicinsko informatiko* 2006; 96
6. Jelovšek A, Kerpan-Izak M. NMP3000 – HIPOKRAT, različica 1.17, *Protokol povezave za naročanje prevozov in obračun storitev*. Interno gradivo podjetij Computel d.o.o. in List d.o.o., Ljubljana 2006.

Bilten SDMI ■

Zaključki strokovnega srečanja e-Zdravje po meri človeka, Zreče, 12.-14. aprila 2007

Uvod

Med 12. in 14. aprilom 2007 je Slovensko društvo za medicinsko informatiko v Zrečah organiziralo tradicionalno strokovno srečanje z naslovom e-Zdravje po meri človeka.

Več kot 150 udeležencev iz vrst politike, managementa, akademske sfere, zdravstvenih delavcev in informatikov je razpravljalo o aktualnih izzivih za nadaljnji razvoj e-Zdravja v Sloveniji.

Dokument povzema razpravo in zaključke delavnic in okroglih miz srečanja. Društvo ga naslavlja na Ministrstvo za zdravje in management v zdravstvu z namenom opozoriti, da je potrebno zagotoviti enotno usmerjanje, finančna sredstva in druge spodbude za hitrejšo uvajanje informacijskih in telekomunikacijskih rešitev v slovenskem zdravstvu.

Uresničevanje nacionalne strategije eZdravje2010

Ministrstvo za zdravje je izvedlo pomembne korake glede uresničevanja strategije – predvsem z ustanovitvijo Sveta za informatiko v zdravstvu in Odbora za zdravstveno informacijske standarde. Obe telesi intenzivno delujeta, vendar zaradi omejenih kadrovskih virov (člani teles opravljajo

delo poleg rednih služb) ni mogoče zastaviti širših projektov.

Ministrstvo daje možnost koriščenja precejšnjega obsega finančnih sredstev za razvoj eZdravja, za kar je potrebno pravočasno pripraviti projektne načrte in organizirati usklajeno izvedbo teh projektov.

Uresničevanje strategije in akcijskega načrta, ki je v pripravi, je torej mogoče pospešiti, če bo zagotovljeno ustrezno koordiniranje nalog, dobra strokovna podpora in bodo zagotovljeni potrebni finančni in kadrovski viri.

Poleg centralno planiranih projektov, je potrebno zagotoviti možnosti za uresničevanje pobud v posameznih strokovnih in delovnih sredinah.

Pri načrtovanju rešitev je potrebno upoštevati, da je informatika orodje za prenovo strokovnih in poslovnih procesov v zdravstvu. Brez ustreznih sprememb v procesih ne more zagotoviti pričakovanih učinkov, med katerimi sta najpomembnejša varnost zdravstvene obravnave pacienta in obvladovanje tveganj v zdravstvenih organizacijah.

S pomočjo informatike je mogoče in je potrebno zagotoviti uvajanje novih modelov zdravljenja, oskrbe in skrbi za zdravje, kar bo odziv na povečane potrebe po zdravstvenih storitvah, ki jih prinaša staranje slovenskega prebivalstva.



Slika 1 Državnemu sekretarju nikoli ne zmanjka sogovornikov.



Slika 2 Ko gre zares, je treba biti resen.



Slika 3 Napetost pred izletom v neznano je očitna.

Center za informatiko v zdravstvu

Društvo podpira napore Ministrstva po čim prejšnji vzpostavitvi Centra za informatiko v zdravstvu (CIZ), ki je predviden v strategiji. Stališče, ki je bilo sprejeto na strokovnem srečanju, je, da gre za ključni element strategije in poudarja potrebo po vzpostavitvi močnega centra, ki bo prevzel načrtovanje in koordinacijo razvojnih projektov, zagotovil učinkovite postopke financiranja in zagotovil strokovne kapacitete za vsa ključna področja. CIZ mora prevzeti razvoj in vzdrževanje potrebne infrastrukture in standardov.

Skrbeti mora tudi za pripravo strategij in akcijskih načrtov za naslednja obdobja.

Zdravstveno omrežje

Zanesljive, varne, zmogljive in stroškovno sprejemljive komunikacije so nujno potrebna infrastruktura, ki jo je potrebno zagotoviti in vanjo vključiti vse zdravstvene institucije in izvajalce zdravstvenih storitev.

Takšno omrežje predvidevajo nacionalni projekti Zavoda za zdravstveno zavarovanje, Inštituta za varovanje zdravja in drugi projekti. Omrežje je nujno potrebno za nadgradnjo obstoječih rešitev izmenjevanja podatkov med zdravstvenimi delavci in izvajalci.

Zdravstvo potrebuje podobno sodobno omrežje, kot ga pripravlja državna uprava za svoje organe, pri čemer je potrebno upoštevati specifične potrebe zdravstva po kapacitetah in varnosti podatkov. Omrežje mora biti povezano z drugimi omrežji v državi, da bo omogočeno izmenjevanje podatkov z drugimi sektorji. Za učinkovito uporabo zdravstvenega omrežja je potrebno zagotoviti zmogljiva in varna lokalna omrežja znotraj zdravstvenih zavodov.

Vzpostavitev zdravstvenega omrežja mora biti ena od prednostnih nalog bodočega CIZ.



Slika 4 Naš prezident miri Marijo Zevnik, zadaj pa si Drago Rudel misli: jaz imam s seboj vse potrebno...



Slika 5 Mladci...



Slika 6 Dolgoletni stebri društva: Mojca Paulin, Marija Zevnik in Marjan Premik.

Standardi

Slovenska zdravstvena informatika nujno potrebuje enotne nacionalne standarde. Najbolj prioritarna področja so:

- podatkovne strukture za izmenjevanje podatkov,
- enotni šifranti,
- enotno obvladovanje varnosti podatkov v zdravstvenih organizacijah.

Odbor za zdravstveno informacijske standarde je sprejel jasne usmeritve za razvoj standardov, vendar je potrebno zagotoviti ustrezne strokovne in finančne vire za pravočasno pripravo in redno vzdrževanje standardov, ki jih potrebujejo aktualni projekti.

Operativna priprava standardov je začasno lahko naloga posameznih projektov, ki takšne standarde potrebujejo kot prvi za vzpostavitev rešitev. Kasneje mora razvoj in skrbništvo standardov prevzeti CIZ.

Zakonodaja in mednarodni standardi s področja varnosti podatkov od izvajalcev zdravstvenih storitev zahtevajo vzpostavitev celovitih sistemov za upravljanje z varnostjo podatkov. Zagotoviti je potrebno ustrezne organizacijske in tehnične rešitve. Društvo predlaga, da se čim preje pripravijo enotna priporočila za vse izvajalce zdravstvenih storitev.



Slika 7 V društvu imamo zelo različne generacije: mlade, manj mlade in še manj mlade...



Slika 8 Nekateri verjamejo vse...



Slika 9 Ne, nihče ni umrl – gledamo maketo samostana.

Sistem on-line

Društvo podpira ZZZS-jev projekt vzpostavitve sistema on-line zdravstvenega zavarovanja in prenove sistema KZZ. Vgrajene varnostne in komunikacijske rešitve so pomembna infrastruktura za vse povezane informacijske rešitve v zdravstvu. Zato društvo predlaga, da se vzpostavljeni infrastruktura v čim večji meri izkoristi tudi za druge projekte, ki potrebujejo zanesljivo varnost podatkov, zanesljivo komuniciranje in centralno vodene zbirke podatkov.

Projekt uvaja nove tehnologije, standarde in varnostne ukrepe, ki bodo poleg vzpostavitve načrtovanih rešitev omogočili kakovosten preskok v internih informacijskih sistemih pri izvajalcih – predvsem na področjih strojne in komunikacijske opreme, varovanja podatkov in zanesljivosti delovanja. Društvo poziva management in informatike v zdravstvu, da vzpostavljene rešitve izkoristijo za posodobitve komuniciranja znotraj organizacij in komuniciranja organizacije s poslovnim okoljem.

Okvir za izvajanje projektov, ki so rezultat iniciativ iz zdravstva

V različnih sredinah dnevno nastajajo pobude za nove informacijske rešitve. Pri veliko projektih se razvije le del načrtovanih rešitev. Razlogi za to so predvsem v pomanjkanju finančnih sredstev, pomanjkanju infrastrukture (komunikacije, varnost), pomanjkanju strokovnih usmeritev in nacionalnih standardov (predvsem standardov za podatke in šifrate).

Navedene pomanjkljivosti je potrebno odpraviti s pomočjo sodelovanja Ministrstva za zdravje in bodočega CIZ na področju priprave učinkovitega poslovnega in strokovnega okolja za izvajanje takšnih projektov.

Poleg zagotavljanja predpogojev za delovanje, je potrebno oblikovati enotne kriterije izdelkov takšnih projektov – predvsem tako, da se nosilce projektov zaveže, da rešitve celovito predstavijo širši zdravstveni sferi in se tako zagotovi širjenje dobre prakse v druge zdravstvene organizacije.

Zakon o evidencah s področja zdravstva

Ministrstvo za zdravje je pripravilo osnutek novega Zakona o evidencah s področja zdravstva, ki je ena ključnih zakonskih podlag za obdelavo podatkov v zdravstvu.



Slika 10 Degustacija vin je bila dobro obiskana.



Slika 11 Še nekaj mlajših stebrov društva: Robert Purič, Nina Dolenc in Tomaž Marčun.

Društvo vabi člane, management, zdravstvene delavce in informatike, da proučijo osnutek in posredujejo svoje pripombe. Le ustrezne pravne podlage namreč omogočajo zbiranje in obdelovanje vseh tistih osebnih in drugih podatkov, ki so ključnega pomena za kakovostno in učinkovito delo zdravstvenega delavca, izvajalca zdravstvenih storitev in nacionalnih institucij.

Podobna opozorila veljajo tudi za druge zakone, ki jih pripravlja ministrstvo.

Uvajanje novih tehnologij

Zdravstvenim delavcem je potrebno omogočiti pridobitev osnovnih znanj s področja organiziranja in informatike ter spoznavanje novih informacijskih tehnologij, ki pomagajo pri zagotavljanju višje kakovosti in učinkovitosti izvajanja zdravstvenih storitev.

Omogočiti je potrebno pridobivanje celovitih in sodobnih znanj tako v času rednega študija, kakor tudi skozi funkcionalna izobraževanja ob delu.

Evropska konferenca eHealth 2008 v Sloveniji

Slovenija bo v maju naslednje leto gostila pomembno evropsko konferenco na temo eZdravja. To bo največji konferenčni dogodek v času slovenskega predsedovanja Evropski uniji. Pričakovati je preko 800 udeležencev z uradnimi delegacijami Evropske komisije in držav članic.

Dogodek je izredna priložnost za promocijo slovenskih projektov in dosežkov. Zato društvo poziva člane, zdravstvene organizacije in institucije, da prispevajo k izvedbi in programu te konference.

Pripravil: Ivan Eržen, predsednik Slovenskega društva za medicinsko informatiko.

■ **Infor Med Slov:** 2007; 12(1): 41-45