

- 405** Ovrednotenje oblike in razsežnosti zgornje čeljustnice pri otrocih z enostransko heilognatopalatoshizo s tridimenzionalnim laserskim slikovnim sistemom – *Eva Gombač, Jasmina Primožič*
- 417** Samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena in samomorilno vedenje na oddelku splošne mladostniške psihiatrije – *Živa Žerjav, Maja Drobnič Radobuljac*
- 429** Vodni kanalček akvaporin 4 – vloga v osrednjem živčnem sistemu – *Maja Potokar*
- 443** Avtoimunski encefalitis – *Nik Krajnc, Gregor Jakob Brecl, Saša Šega Jazbec*
- 457** Nefrotski sindrom in prikaz primera bolnice z različico tip primarne fokalne segmentne glomeruloskleroze – *Jana Sajovic, Damjan Kovač*
- 473** Demenca: definicija, oblike in možnosti zdravljenja – *Nik Krajnc, Lina Savšek*
- 491** Spekter klinične slike novorojenčkov z inkontinenco pigmenta – *Anja Praprotnik Novak, Aneta Soltirovska Salamon*
- 501** Kohortna analiza preživetja I. in II. generacije brezcementnih kolčnih endoprotez tipa Zweymüller s spremljanjem do 30 let – *Samo Roškar, Blaž Mavčič*
- 511** Vloga elektrokemoterapije pri zdravljenju raka glave in vratu – *Timotej Breclj, Aleš Grošelj*
- 523** Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z rosuvastatinom (Sorvasta®) in uvajanje dodatnih jakosti v klinično prakso pri bolnikih s hiperlipidemijo – FROZEN – *Borut Jug, Breda Barbiž-Žagar, Mateja Grošelj, Darja Milovanović Jarh, Tjaša Lipušček*
- 533** Diagnostični izziv
- 537** Novice
- 549** Seznam diplomantov
- 551** Navodila avtorjem
- 557** Guidelines for Authors

Eva Gombač¹, Jasmina Primožič²

Ovrednotenje oblike in razsežnosti zgornje čeljustnice pri otrocih z enostransko heilognatopalatoshizo s tridimenzionalnim laserskim slikovnim sistemom

Upper Jaw Form and Size Assessment among Children with a Unilateral Cleft Lip and Palate Using a Three-dimensional Laser Scanning Device

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: enostranska heilognatopalatoshiza, tridimenzionalno slikanje, zgornja čeljustnica

IZHODIŠČA. Namen raziskave je bil na 36 raziskovalnih modelih čeljustnic ovrednotiti vpliv kirurške oskrbe enostranske heilognatopalatoshize na obliko in razsežnost zgornje čeljustnice pri otrocih s shizo v primerjavi z vrstniki brez te nepravilnosti. **METODE.** V retrospektivno presečno raziskavo smo vključili 36 otrok. Preiskovana skupina je vključevala osem deklic in deset v Neaplju zdravljenih dečkov (starih $9 \pm 1,5$ let), torej 18 raziskovalnih modelov z enostransko heilognatopalatoshizo. Kontrolna skupina je vključevala 18 študijskih modelov slovenskih otrok brez shize in brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti, devet deklic in devet dečkov (starih $8,8 \pm 1,8$ let). Mavčne modele smo posneli s tridimenzionalnim laserskim slikovnim sistemom in jih analizirali z ustreznim računalniškim programom. Izmerili in izračunali smo določene linearne in ploskovne dimenzije v transverzalni ravnini ter prostornino pripadajočega dela neba. Oblikovali smo pare, ki so se ujemali v starosti in spolu, ter njihove vrednosti primerjali z ustreznim statističnim programom. **REZULTATI.** Otroci s kirurško oskrbljeno enostransko heilognatopalatoshizo so imeli statistično značilno manjšo zgornjo čeljustnico ($p < 0,05$) kot otroci v kontrolni skupini. **ZAKLJUČKI.** Otroci s kirurško oskrbljenim razcepom po neapeljskem protokolu zdravljenja (oskrba razcepa ustnice pri šestih mesecih, mehkega neba pri 12 mesecih, trdega neba pri 18 mesecih, brez čeljustnoortopedske priprave in ortodonskega zdravljenja po operaciji) imajo značilno manjšo zgornjo čeljustnico kot otroci brez te nepravilnosti. Čeprav bi bila za ugotavljanje vpliva kirurške oskrbe razcepa na rast in razvoj zgornje čeljustnice potrebna longitudinalna raziskava, lahko na podlagi ugotovljenih rezultatov posredno sklepamo, da je rast zgornje čeljustnice pri otrocih s kirurško oskrbljenim razcepom omejena.

¹ Eva Gombač, dr. dent. med., Katedra za čeljustno in zobno ortopedijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; eva.gombac@gmail.com

² Izr. prof. dr. Jasmina Primožič, dr. dent. med., Katedra za čeljustno in zobno ortopedijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: unilateral cleft lip and palate, three-dimensional, upper jaw

BACKGROUNDS. The aim of the study was to assess how surgical treatment of a cleft lip and palate affects the size and form of the upper jaw among children with cleft lip and palate in comparison to children without malocclusion. **METHODS.** A group of 36 children were included in the present retrospective cross-sectional study. The study group consisted of 18 children's study casts, 8 girls and 10 boys, (aged 9 ± 1.5 years) who underwent surgical treatment of the unilateral cleft lip and palate. A matched control pair with corresponding age and gender and without malocclusion was found to each cleft child. However, the control group included 18 healthy children without malocclusion, 9 girls and 9 boys, (aged 8.8 ± 1.8 years). The dental casts of the children's upper jaws from both groups were scanned using a three-dimensional laser scanning device. Transverse maxillary widths, the surface of the gingival plane, the surface of the palatal vault and the palatal volume were measured. **RESULTS.** Children who underwent early surgical treatment of cleft lip and palate had a statistically significantly smaller upper jaw ($p < 0.05$) than children without malocclusion. **CONCLUSIONS.** Children who underwent surgical treatment of the cleft lip and palate according to the Naples protocol of treatment (lip surgery at six months, soft palate surgery at 12 months and hard palate surgery at 18 months, no orthopaedics was carried out prior surgery and no orthodontic treatment was performed after it) have a significantly smaller upper jaw than children without malocclusion. Although a longitudinal study would be necessary to assess the effects of surgical treatment of the cleft lip and palate on the growth and development of the upper jaw, based on the results of the present study, it can be indirectly concluded that there is a restrain of upper jaw growth among children with surgically treated clefts.

IZHODIŠČA

Shize (gr. *schisis*, razcepiti) ustnice, zobišč-nega nastavka in neba so najpogostejše pri-rojene nepravilnosti maksilofacialnega po-dročja (1). V Sloveniji se z njimi rodi eden od 609 živorojenih otrok (2).

Opredelitev heilognatopalatoshiz

Pri heilognatopalatoshizi (HGPS) sta razcep-ljena primarno in sekundarno nebo. Otroci imajo razcepljeno ustnico, zobiščni nasta-vek in nebo na eni strani pri enostranski hei-lognatopalatoshizi (lat. *cheilognathopalatosc-hisis unilateralis*, EHGPS) ali obeh straneh pri obojestranskih heilognatopalatoshizi (lat. *cheilognathopalatoschisis bilateralis*, OHGPS). Razcep se začne ob srednji liniji na ustnični rdečini in se nadaljuje preko vrha Kupidovega loka v nosni vhod. Na zo-

biščnem nastavku se začne v predelu stran-skega sekalca in se po incizivnem šivu na-daljuje do incizivnega foramna. Nebo deli po nebem šivu, vendar pri EHGPS tako, da je na nerazcepljeni strani v večini prime-rov nosni pretin združen z nebni odrast-kom. Pri OHGPS pa sta nebna odrastka na obeh straneh ločena od nosnega pretina (1).

Zdravljenje heilognatopalatoshiz

Potek zdravljenja je različen glede na vrsto razcepa. V osnovi se načrtuje kirurška pre-mostitev defekta, vendar še vedno ni enot-nega mnenja glede časa in vrste kirurške oskrbe neba, saj zgodnje in popolno zaprtje neba pripomore k boljšemu razvoju govo-ra, hkrati pa odložena kirurška oskrba neba manj vpliva na kraniofacialno rast, pred-vsem zgornje čeljustnice (3). Cilj zdravlje-

nja je, da bo imel otrok po kirurški oskrbi čim bolj pravilno oblikovano ustnico in nos, vodotesno predeljeno ustno in nosno votlino ter dovolj dolgo mehko nebo, ki bo dovoljevalo polnovredno nebnožrelna zaporo. Zagotovljena mora biti tudi primerna prehodnost nosu, da bo lahko ohranil pravilno dihanje in s tem držo jezika, kar bo ugodno vplivalo tudi na razvoj čeljustnic (4).

V Sloveniji kirurško oskrbijo razcep ustnice pri starosti šest mesecev, mehko nebo pri starosti enega leta, trdo nebo in zobiščni nastavek pa med drugim in tretjim letom starosti. Pri razcepih primarnega in sekundarnega neba začnejo takoj po rojstvu s čeljustnoortopedsko pripravo. Z ortodontsko obravnavo se počaka do obdobja menjalnega zobovja, ortognatske posege za ureditev medčeljustnih odnosov pa načrtujejo v odrasli dobi (4). Naši preiskovanci so bili zdravljeni na Univerzi v Neaplju (Seconda Università di Napoli, Neapelj, Italija). Operativni poseg je izvajal vedno isti kirurg zmeraj po enakem protokolu. Razcep ustnice so kirurško oskrbeli pri starosti šest mesecev, razcep mehkega neba pri starosti enega leta in razcep trdega neba pri starosti 18 mesecev. Zobiščni nastavek ni bil oskrbljen s kostnimi presadki. V času od rojstva do operacije ni bilo nobene čeljustnoortopedske priprave in po operaciji bolniki niso bili ortodontsko obravnavani.

Vpliv kirurške oskrbe heilognatopalatoshize na rast in razvoj zgornje čeljustnice

V stroki še ni enotnega mnenja glede protokola obravnave shiz, saj je v literaturi opisanih veliko različnih pristopov, ki so bolj ali manj uspešni (4–6). Uspešnost zdravljenja je odvisna tako od kirurškega pristopa kot tudi od obdobja razvoja otroka, v katerem načrtujemo posamezen poseg (3). Nekateri avtorji ugotavljajo, da kirurška oskrba razcepa zgornje čeljustnice v zgodnjem razvojnem obdobju omejuje njeno normalno rast in razvoj (7–9). To se kaže v neskladnem

razvoju in rasti obraznega skeleta. Zastoj v rasti se ne pokaže takoj, ampak nastaja počasi. Pri redkih preiskovancih, ki kot otroci niso bili deležni kirurške oskrbe, ampak so jih zdravili šele v odrasli dobi, so ugotovili normalna razmerja obraznih delov. Iz tega lahko sklepamo, da operativni posegi, ki se opravijo v zgodnjem otroštvu privedejo do motene rasti obraznega skeleta (10). Sklep številnih avtorjev je, da je brazgotinjenje po operaciji neba v zgodnjem otroštvu odgovorno za moteno rast zgornje čeljustnice (3, 11, 12). Ta se lahko konča z izrazitim neskladjem med zgornjo in spodnjo čeljustnico ali pa neskladja ni. Pri izrazitem neskladju imajo bolniki značilen profil s slabo razvitim srednjim delom in poudarjenim spodnjim delom obraza ter nepravilen griz (13). V raziskavi, pri kateri so primerjali razsežnost neba pri otrocih, zdravljenih po šestih različnih protokolih, so ugotovili, da vrsta kirurškega protokola vpliva na razlike v razsežnosti neba (14). Otroci, ki so bili obravnavani po kirurškem protokolu, pri katerem shizo premostijo v več korakih in trdo nebo zaprejo po starosti dveh let, dosežejo nebne razsežnosti, ki so pogostejše primerljive ali enakovredne z razsežnostjo neba zdravih otrok brez shize. Zgodnje zapiranje trdega neba ali zdravljenje shize v eni stopnji pa ima za posledico manjšo razsežnost neba kot pri otrocih brez shize (14). Nekateri avtorji ugotavljajo, da pri izoliranih palatoshizah opravljeno operativno zdravljenje oz. posledično brazgotinjenje ne povzroča zastoja rasti (15).

Rast zgornje čeljustnice je mogoče spremljati na mavčnih modelih, kar je posebno primerno v otroštvu, kasneje pa z analizo stranskega telarentgenograma glave in vratu, ki je zaradi sevanja invazivna metoda. Na mavčnih modelih lahko rast spremljamo z metodo merjenja linearnih razdalj med izbranimi referenčnimi točkami, vendar z uporabo linearnih meritev za ugotavljanje razsežnosti tridimenzionalnih (3D) struktur, kot je zgornja čeljustnica, ne

moremo povsem natančno opisati njene oblike. Huddart in sodelavci so poskušali opisati površino predela, prizadetega s shizo tako, da so 3D obliko razcepa prevedli v dvo-dimenzionalno (2D) površino, vendar je zaradi napak, ki pri tem nastanejo, metoda nezanesljiva (16, 17). Berkowitz in sodelavci so ugotovili, da lahko z metodo stereofotogrametrije natančno opišejo 3D lego na stotine točk, ki sestavljajo površino neba (17). Na podlagi tega so kasneje razvili 3D-skeniranje in ustrezne analitske programe, ki omogočajo natančno analizo raziskovalnega modela v vseh treh razsežnostih.

Zaradi bolj učinkovitega načrtovanja kirurške oskrbe in čeljustnoortopedske obravnave pri otrocih z razcepom ustnice, zobiščnega nastavka in neba bi bilo smiselno ovrednotiti razsežnost zgornje čeljustnice v treh dimenzijah po kirurški oskrbi in jo primerjati z razsežnostjo zgornje čeljustnice otrok brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti. Namen naše raziskave je bil ugotoviti, koliko razsežnosti zgornje čeljustnice po zdravljenju EHGPS odstopajo od zdravih vrstnikov, saj stopnja odstopanja odraža ustreznost oz. neustreznost uporabljenega protokola zdravljenja.

METODE

Soglasje za raziskavo (Št.: 134/05/14) je izdala Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko.

V retrospektivno presečno raziskavo smo vključili 36 raziskovalnih modelov zgornjih čeljustnic otrok. Preiskovana skupina je vključevala 18 raziskovalnih modelov italijanskih otrok, osem deklic in deset dečkov (starih $9 \pm 1,5$ let) z EHGPS. Otroci so bili zdravljeni na Univerzi v Neaplju. Kirurško oskrbo je izvajal operater z 20-letnimi izkušnjami. Od kirurške oskrbe do odtisa zgornje čeljustnice za pridobitev študijskih modelov za raziskavo otroci niso bili kirurško ali ortodontsko obravnavani. Vsakemu preiskovancu z razcepom smo izbrali ustrezno kontrolo glede na starost in spol, hkra-

ti pa je moral biti par primeren glede na dentalno starost. Kontrolna skupina je obsegala 18 raziskovalnih modelov slovenskih otrok, devet deklic in devet dečkov, (povprečna starost $8,8 \pm 1,8$ let) brez razcepa in brez zobnih ter čeljustnih nepravilnosti. Raziskovalni modeli otrok so bili del longitudinalne raziskave v Sloveniji, ki je potekala od leta 2006 do leta 2012.

3D-posnetke raziskovalnih modelov smo pridobili s 3D laserskim slikovnim sistemom 3Shape R700™ Orthodontic Scanner (3Shape, Kopenhagen, Danska). Naprava 3Shape R700™ Orthodontic Scanner omogoča pridobivanje 3D-posnetkov raziskovalnih modelov z natančnostjo $20 \mu\text{m}$ (18). Vsak posnetek študijskega modela smo dodatno obdelali v programu ScanItOrthodontics™, da smo odstranili nezaželeno podatke in šume ter zgladili njegovo površino.

Prečno širino zgornje čeljustnice smo ovrednotili tako, da smo izmerili prečne (transverzalne) razdalje med vrški zob in med robovoma proste dlesni na nebni strani zob levega in desnega transkaninega podočja zgornje čeljustnice. Prečne razdalje smo merili na 3D-posnetkih raziskovalnih modelov z uporabo programa OrthoAnalyzer™ (3Shape, Kopenhagen, Danska), ki je namenjen analizi 3D-posnetkov raziskovalnih modelov in načrtovanju ortodontskega zdravljenja.

Prečne razdalje smo merili v ravnini vrškov zob tako, da smo izmerili linearne razdalje med najvišjimi točkami vrškov podočnikov, med najvišjimi točkami bukalnih (ličnih) vrškov ličnikov in najvišjimi točkami meziobukalnih vrškov kočnikov (slika 1). V primeru mlečnih zob smo merili linearne razdalje med najvišjimi točkami vrškov mlečnih podočnikov in med najvišjimi točkami meziobukalnih vrškov prvih in drugih mlečnih kočnikov. V primeru abradiranih vrškov smo referenčno točko postavili na sredino obrabljenege dela vrška.

Izmerili smo tudi prečne razdalje v ravnini prostega roba dlesni (gingivalne točke)

na nebni strani zob levega in desnega stranskega področja zgornjega zobnega loka. Merili smo linearne razdalje med gingivalnimi točkami, ki smo jih določili kot najnižje točke dentogingivalnega stika na nebni strani podočnikov, ličnikov in kočnikov (slika 1).

Površino gingivalne ravnine, površino nebnega svoda in prostornino nebnega prostora smo ugotavljali z uporabo programa RapidForm™ 2006 (INUS Technology Inc, Seoul, Republika Koreja).

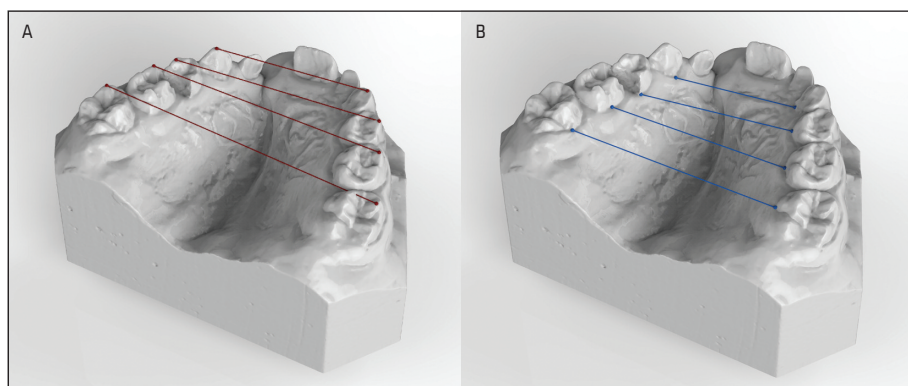
Gingivalno ravnino smo izdelali kot povprečno ravnino skozi vse najnižje točke prostega roba dlesni na nebni strani prvih petih zob v zobni vrsti na vsaki strani zobnega loka (slika 2). Zadaž smo jo omejili z na njo pravokotno distalno ravnino skozi dve točki, distalno za drugima mlečnima kočnikoma. Nato smo izračunali površino tako izdelane gingivalne ravnine. Nebni svod in nebni prostor smo omejili z gingivalno ravnino in distalno ravnino ter izmerili njegovo površino in prostornino (slika 2).

Za statistično obdelavo podatkov smo uporabili program SPSS 20.0 (SPSS Inc, Čikago, Illinois, ZDA). Uravnovešenost preiskovanih skupin po starosti smo testirali s Studentovim t-testom, uravnovešenost po

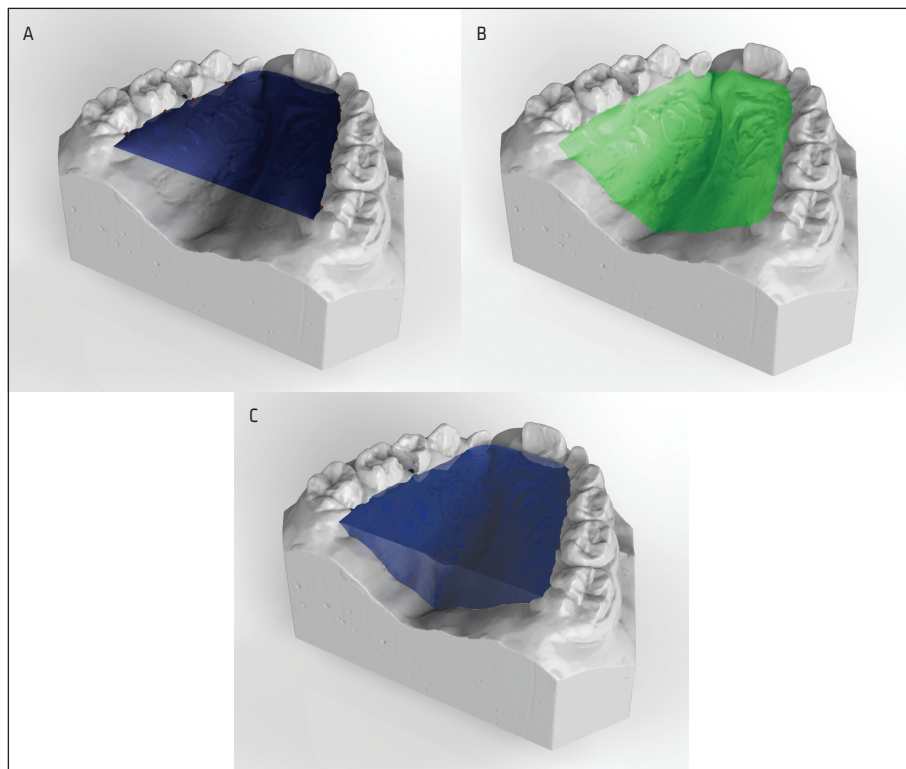
spolu pa s Fisherjevim testom. Po testiranju normalne porazdelitve spremenljivk s Shapiro-Wilkovim testom in grafi Q-Q normalne porazdelitve ter Levenovim testom enakosti varianc smo za analizo podatkov uporabili neparametrične metode, kljub temu pa so za opis vzorca podane povprečne vrednosti in standardni odkloni.

Za preverjanje razlik v spremenljivkah (prečne razdalje, površina gingivalne ravnine, površina nebnega svoda, prostornino nebnega prostora) med preiskovano in kontrolno skupino smo uporabili Mann-Whitneyjev U-test. Za ugotavljanje povezanosti med starostjo in posameznimi spremenljivkami znotraj vsake opazovane skupine smo uporabili Pearsonov korelacijski koeficient (r). Za raven statistične značilnosti smo izbrali standardno vrednost vsaj 95-odstotni interval zaupanja ($p < 0,05$).

Na desetih naključno izbranih raziskovalnih modelih (pet iz preiskovane in pet iz kontrolne skupine) smo po treh mesecih ponovili meritve in za vsako spremenljivko izračunali napako merjenja (v odstotkih) (19). Za ugotavljanje ponovljivosti uporabljene metode smo uporabili koeficient ICC (Intraclass Correlation Coefficient), za njegovo razlaganje pa interpretacijo po Landisu in Kochu (20).



Slika 1. Prikaz prečnih razdalj zgornje čeljustnice v ravnini vrškov zob (A, rdeče) in v ravnini prostega roba dlesni (B, modro) na tridimenzionalnem posnetku študijskega modela zgornje čeljustnice.



Slika 2. Prikaz površine gingivalne ravnine (A, temno modro), površine nebnega svoda (B, zeleno) in prostornine nebnega prostora (C, modro) na tridimenzionalnem posnetku študijskega modela zgornje čeljustnice.

REZULTATI

Pri otrocih s kirurško oskrbo EHGPS je bila zgornja čeljustnica značilno manjša. Vrednosti izmerjenih prečnih razdalj, površine gingivalne ravnine, površine nebnega svoda in prostornine nebnega prostora so bile statistično značilno manjše ($p < 0,05$) kot pri otrocih brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti.

Povprečne vrednosti prečnih (transverzalnih) razdalj s pripadajočimi standardnimi odkloni so navedene v tabeli 1. Pri otrocih, ki so imeli zgodnjo kirurško oskrbo razcepa vsaj v področju neba, so bile statistično značilno manjše razdalje med vrški podočnikov ($p = 0,0001$), prvih ličnikov ali prvih mlečnih kočnikov ($p = 0,004$), drugih ličnikov ali drugih mlečnih kočnikov ($p = 0,002$) in prvih stalnih kočnikov ($p = 0,020$) v pri-

merjavi z otroki brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti. Prav tako so bile pri otrocih, ki so imeli zgodnjo kirurško oskrbo razcepa vsaj v področju neba statistično značilno manjše razdalje med prostima robovoma dlesni na nebni strani podočnikov ($p = 0,010$), prvih ličnikov ali prvih mlečnih kočnikov ($p = 0,0001$), drugih ličnikov ali drugih mlečnih kočnikov ($p = 0,003$) v primerjavi z otroki brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti. Pri razdaljah med prostima robovoma dlesni na nebni strani prvih stalnih kočnikov pa razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,099$).

Povprečne vrednosti površine gingivalne ravnine, nebnega svoda in prostornine nebnega prostora s pripadajočimi standardnimi odkloni so za merjene spremenljivke navedene v tabeli 2. Pri otrocih, ki so imeli

zgodnjo kirurško oskrbo razcepa vsaj v področju neba, smo ugotovili statistično značilno manjšo površino gingivalne ravnine ($p = 0,004$), manjšo površino nebnege svoda ($p = 0,022$) in manjšo prostornino nebnege prostora ($p = 0,016$) v primerjavi z otroki brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti.

RAZPRAVA

Za ugotavljanje razsežnosti zgornje čeljustnice na raziskovalnih modelih so v dosedanjih raziskavah pogosto uporabljali metodo merjenja linearnih razdalj med vrški podočnikov in kočnikov in metodo merjenja višine neba neposredno na raziskovalnih modelih (3, 7). Huddart in sodelavci so z upo-

rabo elektrostatskih fotokopirnih strojev razmnožili obliko modela in nato diagram z x- in y-koordinatami, dobljen s fotokopijami, pretvorili na papirni trak, ki je bil potem vstavljen v elektronski računalnik za analizo modela (16). S tehniko so merili površino in linearne razsežnosti zgornje čeljustnice. Nemogoče je natančno prevesti 3D predmet v 2D površino, ne da bi prišlo do napak zaradi projekcije in pomanjkanja podatkov, zato njegova metoda ni zanesljiva in samo z linearnimi meritvami lahko dobimo zavajajoče podatke.

Z uporabo linearnih meritev za ugotavljanje razsežnosti 3D struktur, kot je zgornja čeljustnica, ne moremo povsem natančno

Tabela 1. Povprečne vrednosti in standardni odkloni prečnih razdalj med vrški zob in prostimi robovi dlesni na nebni strani zob levega in desnega stranskega področja zgornje čeljustnice otrok preiskovane in kontrolne skupine.

Spremenljivka	Preiskovana skupina (n = 18)	Kontrolna skupina (n = 18)
Prečne razdalje v ravnini vrškov		
podočnikov (mm) ^a	27,11 ± 3,52	32,31 ± 2,67
prvih ličnikov/prvih mlečnih kočnikov (mm) ^a	34,97 ± 3,53	38,60 ± 3,10
drugih ličnikov/drugih mlečnih kočnikov (mm) ^a	40,60 ± 4,14	44,27 ± 2,59
prvih stalnih kočnikov (mm) ^a	47,27 ± 4,87	50,09 ± 2,20
Prečne razdalje v ravnini prostega roba dlesni		
podočnikov (mm) ^a	22,10 ± 4,34	25,18 ± 2,00
prvih ličnikov/prvih mlečnih kočnikov (mm) ^a	23,67 ± 3,91	27,50 ± 2,14
drugih ličnikov/drugih mlečnih kočnikov (mm) ^a	28,27 ± 3,65	31,03 ± 2,30
prvih stalnih kočnikov (mm) ^a	33,04 ± 4,45	34,40 ± 2,24

^a statistično značilna razlika med skupinama, $p < 0,05$

Tabela 2. Povprečne vrednosti in standardni odkloni površine gingivalne ravnine, površine nebnege svoda in prostornine nebnege prostora pri preiskovani in kontrolni skupini.

Spremenljivka	Preiskovana skupina (n = 25)	Kontrolna skupina (n = 25)
Površina gingivalne ravnine (mm ²) ^a	414,24 ± 113,39	525,61 ± 113,32
Površina nebnege svoda (mm ²) ^a	636,46 ± 193,95	750,06 ± 152,63
Prostornina nebnege prostora (mm ³) ^a	2.002,10 ± 968,23	2.686,47 ± 796,96

^a statističnoznačilna razlika med skupinama, $p < 0,05$

opisati njene oblike. Zato so Oblak in sodelavci razvili trigonometrično metodo, ki omogoča analizo raziskovalnega modela v vseh treh razsežnostih (21). Predpostavili so, da ima nebo kroglasto obliko in da se na podlagi tega lahko izračuna širino, globino in višino neba. Neposredno na raziskovalnem modelu so označili referenčne točke. Nato so vanj spustili kovinsko kroglico. Mesto, kjer je kroglica obmirovala, je predstavljalo najgloblji del neba.

Berkowitz in sodelavci so ugotovili, da se lahko z metodo stereofotogrametrije določijo koordinate x , y in z za stotine točk, ki sestavljajo površino neba (17). Pridobljeni podatki so uporabni za matematično analizo in omogočajo vpogled v geometrijske spremembe razcepljenega neba, ki nastanejo zaradi rasti in zdravljenja. V tistem času je bila ta metoda zelo draga in dolgotrajna, zato so Berkowitz in sodelavci razvili sistem, imenovan optični profilometer za 3D grafično analizo (22). Zaradi težav pri razvoju ustreznega analitičnega programa se metoda ni uporabljala v klinične namene.

V naši raziskavi smo za ugotavljanje razsežnosti zgornje čeljustnice uporabili 3D-posnetke raziskovalnih modelov zgornje čeljustnice, ki omogočajo natančno in zanesljivo merjenje različnih spremenljivk (23). Veljavnost in zanesljivost metode je bila že večkrat preverjena (23–26). Na posnetkih smo merili tudi linearne razdalje med vrški zob levega in desnega dela zobnega loka, tako da smo lahko rezultate primerjali s tistimi iz predhodnih raziskav. Poleg tega smo merili linearne razdalje med prostima robovoma dlesni na nebni strani zob levega in desnega stranskega področja zobnega loka, na katere manj vplivata velikost samih zob in njihov nagib (23). Poleg linearnih razdalj pa smo na 3D-posnetkih modelov merili še površino gingivalne ravnine, površino nebnega svoda in prostornino nebnega prostora, ki bolje opisujejo skeletno razsežnost zgornje čeljustnice v 3D kot linearne prečne razda-

lje in nanje ne vplivata niti nagib niti velikost zob.

Ugotovili smo, da je razsežnost zgornje čeljustnice v predpubertetnem obdobju po kirurški oskrbi EHGPS, ki ji ni sledila nikakršna čeljustnoortopedska obravnava, značilno manjša v primerjavi z razsežnostjo zgornje čeljustnice otrok brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti.

Z merjenjem prečnih razdalj med vrški zob in prečnih razdalj med robom proste dlesni na nebni strani zob levega in desnega stranskega področja zobnega loka zgornje čeljustnice smo ovrednotili prečno širino zgornje čeljustnice pri otrocih z EHGPS in pri otrocih brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti. Ugotovili smo, da so pri otrocih z EHGPS prečne razdalje značilno manjše ($p < 0,05$) kot pri otrocih brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti.

Površina gingivalne ravnine hkrati opisuje razsežnost zgornje čeljustnice v transverzalni in sagitalni (anteroposteriorni) smeri. Ugotovili smo, da je površina gingivalne ravnine zgornje čeljustnice otrok z razcepom značilno manjša ($p < 0,004$) kot pri otrocih brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti.

Površina nebnega svoda in njegova prostornina opisujeta razsežnost zgornje čeljustnice v anteroposteriorni in prečni smeri, vendar sta za razliko od površine gingivalne ravnine odvisni tudi od stanja kostnega dela trdega neba in debeline sluznice, ki ga prekriva. Meritve površine nebnega svoda nakazujejo, da je kostni del trdega neba pri otrocih z razcepom značilno manjši ($p < 0,022$) kot pri otrocih brez te nepravilnosti.

Z merjenjem prostornine nebnega prostora smo vrednotili razsežnost nebnega prostora hkrati v prečni, anteroposteriorni in navpični smeri in ugotovili, da imajo otroci z razcepom značilno manjšo ($p < 0,016$) prostornino nebnega prostora kot otroci brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti, kar je zagotovo odvisno tudi od debeline mehko tkivnega pokrova, ki je po operaciji neba

bistveno debelejši. Rezultati kažejo, da je rast zgornje čeljustnice pri otrocih s kirurško oskrbljenim razcepom omejena tudi v navpični smeri.

Ugotovili smo, da je zgornja čeljustnica pri otrocih s kirurško oskrbo EHGPS po neapeljskem protokolu značilno manjša v vseh treh prostorskih razsežnostih. Otroci, ki so bili vključeni v raziskavo, niso bili ortodontsko ali čeljustnoortopedsko obravnavani, zato lahko posredno sklepamo, da je zastoj v rasti zgornje čeljustnice posledica kirurškega posega. Podobne zaključke zasledimo tudi v literaturi, vendar z nekaterimi odstopanji med rezultati naše in drugih raziskav (3, 6, 7). Narejena je bila raziskava, ki je primerjala razsežnost neba pri šestletnih otrocih z EHGPS z zdravimi (14). Obsegala je velik vzorec otrok z EHGPS (129 raziskovalnih modelov) iz šestih evropskih centrov (med njimi tudi Slovenija), kjer so bili otroci zdravljeni po šestih različnih kirurških protokolih in niso bili čeljustnoortopedsko obravnavani. Razsežnost neba so na raziskovalnih modelih analizirali s trigonometrično metodo. Ugotovili so, da na razlike v razsežnosti neba vpliva vrsta kirurškega protokola. Otroci, ki so bili obravnavani po kirurškem protokolu, pri katerem shizo premestijo v več korakih in trdo nebo zaprejo po starosti dveh let, dosežejo nebe razsežnosti, ki so pogostejše primerljive ali enakovredne z razsežnostjo neba zdravih otrok brez shize. Zgodnje zapiranje trdega neba ali zdravljenje shize v enem koraku pa ima za posledico manjšo razsežnost neba kot pri otrocih brez shize (14). V naši raziskavi, pri kateri smo za ugotavljanje razsežnosti zgornje čeljustnice uporabili 3D-posnetke študijskih modelov zgornje čeljustnice, smo ugotovili, da je zgornja čeljustnica pri otrocih s kirurško oskrbo EHGPS po neapeljskem protokolu, ki shizo premesti v več sejah, značilno manjša v vseh treh prostorskih razsežnostih. Do odstopanj je najverjetneje prišlo zaradi drugačne metode merjenja razsežnosti zgornje čeljustnice, ki

smo jo uporabili v raziskavi. Še vedno je potrebno upoštevati tudi to, da je do odstopanj lahko prišlo zaradi različnih smernic kirurške oskrbe, razlik v pooperativni oskrbi in zaradi različnih individualnih kirurških tehnik operaterjev.

Smernice za kirurško oskrbo razcepa, ki so veljavne v Evropi, in njihove rezultate proučujejo in med seboj primerjajo raziskave Eurocleft v sklopu European Cleft Organisation. Leta 2001 izvedena raziskava pod okriljem Eurocleft projekta je razkrila, da med 200 sodelujočimi centri v projektu obstaja 194 različnih kirurških protokolov (27). Neenotnost kirurških smernic vodi v neoptimalno oskrbo bolnikov in otežuje primerjavo med posameznimi raziskavami. Prav tako otežuje primerjavo uporaba različnih metod ugotavljanja sprememb v rasti zgornje čeljustnice, od bolj do manj zanesljivih. Od sodobnih meritvenih tehnik sta trenutno najbolj v uporabi analiza stranskega telerentgenograma glave in vratu, ki je invazivna metoda, in analiza raziskovalnih modelov zgornje čeljustnice, ki pa ni dovolj natančna. Obe metodi omogočata le 2D meritve. Z metodo analize 3D-posnetkov študijskih modelov smo v naši raziskavi z uporabo neinvazivne metode in z večjo natančnostjo opisali velikost in obliko zgornje čeljustnice.

Za ugotavljanje neposrednega vpliva kirurškega posega na rast in razvoj zgornje čeljustnice bi bilo treba načrtovati longitudinalno prospektivno raziskavo, ki bi proučevala tudi različne protokole kirurškega zdravljenja razcepov. Poleg tega bi bilo smiselno vzpostaviti protokol ortodontske oz. čeljustnoortopedske obravnave po kirurški oskrbi, s katerim bi lahko izboljšali morfološke in funkcionalne razmere v ustni votlini ter tako omogočili normalno rast in razvoj čeljustnic ter celotnega orofacialnega področja.

ZAKLJUČKI

Zgornja čeljustnica je pri otrocih s kirurško oskrbljeno HGPS po neapeljskem protokolu

zdravljenja značilno manjša v primerjavi z otroki brez te nepravilnosti. Manjša je njena prečna širina, površina njene gingivalne ravnine, površina nebnega svoda ter prostornina nebnega prostora.

ZAHVALA

Zahvaljujemo se Univerzi v Neaplju (Seconda Università di Napoli, Neapelj, Italija), ker so prispevali študijske modele, ki smo jih uporabili v raziskavi.

LITERATURA

1. Koželj V. Prirojene anomalije maksilofacialnega področja. In: Smrkolj V, ed. Zbornik predavanj XXXVI. podiplomskega tečaja kirurgije za zdravnike družinske medicine; 2000 Feb 3–5; Ljubljana: Kirurška klinika, Klinični center: Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta. p. 9–16.
2. Koželj V. Epidemiology of orofacial clefts in Slovenia, 1973–1993: comparison of the incidence in six European countries. *J Cranio Maxillofac Surg* 1996; 24 (6): 378–82.
3. Kramer GJ, Hoeksma JB, Prah-Andersen B. Early palatal changes after initial palatal surgery in children with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 1996; 33 (2): 104–11.
4. Koželj V. Prirojene nepravilnosti maksilofacialnega področja. In: Smrkolj V, ed. Kirurgija. Celje: Grafika Gracer; 2014. p. 550–9.
5. Friede H, Lilja J, Johanson B. Cleft lip and palate treatment with delayed closure of the hard palate. *Scand J Plast reconstr Surg*. 1980; 14 (1): 49–53.
6. Semb G. A study of facial growth in patients with bilateral cleft lip and palate treated by the Oslo CLP team. *Cleft Palate Craniofac J*. 1991; 28 (1): 22–39.
7. Bakri S, Rizell S, Saied S, et al. Height of the palatal vault after two different surgical procedures: Study of the difference in patients with complete unilateral cleft lip and palate. *J Plast Surg Hand Surg*. 2012; 46 (3–4): 155–8.
8. Ishikawa H, Nakamura S, Misaki K, et al. Scar tissue distribution on palates and its relation to maxillary dental arch form. *Cleft Palate Craniofac J*. 1998; 35 (4): 313–9.
9. Abuhijleh E, Aydemir H, Toygar-Memikoglu U. Three-dimensional craniofacial morphology in unilateral cleft lip and palate. *J Oral Sci*. 2014; 56 (2): 165–72.
10. Will LA. Growth and development in patients with untreated clefts. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000; 37 (6): 523–26.
11. Hoff J, Maltha J, Kuijpers-Jagtman A. Palatal wound healing: the effects of scarring on growth. In: Berkowitz S, ed. *Cleft lip and palate: diagnosis and management*. Berlin: Springer; 2006. p. 301–13.
12. Kremenak W, Huffman W, Olin W. Maxillary growth inhibition by mucoperiosteal denudation of palatal shelf bone in non-cleft beagles. *Cleft Palate J*. 1970; 7: 817–25.
13. Oblak P. Teorijske osnove zdravljenja heilognatopalatoshoz v otroški dobi. In: Peče H, ed. 12. Derčevi pediatrični dnevi; 1991 Jun 6–8; Ljubljana: Univerzitetna pediatrična klinika. p. 531–44.
14. Koželj V, Vegnuti M, Drevenšek M, et al. Palate dimensions in six-year-old children with unilateral cleft lip and palate: a six-center study on dental casts. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012; 49 (6): 672–82.
15. Juvan Š, Chuuya Kobolt S. Vpliv palatoplastike na rast zgornjega dela ustne votline pri desetletnih otrocih z izolirano palatoshizo [Prešernova naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2006.
16. Huddart AG, Clarke J, Thacker T. The application of computers to the study of maxillary arch dimensions. *British Dental J*. 1971; 130 (9): 397–404.
17. Berkowitz S, Krischer J, Pruzansky S. Quantitative analysis of cleft palate casts. A geometric study. *Cleft Palate J*. 1974; 11: 134–161.
18. 3shape: orthodontic 3D scanner [internet]. Copenhagen: 3shape; c2014 [citirano 2014 Aug 17]. Dosegljivo na: <http://www.3shapedental.com/orthodontics/ortho-labs/3d-scanning/>

19. Springate SD. The effect of sample size and bias on the reliability of estimates of error: a comparative study of Dahlberg's formula. *Eur J Orthod.* 2012; 34 (2): 158–63.
20. Landis JR, Koch GC. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977; 33 (1): 159–74.
21. Oblak P. Trigonometric method of analysis of the upper part of the mouth cavity. *J Maxillofac Surg.* 1975; 3 (2): 88–93.
22. Berkowitz S, Gonzalez G, Nghiem-Phu L. An optical profilometer – a new instrument for the three-dimensional measurement of cleft palate casts. *Cleft Palate J.* 1982; 19 (2): 129–138.
23. Primožič J. Ovrednotenje obravnave otrok z enostranskim funkcionalnim križnim grizom v obdobju mlečnega zobovja s tridimenzionalnim slikovnim sistemom [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2011.
24. Hoyte TA. Monitoring three dimensional changes in treated and untreated dentitions [doktorsko delo]. Cardiff (UK): Cardiff University; 2007.
25. Primožič J, Ovsenik M, Richmond S, et al. Early crossbite correction: a three-dimensional evaluation. *Eur J Orthod.* 2009; 31 (4): 352–6.
26. Primožič J, Baccetti T, Franchi L, et al. Three-dimensional assessment of palatal change in a controlled study of unilateral posterior crossbite correction in the primary dentition. *Eur J Orthod.* 2013; 35 (2): 199–204.
27. Shaw W, Semb G, Nelson P, et al. The eurocleft project 1996-2000: overview. *J Craniomaxillofac Surg.* 2001; 29 (3): 131–140.

Prispelo 20. 1. 2016

Živa Žerjav¹, Maja Drobnič Radobuljac²

Samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena in samomorilno vedenje na oddelku splošne mladostniške psihiatrije

Non-suicidal Self-injurious Behavior and Suicidal Behavior in a General Adolescent Psychiatric Unit

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena, samomorilno vedenje, poskus samomora, mladostniki, hospitalizirani mladostniki

IZHODIŠČA. Samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena in samomorilno vedenje sta veliki javnozdravstveni težavi med mladostniki, še posebej pri tistih, ki so v psihiatrični obravnavi. Z raziskavo smo želeli ugotoviti pojavnost samopoškodovalnega vedenja brez samomorilnega namena in samomorilnega vedenja pri mladostnikih, sprejetih v bolnišnično oskrbo, ter ugotoviti, kakšne so značilnosti bolnišnično zdravljenih mladostnikov s tema oblikama vedenja. **METODE.** V raziskavo je bilo vključenih 87 mladostnikov, ki so bili sprejeti v Enoto za adolescentno psihiatrijo Univerzitetne psihiatrične klinike v Ljubljani v obdobju od decembra 2015 do decembra 2016. Vsi sodelujoči so ob sprejemu izpolnili Vprašalnik prednosti in težav, lečeči zdravniki pa so podali oceno CGAS (Children's Global Assessment Scale). Podatki o aktualnem in preteklem samopoškodovalnem vedenju brez samomorilnega namena, prisotnosti samomorilnih misli ter preteklih poskusih samomora so bili pridobljeni iz sprejemne dokumentacije s pomočjo retrogradnega pregleda bolnišničnih popisov. Za statistično analizo smo preiskovance razdelili v dve skupini (skupino, ki se je kadarkoli samopoškodovala brez namena umreti, in tiste, ki tega niso nikoli storili). **REZULTATI.** Samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena vsaj enkrat v življenju je bilo prisotno pri 43,7 % sprejetih mladostnikov, ob sprejemu prisotno samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena pa pri 25,3 %. Samomorilne misli je navajalo 58,6 %, anamnezo poskusa samomora pa 20,7 % posameznikov. Samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena je bilo pogostejše pri mlajših in dekletih. Pri posameznikih z anamnezo samopoškodovalnega vedenja brez samomorilnega namena so bile pogostejše samomorilne misli in pretekli poskusi samomora. Poleg tega so v povprečju dosegali višje vrednosti na lestvicah čustvenih težav in celokupnega stresa ter izražali manj prosocialnega vedenja. Samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena je bilo redkejše pri bolnikih s psihotičnimi motnjami in nevrotskimi, stresnimi ter somatoformnimi motnjami, pogostejše pa pri bolnikih z motnjami

¹ Živa Žerjav, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; zerjav.ziva@gmail.com

² Doc. dr. Maja Drobnič Radobuljac, dr. med., Center za mentalno zdravje, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Grablovičeva ulica 44a, 1000 Ljubljana; Katedra za psihiatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Studenec 48, 1260 Ljubljana

osebnosti in motnjami vedenja. Bolniki z aktualnim samopoškodovalnim vedenjem brez samomorilnega namena so pogosteje navajali samomorilne misli kot tisti, ki so s samopoškodovanjem prenehali že pred sprejemom. ZAKLJUČKI. Zaradi visoke prevalence samopoškodovalnega vedenja brez samomorilnega namena pri mladostnikih, ki so v psihiatrični obravnavi, in povezanosti tega vedenja s samomorilnim vedenjem bi zgodnejše prepoznavanje omenjenega vedenja in boljše sledenje bolnikov igralo pomembno vlogo pri preprečevanju samomora pri tej populaciji.

ABSTRACT

KEY WORDS: non-suicidal self-injury, suicidal behavior, suicide attempt, adolescents, inpatients

BACKGROUNDS. Non-suicidal self-injury and suicidal behavior are major public health concerns among adolescents, especially among those who are in psychiatric treatment. The aim of our study was to determine the occurrence of non-suicidal self-injury and suicidal behavior within the adolescent psychiatric inpatient population and assess the characteristics of the patients with such behaviors. **METHODS.** The study included 87 adolescents who were admitted to the Adolescent Psychiatric Unit of the University Psychiatric Hospital in Ljubljana in the period December 2015–December 2016. The Strengths and Difficulties Questionnaire was administered to all of the participants, in addition to that, they were assigned CGAS (Children's Global Assessment Scale) scores by their doctors. Data on present and past non-suicidal self-injury, suicidal thoughts and attempted suicide were acquired through a retrograde analysis of hospital charts. For statistical analysis, we divided the subjects into two groups, one with a history of past or present non-suicidal self-injury and the other without it. **RESULTS.** A total of 43.7% adolescents reported having engaged in non-suicidal self-injury at least once in their lifetime and 25.3% reported present non-suicidal self-injury. Furthermore, a total of 58.6% of the participants reported suicidal thoughts and 20.7% had a history of past suicide attempts. Adolescent females and on average younger patients were more likely to engage in non-suicidal self-injury. Furthermore, those who engaged in non-suicidal self-injury scored higher on emotional problems and overall stress scales and reported less pro-social behavior. It was less common for non-suicidal self-injury to occur in patients with psychotic disorders as well as neurotic, stress-related or somatoform disorders, and more common in patients with disorders of personality and behavior. Patients that reported present and ongoing non-suicidal self-injury were more likely to report suicidal thoughts and had higher rates of previous attempted suicide. **CONCLUSIONS.** Due to the high prevalence of non-suicidal self-injury in psychiatrically treated adolescents and its association with suicidal behavior, early recognition and better tracking of patients that engage in non-suicidal self-injury could play an important role in suicide prevention in this population.

IZHODIŠČA

Samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena (angl. *non-suicidal self-injury*, NSSI) je namerna poškodba lastnega tkiva brez samomorilnega namena, najpogosteje v obliki rezanja ali udarjanja samega sebe (1, 2). Samomorilno vedenje je spekter vedenjskih vzorcev, ki se stopnjuje preko samomorilnih idej, načrtov, poskusov samomora do samomora (3). NSSI in samomorilno vedenje predstavljata med mladostniki velik javnozdravstveni problem, saj je samomor v starostni skupini 15–19 let med prvimi tremi vzroki umrljivosti (4, 5). O občasnem NSSI je v Sloveniji poročalo kar 24 % srednješolk in 11,6 % srednješolcev, o samomoru je razmišljalo 44 %, poskušalo pa že kar 10 % slovenskih dijakin in dijakov (6, 7). V letu 2016 je v Sloveniji količnik samomora v starostni skupini 10–19 let znašal 5,91 (8). V razvitem svetu se vsaj enkrat v življenju samopoškoduje brez namena umreti 17 % mladostnikov, med mladostniki, ki so v psihiatrični obravnavi, pa so prevalence še višje, saj se brez namena umreti samopoškoduje 22 % ambulantno zdravljenih in 35–60 % bolnišnično zdravljenih mladostnikov (9–12). NSSI predstavlja dejavnik tveganja za samomorilno vedenje, saj kar 70 % mladostnikov, ki se na tak način samopoškoduje, kdaj v življenju tudi skuša storiti samomor (13, 14).

Pri osebah, ki imajo diagnosticirano eno izmed motenj razpoloženja, osebnostno motnjo, anksiozno motnjo ali motnjo zaradi uživanja psihoaktivnih snovi je NSSI najpogosteje prisotno (15). Kar dve tretjini mladostnic, ki so bolnišnično zdravljene in se samopoškodujejo, izpolnjujeta kriterije za osebnostno motnjo, vendar so to diagnozo zaradi dosedanjih priporočil redko postavljali pred 18. letom (4, 14).

Kar 98 % oseb, ki so umrle za posledicami samomora, in 90 % oseb, ki izražajo samomorilno vedenje, ima diagnosticirano vsaj eno izmed duševnih motenj, najpogosteje gre za motnjo razpoloženja, oseb-

nostno motnjo, motnjo zaradi uživanja psihoaktivnih snovi ali shizofrenijo (16, 17).

Prevalenca NSSI je najvišja v mladostništvu, s preходом v odraslo dobo pa se pojavnost NSSI zelo zmanjša, saj pri večini posameznikov popolnoma izzveni (18). Kljub temu se NSSI lahko nadaljuje v odraslost, najpogosteje pri tistih, ki imajo anamnezo samomorilnega vedenja ali pridruženo duševno motnjo, še posebej če so v puberteti trpeli za depresijo ali anksioznostjo (18, 19). Poskusi samomora kasneje v življenju so pogostejši pri tistih, ki z NSSI nadaljujejo še v odrasli dobi (19).

Namen raziskave je bil ugotoviti pojavnost NSSI in samomorilnega vedenja pri bolnikih, sprejetih v bolnišnično oskrbo na oddelku za splošno mladostniško psihiatrijo v Sloveniji, in ugotoviti, kakšne so značilnosti posameznikov, pri katerih je prisotno takšno vedenje. Želeli smo tudi ugotoviti, kakšne so razlike v pojavljanju teh vedenj pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi različnih duševnih motenj.

METODE

Na Enoto za adolescentno psihiatrijo Univerzitetne psihiatrične klinike v Ljubljani je bilo v obdobju od decembra 2015 do decembra 2016 sprejetih 100 različnih bolnikov, 13 od teh ni želelo izpolniti vprašalnika, ki smo ga uporabljali pri raziskavi. Vzorec je tako zajel 87 posameznikov, ki so bili sprejeti na oddelek v enem letu. Raziskava je bila del raziskave, odobrene s strani etične komisije Univerzitetne psihiatrične klinike v Ljubljani dne 16. 5. 2017.

Demografske podatke, anamnestične podatke, podatke o trajanju bolnišničnega zdravljenja v dnevih, podatke o trenutnem ali preteklem NSSI, podatke o prisotnosti samomorilnih misli in anamnezi poskusov samomora smo pridobili s pomočjo retrospektivnega pregleda bolnišničnih popisov. Kot NSSI je bila opredeljena kakršnakoli oblika vedenja, ki jo je posameznik izvajal z namenom, da se poškoduje, obenem pa ni

želel, da bi bila posledica tega vedenja smrt (npr. rezanje kože, zabadanje, žganje po koži, praskanje do krvi, udarjanje ob steno, zadrževanje okrog vratu in podobno). Kot samomorilno vedenje so bile opredeljene samomorilne misli, načrti in poskusi samomora. Nadalje je bil poskus samomora opredeljen kot kakršnokoli vedenje, pri katerem je posameznik odgovoril, da si je skušal škodovati z namenom umreti.

Pri raziskavi smo uporabili Vprašalnik prednosti in težav (angl. *strengths and difficulties questionnaire*, SDQ) za starostno skupino 11–17 let v slovenskem jeziku, ki ga mladostniki izpolnjujejo kot del sprejemne dokumentacije ob prihodu na oddelek. Vprašalnik je sestavljen iz 25 vprašanj, ki ocenjujejo močna in šibka področja mladostnikovega delovanja. Zajema po pet vprašanj s področij čustvenih težav, motenj vedenja, hiperaktivnosti in motenj koncentracije ter s področja razumevanja z vrstniki. Pet vprašanj je namenjenih ocenjevanju pete kategorije – prosocialnega vedenja. Možni odgovori na posamezna vprašanja so: ne drži, delno drži in gotovo drži, ki se ocenjujejo z od nič do dveh točk. V vsaki kategoriji je mogoče doseči od nič do deset točk. Z izjemo prosocialnega vedenja nakazuje več zbranih točk v posamezni kategoriji na več težav (20). Seštevek točk prvih štirih kategorij je združen v lestvici celokupnih težav ter lahko zavzame vrednosti 0–40.

Oceno CGAS (Children's Global Assessment Scale), ki ocenjuje raven otrokovega oz. mladostnikovega splošnega delovanja s številčnimi vrednostmi 1–100, pri čemer višja vrednost pomeni boljše delovanje, so ob sprejemu ter odpustu podali lečeči zdravniki (21).

Za statistično obdelavo podatkov smo uporabili program IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, Armonk, New York, ZDA). Za opis demografskih podatkov smo uporabili opisno statistiko (povprečna vrednost, standardni odklon in frekvenca). Za nadalj-

njo analizo smo osebe razdelili v dve skupini, in sicer skupino, ki se je kadarkoli v življenju samopoškodovala brez namena umreti (NSSI), in skupino z odsotno NSSI (NE-NSSI). Za primerjavo skupin smo uporabili t-test za neodvisne spremenljivke ter test χ^2 . Znotraj skupine NSSI smo posebej primerjali tudi bolnike z aktualnim NSSI ob sprejemu in tiste, ki so imeli NSSI samo v anamnezi, trenutno pa to vedenje pri njih ni bilo več prisotno.

REZULTATI

V raziskavi je sodelovalo 100 bolnikov, ki so bili sprejeti na oddelek mladostniške psihiatrije v roku enega leta. Ker je bilo 13 posameznikov izločenih, je bilo v statistično analizo vključenih 87 posameznikov, 58 deklet (66,7 %) in 29 fantov (33,3 %). Njihova povprečna starost je bila 16,9 let (14–20 let).

Samomorilne misli so bile prisotne pri 51 bolnikih (58,6 %), enega ali več poskusov samomora je imelo v anamnezi 18 bolnikov (20,7 %). Vsaj enkrat v življenju se je samopoškodovalo brez samomorilnega namena 38 (43,7 %) od vključenih 87 bolnišnično zdravljenih mladostnikov in sicer 33 (56,9 %) deklet in 5 (17,2 %) fantov. Ob sprejemu je bilo NSSI trenutno prisotno pri 22 bolnikih (25,3 %). Med bolniki, ki so imeli v anamnezi NSSI, je 28 (73,7 %) navedlo tudi trenutno prisotnost samomorilnih misli, 13 (34,2 %) pa je že kdaj poskusilo storiti samomor.

Najpogostejša odpustna diagnoza v skupini z NSSI je bila iz skupine vedenjskih in čustvenih motenj, ki se navadno začnejo v otroštvu ali adolescenci (36,8 %), v 26,3 % iz skupine osebnostnih motenj in v 18,4 % iz skupine motenj razpoloženja. Rezultati primerjave med skupino z NSSI in skupino NE-NSSI so prikazani v tabeli 1. Bolniki iz skupine NSSI so bili v povprečju mlajši ($p = 0,045$), pogostejše je šlo za dekleta ($p < 0,001$), ki pogostejše navajajo prisotnost aktualnih samomorilnih misli ($p = 0,012$) in pretekle poskuse samomora ($p = 0,006$),

Tabela 1. Rezultati t-testa za neodvisne spremenljivke pri skupinah s prisotnim samopoškodovalnim vedenjem brez samomorilnega namena in odsotnim samopoškodovalnim vedenjem brez samomorilnega namena. Statistično pomembne p-vrednosti so v odebeljenem tisku. CGAS – Children's Global Assessment Scale, SDQ – vprašalnik prednosti in težav (angl. *strengths and difficulties questionnaire*), NSSI – samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena (angl. *non-suicidal self-injury*), NE-NSSI – odsotno samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena.

	NE-NSSI (n = 49)	NSSI (n = 38)	Skupaj (n = 87)		
	Povprečna vrednost (standardni odklon)	Povprečna vrednost (standardni odklon)	Povprečna vrednost (standardni odklon)	F-vrednost	Prostostne stopnje
Starost	17,20 (1,92)	16,52 (1,15)	16,90 (1,66)	8,603	80,453
Trajanje hospitalizacije	39,98 (46,70)	36,52 (31,40)	36,15 (10,88)	1,538	85
CGAS ob sprejemu	35,26 (11,68)	37,21 (9,80)	51,57 (15,14)	0,083	85
CGAS ob odpustu	50,77 (16,13)	52,60 (13,90)	38,47 (40,55)	0,498	85
Sprejemni SDQ skupen stres	15,38 (6,28)	18,13 (4,99)	16,58 (5,88)	3,138	84,933
Sprejemni SDQ čustvene težave	5,20 (2,62)	6,39 (2,36)	5,72 (2,57)	1,162	85
Sprejemni SDQ vedenjske težave	1,71 (1,42)	2,18 (1,31)	1,92 (1,39)	0,049	85
Sprejemni SDQ hiperaktivnost in motnje pozornosti	4,89 (2,48)	5,50 (1,79)	5,16 (2,21)	3,275	84,634
Sprejemni SDQ razumevanje z vrstniki	3,51 (2,30)	4,05 (1,94)	3,74 (2,15)	1,557	85
Sprejemni SDQ prosocialno vedenje	8,02 (1,43)	7,05 (1,98)	7,59 (1,75)	4,249	64,872
					0,014

Tabela 2. Prisotnost samopoškodovalnega vedenja brez samomorilnega namena in odsotnost samopoškodovalnega vedenja brez samomorilnega namena v skupinah diagnoz. Statistično pomembne p-vrednosti so v odebeljenem tisku. NSSI – samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena (angl. *non-suicidal self-injury*), NE-NSSI – odsotnost samopoškodovalnega vedenja brez samomorilnega namena, MKB – mednarodna klasifikacija bolezni.

Skupina diagnoz	NSSI (število bolnikov/ delež [%])	NE-NSSI (število bolnikov/ delež [%])	χ^2
Psihotične motnje (MKB F20–F29)	0/0	11/100	0,002
Razpoloženske (afektivne) motnje (MKB F30–F39)	7/41,1	10/58,9	0,817
Nevrotske, stresne in somatoformne motnje (MKB F40–F48)	3/20	12/80	0,042
Vedenjski sindromi, povezani s fiziološkimi motnjami in telesnimi dejavniki (MKB F50–F59)	3/100	0/0	0,080
Motnje osebnosti in vedenja v odrasli dobi (MKB F60–F69)	10/66,7	5/33,3	0,048
Motnje duševnega (psihološkega) razvoja (MKB F80–F89)	1/100	0/0	0,437
Vedenjske in čustvene motnje, ki se začnejo navadno v otroštvu ali adolescenci (MKB F90–F98)	14/56	11/44	0,320

dosegajo statistično značilno višje vrednosti vprašalnika SDQ pri lestvicah čustvenih težav ($p = 0,031$) in skupnega stresa ($p = 0,026$) ter nižje vrednosti na lestvici prosocialnega vedenja ($p = 0,014$). Bolniki v skupini NSSI dosegaajo višje vrednosti tudi pri ostalih kategorijah vprašalnika SDQ, vendar te razlike niso statistično značilne.

Statistično značilno je manj NSSI v skupini bolnikov, ki imajo ob odpustu diagnoze iz skupine psihotičnih motenj ($p = 0,002$) ali nevrotske, stresne in somatoformne motnje ($p = 0,042$), statistično značilno več NSSI pa je pri tistih, ki imajo odpustno diagnozo iz skupine motenj osebnosti in vedenja ($p = 0,048$). Rezultati primerjave prisotnosti NSSI in odsotnosti NSSI pri posameznih skupinah diagnoz se nahajajo v tabeli 2.

Med skupinama z aktualnim in izključno preteklim NSSI je bila edina statistično značilna razlika v pogostosti preteklih poskusov samomora ($p = 0,016$), rezultati pri-

merjave med skupinama so navedeni v tabeli 3.

ZAKLJUČKI

Z raziskavo smo želeli ugotoviti v kolikšni meri sta pri moški in ženski populaciji mladostnikov, sprejetih v oskrbo na oddelku za splošno mladostniško psihiatrijo, prisotna NSSI ter samomorilno vedenje, in kakšne so razlike v pojavljanju teh vedenj pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi različnih skupin motenj. Poleg tega smo želeli ugotoviti razlike med značilnostmi bolnikov brez in z NSSI. Preverili smo tudi, ali obstajajo razlike med bolniki, pri katerih je NSSI trenutno prisotno, in tistimi, pri katerih je bilo NSSI prisotno le v preteklosti.

V pregledanem vzorcu mladostnikov, sprejetih na psihiatrični oddelku, je bilo NSSI kadarkoli prisotno pri 43 %, kar je manj kot v primerljivih raziskavah, v katerih so ugotavljali NSSI pri kar okrog 60 %

Tabela 3. Rezultati t-testa za neodvisne spremenljivke pri skupinah s trenutno prisotnim samopoškodovalnim vedenjem brez samomorilnega namena. CGAS – Children's Global Assessment Scale, SDQ – vprašalnik prednosti in težav (angl. *strengths and difficulties questionnaire*), NSSI – samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena (angl. *non-suicidal self-injury*).

	Preteklo NSSI (n = 16)		Aktualno NSSI (n = 22)		Skupaj (n = 38)		
	Povprečna vrednost (standardni odklon)	Povprečna vrednost (standardni odklon)	Povprečna vrednost (standardni odklon)	Povprečna vrednost (standardni odklon)	F-vrednost	Prostostne stopnje	p-vrednost
Starost	16,56 (1,21)	16,50 (1,14)	16,52 (1,15)	16,52 (1,15)	0,003	36	0,872
Trajanje hospitalizacije	24,68 (22,21)	45,13 (34,64)	36,52 (31,40)	36,52 (31,40)	7,344	36	0,046
CGAS ob sprejemu	39,87 (8,08)	35,27 (10,64)	37,21 (9,80)	37,21 (9,80)	0,408	36	0,156
CGAS ob odpustu	51,00 (12,67)	53,77 (14,91)	52,60 (13,90)	52,60 (13,90)	0,282	36	0,551
Sprejemni SDQ skupen stres	18,12 (6,04)	18,13 (4,23)	18,13 (4,99)	18,13 (4,99)	2,577	36	0,995
Sprejemni SDQ čustvene težave	6,18 (2,51)	6,54 (2,30)	6,39 (2,36)	6,39 (2,36)	0,584	36	0,651
Sprejemni SDQ vedenjske težave	2,06 (1,18)	2,27 (1,42)	2,18 (1,31)	2,18 (1,31)	0,235	36	0,632
Sprejemni SDQ hiperaktivnost in motnje pozornosti	5,87 (1,78)	5,22 (1,79)	5,50 (1,79)	5,50 (1,79)	0,167	36	0,279
Sprejemni SDQ razumevanje z vrstniki	4,00 (1,89)	4,09 (2,02)	4,05 (1,94)	4,05 (1,94)	0,417	36	0,889
Sprejemni SDQ prosocialno vedenje	6,43 (1,88)	7,50 (1,97)	7,05 (1,98)	7,05 (1,98)	0,028	36	0,104

bolnikov (12, 22). Razlike lahko pripišemo drugačnim vključitvenim kriterijem, saj avtorji niso vključili bolnikov s psihotičnimi motnjami, pri katerih je NSSI izjemno redko in tudi sami navajajo, da je njihova raziskovana populacija namenoma sestavljena iz večjega deleža bolnikov z raziskovano patologijo (22). Prav tako kot druge raziskave tudi naša ugotavlja, da je NSSI pogostejše pri mlajših in pri mladostnicah (2, 4, 23–25).

V primerjavi s splošno populacijo mladostnikov, v kateri je samomor že kdaj poskušalo slabih 11 % mladostnikov, samomorilne misli pa je že imelo 38 % mladostnikov, je v predstavljenem vzorcu samomor poskušalo 21 %, samomorilne misli pa že imelo 60 % bolnišnično zdravljenih mladostnikov (6, 7). Razumljivo je, da je v vzorcih bolnišnično zdravljenih mladostnikov delež tistih s samomorilnim vedenjem večji kot v splošni populaciji. Prav tako je razumljivo, da raziskave, ki zajemajo bolnike z oddelkov, subspecializiranih za zdravljenje motenj razpoloženja in motenj vedenja, opisujejo še večje prevalence teh vedenj (24–38 % poskuša samomor, samomorilne misli ima tudi do 67 % mladostnikov) kot naša raziskava, pri kateri je v vzorec vključena celotna populacija bolnišnično zdravljenih mladostnikov, torej tudi bolniki, ki se zdravijo zaradi motenj, pri katerih se samomorilno vedenje praviloma redko pojavlja (23, 24).

V predstavljenem vzorcu imajo bolniki, pri katerih je prisotno NSSI, tudi pogostejše samomorilne misli in so pogostejše že poskusili storiti samomor, kar je v skladu z izsledki podobnih raziskav (1, 14, 23, 25, 26).

V predstavljenem vzorcu so imeli mladostniki iz skupine z NSSI več čustvenih težav, doživljali so več celokupnega stresa in izkazovali manj prosocialnega vedenja. Tudi druge raziskave pri bolnišnično zdravljenih mladostnikih z NSSI ugotavljajo, da so bolj impulzivni, se pogostejše vedejo antisocialno in poročajo o večjih čustvenih tiskah (18, 19, 27, 28). Pri ambulantno vo-

denih mladostnikih z NSSI pa ugotavljajo visoke vrednosti celokupnega stresa in težav na področjih čustvovanja ter vedenja (10). Naše ugotovitve se delno skladajo z navedenimi ugotovitvami, saj pri preiskovanih mladostnikih z NSSI z vprašalnikom SDQ nismo ugotovili statistično značilno več težav na področju vedenja, čeprav so dosegali tudi na tem in vseh preostalih področjih bolj zaskrbljujoče rezultate. Razlog za to razliko je lahko, da so simptome vedenja na vprašalniku ocenjevali mladostniki sami, saj oni sami praviloma svoje vedenje ocenjujejo manj kritično kot odrasli opazovalci. Prav tako so naši rezultati pokazali več NSSI v skupini mladostnikov z diagnozo motenj vedenja ali osebnosti, kar podpira zadnje razmišljanje. Prav tako so v raziskavi pri ambulantno vodenih mladostnikih z NSSI dokazali značilno nižje vrednosti CGAS od drugih ambulantno vodenih mladostnikov, ki pa jih pri našem vzorcu nismo dokazali (10). Razlog za to je lahko v visoki prizadetosti mladostnikov, ki so bili bolnišnično zdravljeni zaradi drugih razlogov, ne samopoškodovanja. V ambulantni obravnavi so praviloma bolniki manj prizadeti.

Raziskave kažejo, da se pri bolnišnično zdravljenih mladostnikih NSSI pogostejše pojavlja pri tistih z diagnosticirano motnjo osebnosti, anksiozno motnjo, motnjo razpoloženja ali motnjo hranjenja (22). Na našem vzorcu smo lahko dokazali pogostejše pojavljanje NSSI le pri tistih bolnikih, ki imajo odpustno diagnozo iz skupine motenj osebnosti, prav tako se je nakazovalo več NSSI pri tistih z diagnozo motenj vedenja, vendar razlika ni bila statistično značilna. Nepovezanost z motnjami hranjenja lahko razložimo z dejstvom, da so mladi, ki se zdravijo zaradi motenj hranjenja, zdravljeni na ločenem oddelku in zato niso bili reprezentativno zajeti v vzorcu.

Preiskovani mladostniki, ki so se ob sprejemu aktualno samopoškodovali, so v preteklosti pogostejše poskušali samomor kot tisti, ki so se samopoškodovali samo

v preteklosti, aktualno pa ne. Mladi, ki se samopoškodujejo, imajo pogosto pridružene duševne motnje, ki brez zdravljenja ne izzvenijo. Tako obstaja velika verjetnost, da se bo pri njih vzorec samopoškodovanja brez zdravljenja nadaljeval tudi v odraslost (18). Raziskava, izvedena na odraslih, ki so bili zdravljeni na splošnem oddelku za psihiatrijo, je pokazala, da so bolniki z anamnezo NSSI pogostejše navedli tudi pretekle poskuse samomora, kar 70 % mladostnikov, ki se samopoškodujejo, pa vsaj enkrat v življenju tudi poskuša samomor (14, 26).

Retrospektivna analiza bolnišničnih popisov predstavlja slabost raziskave, saj pridobivanje podatkov o NSSI in samomorilnem vedenju ni bilo standardizirano z uporabo ocenjevalnih inštrumentov. Hkrati pa kaže, da klinični pregled z anamnezo in heteroanamnezo, katerega nujen del je tudi ocena pogostosti, funkcije in tveganosti samomorilnosti in samopoškodovanja, v zadostni meri oceni prisotnost raziskovanih vedenj, saj so bili podatki o njih dostopni za vse bolnišnično zdravljene bolnike. Prav tako so bile prevalence teh vedenj primerljive s podobnimi v drugih raziskavah (10–12). Za natančnejšo raziskovalno oceno značilnosti obeh vedenj bi bili potrebni podrobnejši inštrumenti (29, 30).

V raziskavi smo uporabili SDQ za starostno skupino 11–17 let, čeprav je starost bolnišnično zdravljenih mladostnikov 14–20 let (povprečna starost 16,9 let), raziskave namreč kažejo dovolj dobro veljavnost in zanesljivost vprašalnika pri mladostnikih do starosti vključno 19 let, na opisanem bolnišničnem oddelku pa je bolnišnično zdravljenje starejših od 19 let izjemno redke (31–33).

Prikazana raziskava je pokazala, da je med bolnišnično zdravljenimi slovenskimi mladostniki in mladostnicami NSSI dokaj pogosto. Kadar je pri mladih bolnikih to vedenje prisotno, lahko pričakujemo, da bomo ugotovili več drugih duševnih motenj, tudi motnje osebnosti, pogostejše pojavljanje pridruženih samomorilnih vedenj ter večje doživljanje stresa. V luči zavedanja, da je samomor v tej populaciji eden glavnih vzrokov umrljivosti in da je v Sloveniji še vedno pogostejši kot v večini drugih evropskih držav, je posebna pozornost tej skupini mladostnikov eden pomembnejših členov preventive samomora. Zaradi medsebojne povezave med NSSI in samomorilnim vedenjem ter zaradi povezave med NSSI in duševnimi motnjami je zgodnje prepoznavanje in ustrezno zdravljenje duševnih motenj ter boljše sledenje bolnikom, ki se samopoškodujejo, lahko ključ do preventive samomora pri teh posameznikih.

LITERATURA

1. Lloyd-Richardson EE, Perrine N, Dierker L, et al. Characteristics and functions of non-suicidal self-injury in a community sample of adolescents. *Psychol Med.* 2007; 37 (8): 1183–92.
2. Jacobson CM, Gould M. The epidemiology and phenomenology of non-suicidal self-injurious behavior among adolescents: A critical review of the literature. *Arch Suicide Res.* 2007; 11 (2): 129–47.
3. Škodlar B. Samomorilnost. In: Pregelj P, ed. *Psihijatrija*. 1st ed. Ljubljana: Psihijatrična klinika; 2013. p. 330–40.
4. Hawton K, Saunders KE, O'Connor RC. Self-harm and suicide in adolescents. *Lancet.* 2012; 379 (9834): 2373–82.
5. Patton GC, Coffey C, Sawyer SM, et al. Global patterns of mortality in young people: A systematic analysis of population health data. *Lancet.* 2009; 374 (9693): 881–92.
6. Radobuljac MD, Bratina NU, Battelino T, et al. Lifetime prevalence of suicidal and self-injurious behaviors in a representative cohort of slovenian adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009; 10 (7): 424–31.
7. Tomori M, Kienhorst CW, de Wilde EJ, et al. Suicidal behaviour and family factors among dutch and slovenian high school students: A comparison. *Acta Psychiatr Scand.* 2001; 104 (3): 198–203.
8. Svetovni dan preprečevanja samomora: »Vzemi si trenutek, reši življenje« [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2014 [citirano 2018 20 Jun]. Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/sl/10-september-2017-svetovni-dan-preprecevanja-samomora-vzemi-si-trenutek-resi-zivljenje>
9. Swannell SV, Martin GE, Page A, et al. Prevalence of nonsuicidal self-injury in nonclinical samples: Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Suicide Life Threat Behav.* 2014; 44 (3): 273–303.
10. Garcia-Nieto R, Carballo JJ, Díaz de Neira Hernando M, et al. Clinical correlates of non-suicidal self-injury (nssi) in an outpatient sample of adolescents. *Arch Suicide Res.* 2015; 19 (2): 218–30.
11. Liu RT, Frazier EA, Cataldo AM, et al. Negative life events and non-suicidal self-injury in an adolescent inpatient sample. *Arch Suicide Res.* 2014; 18 (3): 251–8.
12. Kaess M, Parzer P, Mattern M, et al. Adverse childhood experiences and their impact on frequency, severity, and the individual function of nonsuicidal self-injury in youth. *Psychiatry Res.* 2013; 206 (2–3): 265–72.
13. Brown RC, Plener PL. Non-suicidal self-injury in adolescence. *Curr Psychiatry Rep.* 2017; 19 (3): 20.
14. Nock MK, Joiner TE, Jr., Gordon KH, et al. Non-suicidal self-injury among adolescents: Diagnostic correlates and relation to suicide attempts. *Psychiatry Res.* 2006; 144 (1): 65–72.
15. Nitkowski D, Petermann F. Selbstverletzendes Verhalten und komorbide psychische Störungen: ein Überblick. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2011; 79 (1): 9–20.
16. Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, et al. Psychiatric diagnoses and suicide: Revisiting the evidence. *Crisis.* 2004; 25 (4): 147–55.
17. Cavanagh JT, Carson AJ, Sharpe M, et al. Psychological autopsy studies of suicide: A systematic review. *Psychol Med.* 2003; 33 (3): 395–405.
18. Moran P, Coffey C, Romaniuk H, et al. The natural history of self-harm from adolescence to young adulthood: A population-based cohort study. *Lancet.* 2012; 379 (9812): 236–43.
19. Kiekens G, Hasking P, Bruffaerts R, et al. What predicts ongoing nonsuicidal self-injury?: A comparison between persistent and ceased self-injury in emerging adults. *J Nerv Ment Dis.* 2017; 205 (10): 762–70.
20. Goodman R. The strengths and difficulties questionnaire: A research note. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997; 38 (5): 581–6.
21. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, et al. A children's global assessment scale (cgas). *Arch Gen Psychiatry.* 1983; 40 (11): 1228–31.
22. Glenn CR, Klonsky ED. Nonsuicidal self-injury disorder: An empirical investigation in adolescent psychiatric patients. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2013; 42 (4): 496–507.
23. Groschwitz RC, Kaess M, Fischer G, et al. The association of non-suicidal self-injury and suicidal behavior according to dsm-5 in adolescent psychiatric inpatients. *Psychiatry Res.* 2015; 228 (3): 454–61.
24. Jacobson CM, Muehlenkamp JJ, Miller AL, et al. Psychiatric impairment among adolescents engaging in different types of deliberate self-harm. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2008; 37 (2): 363–75.
25. Wolff J, Frazier EA, Esposito-Smythers C, et al. Cognitive and social factors associated with nssi and suicide attempts in psychiatrically hospitalized adolescents. *J Abnorm Child Psychol.* 2013; 41 (6): 1005–13.
26. Andover MS, Gibb BE. Non-suicidal self-injury, attempted suicide, and suicidal intent among psychiatric inpatients. *Psychiatry Res.* 2010; 178 (1): 101–5.
27. Ludtke J, Weizenegger B, Rauber R, et al. The influence of personality traits and emotional and behavioral problems on repetitive nonsuicidal self-injury in a school sample. *Compr Psychiatry.* 2017; 74: 214–23.

28. Klonsky ED. The functions of deliberate self-injury: a review of the evidence. *Clin Psychol Rev.* 2007; 27 (2): 226–39.
29. Nock MK, Prinstein MJ. A functional approach to the assessment of self-mutilative behavior. *J Consult Clin Psychol.* 2004; 72 (5): 885–90.
30. Klonsky ED, Glenn CR. Assessing the functions of non-suicidal self-injury: Psychometric properties of the inventory of statements about self-injury (isas). *J Psychopathol Behav Assess.* 2009; 31 (3): 215–9.
31. Ortuno-Sierra J, Chocarro E, Fonseca-Pedrero E, et al. The assessment of emotional and behavioural problems: Internal structure of the strengths and difficulties questionnaire. *Int J Clin Health Psychol.* 2015; 15 (3): 265–73.
32. Van Roy B, Veenstra M, Clench-Aas J. Construct validity of the five-factor strengths and difficulties questionnaire (sdq) in pre-, early, and late adolescence. *J Child Psychol Psychiatry.* 2008; 49 (12): 1304–12.
33. Boe T, Hysing M, Skogen JC, et al. The strengths and difficulties questionnaire (sdq): Factor structure and gender equivalence in norwegian adolescents. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0152202.

Avtorici izjavljata, da v zvezi s predstavljeno raziskavo ni prišlo do navzkrižja interesov. Raziskava je bila deloma financirana iz sredstev ARRS programa P3-0343.

Prispelo 28. 9. 2018

Maja Potokar¹

Vodni kanalček akvaporin 4 – vloga v osrednjem živčnem sistemu

Aquaporin 4 – Its Role in the Central Nervous System

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vodni kanalčki, akvaporini, astrociti, glija, možganski edem, nevromielitis optika

Akvaporini ali vodni kanalčki so transmembranske beljakovine, skozi katere pospešeno prehajajo predvsem molekule vode. Najprej so bile odkrite v sesalskih celicah, kasneje pa tudi pri različnih vrstah drugih organizmov, od mikrobov do drugih vretenčarjev in rastlin. Njihova vloga pri delovanju celic in tkiv je zelo verjetno raznolika, prvotni predmet raziskav pa je njihova vloga pri vzdrževanju homeostaze vode. Akvaporini so pretežno prepustni za vodo, nekateri med njimi pa prepuščajo tudi majhne molekule, kot sta glicerol in sečnina. Različne vrste tkiv izražajo različne vrste akvaporinov in njihovih izooblik. V bolezenskih razmerah se v tkivih spreminjata njihovo izražanje in porazdelitev po celici. V osrednjem živčnem sistemu je akvaporin 4 najpogostejši vodni kanalček, ki se nahaja na endolimfatskih celicah in astrocitih. Največ akvaporina 4 je na astrocitih, ki so najštevilčnejša vrsta celic glije v osrednjem živčnem sistemu. Astrociti so anatomsko umeščeni tako, da so v stiku z mikrovaskulaturo, žilnico (lat. *pia mater*) in nevroni. Izražanje akvaporina 4 je predvsem obsežno na izrastkih astrocitov, ki so v stiku z mikrovaskulaturo in žilnico. V tem preglednem članku je predstavljena zgradba akvaporina 4, njegova vloga pri vzdrževanju homeostaze vode in pri patologiji nevrološke bolezni nevromielitis optika.

ABSTRACT

KEY WORDS: aquaporin, astrocyte, glia, brain edema, neuromyelitis optica

Aquaporins or water channels are transmembrane proteins that enable enhanced transport of water molecules. They were first identified in mammalian cells and later discovered in various organisms, such as microbes, other vertebrates and plants. Aquaporins have diverse roles in the functioning of cells and tissues, however, primarily they are being studied for their role in the regulation of water homeostasis. Aquaporins primarily transport water, while some of them also transport other small molecules, such as glycerol and urea. Different tissues express different types of aquaporins and their isoforms. Their expression and cellular distribution may be altered in pathological conditions. Aquaporin 4 is the most abundant aquaporin in the central nervous system, expressed in ependymal cells and astrocytes. Of the two cell types, aquaporin 4 is predominantly

¹ Dr. Maja Potokar, univ. dipl. biol., Laboratorij za nevroendokrinologijo – molekularna celična fiziologija, Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; Celica Biomedical, Tehnološki park 24, 1000 Ljubljana; maja.potokar@mf.uni-lj.si

expressed in astrocytes, which are the most abundant glia cells in the central nervous system. The anatomical position of these cells enables them contact with microvasculature, pia and neurons. This review describes the structure of aquaporin 4, its role in the regulation of water homeostasis and the pathology of the neurologic disorder neuromyelitis optica.

UVOD

Voda je ena izmed osnovnih sestavin celic in zunajceličnih prostorov. Skozi plazemske membrane celic lahko prehaja na dva načina, in sicer s prosto difuzijo ter skozi vodne kanalčke akvaporine, ki omogočajo za nekaj velikostnih razredov hitrejšo prevajanje vode v smeri osmotskega gradienta (1–3). Akvaporini so transmembranske beljakovine, ki so bile odkrite v devetdesetih letih prejšnjega stoletja, in sicer je bil prvi med njimi akvaporin 1 v človeških eritrocitih (1). Kasneje so bili akvaporini najdeni v tkivih številnih sesalcev in pri nevretenčarjih, rastlinah ter mikroorganizmih (4). Nekateri akvaporini prevajajo izključno vodo, drugi pa poleg vode tudi majhne molekule, kot sta npr. glicerol in sečnina (5). Danes poznamo 13 tipov akvaporinov. V osrednjem živčnem sistemu (OŽS) je tako v možganih kot hrbtenjači najpogostejši akvaporin 4 (angl. *aquaporin 4*, AQP4) (2, 3, 6, 7). Izraža se predvsem na membranah astrocitov, najštevilčnejših celicah glije OŽS. V možganih je izražanje na astrocitih omejeno pretežno na astrocitne izrastke na stikih med možganovino in krvjo ter možganovino in možgansko-hrbtenjačno tekočino (angl. *cerebrospinal fluid*, CSF) (2, 8–10). V hrbtenjači in optičnem živcu je AQP4 pretežno na perivaskularnih izrastkih astrocitov in astrocitnih izrastkih, ki tvorijo t. i. nevroglijsko pregrado na meji z možganskimi ovojnicami (7, 11).

Vloga AQP4 v OŽS je zelo raznolika. Vpleten je v uravnavanje znotraj- in zunajcelične prostornine, vzdrževanje homeostaze kalijevih ionov, kroženje CSF, resorpcijo medceličnine in odstranjevanje odpadnih produktov presnove, udeležen pa je tudi pri

vnetnih procesih, zaznavanju osmotskih sprememb, migraciji celic in signaliziranju s kalcijevimi ioni (2, 5). AQP4 se ne izraža le v OŽS, ampak tudi v drugih tkivih (3).

V preglednem članku je predstavljena zgradba AQP4, njegova vloga pri vzdrževanju homeostaze vode v OŽS in njegova vpletenost v patologijo avtoimunske bolezni nevromielitis optika (NMO).

AKVAPORIN 4 – ZGRADBA IN IZOBLIKE

AQP4 je hidrofobna beljakovina, ki jo sestavlja šest nepolarnih transmembranskih domen, med seboj povezanih s petimi zankami A–E (slika 1). Zanka B in E sta, tako kot pri vseh vrstah akvaporinov, pomembni za tvorbo kanalčka, skozi katerega prehajajo molekule vode v odvisnosti od osmotskega gradienta (12–14).

V astrocitih so identificirali več izooblik AQP4, ki jih kodira gen *AQP4*. V človeških astrocitih so danes znane tri izooblike, v podganjih pa šest, vse pa so alternativni prepisi istega gena (3, 15). Prvi dve izoobliki, ki sta bili opisani pri človeku, podgani in miši, sta AQP4a (M1) in AQP4c (M23), alternativna prepisa z dveh različnih metioninskih mest (16–19). Podrobna analiza podganjega gena *AQP4* je razkrila štiri nove izooblike: AQP4b, AQP4d, AQP4e (imenovana tudi izooblika Mz) in AQP4f (15, 20). Izooblika AQP4Mz, ki po velikosti ustreza AQP4e (36 kDa), je bila kasneje opisana tudi pri miši, prašiču in človeku (21).

Izooblike AQP4, ki potrjeno prepuščajo vodo, so AQP4a, AQP4c in AQP4e (15). Izooblike AQP4b, AQP4d in AQP4f so alternativne spojivene različice izooblik AQP4a,

AQP4c, AQP4e in glede na svojo strukturo (manjka jim ekson 2) morda ne prevajajo vode (3, 15, 22). Zaradi odsotnosti eksona 2 imajo namreč le štiri transmembranske domene, v primerjavi z ostalimi izooblikami, ki jih imajo šest. Imajo pa ohranjeno zaporedje aminokislin asparagin-prolin-alanin (motiv NPA), ki tvori poro za prehod molekul vode skozi membrano (15). Za določitev vloge znotrajceličnih izooblik AQP4 in za preverjanje, ali res ne prevajajo vode, so potrebne nadaljnje raziskave.

Različne izooblike AQP4 imajo tudi različno celično porazdelitev. AQP4a in AQP4c sta pretežno razporejeni na plazemski membrani izrastkov perivaskularnih astrocitov. V kulturah astrocitov sta potrjeni tudi znotrajcelično (19, 23, 24). AQP4e se podobno nahaja znotrajcelično v astrocitih in na njihovi plazemski membrani. Obseg porazdelitve AQP4e na plazemski membrani je dinamičen in odvisen tudi od osmolarnosti zunajceličnega medija (20, 25). Tovrstna dinamika še ni bila potrjena pri izooblikah AQP4a in AQP4c. Znotrajcelično se v astrocitih AQP4e nahaja na Golgijevem aparatu, poznih endosomih in na zelo dinamičnih, z membrano obdanih mešičkih, s katerimi se premikajo po citoplazmi (25). Ti mešički omogočajo dostavo AQP4e na plazmalemo in njihov umik s plazmaleme v procesu endocitoze (22). Izooblike AQP4b, AQP4d in AQP4f so v astrocitih znotrajcelične (15, 22). Njihova znotrajcelična porazdelitev še ni natančno raziskana. V primarnih kulturah astrocitov je bila do zdaj potrjena prisotnost AQP4d na Golgijevem aparatu in poznih endosomih, natančna lokalizacija treh izključno znotrajceličnih izooblik ter njihova vloga pa sta predmet trenutnih raziskav (22).

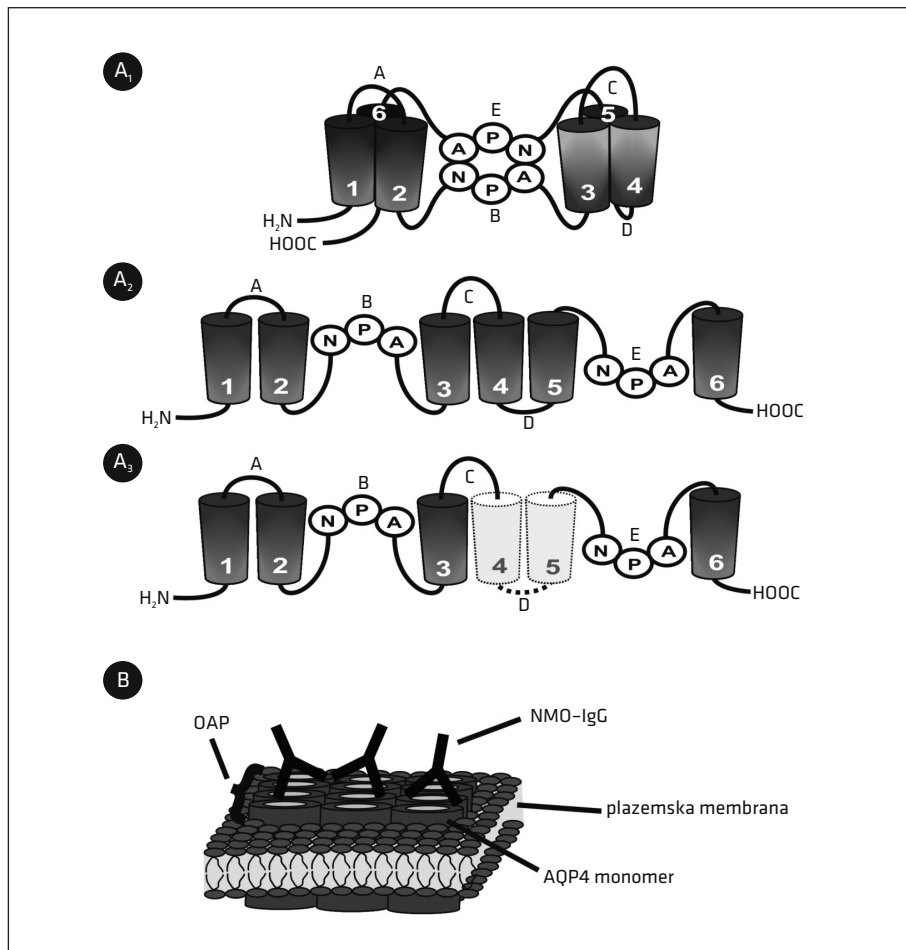
Kot zanimivost je pri AQP4 opisana še ena izooblika, in sicer AQP4-Δ4, ki je tudi alternativni prepis gena AQP, opisana pa je bila v človeški skeletni mišičnini (26). Tej izoobliki manjka prepis eksona 4, posledično pa del transmembranske domene 5

in zanka E, ki je eden izmed motivov NPA, potrebnih za tvorbo strukture pore za prehod vodnih molekul (slika 1). Motiva NPA (zanki B in E) povezujeta transmembranske domene 2 in 3 ter 5 in 6 (26–28). Ko so AQP4-Δ4 izrazili v celicah celične linije HeLa, voda skozi plazmalemo ni prehajala in AQP4-Δ4 je bil lokaliziran pretežno na endoplazemskem retikulumu, v manjši meri pa tudi na plazmalemi. Vloge te izooblike ne poznamo natančno, ena izmed hipotez predvideva, da naj bi prek dominantno negativnega učinka zaradi heterodimerizacije med AQP4 in AQP4-Δ4 uravnavala izražanje in aktivnost izooblik AQP4 na plazmalemi (26).

Za izooblike AQP4, ki so na plazemski membrani (AQP4a, AQP4c, AQP4e), je značilno, da se monomeri združujejo v večje strukture. Take strukture so bile opisane v astrocitnih vzorcih, pridobljenih s tehniko zamrzovalnega lomljenja in posnetih z elektronsko mikroskopijo (29). Nadaljnje raziskave teh struktur so razkrile, da se posamezni monomeri AQP4 najprej združujejo v tetramere, ti pa nadalje v ortogonalne skupke delcev (angl. *orthogonal array of particles*, OAP), ki so dobili ime po značilni obliki, vidni z elektronskim mikroskopom (slika 1) (2). OAP so prisotni tako na astrocitih kot tudi na drugih celicah, ki izražajo AQP4 (npr. traheje, sarkolema, parietalne celice želodca, principalne celice ledvic, ciliarno telo in črevesje) (30). V OŽS so OAP prisotni na plazmalemi izrastkov perivaskularnih astrocitov in izrastkov astrocitov, ki tvorijo nevroglijsko pregrado pod žilnico (24, 31, 32). OAP se razlikujejo po velikosti in obliki. Njihovi osnovni gradniki, ki so tetrameri AQP4, merijo 4–6 nm, OAP pa tvori do nekaj deset tetramerov (31). V izrastkih astrocitov je lahko tudi do 500 ali 600 OAP na μm^2 (33). Poskusi na izoliranih celicah kažejo, da so OAP lahko sestavljeni iz različnih izooblik AQP4 (AQP4a, AQP4c in AQP4e). Med njimi ima samo AQP4c intrinzično lastnost povezovanja v OAP prek

specifičnega zaporedja na N-terminalnih delih, AQP4a in AQP4e pa se lahko povezuje v OAP le prek vezave na AQP4c (20, 31, 34). Kako so sestavljeni OAP v tkivu, je še v veliki meri neraziskano, možno je, da so tudi v tkivih sestavljeni iz več izooblik AQP4 (31, 32, 35–37).

Prav tako je slabo raziskana natančna vloga OAP v plazmalemii astrocitov. Postavljenih je nekaj hipotez, vključno s to, da naj bi OAP pospeševali prehajanje vode skozi plazmalemo, odstranjevali makromolekule iz medceličnine možganov in izboljšali izmenjavo plinov med krvjo in možgani.



Slika 1. Strukture različnih izooblik akvaporina 4. Teoretični model peščene ure. Akvaporin 4 ima šest transmembranskih domen (1–6) in pet zank (A–E), ki povezujejo domene, zanki B in E imata obe evolucijsko ohranjeni ohranjeni zaporedje aminokislin asparagin-prolin-alanin (motiv NPA) srečata se na sredini lipidnega dvosloja in tvorita ozek kanalček za prehod molekul vode (A₁). Izooblike akvaporina 4 AQP4a, AQP4c in AQP4e imajo šest transmembranskih domen (1–6) in pet zank (A–E) (A₂). Izooblike akvaporina 4 AQP4b, AQP4d, AQP4f, ki so alternativne spojitelne variante, nimajo transmembranskih domen 4 in 5 ter zanke D, ki ju povezuje (na sliki označeno s svetlejšim odtenkom in črtkano črto) (A₃). Shema plazemske membrane, v katero so umeščeni monomeri akvaporina 4, ki se združujejo v ortogonalne skupke delcev. Nevromielitis optika imunoglobulini 4 se vežejo na akvaporin 4 v ortogonalne skupke delcev (B). OAP – ortogonalni skupki delcev (angl. *orthogonal array of particles*), NMO-IgG – nevromielitis optika imunoglobulin G, AQP4 – akvaporin 4 (angl. *aquaporin* 4).

Nobena od teh hipotez še ni nedvomno potrjena (38–40).

Kaže, da je nadzor prehajanja vode skozi AQP4 v astrocitih precej kompleksen in verjetno poteka na več ravneh: npr. na ravni fosforilacije kanalčka, na ravni izražanja in uravnavanja gostote kanalčkov v plazmalemi (prerazporejanje po plazmalemi in dostava kanalčkov z mešički na plazmalemo) in na ravni združevanja kanalčkov v OAP (2, 22, 41–44). Uravnavanje prehajanja vode skozi akvaporine na astrocitih predvsem v bolezenskih razmerah pomembno prispeva k uravnavanju homeostaze vode v OŽS.

VLOGA AKVAPORINA 4 PRI HOMEOSTAZI VODE V OSREDNJEM ŽIVČNEM SISTEMU

V OŽS se voda nahaja v različnih predelkih, kot so kri, znotrajcelična tekočina, medceličnina, ki obdaja celice možganovine in hrbtenjače, ter CSF, ki zapolnjuje večje prostore v OŽS in okoli njega (45). Sestava in prostornina CSF ter medceličnine sta pomembna za učinkovito delovanje možganskih celic, uravnavana pa sta s pregradami, ki preprečujejo prost pretok molekul med OŽS in krvjo, ter mehanizmi, ki omogočajo tvorbo tekočin v OŽS in vodo prerazporejajo in odstranjujejo (46). Med predelki v možganovini voda prehaja na osnovi osmotskih gradientov in hidrostatskih sil. Molekule vode sicer lahko prehajajo celične membrane neposredno in morda tudi v majhni meri skozi nekatere glukozne transporterje, številne raziskave pa kažejo, da ima glavno vlogo pri prehajanju vode skozi membrano AQP4 (45, 47). Voda, ki v možganovino vstopa, mora tudi uravnavano izstopati. Tvorba CSF poteka prek horoidnega pleteža, tvorba medceličnine pa iz možganske mikrovaskulature. To nastajanje je natančno uravnavano z izhodom tekočine v kri in v subarahnoidni prostor (48). Prepoznavanje izhodnih poti za vodo je izrednega kliničnega pomena. Porušeno ravnotežje med

tvorbo in izhajanjem vode lahko povzroči dvig znotrajlobanjskega tlaka do te mere, da škodljivo vpliva na delovanje možganov (10).

Pomembno vlogo AQP4 pri vzdrževanju homeostaze vode v možganih nakazuje njegova razporeditev v tkivu na plazemskih membranah astrocitov na stikih med krvožiljem in možgani ter med možgani in CSF (2). AQP4 se nahaja na astrocitnih izrastkih ob žilnici, ki sestavljajo t. i. glialno pregrado na meji med OŽS in CSF, na perivaskularnih izrastkih astrocitov, ki so na stiku med OŽS in krvožiljem, in na bazolateralni membrani iz ependimskih celic in subependimskih izrastkov astrocitov, ki razmejuje OŽS in CSF (9, 24). Takšen vzorec razporeditve AQP4 na mejah med možgani in glavnimi predelki, ki vsebujejo vodo, že sam nakazuje, da je AQP4 vpleten v pospešeno prehajanje vode med možganovino in njeno okolico ter tako uravnava bazalno količino vode v možganovini (10, 45, 46). Da so AQP4 na izrastkih astrocitov pomembni za uravnavanje prehajanja vode preko krvno-možganske pregrade (KMP), so potrdile tudi raziskave na genetsko spremenjenih miših, saj so v tistih, ki na astrocitih niso izražale AQP4, izmerili manjši privzem vode v možgane (49). Takšne raziskave tudi kažejo, da je AQP4 udeležen tudi pri pospešenem izhajanju odvečne vode iz možganovine. Pri tem naj bi bil udeležen predvsem AQP4, ki se nahajajo na astrocitih ob membranski ovojnici žilnici, a je to treba še potrditi (10).

V več raziskavah so izmerili neposredni vpliv AQP4 na prehodnost plazemske membrane astrocitov za vodo. Ugotovili so, da popolna odsotnost AQP4 do sedemkrat zmanjša prehajanje vode skozi plazmalemo izoliranih astrocitov in za desetkrat zmanjša prehajanje vode preko KMP v možganih miši (50, 51). V možganih podgane je tudi že samo za tretjino utišano izražanje AQP4 izjemno učinkovito zmanjšalo prehodnost plazmaleme astrocitov za vodo (52). Vloga

AQP4 pri vzdrževanju homeostaze vode je morda manjša v normalnih fizioloških razmerah pri dokaj počasnem prehajanju vode v možganski prostor in iz njega, ki lahko poteka tudi prek od AQP4 neodvisnih poti. Pri poškodbah in boleznih OŽS (poškodbe možganov, meningitis, možganski tumorji in hidrocefalus) pa dinamika odtekanja in prijetanja vode v možganski prostor naraste, kar povzroči porast znotrajlobanjskega tlaka zaradi nabiranja vode v znotrajlobanjskih predelkih. V takšnih razmerah AQP4 pospešuje prehajanje vode v možgane in iz njih ter ima tudi pomembno vlogo pri razvoju edema (45, 53).

AQP4 se je izkazal tudi kot zelo pomemben za hitro uravnavanje prostornine astrocitov pri bolezni. Celice ves čas uravnavajo prostornino, da kompenzirajo nihanja osmotskega tlaka, ki nastajajo zaradi stalnih sprememb v znotraj- in zunajcelični osmolarosti (54). Celice se na splošno na hiposmotske pogoje odzovejo s hitrim nabrekanjem, ki mu sledi prilagoditveni odgovor, t. i. uravnavano zmanjšanje prostornine (angl. *regulatory volume decrease*, RVD), med katerim se prostornina celice zmanjša na normalno celično prostornino (55). AQP4 v astrocitih je odgovoren za kinetiko hitrega nabrekanja, kar nato sproži RVD (56). Vse izooblike AQP4, ki se nahajajo na plazmalemi astrocitov, AQP4a, AQP4c in AQP4e, imajo vlogo pri RVD astrocitov, ki sledi nabrekanju astrocitov (56, 57). V mišjih astrocitih, v katerih so preverili prisotnost izooblik AQP4a in AQP4c, je bila časovna konstanta celičnega nabrekanja krajša in kinetika periode RVD hitrejša kot pri genetsko spremenjenih astrocitih brez AQP4 (56). Tudi izooblika AQP4e zviša dinamiko nabrekanja astrocitov in njihov RVD v hipoosmotskih razmerah, ki so model za pogoje edema, kar je bilo pokazano na podganjih astrocitih. Poleg tega astrociti, ki imajo zvišano izražanje izooblike AQP4e, tudi bolje kompenzirajo vračanje prostornine celic na osnovno ravnen (57).

IZRAŽANJE AKVAPORINA 4 MED BOLEZNIJO

V različnih bolezenskih razmerah lahko pride do sprememb v izražanju in celični razporeditvi AQP4 v astrocitih. Prisotnost AQP4 na plazmalemi se bodisi zviša ali zniža, kar je lahko povezano tudi s spremenjenim izražanjem gena AQP4 (3).

Spremembe v izražanju AQP4 na plazmalemi astrocitov so bile na primer zabeležene pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo. Izsledki raziskav na bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo v nekaterih primerih pokažejo znižanja, v nekaterih primerih pa zvišanja količine AQP4 na plazmalemi astrocitov. Te razlike lahko izvirajo iz vzorčenja iz različnih področij možganov, morda pa tudi zaradi vzorčenja v različnih stopnjah razvoja bolezni (3). Zvišano izražanje AQP4 na plazmalemi astrocitov so na primer opazili v bližini krvnih žil na stikih s CSF in možganovino in je bilo bolj izraženo pri cerebralni amiloidni angiopatiji. Zvišano izražanje AQP4 je bilo večje okoli senilnih plakov, predvsem v začetku tvorbe usedlin amiloida β (58, 59). Ravno tako so zvišano izražanje AQP4 opazili tudi v astrocitih možganov bolnikov s Creutzfeldt-Jakobovo boleznijo (predvsem v možganski skorji in belini) ter v astrocitih bolnikov z multiplo sklerozo (predvsem v okolici plakov) (60, 61). Poleg nevrodegenerativnih bolezni so zvišano izražanje AQP4 v astrocitih pri človeku izmerili tudi pri drugih bolezenskih stanjih, npr. pri možganskih tumorjih z okoliškim edemom, po subarahnoidni krvavitvi in pri ishemiji (62–64). Večje izražanje AQP4 na plazmalemi astrocitov naj bi pospeševalo prehajanje vode skozi stene krvnih žil, nevroglijske pregrade na stiku z žilnico in prek ependimskih celic. Tako naj bi vplivalo na razvoj možganskega edema (65, 66).

Občutna znižanja količine AQP4 so opazili na plazmalemi perivaskularnih astrocitov v hipokampusu bolnikov z epilepsijo. Manjšo količino AQP4 na plazmalemi so pripisali neustreznemu umestitvi distrofin-

skega kompleksa, ki je pomemben za sidranje AQP4 v plazmalemo (66). Izrazito znižanje količine AQP4 na astrocitih je značilno tudi za bolezen NMO (67).

AKVAPORIN 4 IN NEVROMIELITIS OPTIKA

AQP4 ima pomembno vlogo pri patološki nevrološki bolezni NMO. Gre za redko avtoimunsko bolezen, pri kateri propada mielin v OŽS. Bolezen prizadene predvsem vidni živec in hrbtenjačo (68, 69). Dolgo je prevladovalo mnenje, da je NMO oblika multiple skleroze, vendar je danes na osnovi kliničnih, laboratorijskih, imunoloških in bolezenskih značilnosti opisana kot samostojna bolezen (69). Pri več kot treh četrtinah bolnikov z NMO so prisotna specifična protitelesa proti AQP4 (70). Ta protitelesa so pri odkritju poimenovali nevromielitis optika imunoglobulin G (NMO-IgG). To so imunoglobulini (Ig) razreda G, ki se vežejo na AQP4 na plazemski membrani (69, 71, 72). Ker se večina AQP4 v možganih nahaja na astrocitih, najštevilčnejših celicah glije v možganovini, se večina NMO-IgG veže na astrocite, vežejo pa se tudi na epiteljske celice horoidnega pleteža, ependimske celice ventriklov in v retini na Müllerjeve celice (72, 73). Nekateri bolniki z znaki NMO, ki sodijo v skupino bolnikov z boleznimi iz spektra NMO, nimajo NMO-IgG, imajo pa v 40 % primerov protitelesa proti mielin-skemu oligodendrocitnemu glikoproteinu (74). Obe vrsti protiteles povzročata okvare na podobnih mestih, in sicer v hrbtenjači, anteriorni vidni poti (retini, vidnem živcu, kiazmi, optičnemu traktu) in v manjši meri še na nekaterih mestih v možganih (73).

Zanimivo je, da bolniki lahko tvorijo NMO-IgG že več let pred kliničnimi znaki bolezni. Takšna protitelesa so pri nekaterih bolnikih zaznali 4–16 let pred nastopom bolezni NMO (75). Patogena postanejo takrat, ko dosežejo tarčno tkivo v dovolj visoki koncentraciji in se vežejo na tarčne epitope na zunajcelični strani AQP4. Obenem pa mo-

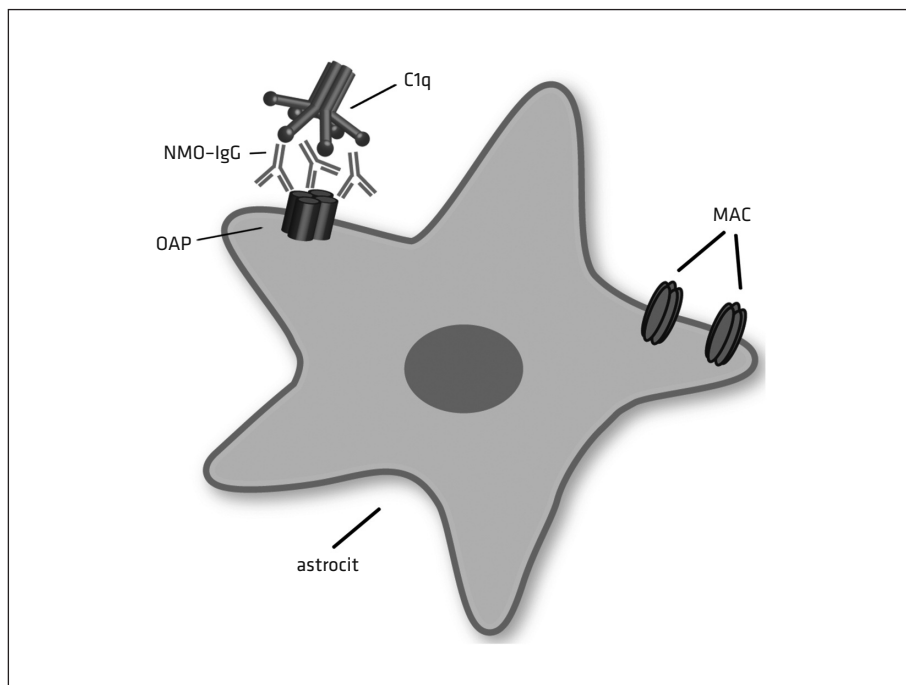
rajo biti v tarčnem tkivu v dovolj velikih količinah prisotni aktivirani efektorski mehanizmi, kot so komplement in aktivirani makrofagi.

Za bolezen NMO je značilno, da najprej propadejo astrociti, temu pa sledi demielinizacija živcev (76, 77). Astrociti postanejo tarče patogenih protiteles proti AQP4 takrat, ko ta med potekom vnetnih procesov vstopijo v OŽS (78). Vstop skozi KMP do možganskega parenhima jim omogočijo limfociti T (79). V OŽS aktivirani limfociti T, ki na svoji površini izražajo označevalec pripadnosti 4 (angl. *cluster of differentiation 4*, CD4), ustvarijo vnetno okolje, kjer NMO-IgG povzroči tvorbo okvar (80). Iz imunohistoloških preparatov je razvidno, da že v začetnih stopnjah aktivnih okvar prihaja do propada astrocitov, kar se kaže kot izguba imunoreaktivnosti proti AQP4 in nevroglijski fibrilarni kisli beljakovini (angl. *glial fibrillary acidic protein*, GFAP), ki je sicer značilno razporejena v astrocitih (67). Obsežen upad v imunoreaktivnosti proti AQP4 in GFAP je opaziti predvsem perivaskularno (67). Na istih mestih se perivaskularno v obliki rozetnega vzorca nalagajo usedline protiteles, makrofagi in aktivirane komponente komplementa (81). Med sestavinami komplementa je označevalec za poškodbo tkiva, izzvano s komplementom (angl. *complement-mediated tissue injury*, C9neo), razporejen v obliki rozete in obroča, druge komponente, kot so C1q, C3, C4, C6, C7, C8 in C9, pa razpršeno. Molekule komplementa, ki se aktivirajo v OŽS, se tam tudi izgrajujejo, zelo verjetno pa prihaja tudi do difuznega prehajanja beljakovin komplementa preko oslabiljene KMP (81, 82). Na osnovi dejstva, da se NMO-IgG ter usedline protiteles in komplementa nahajajo na istih mestih oz. lezijah, se je razvila domneva, da ima NMO-IgG pomembno vlogo za od komplementa odvisno citotoksičnost oz. za od protiteles odvisno prek celic posredovano citotoksičnost. Obe vodita v razgradnjo ali zmanjšano izražanje AQP4 in v propadanje

astrocitov (67, 77). V tkivih bolnikov z NMO so odkrili različne vrste okvar, ki se razlikujejo glede na patologijo astrocitov, demielinizacijo, poškodbo aksonov in vnetje (83).

Kakšno vlogo imajo NMO-IgG pri nastanku in napredku okvar pri NMO, še ni popolnoma razjasnjeno, do zdaj znani izsledki raziskav pa kažejo, da so povezane s propadom astrocitov ob stiku z ožiljem, posledično pa s propadom oligodendrocitov in demielinizacijo živcev. Začetek propadanja astrocitov pri NMO sproži vezava NMO-IgG na OAP na plazemski membrani astrocitov ter aktivacija komplementa (81, 84). Vodne kanalčke AQP4, združene v OAP, prepoznajo molekule komplementa (slika 2).

Ker so v OAP AQP4 združeni v skupke, to bistveno prispeva k uspešni aktivaciji molekul komplementa in sprožanju imunskega odziva od komplementa odvisne citotoksičnosti (84). Kaskada komplementa se začne z vezavo beljakovine komplementa C1q (84). Deli protitelesa, ki lahko kristalizirajo (angl. *fragment crystallizable*, Fc), na globularnih glavah C1q se vežejo na NMO-IgG. Za aktivacijo komplementa C1, ki je sestavljen iz glikoproteinov C1q ter dveh proteaznih proencimov, je potrebna vezava vsaj treh sosednjih NMO-IgG. Aktivacija komplementa sproži klasično pot kaskade komplementa s proizvajanjem kemičnih sredstev, ki privabljajo makrofage, in tvorbo



Slika 2. Vezava nevromielitis optika imunoglobulinov G na ortogonalne skupke delcev na plazemski membrani in aktivacija komplementa vodita v propadanje astrocitov pri bolezni nevromielitis optika. Na posamezne akvaporine 4, ki se na plazmalemni astrocitov združujejo v ortogonalne skupke delcev, se vežejo nevromielitis optika imunoglobulini G. Kaskada komplementa se začne z vezavo sestavine komplementa 1q na nevromielitis optika imunoglobuline G. Ena izmed stopenj v kaskadi komplementa je tvorba skupka beljakovin, ki napadejo membrano, ki se vgradi v membrano celic ter vodi v njihovo razgradnjo. C1q – sestavina komplementa 1q (angl. *complement component 1q*), NMO-IgG – nevromielitis optika imunoglobulin G, OAP – ortogonalni skupki delcev (angl. *orthogonal array of particles*), MAC – skupek beljakovin, ki napadejo membrano (angl. *membrane attack complex*).

skupka beljakovin, ki napadejo membrano (angl. *membrane attack complex*, MAC), ki se vgradi v membrano celic ter vodi v njihov razpad (slika 2). Na regije Fc IgG se vežejo tudi makrofagi, se pri tem aktivirajo in pričnejo sproščati citokine in reaktivne kisikove radikale ter prispevajo k poškodbi tkiva. Končni litični kompleks komplementa MAC se prednostno aktivira perivaskularno, kar dokazuje prisotnost označevalca C9neo ob takih okvarah (81). Komplement nato sproži propadanje oligodendrocitov in demielinizacijo (77, 81). Kljub dokazom o jasnem sovpadanju med demielinizacijo in propadanjem astrocitov je še vedno veliko nejasnosti o natančni povezavi med nedelovanjem nevronov in astrociti ter oligodendrociti, prav tako ni dobro poznana tudi patologija vnetnih procesov.

ZAKLJUČEK

Vodni kanalček AQP4 je pomemben za pospešeno prehajanje molekul vode v smeri koncentracijskega gradienta. Njegova vloga pri prehajanju vode skozi plazmalemo astrocitov je še posebej pomembna v bolezenskih razmerah. Poleg njegove primarne vloge se vse več raziskav usmerja tudi v raziskovanje dodatnih vlog AQP4, kot so npr. vzdrževanje homeostaze kalijevih ionov, kroženje CSF, resorpcija medceličnine, odstranjevanje odpadnih presnovkov, migracija celic in vloga pri vnetnih procesih. Ugotovitve, da se v bolezenskih razmerah izražanje AQP4 na plazmalemi astrocitov spremeni, so uvod v raziskave vzrokov in posledic spremenjenega izražanja AQP4. Poznavanje različnih vlog AQP4 pri patogenezi številnih nevroloških motenj in bolezni, kot je npr. NMO, bi pripomoglo k bolj tarčnemu zdravljenju.

LITERATURA

1. Agre P, Preston GM, Smith BL, et al. Aquaporin chip: The archetypal molecular water channel. *Am J Physiol*. 1993; 265 (4 Pt 2): F463–76.
2. Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev*. 2013; 93 (4): 1543–62.
3. Potokar M, Jorgačevski J, Zorec R. Astrocyte aquaporin dynamics in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (7): 1121
4. Agre P, Bonhivers M, Borgnia MJ. The aquaporins, blueprints for cellular plumbing systems. *J Biol Chem*. 1998; 273 (24): 14659–62.
5. Badaut J, Fukuda AM, Jullienne A, et al. Aquaporin and brain diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1840 (5): 1554–65.
6. Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, et al. Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J*. 2004; 18 (11): 1291–3.
7. Oshio K, Binder DK, Yang B, et al. Expression of aquaporin water channels in mouse spinal cord. *Neuroscience*. 2004; 127 (3): 685–93.
8. Papura V, Heneka MT, Montana V, et al. Glial cells in (patho)physiology. *J Neurochem*. 2012; 121 (1): 4–27.
9. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, et al. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: High-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci*. 1997; 17 (1): 171–80.
10. Vindedal GF, Thoren AE, Jensen V, et al. Removal of aquaporin-4 from glial and ependymal membranes causes brain water accumulation. *Mol Cell Neurosci*. 2016; 77: 47–52.
11. Nagelhus EA, Veruki ML, Torp R, et al. Aquaporin-4 water channel protein in the rat retina and optic nerve: Polarized expression in müller cells and fibrous astrocytes. *J Neurosci*. 1998; 18 (7): 2506–19.
12. Manley GT, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med*. 2000; 6 (2): 159–63.
13. Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4 (12): 991–1001.
14. Mulders SM, van der Kemp AJ, Terlouw SA, et al. The exchange of functional domains among aquaporins with different transport characteristics. *Pflügers Arch*. 1998; 436 (4): 599–607.
15. Moe SE, Sorbo JG, Sogaard R, et al. New isoforms of rat aquaporin-4. *Genomics*. 2008; 91 (4): 367–77.
16. Hasegawa H, Ma T, Skach W, et al. Molecular cloning of a mercurial-insensitive water channel expressed in selected water-transporting tissues. *J Biol Chem*. 1994; 269 (8): 5497–500.
17. Lu M, Lee MD, Smith BL, et al. The human aqp4 gene: Definition of the locus encoding two water channel polypeptides in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93 (20): 10908–12.
18. Yang B, Ma T, Verkman AS. Cdna cloning, gene organization, and chromosomal localization of a human mercurial insensitive water channel. Evidence for distinct transcriptional units. *J Biol Chem*. 1995; 270 (39): 22907–13.
19. Neely JD, Christensen BM, Nielsen S, et al. Heterotetrameric composition of aquaporin-4 water channels. *Biochemistry*. 1999; 38 (34): 11156–63.
20. Rossi A, Crane JM, Verkman AS. Aquaporin-4 m/z isoform: Brain expression, supramolecular assembly and neuromyelitis optica antibody binding. *Glia*. 2011; 59 (7): 1056–63.
21. Sørbø JG, Fleckenstein B, Ottersen OP, et al. Small-scale purification and mass spectrometry analysis reveal a third aquaporin-4 protein isoform of 36 kda in rat brain. *J Neurosci Methods*. 2012; 211 (1): 31–9.
22. Potokar M, Stenovec M, Jorgačevski J, et al. Regulation of aqp4 surface expression via vesicle mobility in astrocytes. *Glia*. 2013; 61 (6): 917–28.
23. Crane JM, Van Hoek AN, Skach WR, et al. Aquaporin-4 dynamics in orthogonal arrays in live cells visualized by quantum dot single particle tracking. *Mol Biol Cell*. 2008; 19 (8): 3369–78.
24. Rash JE, Yasumura T, Hudson CS, et al. Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95 (20): 11981–6.
25. Potokar M, Vardjan N, Stenovec M, et al. Astrocytic vesicle mobility in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2013; 14 (6): 11238–58.
26. De Bellis M, Pisani F, Mola MC, et al. A novel human aquaporin-4 splice variant exhibits a dominant-negative activity: A new mechanism to regulate water permeability. *Mol Biol Cell*. 2014; 25 (4): 470–80.
27. Jung JS, Bhat RV, Preston GM, et al. Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: Candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91 (26): 13052–6.

28. Cheng A, van Hoek AN, Yeager M, et al. Three-dimensional organization of a human water channel. *Nature*. 1997; 387 (6633): 627–30.
29. Landis DM, Reese TS. Arrays of particles in freeze-fractured astrocytic membranes. *J Cell Biol*. 1974; 60 (1): 316–20.
30. Frigeri A, Gropper MA, Umenishi F, et al. Localization of miwc and glip water channel homologs in neuromuscular, epithelial and glandular tissues. *J Cell Sci*. 1995; 108 (Pt 9): 2993–3002.
31. Furman CS, Gorelick-Feldman DA, Davidson KG, et al. Aquaporin-4 square array assembly: Opposing actions of m1 and m23 isoforms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100 (23): 13609–14.
32. Rash JE, Davidson KG, Yasumura T, et al. Freeze-fracture and immunogold analysis of aquaporin-4 (aqp4) square arrays, with models of aqp4 lattice assembly. *Neuroscience*. 2004; 129 (4): 915–34.
33. Wolburg H. Orthogonal arrays of intramembranous particles: A review with special reference to astrocytes. *J Hirnforsch*. 1995; 36 (2): 239–58.
34. Sorbo JG, Moe SE, Ottersen OP, et al. The molecular composition of square arrays. *Biochemistry*. 2008; 47 (8): 2631–7.
35. Tajima M, Crane JM, Verkman AS. Aquaporin-4 (aqp4) associations and array dynamics probed by photobleaching and single-molecule analysis of green fluorescent protein-aqp4 chimeras. *J Biol Chem*. 2010; 285 (11): 8163–70.
36. Crane JM, Verkman AS. Determinants of aquaporin-4 assembly in orthogonal arrays revealed by live-cell single-molecule fluorescence imaging. *J Cell Sci*. 2009; 122 (Pt 6): 813–21.
37. Crane JM, Bennett JL, Verkman AS. Live cell analysis of aquaporin-4 m1/m23 interactions and regulated orthogonal array assembly in glial cells. *J Biol Chem*. 2009; 284 (51): 35850–60.
38. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates csf flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012; 4 (147): 147ra11.
39. Silberstein C, Bouley R, Huang Y, et al. Membrane organization and function of m1 and m23 isoforms of aquaporin-4 in epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004; 287 (3): F501–11.
40. Hiroaki Y, Tani K, Kamegawa A, et al. Implications of the aquaporin-4 structure on array formation and cell adhesion. *J Mol Biol*. 2006; 355 (4): 628–39.
41. Zelenina M. Regulation of brain aquaporins. *Neurochem Int*. 2010; 57 (4): 468–88.
42. McCoy ES, Haas BR, Sontheimer H. Water permeability through aquaporin-4 is regulated by protein kinase c and becomes rate-limiting for glioma invasion. *Neuroscience*. 2010; 168 (4): 971–81.
43. Yamamoto N, Sobue K, Miyachi T, et al. Differential regulation of aquaporin expression in astrocytes by protein kinase c. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001; 95 (1–2): 110–6.
44. Rossi A, Baumgart F, van Hoek AN, et al. Post-golgi supramolecular assembly of aquaporin-4 in orthogonal arrays. *Traffic*. 2012; 13 (1): 43–53.
45. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14 (4): 265–77.
46. Hladky SB, Barrand MA. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: Evaluation of the evidence. *Fluids Barriers CNS*. 2014; 11 (1): 26.
47. Fischbarg J, Kuang KY, Vera JC, et al. Glucose transporters serve as water channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87 (8): 3244–7.
48. MacAulay N, Zeuthen T. Water transport between cns compartments: Contributions of aquaporins and cotransporters. *Neuroscience*. 2010; 168 (4): 941–56.
49. Haj-Yasein NN, Vindedal GF, Eilert-Olsen M, et al. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108 (43): 17815–20.
50. Solenov E, Watanabe H, Manley GT, et al. Sevenfold-reduced osmotic water permeability in primary astrocyte cultures from aqp-4-deficient mice, measured by a fluorescence quenching method. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004; 286 (2): C426–32.
51. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin-4 gene disruption in mice reduces brain swelling and mortality in pneumococcal meningitis. *J Biol Chem*. 2005; 280 (14): 13906–12.
52. Badaut J, Ashwal S, Adami A, et al. Brain water mobility decreases after astrocytic aquaporin-4 inhibition using rna interference. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011; 31 (3): 819–31.
53. Verkman AS. Aquaporins in clinical medicine. *Annu Rev Med*. 2012; 63: 303–16.
54. Hoffmann EK, Lambert IH, Pedersen SF. Physiology of cell volume regulation in vertebrates. *Physiol Rev*. 2009; 89 (1): 193–277.

55. Pasantes-Morales H, Lezama RA, Ramos-Mandujano G, et al. Mechanisms of cell volume regulation in hypo-osmolality. *Am J Med.* 2006; 119 (7 Suppl 1): S4–11.
56. Mola MG, Sparaneo A, Gargano CD, et al. The speed of swelling kinetics modulates cell volume regulation and calcium signaling in astrocytes: A different point of view on the role of aquaporins. *Glia.* 2016; 64 (1): 139–54.
57. Lisjak M, Potokar M, Rituper B, et al. Aqp4e-based orthogonal arrays regulate rapid cell volume changes in astrocytes. *J Neurosci.* 2017; 37 (44): 10748–56.
58. Moftakhar P, Lynch MD, Pomakian JL, et al. Aquaporin expression in the brains of patients with or without cerebral amyloid angiopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010; 69 (12): 1201–9.
59. Hoshi A, Yamamoto T, Shimizu K, et al. Characteristics of aquaporin expression surrounding senile plaques and cerebral amyloid angiopathy in alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012; 71 (8): 750–9.
60. Rodríguez A, Pérez-Gracia E, Espinosa JC, et al. Increased expression of water channel aquaporin 1 and aquaporin 4 in creutzfeldt-jakob disease and in bovine spongiform encephalopathy-infected bovine-prp transgenic mice. *Acta Neuropathol.* 2006; 112 (5): 573–85.
61. Aoki-Yoshino K, Uchiyama T, Duyckaerts C, et al. Enhanced expression of aquaporin 4 in human brain with inflammatory diseases. *Acta Neuropathol.* 2005; 110 (3): 281–8.
62. Aoki K, Uchiyama T, Tsuchiya K, et al. Enhanced expression of aquaporin 4 in human brain with infarction. *Acta Neuropathol.* 2003; 106 (2): 121–4.
63. Saadoun S, Papadopoulos MC, Davies DC, et al. Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72 (2): 262–5.
64. Badaut J, Brunet JF, Grollmund L, et al. Aquaporin 1 and aquaporin 4 expression in human brain after subarachnoid hemorrhage and in peritumoral tissue. *Acta Neurochir Suppl.* 2003; 86: 495–8.
65. Lee TS, Eid T, Mane S, et al. Aquaporin-4 is increased in the sclerotic hippocampus in human temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol.* 2004; 108 (6): 493–502.
66. Eid T, Lee TS, Thomas MJ, et al. Loss of perivascular aquaporin 4 may underlie deficient water and k⁺ homeostasis in the human epileptogenic hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102 (4): 1193–8.
67. Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Brain.* 2007; 130 (Pt 5): 1224–34.
68. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Pittock SJ, et al. Nmo-igg: A specific biomarker for neuromyelitis optica. *Dis Markers.* 2006; 22 (4): 197–206.
69. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007; 6 (9): 805–15.
70. Waters P, Jarius S, Littleton E, et al. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol.* 2008; 65 (7): 913–9.
71. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004; 364 (9451): 2106–12.
72. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. Igg marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.* 2005; 202 (4): 473–7.
73. Bradl M, Reindl M, Lassmann H. Mechanisms for lesion localization in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Opin Neurol.* 2018; 31 (3): 325–33.
74. Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, et al. What proportion of aqp4-igg-negative nmo spectrum disorder patients are mog-igg positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol.* 2017; 264 (10): 2088–94.
75. Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, et al. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter study of 16 patients. *Neurology.* 2012; 78 (20): 1601–7.
76. Weber MS, Derfuss T, Metz I, et al. Defining distinct features of anti-mog antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018; 11: 1756286418762083.
77. Parratt JD, Prineas JW. Neuromyelitis optica: A demyelinating disease characterized by acute destruction and regeneration of perivascular astrocytes. *Mult Scler.* 2010; 16 (10): 1156–72.
78. Zeka B, Hastermann M, Hochmeister S, et al. Highly encephalitogenic aquaporin 4-specific t cells and nmo-igg jointly orchestrate lesion location and tissue damage in the CNS. *Acta Neuropathol.* 2015; 130 (6): 783–98.
79. Bradl M, Misu T, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica: Pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol.* 2009; 66 (5): 630–43.
80. Pohl M, Kawakami N, Kitić M, et al. T cell-activation in neuromyelitis optica lesions plays a role in their formation. *Acta Neuropathol Commun.* 2013; 1: 85.

81. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002; 125 (Pt 7): 1450-61.
82. Veerhuis R, Nielsen HM, Tenner AJ. Complement in the brain. *Mol Immunol*. 2011; 48 (14): 1592-603.
83. Misu T, Höftberger R, Fujihara K, et al. Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol*. 2013; 125 (6): 815-27.
84. Phuan PW, Ratelade J, Rossi A, et al. Complement-dependent cytotoxicity in neuromyelitis optica requires aquaporin-4 protein assembly in orthogonal arrays. *J Biol Chem*. 2012; 287 (17): 13829-39.

Prispelo 19. 10. 2018

Nik Krajnc¹, Gregor Jakob Brecl², Saša Šega Jazbec³

Avtoimunski encefalitis

Autoimmune Encephalitis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: avtoimunski encefalitis, antinevronska protitelesa, paraneoplastični sindrom, maligni tumorji, imunosupresija

Encefalitis je pogosta in huda bolezen, ki prizadene bolnike vseh starosti. Najpogostejši je infekcijski encefalitis, vendar kljub aktivnemu iskanju infekcijskih vzrokov teh pogosto ne uspemo dokazati. Nedavno odkritje avtoimunskih encefalitisov je spremenilo pristop k diagnosticiranju in zdravljenju teh bolezni. Avtoimunski encefalitis združujejo simptome in laboratorijske ter slikovne najdbe, ki so skupne nevrologiji, psihiatriji in infektologiji in tako otežujejo diagnozo. Za diagnozo je ključen subakutni potek izgube delovnega spomina, spremenjenega duševnega statusa ali psihiatričnih simptomov, ki so mu lahko pridruženi tudi motorični (distonija, horea), endokrini (sladkorna bolezen tipa 1) in drugi simptomi (nevritis možganskih živcev, cerebelitis itd.). Ločimo serološko negativne in serološko pozitivne avtoimunske encefalitise, te pa dodatno delimo na encefalitise s protitelesi proti znotraj- in zunajceličnim antigenom. Mnogo avtoimunskih encefalitisov je del paraneoplastičnega sindroma, zato vzporedno s postavljanjem diagnoze aktivno iščemo tudi maligne tumorje. Zaradi dobre dostopnosti imunosupresije, ki predstavlja temelj zdravljenja, je hitra postavitev diagnoze ključna za dobro okrevanje bolnikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: autoimmune encephalitis, antineuronal antibodies, paraneoplastic syndrome, malignant tumours, immunosuppression

Encephalitis is a common and severe disease, which affects people of all ages. Infective encephalitis is the most common, but we often cannot find any infective causes albeit we are actively looking for them. The recent discovery of autoimmune encephalitis has changed the approach to its diagnostics and treatment. Autoimmune encephalitis share their symptoms, laboratory and MRI findings with neurology, psychiatry and infectology, and as such make the diagnosis difficult. Subacute onset of working memory loss, altered mental status, or psychiatric symptoms are key criteria for diagnosis. Additionally, motor (dystonia, chorea), endocrine (diabetes mellitus type 1) and other symptoms (cranial neuropathies, cerebellitis etc.) may be present. They are classified into seronegative and

¹ Nik Krajnc, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; krajnc.nik@gmail.com

² Dr. Gregor Jakob Brecl, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³ Izr. prof. dr. Saša Šega Jazbec, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

seropositive autoimmune encephalitides, the latter are subclassified into encephalitides with antibodies against intracellular and cell-surface antigens. Many autoimmune encephalitides are part of the paraneoplastic syndrome, which is why we are actively looking for malignant tumours parallel to setting the diagnosis. The basic approach in treatment is immunosuppression, which is very accessible, therefore, quick diagnosis is essential for a good outcome.

UVOD

Avtoimunski encefalitis (AE) predstavlja jo trd diagnostični oreh, saj se njihova klinična slika ter slikovne in laboratorijske najdbe prekrivajo z različnimi boleznimi s področja nevrologije, psihiatrije in infektologije. Bolniki imajo običajno kognitivno disfunkcijo s prizadetostjo spomina, simptomi praviloma trajajo nekaj tednov. K pravi diagnozi nas pogosto napeljejo antinevrolna protitelesa (serološko pozitivni AE), večji izziv pa nam predstavljajo serološko negativni AE, ki so diagnoza izključitve (1). Diferencialna diagnoza je običajno omejena na presnovna in hitro napredujoča nevrodegenerativna obolenja (2). V primeru jasne avtoimunske etiologije je zdravljenje usmerjeno v imunoterapijo (1).

EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih Dubeya in sodelavcev iz januarja 2018 je prevalenca AE 13,7/100.000 prebivalcev, incidenca pa 0,8/100.000 prebivalcev na leto. Starost bolnikov ob pojavu bolezni je v povprečju 43 let z razponom 2–74 let (3).

RAZDELITEV

Med AE uvrščamo več klinično sorodnih, a etiološko različnih oblik encefalitisov. V prvo skupino sodijo klasični paraneoplastični sindromi, ki so povezani z nastankom protiteles proti znotrajceličnim antigenom, npr. anti-Hu (1). Zaradi T-celičnega odziva proti tarčnim nevronom in povezave z malignejšimi karcinomi je napoved izida teh slaba (4). Protitelesa so hkrati uporaben tumorski označevalec, vendar niso neposredno patogena (1).

V drugo skupino sodijo AE s protitelesi proti zunajceličnim epitopom ionskih kanalov, receptorjev in drugih beljakovin, npr. protitelesa proti receptorju za N-metil-D-aspartat (angl. *N-methyl-D-aspartate receptor*, NMDAR). Povezava s tumorskimi spremembami je tu precej manjša, napoved izida pa mnogo boljša (1). Protitelesa so neposredno patogena in povzročajo reverzibilne spremembe v sinaptičnem stiku, zato omenjeno skupino uvrščamo med avtoimunske sinaptične encefalopatije (1, 4).

V tretjo skupino sodijo AE brez znanih protiteles (seronegativni AE), ki so prav tako lahko povezani z določenimi novotvorbami (4).

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika AE je raznolika, vendar ima praviloma značilen potek. Običajno poteka kot subakutni (nekaj dni do nekaj tednov) napredujoči upad v stopnji zavesti s pogostimi nihanji in spremenjeno kognicijo. Spomin, zlasti pridobivanje novih informacij, je lahko prizadet že zgodaj v poteku bolezni in lahko napreduje do stopnje demence; avtobiografski spomin je praviloma ohranjen (1, 4, 5). Spremljajo ga tudi psihiatrični simptomi (anksioznost, depresija, halucinacije) in mezeitemporalni epileptični napadi (6). Motnje zavesti se lahko pri bolnikih stopnjujejo do kome (1). Poleg prizadetosti limbičnega sistema 42–60 % bolnikov kaže simptome, značilne za prizadetost ekstralimbičnih struktur (4). Čeprav so si v klinični sliki dokaj podobni in jih pogosto zamenjamo z encefalitis virusne ali druge etiologije, obstaja nekaj kliničnih značil-

nosti posameznih AE, ki so predstavljene v tabeli 1.

Psihiatrični simptomi so pogosti zgodaj v poteku bolezni in imajo nihajoč potek (1). Vključujejo psihozo, agresijo, neprimerno spolno vedenje, panične napade, kompulzivno vedenje, evforijo in strah, lahko pa tudi paranoide ideacije in halucinacije (1, 7). Omenjeni simptomi so značilni za anti-NMDAR encefalitis, vendar se lahko pojavijo tudi pri encefalitisih, povezanih s protitelesi proti receptorju za α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionsko kislino (angl. *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*, AMPAR) in proti receptorju tipa B za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid B receptor*, GABA_BR) (1).

Motorične motnje se kažejo pri več oblikah AE. Značilne so za anti-NMDAR encefalitis, pri katerem se lahko pojavijo zgo-

daj v poteku bolezni, še posebej pri otrocih, ki imajo nasploh več motoričnih in manj psihiatričnih simptomov v primerjavi z odraslimi. Praviloma spominjajo na distonijo ali horeo. Avtoimunske bolezni, povezane z glutamatno dekarboksilazo 65 (angl. *glutamic acid decarboxylase 65*, GAD65) in glicinskim receptorjem (angl. *glycine receptor*, GlyR), se lahko kažejo kot sindrom otrdelosti (angl. *stiff-person syndrome*, SPS) ali napredujoči encefalomyelitis z rigidnostjo in mioklonusom (angl. *progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus*, PERM) (1). Simptomom se pogosto pridruži tudi cerebelarna ataksija s cerebelarnimi motnjami očesnih gibov (vertikalni nistagmus, motnja tekočih gibov, dismetrične sakade, slaba supresija vestibulookularnega refleksa med fiksacijo) (8). Za encefalitis bazalnih jeder so značilna protitelesa proti dopaminskemu

Tabela 1. Klinične pojavne oblike in njihova povezava s posamezno obliko avtoimunskega encefalitisa (1). AE – avtoimunski encefalitis, NMDAR – receptor za N-metil-D-aspartat (angl. *N-methyl-D-aspartate receptor*), AMPAR – receptor za α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionsko kislino (angl. *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*), GABA_BR – receptor tipa B za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid B receptor*), D2R – dopaminski receptor D2, GlyR – glicinski receptor (angl. *glycine receptor*), GABA_AR – receptor tipa A za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid A receptor*), GAD65 – glutamatna dekarboksilaza 65 (angl. *glutamic acid decarboxylase 65*), LGI1 – z levcinom bogata in gliomom inaktivirana beljakovina 1 (angl. *leucine-rich glioma-inactivated protein 1*), Caspr2 – s kontaktnom povezana beljakovina 2 (angl. *contactin associated protein 2*), PCA-1 – protitelo Purkinjejeve celice 1 (angl. *Purkinje cell antibody 1*), ANNA-1 – antinevronska jedro protitelo 1 (angl. *antineuronal nuclear antibody 1*), DNER – receptor za δ /notchu podoben epidermalni rastni faktor (angl. *Delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor*), mGluR1 – metabotropni glutamatni receptor 1 (angl. *metabotropic glutamate receptor 1*), VGCC – napetostno odvisen kalcijev kanal (angl. *voltage-gated calcium channel*).

Klinična slika	Oblika AE
Psihoza	anti-NMDAR, anti-AMPAR, anti-GABA _B R
Distonija, horea	anti-NMDAR, Sydenhamova horea, anti-D2R
Hiperekpleksija	anti-GlyR
Epileptični status	anti-GABA _B R, anti-GABA _A R; redkeje anti-NMDAR
Sladkorna bolezen tipa 1	anti-GAD65
Faciobrahialni distonični napadi	anti-LGI1
Neuromiotonija, mišični spazmi, fascikulacije	anti-Caspr2
Stiff-person sindrom	anti-GAD65, anti-GlyR, anti-ampifizin
Kranialne nevropatije	anti-Ma2, anti-Hu, Miller-Fisher, Bickerstaff
Cerebelitis	anti-GAD65, anti-PCA-1 (anti-Yo), anti-ANNA-1 (anti-Hu), anti-DNER (anti-Tr), anti-mGluR1, anti-VGCC

receptorju D2 (D2R), vendar je relativno redek (1).

AE se pogosto kaže z epileptičnimi napadi (1). Zanje je značilna večja pogostost in raznolikost, napadi so lahko tudi večžariščni (9). Pri anti-NMDAR encefalitisu se lahko pojavijo kadarkoli v poteku bolezni, vendar so značilnejši za protitelesa proti receptorju tipa A za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid A receptor*, GABA_AR) in GABA_BR, pri katerih višji titri lahko sprožijo tudi epileptični status. Faciobrahialni distonični napadi (angl. *faciobrachial dystonic seizures*, FBDS) so kratki napadi z zgibki obraza in ipsilateralne zgornje okončine. Napadi so žariščni ali povezani z začasnimi motnjami zavesti, na elektroencefalogramu (EEG) pa se kažejo variabilno in večžariščno. FBDS so značilnost encefalitisa, povezanega s protitelesi proti z levcinom bogati in gliomom inaktivirani beljakovini 1 (angl. *leucine-rich glioma-inactivated protein 1*, LGI1) in se lahko pojavijo več tednov ali mesecev pred ostalimi simptomi. Pojavijo se več stokrat na dan in so slabo odzivni na antiepileptično zdravljenje, vendar dobro na imunoterapijo (1).

Nekateri AE se lahko kažejo tudi z živčnomišičnimi simptomi, še posebej pridobljena nevromiotonijska (Isaacov sindrom) (1). Isaacov sindrom se kaže z mišičnimi krči in fascikulacijami zaradi povečane vzdražnosti perifernega živčevja; pogosto sta jim pridruženi tudi mioikimija (30 %) in psevdomyotonijska (1, 10). Mioikimija je še posebej izrazita pri stisku dlani, pojavi pa se tudi pri zaprtju oči in ust (10). Za Morvanov sindrom je značilna povečana vzdražnost perifernega živčevja z encefalitisom in hudo nespečnostjo. Nekateri primeri Isaacovega sindroma so povezani s protitelesi proti s kontaktinom povezani beljakovini 2 (angl. *contactin associated protein 2*, Caspr2) ali napetostno odvisnim kalijevim kanalom (angl. *voltage-gated potassium channel*, VGKC). Protitelesa Caspr2 so še pogostejša pri bolnikih z Morvanovim sindromom, še posebej pri tistih, ki imajo pridružen timom in avtoimunska obolenja (1).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Diferencialnodiagnostične možnosti prikazuje tabela 2.

Tabela 2. Diferencialna diagnoza avtoimunskega encefalitisa (1, 11). SLE – sistemski lupus eritematozus, UTI – okužba urinarnega trakta (angl. *urinary tract infection*), GBS – sindrom Guillain-Barré (angl. *Guillain-Barré syndrome*), MS – multipla skleroza, ADEM – akutni diseminirani encefalomyelitis, AD – Alzheimerjeva bolezen (angl. *Alzheimer's disease*), LBD – demenca z Lewyjevim telesci (angl. *Lewy body dementia*), CJB – Creutzfeldt-Jakobova bolezen.

Vzroki	Primeri
Presnovni/toksični vzroki	zdravila (maligni nevroleptični sindrom, serotoninjski sindrom), hipo- in hiperglikemija, elektrolitske motnje, ledvična in jetrna disfunkcija, sindrom Wernicke-Korsakoff
Psihiatrične motnje	shizofrenija, depresija, bipolarna motnja
Sistemske bolezni	SLE
Okužbe	virusni encefalitis, delirij, povezan z okužbo (npr. UTI)
Vnetje	Hashimoto encefalopatija, cerebralni vaskulitis, limfomski/karcinomatozni meningitis, GBS, MS, ADEM
Tumorji	primarni možganski tumor, možganski zasevki
Degenerativni vzroki	AD, vaskularna demenca, LBD, CJB

Infekcijski encefalitis

AE se pogosteje pojavi pri imunsko zdravih (22 %) kot pri imunsko oslabilih bolnikih (3 %); slednji pogosteje razvijejo encefalitis infektivne etiologije (12). Glavna diferencialna diagnoza AE je infekcijski encefalitis. Bolnike z AE zato testiramo tudi na različne patogene, najpogostejše prikazujemo v tabeli 3.

Večina infekcijskih encefalitisov je virusnih. V ZDA so najpogostejše virusne okužbe s herpes simpleks virusom (HSV), z varičela zoster virusom (VZV), enterovirusom, virusom Zahodnega Nila (angl. *West Nile virus*, WNV). Virus japonskega encefalitisa (JE) je bil včasih najpogostejši povzročitelj virusnega encefalitisa v vzhodni Aziji, vendar so njegovo pogostost uspešno

Tabela 3. Najpogostejši povzročitelji infekcijskega encefalitisa (1). HSV – herpes simpleks virus, PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*), anti-NMDAR – protitelesa proti receptorju za N-metil-D-aspartat (angl. *N-methyl-D-aspartate receptor*), CMV – citomegalovirus, VZV – varičela zoster virus, JE – virus japonskega encefalitisa, HHV-6 – humani herpesvirus 6, HHV-7 – humani herpesvirus 7, WNV – virus Zahodnega Nila (angl. *West Nile virus*), OŽ – osrednje živčevje, ELISA – encimski imunski test (ang. *enzyme linked immunosorbent assay*).

Patogen	Test	Opombe
HSV	PCR	zdravi in imunsko oslabljeni, predilekcija za temporalni reženj, dejavnik tveganja za anti-NMDAR encefalitis
CMV	PCR	
VZV	PCR	
JE	PCR	najpogosteje v vzhodni Aziji, v upadu zaradi cepljenja
Enterovirus	PCR	
HHV-6	PCR	bolniki s presajenimi organi, 1% zdravih ljudi ima HHV-6 v genomu
HHV-7	PCR	redko, imunsko oslabei bolniki
Nevroborelioza	serologija	10–15 % nezdravljenih bolnikov ima nevrološke simptome (meningitis, encefalitis, radikulitis, nevritis možganskih živcev, periferna nevropatija)
WNV	PCR, serologija	večina okužb asimptomatskih ali minimalno simptomatskih, najpogostejša slika encefalitis, ki mu sledita meningitis in ohlapna paraliza
<i>Treponema pallidum</i>	serologija	nevrološki simptomi lahko več let ali desetletij po izpostavljenosti
<i>Cryptococcus</i> spp.	lateks aglutinacijski test, kultura	meningitis pri bolnikih z aidsom, drugi imunsko oslabei bolniki, povečan odpiralni tlak likvorja
<i>Aspergillus fumigatus</i>	kultura, biopsija, antigen ELISA	diseminirana aspergiloza OŽ, imunsko oslabei bolniki (s presadki), najpogosteje bazalna jedra in/ali talamus
<i>Mucor</i> spp.	kultura, biopsija	imunsko oslabei in imunsko zdravi bolniki, slaba napoved izida bolezni
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	RTG prsnega koša, serologija	drugi najpogostejši razlog encefalitisa temporalnega lobusa za HSV, rombencefalitis
<i>Listeria</i> spp.	kultura	rombencefalitis, meningitis
<i>Streptococcus</i> spp.	kultura	
<i>Toxoplasmosis gondii</i>	serologija	bolniki z aidsom

zmanjšali z uvedbo cepilnih programov. Najpogostejši bakterijski povzročitelji so *Lysteria* spp., *Streptococcus* spp., *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi* in *Mycobacterium tuberculosis*. Med povzročitelji glivnih encefalitisov sta najpogostejša *Cryptococcus* spp. in *Aspergillus* spp., ki se pojavljata predvsem pri imunsko oslabilih bolnikih (1).

Pri postavljanju suma na encefalitis virusne etiologije je ključna potovalna zgodovina. Pomembno je predvsem področje, endemično za malarijo in lymsko boreliozo, in izpostavljenost bolnikom s tuberkulozo in drugimi okužbami (13).

Humani herpesvirus 6 (HHV-6) in redkeje humani herpesvirus 7 (HHV-7) lahko povzročita encefalitis, njuna reaktivacija pa je pomemben vzrok encefalitisa pri transplantiranih bolnikih. Zdravil, indiciranih za omenjeno okužbo, za zdaj še nimamo, vendar učinkovine ganciklovir, foskarnet in cidofovir kažejo pozitivne učinke (1).

Večina bolnikov z infekcijskim encefalitisom ima vročino, ki pa je prisotna tudi v 50 % AE na začetku ali tekom razvoja bolezni. Prodromalni simptomi, kot so glavobol in gripi podobni simptomi, se pogosto pojavijo tudi pri AE in nas lahko zavedejo v smer iskanja povzročitelja infekcijskega encefalitisa (12). Simptomi pri HSV-encefalitisu napredujejo hitreje in lahko vodijo v hemoragični encefalitis (5). V primerjavi z neinfekcijskimi encefalitisom se pri HSV-encefalitisu pogostejše pojavijo tudi gastrointestinalni simptomi (37 % proti 19 %), redkeje pa ataksija (18 % proti 33 %) in izpuščaj (2 % proti 15 %) (14). V večini AE najdemo v možgansko-hrbtenjačni tekočini limfocitno pleocitozo, ki je po navadi blažja kot pri encefalitisu virusne etiologije. Bolniki z virusnim in AE imajo normalno koncentracijo glukoze in normalno ali blago povišano koncentracijo beljakovin, medtem ko imajo bolniki z bakterijsko okužbo znižano koncentracijo glukoze v možgansko-hrbtenjačni tekočini (12).

DIAGNOZA

Med diagnostična merila za možno avtoimunsko etiologijo encefalitisa uvrščamo subakutni potek izgube delovnega spomina, spremenjenega duševnega stanja ali psihiatričnih simptomov, izključitev možnih alternativnih vzrokov ter vsaj eno izmed naštetih najdb (13):

- nove žariščne najdbe v osrednjem živčevju (OŽ),
- epileptični napadi brez predhodno znane epilepsije,
- pleocitoza v možgansko-hrbtenjačni tekočini ali
- spremembe na MRI, sumljive za encefalitis.

Protitelesa

Testiranje za protitelesa je ključno za diagnozo AE. Trenutno so v uporabi komercialni testi za protitelesa proti NMDAR, LGI1, Caspr2, AMPAR (podenoti glutamatnega receptorja 1 (GluR1) in podenoti glutamatnega receptorja 2 (GluR2)), GABA_BR, GAD65 in ampifizin, medtem ko težje diagnosticiramo GABA_AR in dipeptidil-peptidazi-podobno beljakovino X (angl. *dipeptidyl aminopeptidase-like protein X*, DPPX) (1).

Testiranje za protitelesa proti NMDAR in ostalim površinskim antigenom je bolj občutljivo in specifično v možgansko-hrbtenjačni tekočini. V serumu ima njihov rezultat lažno nizke pozitivne vrednosti in lažno visoke negativne vrednosti. Patogeni so imunoglobulini (Ig) G. NMDAR IgM in IgA najdemo tudi pri bolnikih s shizofrenijo in ostalimi psihiatričnimi simptomi, poleg tega pa tudi pri 10 % zdravih oseb. Po drugi strani NMDAR IgG pri bolnikih s shizofrenijo ne najdemo (1). Podobno najdemo nizke titre protiteles proti VGKC tudi pri 5 % zdravih in 13 % bolnikov s timomom brez pridruženega nevrološkega obolenja (14).

Številne raziskave so pokazale, da titer protiteles ne predstavlja informacije o težavnosti bolezni in da njegova vrednost v serumu ne sovпада s statusom bolezni, medtem

ko titer protiteles v možgansko-hrbtenjačni tekočini kaže blago povezavo z le-tem. Ključno se je osredotočiti na klinični pregled bolnika in ne na spremembe v titru protiteles, še posebej v zgodnjih fazah bolezni (1).

Slikovna diagnostika

MRI glave je pri bolnikih s protitelesi proti NMDAR, AMPAR, LGI1, Caspr2 in GABA_BR lahko normalen ali pa kaže povišan T2-signal, še posebej v medialnih temporalnih režnjih. Omenjen vzorec je podoben najdbi pri HSV-encefalitisu, pri katerem ima 95 % bolnikov patološki izvid MRI, ali drugih virusnih encefalitisih. Podobno se lahko kažejo tudi tuberkuloza, sifilis ali druge okužbe. Protitelesa proti DPPX in GABA_AR imajo praviloma manj značilen izvid (1). Za anti-NMDAR encefalitis je najbolj značilna hipokampalna prizadetost, vključno z delno reverzibilno atrofijo (15). MRI možganovne razlikuje med infektivnimi in avtoimunskimi vzroki, normalen MRI pa jih ne izključuje (1).

Napredno slikanje možganov s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) oz. enofotonsko emisijsko računalniško tomografijo (angl. *single photon emission computed tomography*, SPECT) kaže različna področja regionalnega hiper- ali hipometabolizma pri bolnikih s protitelesi proti NMDAR, LGI1, Caspr2 in nekaterimi drugimi protitelesi, vendar trenutno še ne razlikujejo med različnimi oblikami AE (1). Hipermetabolizem je značilno lociran v enem ali obeh temporalnih režnjih. Ni znano, ali omenjene žariščne najdbe predstavljajo električno aktivnost ali le vnetno dogajanje (4).

Elektroencefalogram

Pri bolnikih z infekcijskim ali avtoimunskim encefalitisom je EEG uporaben za izključevanje subkliničnih epileptičnih napadov, napoved izida bolezni, občasno pa tudi za predlog specifičnih diagnoz. Pri bolnikih s HSV-encefalitisom lahko EEG napove diagnozo in pomaga pri izključevanju nekonvul-

zivnih napadov; normalen EEG je povezan z dobro napovedjo izida bolezni neodvisno od drugih napovednih dejavnikov (1). Ne glede na klinično pojavno obliko pa je EEG večinoma patološki in kaže žariščno epileptično aktivnost v enem ali obeh temporalnih režnjih, lahko pa tudi žariščno ali generalizirano upočasnjeno aktivnost (5).

Možgansko-hrbtenjačna tekočina

Ob začetku simptomov ima okoli 80 % bolnikov z AE blago do zmerno limfocitno pleocitozo (< 100 levkocitov/ μ l), 30 % blago do zmerno povečano koncentracijo beljakovin (običajno < 1,5 g/l) in 50–60 % oligoklonalne trakove (5, 16). Koncentracija glukoze je večinoma normalna (5). V nasprotju z večino AE je likvor pri bolnikih z anti-LGI1 encefalitisom normalen ali kaže minimalne spremembe (14).

Iskanje malignoma

Paraneoplastična obolenja so praviloma avtoimunska obolenja, ki jih sprožijo maligni tumorji (1). Nevrološki simptomi se v 50–80 % pojavijo pred diagnozo tumorja (17). V večini primerov tarčni antigen izraža tudi tumorsko tkivo, npr. beljakovine HuD pri drobnoceličnem pljučnem karcinomu in NMDAR pri teratomu jajčnika. Pri teh bolnikih najverjetneje izražanje antigena sproži avtoimunski odziv (1).

V primeru protiteles proti znotrajceličnim antigenom, kot je Hu, se protitelesa pogosteje pojavljajo pri bolnikih z rakom kot pri bolnikih z avtoimunskim obolenjem. Nizek titer protiteles proti Hu je pogostejši pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim karcinomom (angl. *small-cell lung carcinoma*, SCLC) brez nevroloških motenj, povezanih z najdbo protiteles. Takšna najdba zato zahteva podrobno iskanje tumorja, četudi ga ne spremelja avtoimunska obolenje (1).

Strategija obravnave tumorja je odvisna od vrste protiteles in/ali kliničnega sindroma. Pri mladih moških z anti-Ma2 protitelesi je ključen UZ mod, medtem ko pri

ženskah z anti-Yo protitelesi ne smemo pozabiti na mamogram, MRI prsnega koša, Papanicolau (PAP) test in slikanje medenice. Tumorji so lahko ob nastopu nevroloških simptomov izredno majhni, zato presejanje izvajamo na začetku, nato pa ga ponavljamo v vedno daljših časovnih obdobjih (1). Najpogostejše tumorje in njihovo povezo-vo z vrsto protiteles prikazuje tabela 4.

SPECIFIČNI SINDROMI

Anti-NMDAR encefalitis

Anti-NMDAR encefalitis sodi med značilne in praviloma dobro prepoznane nevropsihiatrične sindrome in nastane kot posledica razvoja protiteles tipa IgG proti GluN1 podenoti NMDAR (14). Gre za najpogostejši vzrok neinfekcijskega encefalitisa (razen akutni diseminirani encefalomyelitis (ADEM) pri otrocih), po podatkih CEP (California Encephalitis Project) pa naj bi njegova incidenca celo izpodrinila encefalitis virusne etiologije (HSV-1) (18). Predstavlja 20 % AE (2). Najpogostejše prizadene otroke (35 %)

in mlajše ženske (60 %), čeprav se lahko pojavi pri katerikoli starosti (19, 20). Eden izmed sprožilnih dejavnikov je tudi okužba s HSV, saj je dokazanih več primerov HSV-encefalitisa, ki mu je sledil anti-NMDAR encefalitis (21). Večina bolnikov sprva opisuje virusni okužbi podobno obolenje, ki mu sledijo razvoj hudih psihiatričnih simptomov, izguba spomina, epileptični napadi, znižana stopnja zavesti in diskinezije; slednje najpogostejše prizadenejo orofacialni predel, vendar lahko zajamejo tudi okončine (14). Ko bolniki okrevajo, se simptomi značilno pozdravijo v obratnem vrstnem redu (15). Več kot 60 % bolnikov z anti-NMDAR encefalitisom najprej obravnavajo psihiatri, bolniki pa praviloma nimajo psihiatričnih bolezni (20). Pri mlajših bolnikih (< 18 let) so prvi simptomi večinoma nevrološki (diskinezije, epileptični napadi), vendar 40 % bolnikov razvije psihiatrične motnje. Starejši bolniki (> 45 let) imajo pogostejše težave s spominom. V nekaj tednih sindrom napreduje in prizadene še avtonomni del

Tabela 4. Najpogostejši tumorji, povezani z avtoimunskimi protitelesi (16). SCLC – drobnocelični karcinom pljuč (angl. *small-cell lung carcinoma*), NET – neuroendokrini tumor, CRMP5 – kolapsinsko odzivna posredniška beljakovina (angl. *collapsin response mediator protein 5*), NMDAR – receptor za N-metil-D-aspartat (*N-methyl-D-aspartate receptor*), LGI1 – z levcinom bogata in gliomom inaktivirana beljakovina 1 (angl. *leucine-rich glioma-inactivated protein 1*), Caspr2 – s kontaklinom povezana beljakovina 2 (angl. *contactin associated protein 2*), GABA_BR – receptor tipa B za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid B receptor*), AMPAR – receptor za α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionsko kislino (angl. *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*).

Protitelo	Najpogostejši tumorji
Anti-Hu	SCLC, NET
Anti-Yo	karcinom jajčnikov, dojk
Anti-CV2/CRMP5	SCLC, timom
Anti-Ri	karcinom dojk, ginekološki karcinomi, SCLC
Anti-Ma2	karcinom mod, dojk, pljuč, želodca
Anti-NMDAR	teratom jajčnika, mediastinalni teratom
Anti-LGI1	timom, karcinom pljuč
Anti-Caspr2	timom
Anti-GABA _B R	SCLC
Anti-AMPA	karcinom pljuč, dojk, timom

živčnega sistema, kar vodi v težave z dihanjem in zahteva zdravljenje v enoti intenzivne terapije (EIT) (19). V eni izmed retrospektivnih raziskav so ugotovili, da ima 1 % bolnikov, zdravljenih v EIT pod diagnozo AE neznane etiologije, ob koncu obravnave anti-NMDAR encefalitis (14). Poleg težav z dihanjem sta pogosti tudi hipertermija in/ali tahikardija (20).

Več kot polovica bolnikov razvije obojenje v povezavi s tumorjem, najpogostejše teratomom jajnika. Prisotnost tumorja je starostno odvisna, in sicer ima približno 45 % žensk, starejših od 18 let, eno- ali obojestranski teratom jajnika, medtem ko ga ima manj kot 9 % deklet, mlajših od 14 let (14). Od ostalih karcinomov srečamo tudi mediastinalni teratom in teratom mod, Hodgkinov limfom, SCLC in nevroblastom (22). Odstranitev tumorja poveča verjetnost za ozdravitve in zmanjša verjetnost ponovitve. V izvidu preiskav možgansko-hrbtenjačne tekočine je prisotna limfocitna pleocitoza, redkeje pa povišane beljakovine in/ali oligoklonalni trakovi (14). Pri približno 35 % bolnikov najdemo hiperintenzivne signale kortikalno, subkortikalno, cerebelarno ali v možganskem deblu na FLAIR- (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*) ali T2-sekvenci MRI. Približno 30 % bolnikov ima v EEG značilen vzorec, imenovan EDB (angl. *extreme delta brush*) (15). Gre za kontinuirano kombinacijo aktivnosti δ (1–3 Hz), ki se izmenjuje s hitro aktivnostjo (20–30 Hz), običajno kot aktivnost β . EDB so povezani z daljšo bolnišnično oskrbo, ob ozdravitvi pa izgine tudi patološka možganska aktivnost. Na slikanju možganov s pozitronsko emisijsko tomografijo s flouorodeoksiglukoza (angl. *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*, FDG-PET) najdemo hipermetabolizem frontalno in temporalno, okcipitalno pa hipometabolizem; tudi gradient presnove glukoze je povezan s stopnjo bolezni (23). Diferencialna diagnoza vključuje psihiatrično obojenje, zlorabo drog, maligni nevroleptični sindrom ali infekcijski encefalitis (13).

Anti-AMPA encefalitis

Pri anti-AMPA encefalitisu nastanejo protitelesa proti podenoti GluA1 ali GluA2 AMPAR. AMPAR je ionotropni glutamateri receptor, odgovoren za sinaptično plastičnost, spomin in učenje (24). Bolnik z anti-AMPA encefalitisom ima najpogostejše klasične simptome limbičnega encefalitisa – subakutni nastop zmedenosti, dezorientacije in izgube spomina. Te pogosto spremljajo psihiatrični simptomi in epileptični napadi ter hiponatremija (22, 24). Praviloma prizadene ženske srednjih let in je paraneoplastična motnja v približno 70 % (14). Najpogostejše ga povezujemo s timomom, SCLC ali karcinomom dojke (24). Bolniki imajo pogosto dodatna protitelesa (proti tiroidni peroksidazi (TPO), glutamateri dekarboksilazi), na podlagi česar sklepamo, da so nagnjeni k razvoju avtoimunskih obolenj; pogosto jih spremljajo tudi Hashimotov tiroiditis in Raynaudova bolezen (15). Omenjena protitelesa naj bi imela slabšo napoved izida bolezni (20). Izvidi preiskav možgansko-hrbtenjačne tekočine so primerljivi s tistimi pri anti-NMDAR encefalitisu, prevladuje limfocitna pleocitoza. MRI pokaže nepravilnosti na FLAIR-sekvenci, in sicer v medialnem temporalnem lobusu (14). Ponovitve so pogoste (približno 50 %) (15).

Anti-GABA_A encefalitis

Sindrom vključuje hitro napredujočo encefalopatijo z refraktarnimi epileptičnimi napadi, epileptičnim statusom in/ali epilepsijo *partialis continuo*. Epileptične napade spremlja tudi sprememba vedenja in kognicije (14). Približno 40 % bolnikov je otrok (12). V možgansko-hrbtenjačni tekočini ugotavljamo limfocitno pleocitozo, povišano koncentracijo beljakovin in redkeje oligoklonalne trakove. MRI nam pokaže večžariščne FLAIR/T2 nepravilnosti. Redko ga povezujemo s spremljajočim tumorjem, kadar pa se izrazi, je najpogostejše timom (25). Mnogo bolnikov ima spremljajoča protitelesa proti TPO ali GAD65, ki klinično niso pomembna, občasno pa

najdemo tudi druga protitelesa proti sinaptičnim receptorjem, kot sta GABA_BR in NMDAR (14).

Anti-GABA_BR encefalitis

Njegova najbolj značilna lastnost so zgodnji in izraziti epileptični napadi z izgubo spomina, zmedenostjo, halucinacijami in spremembo osebnosti. Redkeje bolniki razvijejo ataksijo ali opsoklonus-mioklonus. Približno polovica bolnikov ima pridruženo tudi rakavo obolenje, bodisi SCLC ali nevroendokrini tumor (NET) pljuč. Bolniki s tumorjem so starejši (mediana starosti je 67,5 let) od tistih brez pridruženega karcinoma (mediana starosti je 39 let). Slikovne preiskave in likvorski izvid so podobni izvidom ostalih oblik AE. Pri teh bolnikih pogosto najdemo tudi druga protitelesa, npr. proti TPO, antinuklearna protitelesa, GAD65, kar nakazuje težnjo organizma k avtoimunskemu dogajanju (14).

Anti-LGI1 encefalitis

Bolniki z anti-LGI1 encefalitisom so starejši in praviloma razvijejo klasično sliko AE; večina je moških (15, 22). Povprečna starost ob pojavu bolezni je 64 let (6). Približno 60 % bolnikov ima hiponatriemijo, redkeje pa tudi motnjo spanja v fazi REM (angl. *rapid eye movement*); pogosta je tudi nespečnost (20, 22). Opisujejo tudi nekaj izoliranih primerov zgbikov obraza, rok ali nog, ki spominjajo na mioklonus in trajajo manj kot tri sekunde (FBDS); lahko se pojavijo tudi do 50-krat na dan (22, 26). FBDS lahko v 28 % sprožijo tudi slušni signali ali intenzivna čustva (26). Manj kot 10 % bolnikov ima pridruženo neoplazmo, običajno timom (14). Možgansko-hrbtenjačna tekočina je v 23 % normalna, lahko pa zasledimo blage vnetne spremembe (pleocitoza v 41 %, povišane koncentracije beljakovin v 47 %) in oligoklonalne trakove. MRI kaže nepravilnosti mezeitemporalno, in sicer eno- ali obojestransko hiperintenziven signal na T2-ali FLAIR-sekvenci, vendar je v 45 % nor-

malen. EEG običajno pokaže frontotemporalno upočasnjeno aktivnost (26). LGI1 je nevronska beljakovina, ki interagira s pre- in postsinaptičnimi beljakovinami, povezanimi z epilepsijo. Mutacije v genu za LGI1 tako vodijo v sindrom, imenovan avtosomno dominantna lateralna epilepsija temporalnega režnja (14).

Anti-Caspr2 encefalitis

Bolniki s protitelesi proti Caspr2 razvijejo Morvanov sindrom, za katerega sta značilna povečana vzdražnost perifernega živčevja (nevromiotonija) in limbični encefalitis. Čeprav imajo nekateri bolniki z nevromiotonijo protitelesa proti Caspr2, je večina seronegativna (27). Nekaj bolnikov ima pridruženo avtoimunsko obolenje, npr. miastenijo gravis s protitelesi proti acetilholinu ali mišično specifični kinazi. Klinična slika zajema bulbarno simptomatiko in nevromiotonijo s krči, fascikulacijami ter mišično šibkostjo (14). Anti-Caspr2 encefalitis je pogostejše povezan z rakom, najpogostejše s timomom (30 %) (12). Približno četrtina bolnikov ima patološki profil možgansko-hrbtenjačne tekočine, manj kot polovica pa hiperintenziven signal na FLAIR-sekvenci, običajno mezeitemporalno (15).

Anti-Hu encefalitis

Anti-Hu encefalitis lahko prizadene katerikoli del živčevja, med drugim tudi periferne živce, ganglije v dorzalnih koreninah in hrbtenjačo (6). Epileptične napade ima 26 % bolnikov, mielitis 14 %, ataksijo 13 %, disfunkcijo možganskega debla 11 % in avtonomno disfunkcijo 10 % bolnikov. Te spremljajo zmedenost, kognitivni upad in izguba kratkoročnega spomina, izjemoma pa tudi halucinacije (20). Dejavniki tveganja predstavljajo kajenje, saj ima 75 % pridružen tudi SCLC, protitelo pa najdemo tudi pri do 78 % bolnikov z nevroblastomom (6, 28). Napoved izida bolezni je slaba kljub imunoterapiji (6).

Anti-Ma2 encefalitis

Anti-Ma2 encefalitis prizadene limbični sistem, hipotalamus in možgansko deblo. Klinična slika se razvija počasneje kot pri ostalih paraneoplastičnih sindromih, simptomi praviloma napredujejo šele po več mesecih. Poleg klasičnega sindroma limbičnega encefalitisa nekateri bolniki kažejo tudi znake pretirane zaspanosti preko dneva, narcolepsije, katapleksije, hiperfagije in hormonalnih sprememb v osi hipotalamus-hipofiza (29). Opisani so tudi primeri hipokinetičnega sindroma in supranuklearne paralize pogleda, ki se začne s paralizo vertikalnega pogleda, v napredujevali fazi pa zajame tudi horizontalni pogled. Cerebelarna disfunkcija je manj izrazita (30). Pri moških, mlajših od 50 let, ga največkrat povezujemo z germinalnim tumorjem mod, starejši moški in ženske pa imajo večkrat nedrobnocelični pljučni karcinom ali karcinom dojke (5).

Anti-DPPX encefalitis

V sindrom anti-DPPX encefalitisa uvrščamo hitro napredujočo encefalopatijo s simptomi povečane vzdražnosti OŽ (agitacija, halucinacije, mioklonus, epileptični napadi). Pogosto nevrološke simptome spremljata tudi huda driska in izguba telesne teže (14). Etiologija gastrointestinalnih simptomov še ni raziskana, vendar bi lahko bila povezana z izražanjem DPPX v mienteričnem živčnem pletežu (12). Lahko se razvijejo tudi cerebelarni simptomi (ataksija, nistagmus). Trenutno še niso našli povezave s katerim od karcinomov (14).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je empirično in vključuje steroide in/ali intravenske imunoglobuline (IVIG), lahko pa tudi plazmaferezo. Steroidi so ključno zdravilo za zdravljenje številnih avtoimunskih obolenj, vendar lahko otežijo diagnozo limfoma OŽ (31). Prednost IVIG je majhna verjetnost, da poslabša infektivski encefalitis; podobno lastnost kaže tudi plazmafereza (1). Ključna za izboljšanje ne-

vroloških simptomov oz. njihovo stabilizacijo je tudi odstranitev tumorja (17).

Prvi protokol so razvili za zdravljenje anti-NMDAR encefalitisa, danes pa je razširjen na celotno kategorijo protiteles proti antigenom na celični površini. Zdravljenje prvega izbora vključuje metilprednizolon in IVIG (1). Kadar ta v dveh tednih ne pomaga, posežemo po zdravlilih drugega izbora, pri komatoznih bolnikih z anti-NMDAR encefalitisom pa po njih posežemo že prej; nekateri avtorji menjavo zdravljenja opisujejo po štirih tednih (1, 15). Ta vključuje rituksimab ali ciklofosfamid, lahko pa tudi oba. Rituksimab je monoklonsko protitelo proti označevalcu pripadnosti (angl. *cluster of differentiation*, CD) 20, zaradi česar je plazmafereza po uporabi rituksimaba kontraindicirana. Rituksimab uniči CD19+/CD20+ limfocite B, ki ostanejo nezaznavni v krvi več mesecev po zdravljenju. Zaradi varnega profila ga uporabljamo kot monoterapijo pri otrocih (32). Še posebej naj bi bil učinkovit za zdravljenje nevroloških bolezni, pri kateri prevladujejo protitelesa podtipa IgG4 (anti-LGI1, anti-Caspr2 encefalitis) (33). Ciklofosfamid ima več toksičnih neželenih učinkov, med drugimi tudi neplodnost, za katero tveganje narašča kumulativno (do 40 % po 12 dozah). Tveganje lahko zmanjšamo z uporabo agonista gonadotropin sproščujočega hormona ali zbiranjem jajčec oz. semenčic (1). Čeprav nobeno izmed teh zdravil nima neposrednega učinka na intratekalno sintezo protiteles, opazamo učinkovitost rituksimaba in ciklofosfamida ne glede na njuno slabo prehajanje skozi krvno-možgansko pregrado (15).

Opisujejo tudi učinkovitost intratekalne uporabe metotreksata pri otrocih z anti-NMDAR encefalitisom, in sicer opažajo tako klinično izboljšanje kot tudi zmanjšanje titra protiteles proti anti-NMDAR že po štirih do petih ciklih zdravljenja z metotrekstatom in deksametazonom (16).

Odgovor na zdravljenje je dober, delno ali popolnoma okreva 70–80 % bolnikov (22).

Napoved izida bolezni je zaradi slabega odgovora na imunoterapijo slabša pri bolnikih s protitelesi proti znotrajceličnim antigenom; med njimi popolnoma okreva manj kot 10 % bolnikov (4).

ZAKLJUČEK

AE je dokaj nova in še precej neraziskana bolezen, za katero je ključno, da jo odkrije-

mo zgodaj v poteku, saj je ob pravočasnem zdravljenju bolnikov z imunosupresivnimi zdravili izid praviloma ugoden. Bistvena je prepoznavna značilne klinične slike posameznih sindromov in aktivno iskanje malignih tumorjev, ki so z njimi povezani, saj nam omenjene najdbe olajšajo diagnozo in ob ustreznem zdravljenju malignih tumorjev izboljšajo tudi napoved izida bolezni.

LITERATURA

1. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016; 12 (1): 1–13.
2. Mittal MK, Rabinstein AA, Hocker SE, et al. Autoimmune encephalitis in the ICU: Analysis of phenotypes, serologic findings, and outcomes. 2016; 24 (2): 240–50.
3. Dubey D, Pittcock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018; 83 (1): 166–77.
4. Osztey F, Kumlien E. The diagnosis and treatment of limbic encephalitis. *Acta Neurol Scand*. 2012; 126 (6): 365–75.
5. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: Classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007; 13 (5): 261–71.
6. Machado S, Pinto AN, Irani SR. What should you know about limbic encephalitis? *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70 (10): 817–22.
7. Chapman MR, Vause HE. Anti-NMDA receptor encephalitis: Diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. *Am J Psychiatry*. 2011; 168 (3): 245–51.
8. Balint B, Jarius S, Nagel S, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: A new variant with DPPX antibodies. *Neurology*. 2014; 82 (17): 1521–8.
9. Toledano M, Pittcock SJ. Autoimmune epilepsy. *Semin Neurol*. 2015; 35 (3): 245–58.
10. Ahmed A, Simmons Z. Isaacs syndrome: A review. *Muscle Nerve*. 2015; 52 (1): 5–12.
11. Van Vliet J, Mulleners W, Meulstee J. EEG leading to the diagnosis of limbic encephalitis. *Clin EEG Neurosci*. 2012; 43 (2): 161–4.
12. Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27 (3): 361–8.
13. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (4): 391–404.
14. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol*. 2014; 16 (6): 771–8.
15. Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: Anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84 (5): 576–83.
16. Linnoila JJ, Rosenfeld MR, Dalmau J. Neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Semin Neurol*. 2014; 34 (4): 458–66.
17. Zhang H, Zhou C, Wu L, et al. Are onconeural antibodies a clinical phenomenology in paraneoplastic limbic encephalitis? *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 172986.
18. Guan HZ, Ren HT, Cui LY. Autoimmune encephalitis: an expanding frontier of neuroimmunology. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129 (9): 1122–7.
19. Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, et al. Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci*. 2014; 21 (5): 722–30.
20. Höftberger R, Leisser M, Bauer J, et al. Autoimmune encephalitis in humans: How closely does it reflect multiple sclerosis. *Acta Neuropathol Commun*. 2015; 3: 80.
21. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1338: 94–114.
22. Lee SK, Lee ST. The laboratory diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Epilepsy Res*. 2016; 6 (2): 45–50.
23. Rosenfeld MR, Titulaer MJ, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis: Five new things. *Neurol Clin Pract*. 2012; 2 (3): 215–23.
24. Venkatesan A, Benavides DR. Autoimmune encephalitis and its relation to infection. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015; 15 (3): 3.
25. Bost C, Pascual O, Honnorat J. Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: Current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 2775–87.
26. Messelmani M, Fekih-Mrissa N, Zaouali J, et al. Limbic encephalitis associated with leucine-rich glioma-inactivated 1 antibodies. *Ann Saudi Med*. 2015; 35 (1): 76–9.
27. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, et al. Immune therapy in autoimmune encephalitis: A systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2015; 15 (12): 1391–419.
28. Senties-Madrid H, Vega-Boada F. Paraneoplastic syndromes associated with anti-Hu antibodies. *Isr Med Assoc J*. 2001; 3 (2): 94–103.
29. Joseph FG, Scolding NJ. Neurolupus. *Pract Neurol*. 2010; 10 (1): 4–15.

30. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *J Autoimmun.* 2014; 48–49: 149–52.
31. Tyler KL. Acute viral encephalitis. *N Engl J Med.* 2018; 379 (6): 557–66.
32. Kim TE, Lee EJ, Young JB, et al. Wernicke encephalopathy and ethanol-related syndromes. *Semin Ultrasound CT MR.* 2014; 35 (2): 85–96.
33. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother.* 2016; 50 (11): 973–81.

Prispelo 6. 11. 2018

Jana Sajovic¹, Damjan Kovač²

Nefrotski sindrom in prikaz primera bolnice z različico tip primarne fokalne segmentne glomeruloskleroze

Nephrotic Syndrome and Case Report of a Female Patient with a Tip Lesion Variant of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nefrotski sindrom, fokalna segmentna glomeruloskleroza, imunosupresija

Ledvične bolezni se lahko kažejo s klinično sliko nefrotskega sindroma. Zanj je značilna proteinurija (> 3,5 g dnevno), hipoalbuminemija (< 30 g/l), edemi, hiperlipidemija in lipidurija. Povzročijo ga lahko številne primarne ledvične bolezni, med katerimi so najpogostejše glomerulonefritis z minimalnimi histološkimi spremembami, primarna fokalna segmentna glomeruloskleroza in membranska nefropatija. Nefrotski sindrom je lahko tudi posledica vpliva drugih bolezni na ledvice. Take so npr. sladkorna bolezen, sistemski lupus eritematosus, bolezni odlaganja, rakave bolezni in virusne okužbe, povzročijo pa ga lahko tudi različna zdravila. Zaradi povečane prepustnosti glomerulne filtracijske pregrade pride do izgube albumina in drugih beljakovin s sečem, kar privede do motenj koagulacije, endokrinih motenj, povečane dovzetnosti za okužbe, anemije in povečane razgradnje beljakovin. V prispevku prikazujemo etiopatogenezo nefrotskega sindroma s poudarkom na različnih oblikah fokalne segmentne glomeruloskleroze in njenega zdravljenja pri odraslih. Prikazan je tudi primer bolnice z nefrotskim sindromom, pri kateri je bila z ledvično biopsijo ugotovljena različica tip primarne fokalne segmentne glomeruloskleroze.

ABSTRACT

KEY WORDS: nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, immunosuppression

Kidney diseases can present with a clinical picture of nephrotic syndrome. The most common manifestations of nephrotic syndrome are proteinuria (> 3.5 g/day), hypoalbuminemia (< 30 g/l), edemas, hyperlipidemia, and lipiduria. The nephrotic syndrome appears to be caused by many primary kidney diseases, amongst which minimal change glomerular disease, primary focal segmental glomerulosclerosis and membranous nephropathy are most common. Other diseases that affect kidneys, such as diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, deposition diseases, viral infections and various cancers, can also lead to nephrotic syndrome. Additionally, it can be caused by drugs. Increased glomerular permeability to albumin and other proteins induces coagulation and endocrine

¹ Jana Sajovic, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; jana.sajovic@gmail.com

² Izr. prof. dr. Damjan Kovač, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

abnormalities, elevates the susceptibility to infection, anaemia, and increases the catabolism of proteins. In this paper, the etiopathogenesis of nephrotic syndrome is shown. Focal segmental glomerulosclerosis and its types in adults are described especially thoroughly. Moreover, we present a case report about a female patient with a tip lesion variant of primary focal segmental glomerulosclerosis, which was diagnosed with a renal biopsy.

UVOD

Nefrotski sindrom je redek, vendar je kljub temu ena izmed najpogostejših izrazov primarne ledvične bolezni. Ocenjena letna incidenca nefrotskega sindroma pri otrocih je 2–7/100.000, med odraslo populacijo pa 3/100.000 (1).

Glavne klinične značilnosti nefrotskega sindroma so edemi, nefrotska proteinurija (pri odraslih $> 3,5$ g beljakovin dnevno oz. $> 3,0$ g dnevno/ $1,73\text{ m}^2$), hipoalbuminemija (koncentracija serumskega albumina < 30 g/l) in hiperholesterolemija. Običajno je prisotna tudi lipidurija, ki pa ni nujen diagnostični kriterij (1, 2).

Nefrotski sindrom povzročajo različne bolezni, pri čemer gre lahko za primarno bolezen ledvic ali pa je posledica sistemskih bolezni, ki sekundarno prizadenejo ledvice. Tako nefrotski sindrom delimo na primarnega (idiopatskega), ki je pogostejši, in sekundarnega. Najpogostejši vzroki primarnega nefrotskega sindroma pri odraslih so membranska nefropatija, glomerulonefritis z minimalnimi histološkimi spremembami in fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS). Sekundarni nefrotski sindrom nastane zaradi sladkorne bolezni, sistemskega lupusa eritematozusa, virusnih in ostalih okužb (HIV, hepatitisa B ali C, sifilisa, toksoplazmoze), amiloidoze, odlaganja lahkih in/ali težkih verig, zdravil (litij, penicilamin, kaptopril) in različnih vrst raka (3, 4). Ne glede na etiologijo pa je glavni patološki proces nefrotskega sindroma povečana prepustnost glomerulne filtracijske pregrade, predvsem za albumin, pa tudi druge serumске beljakovine (5, 6).

PROTEINURIJA IN HIPOALBUMINEMIJA

Pri nefrotskem sindromu prehajajo beljakovine v seč zaradi povečane prepustnosti glomerulne filtracijske pregrade, ki jo sestavljajo endotelij, bazalna membrana in podociti (6–8). Do povečane filtracije beljakovin pride zaradi izgube negativnega naboja endotelnih celic in strukturnih ter konformacijskih sprememb glomerulne filtracijske membrane (7–10). Količina, molekulska masa in premer beljakovin, ki dosežejo svetlino tubulov, narašča skupaj s prizadetostjo glomerulne filtracijske pregrade. Pri blažji, selektivni proteinuriji je albumin (69 kDa) prevladujoča beljakovina, z naraščanjem prizadetosti glomerulov pa se s sečem dodatno izgublja še imunoglobulin G (150 kDa), v zelo hudih primerih pa celo beljakovine, kot sta α_2 -makroglobulin (720 kDa) in imunoglobulin M (900 kDa) (7, 8). Bistvenega pomena za vzdrževanje normalne filtracijske pregrade je zlasti normalno delovanje in struktura podocitov. Njihova okvara ima namreč osrednjo vlogo pri nastanku nefrotske proteinurije (7–9).

Hipoalbuminemija je pri nefrotskem sindromu posledica izgubljanja albumina s sečem, predvsem pa povečane razgradnje filtriranega albumina v ledvičnih tubulnih celicah ter nezadostne jetrne sinteze. Večji kot je prehod albumina preko glomerulne filtracijske pregrade, večja je reabsorbcija albumina v proksimalnih tubulih in njegova razgradnja. Ni še pojasnjeno, zakaj jetra ne morejo ustrezno nadomestiti izgube albumina pri nefrotskem sindromu, saj normalno sintetizirajo 12–14 g albumina na

dan, pri čemer se lahko glede na potrebe sinteza poveča tudi do trikrat (10–12). Eden od možnih razlogov je nastajanje citokinov (taka sta dejavnik tumorske nekroze in interlevkin-1, ki neposredno zmanjšata sintezo albumina v jetrih) (13). Ker ima hipoalbuminemija tudi pomembne farmakološke posledice, je pri bolnikih potrebna previdnost pri odmerjanju zdravil (14). Številna zdravila so namreč v krvnem obtoku normalno vezana na albumin, zato lahko hipoalbuminemija povzroči zvišanje serumske koncentracije prostih učinkovin in posledično izrazite neželene učinke. Še posebej je potrebna velika previdnost pri odmerjanju klobibrata in varfarina (12, 15).

Proteinurija ni samo eden izmed glavnih pokazateljev ledvične okvare, ampak je kot neodvisen dejavnik tveganja vzrok za napredovanje ledvične bolezni, zato je zmanjšanje proteinurije cilj zdravljenja (4, 8, 12). Praviloma bolniki prejmejo zaviralce angiotenzinske konvertaze ali blokatorje angiotenzinskih receptorjev, s katerima zmanjšujemo proteinurijo in upočasnjujemo napredovanje pešanja ledvičnega delovanja. Pri tem je uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali blokatorjev angiotenzinskih receptorjev priporočena tudi pri normotenzivnih bolnikih (2, 4, 9). Možna neželena učinka omenjenih zdravil sta predvsem hiperkaliemija in akutno zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije. To je razlog, da moramo po njihovi uvedbi nadzorovati koncentracijo serumskega kreatinina in kalija (4).

EDEMI

Edemi se pojavijo, ko se količina vode v telesu poveča za več kot 3 % telesne teže (16). Način nastanka edemov pri nefrotskem sindromu ni popolnoma pojasnjen. Trenutno obstajata dve teoriji o mehanizmu nastanka edemov, vsaka s svojim primarnim patofiziološkim vzrokom (5, 9, 17).

Prva hipoteza govori o premajhni napolnjenosti žilja (angl. *underfill hypothesis*),

pri kateri naj bi proteinurija in hipoalbuminemija povzročili znižanje onkotskega tlaka. To vodi v povečano filtracijo tekočine iz znotrajžilnega v intersticijski prostor, kar povzroči hipovolemijo, hipoperfuzijo ledvic ter aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Posledično se zadržujeta natrij in voda. Druga hipoteza govori o prenapolnjenosti žilja (angl. *overfill hypothesis*), pri kateri naj bi bila primarna motnja za nastanek edemov zadrževanje natrija, do katerega pride zaradi še ne popolnoma poznanih snovi, ki se filtrirajo v ledvičnih tubulih. Posledica je povečana reabsorbcija natrija v zbiralcih, saj je povečana aktivnost natrij/kalijeve črpalke in natrijevih kanalčkov (2, 5, 9, 11, 12, 17). Edeme povzroči tudi povečana odpornost ledvic na atrijski natriuretični peptid in urodilatin (11, 17).

Pri zdravljenju edemov je najpomembnejše vzpostaviti negativno bilanco natrija. Pri tem bolnikom svetujemo omejen vnos soli s hrano (približno 5 g/dan) in jim uvedemo diuretik Henleyeve zanke (2, 4, 18). Slednji so normalno v krvnem obtoku v več kot 90 % vezani na albumin, zaradi česar se v glomerulu ne filtrirajo. Tako v svetlino ledvičnih tubulov in na mesto delovanja pridejo z izločanjem v proksimalnem tubulu (11, 18). Albuminurija pri nefrotskem sindromu v ledvicah poveča filtracijo diuretika, ki pa vezan na albumin ni aktiven (11). Hkrati je zaradi hipoalbuminemije več diuretika prostega v krvnem obtoku. Takšen preide v tkiva in se ne prenese do ledvic, saj nima na voljo dovolj prenašalne beljakovine (9, 11, 18). Našteto je razlog, da potrebujejo bolniki z nefrotskim sindromom visoke odmerke diuretikov Henleyeve zanke (9, 11). Po drugi strani edem črevesne stene, ki se lahko pojavi pri nefrotskem sindromu, povzroči slabšo absorbcijo zdravila pri oralnem vnosu, zato je običajno treba diuretik dajati intravensko (2, 4). Pri odpor- nih edemih diuretik Henleyeve zanke pogosto kombiniramo tudi z drugimi vrstami diuretikov, ki delujejo na druge predele

ledvičnega nefrona (9, 18). Diuretiki Henleyjeve zanke namreč povečajo dostavo natrija za reabsorpcijo v distalnem tubulu. To je razlog, da lahko dodajamo tiazidne diuretike, ki zmanjšajo reabsorpcijo natrija v distalnem tubulu in tako izboljšajo diurezo in natriurezo (9). Diuretike, ki varčujejo s kalijem, uporabljamo bolj zaradi preprečevanja hipokaliemije kot zaradi povečanja diureze (2, 4). Poleg kombiniranja diuretikov in zviševanja njihovih odmerkov lahko pri odpornih edemih in odpornosti na diuretik ob sočasni hudi hipoalbuminemiji (< 20 g/l) diuretike Henleyjeve zanke dajemo tudi skupaj z intravensko infuzijo albumina, s čimer želimo predvsem izboljšati prenos diuretikov Henleyjeve zanke na mesto njihovega izločanja v proksimalnem tubulu (4, 9, 11, 18). Hipervolemijo popravljamo počasi, s ciljno izgubo telesne mase do 1 kg na dan. Agresivna diureza namreč lahko povzroči elektrolitske motnje in znotrajžilno hipovolemijo, kar lahko vodi celo v akutno ledvično okvaro in zaradi hemokoncentracije poveča možnost tromboemboličnih dogodkov (2).

HIPERLIPIDEMIJA IN LIPIDURIJA

Motnje v presnovi maščob so pri bolnikih z nefrotskim sindromom zelo izražene (5, 9, 10, 19). Ugotovimo povišane plazemske koncentracije holesterola, trigliceridov in lipoproteinov, ki vsebujejo apolipoprotein B (lipoproteini z nizko gostoto (angl. *low density lipoprotein*, LDL), lipoproteini s srednjo gostoto (angl. *intermediate density lipoprotein*, IDL) in lipoproteini z zelo nizko gostoto (angl. *very low density lipoprotein*, VLDL)). Povečana je koncentracija lipoproteina a, ki je neodvisen aterogeni in protrombotični dejavnik tveganja. Koncentracija lipoproteinov z visoko gostoto (angl. *high density lipoprotein*, HDL) je lahko znižana (6, 11, 19–21). Poleg omenjenih kvantitativnih sprememb, nefrotski sindrom vpliva tudi na sestavo in delovanje lipoproteinov, spremembe pa se odražajo tudi v plazemski koncentraciji apolipo-

proteinov, predvsem apolipoproteinov A, B, C in E (19).

Patofiziološka osnova motene presnove maščob in lipoproteinov je predvsem posledica spremenjenega izražanja in aktivnosti ključnih beljakovin, ki so vključene v njihovo biosintezo, prenos, remodeliranje ter razgradnjo. Ključni mehanizmi so povečana jetrna sinteza, ki se pojavi kot odgovor na zmanjšan onkotski tlak, zmanjšan katabolizem in izguba nekaterih regulatornih beljakovin s sečem (5, 9, 11, 12, 19). Za nefrotski sindrom je značilno okvarjeno delovanje in pomanjkanje lipoproteinske lipaze, encima, ki katalizira hidrolizo trigliceridov v hilomikronih in VLDL (5, 11, 12, 19). Prisotno je tudi pomanjkanje jetrne lipaze, ki ima osrednjo vlogo v presnovi delcev IDL in njihovi dokončni pretvorbi v delce LDL. Jetrna lipaza je pomembno vključena tudi v presnovo delcev HDL, saj v jetrih iz njih odstranjuje trigliceridno breme (19, 20). Zaradi izgubljanja s sečem primanjkuje lecitin-holesterol aciltransferaze, kar je ključno za spremenjeno koncentracijo in porušeno razmerje med podvrstama delcev HDL2 in HDL3. Delci HDL3 so predhodniki delcev HDL2, so diskoidno oblikovani in vsebujejo malo holesterola. Lecitin-holesterol aciltransferaza deluje na površini delcev HDL3, kjer reesterificira prosti holesterol, ki se zaradi svojih hidrofobnih lastnosti potopi v jedro HDL3 delcev. Ti tako postanejo bogati s holesterolom, sferično oblikovani in jih kot take imenujemo delci HDL2. Ker je esterifikacija prostega holesterola na delcih HDL3 in s tem njihovo dozorevanje v delce HDL2, bogate s holesterolnimi estri, ključna za maksimalno ekstrakcijo holesterola iz tarčnih tkiv, ima pomanjkanje lecitin-holesterol aciltransferaze eno izmed glavnih vlog v patogenezi okvarjenega obratnega transporta holesterola (11, 12, 19–21). Pri obratnem transportu holesterola prenašajo HDL delci presežek holesterola iz perifernih tkiv v jetra, od koder se lahko naprej prerazporedi v druga tkiva ali pa se

s pomočjo žolčnih kislin odstrani iz telesa. Kadar je obratni transport holesterola moten, se poveča tveganje za aterosklerozo ter bolezni srca in žilja, saj se maščobno breme ne more odstranjevati (19–21). K okvarjenemu obratnemu transportu holesterola dodatno prispeva povišana plazemska koncentracija beljakovine za prenos holesterolnih estrov (ang. *cholesterol ester transfer protein*, CETP), ki prenaša holesterolne estre iz delcev HDL v IDL v zameno za trigliceride. Tako iz delcev IDL pospešeno nastajajo LDL, dozorevanje zrelih, s holesterolnimi estri bogatih delcev HDL pa je zmanjšano (19, 20). Aktivnost jetrne 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencim A (angl. *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A*, HMG-CoA) reduktaze, ki sodeluje pri sintezi holesterola, je pri nefrotskem sindromu povečana (5, 11, 19, 21). Zvečana je aktivnost jetrne acil-koencim A:holesterol aciltransferaze, ki katalizira pretvorbo prostega holesterola v holesterolne estre, da lahko v jetrih nastanejo delci VLDL, ki se sproščajo v obtok. Ker tako niža prosti holesterol v hepatocitih, s tem v jetrih spodbuja celoten sistem sinteze holesterola, med drugim dodatno aktivira jetrno HMG-CoA reduktazo (10, 19–21).

Opisane motnje v presnovi maščob in lipoproteinov, ki se pojavijo pri nefrotskem sindromu, vodijo v pospešeno aterosklerozo in s tem posledično prispevajo k povečanemu tveganju za bolezni srca in žilja (2, 4, 6, 9, 19, 20). Ocenjujejo, da je tveganje za miokardni infarkt pri bolnikih z nefrotskim sindromom med pet- do šestkrat večje kot pri zdravi populaciji. Tudi število vseh koronarnih dogodkov in smrti zaradi koronarnih dogodkov je med dva- in trikrat večje kot pri ostali splošni populaciji iste starosti in spola (11, 12). Hkrati dislipidemija lahko vodi v poškodbo glomerulov in s tem prispeva k slabšanju ledvičnega delovanja (12, 19, 20). Od ostalih pomembnejših zapletov se redkeje pojavita še hlozni ascites in hiloraks (11). Poleg tega motena presno-

va maščob in lipoproteinov okvarja tudi prenos maščob mišicam in maščobnemu tkivu ter s tem negativno vpliva na skladiščenje in tvorbo energije iz maščob (19).

Običajno je potrebno zdravljenje hiperlipidemije s hipolipemičnimi zdravili. Od teh so zdravilo izbora statini, ki so zaviralci HMG-CoA reduktaze (11, 19, 20). Njihov glavni neželeni učinek je miopatija in s tem povezane možne mialgije, miozitis in rabdomioliza (20). Še posebej moramo biti previdni, če bolnik prejema kombinacijo statina in kalcinevrinskega zaviralca (ciklosporin ali takrolimus). Med obema skupinama zdravil namreč prihaja do škodljivih interakcij in s tem do močno povečanega tveganja za hepatocelularno toksičnost in rabdomiolizo (22, 23). Pri ledvičnih bolnikih se pri statinih izogibamo rosuvastatinu, ki lahko poveča proteinurijo in okvari ledvično delovanje (19, 20). Pogosto uporabljamo ezitimib, ki selektivno zmanjšuje absorpcijo holesterola iz prebavil. Poleg tega zmanjša koncentracijo holesterola za dodatnih 20 %, če ga dodamo statinu (24). Na voljo imamo tudi fibrate, vezalce žolčnih kislin in nikotinsko kislino, ki pa jih zaradi pogostih neželenih učinkov redko uporabljamo (11, 20).

Lipidurija, ki se pojavi pri nefrotskem sindromu, je predvsem posledica prisotnosti HDL holesterola v seču (10–12). Dokažemo jo s prisotnostjo prostih maščobnih kapljic, maščobnih ovalnih telesc in maščobnih cilindrov. Maščobne kapljice dajejo pod polarizacijsko svetlobo značilen videz malteškega križa (10).

Nefrotski sindrom privede zaradi izgubljanja regulatornih makromolekul do številnih zapletov. Pojavijo se motnje koagulacije z večjim tveganjem za tromboze, zmanjša se učinkovitost imunskega sistema, pojavijo se lahko endokrine motnje (2, 4, 6, 9, 11, 12).

MOTNJE KOAGULACIJE

Hiperkoagulabilnost oz. povečana nagnjenost k strjevanju krvi je pomembna značilnost nefrotskega sindroma, pri čemer

stopnja okvare koagulacijskih poti sovpa-da z višino proteinurije (6). Pride do motenj v aktivaciji in agregaciji trombocitov, po-večana je sinteza fibrinogena, faktorjev V, VII, VIII in X, von Willebrandovega faktorja in $\alpha 2$ -makroglobulina, hkrati pa se s sečem izgubljajo faktorji IX, XI in XII. S sečem se izgubljajo tudi antitrombin III, beljakovina C in prosta beljakovina S. Zmanjšana je tudi aktivnost fibrinolitičnega sistema (25). Zaradi tega imajo bolniki z nefrotskim sindromom povečano tveganje za trombembolične dogodke. Najpogostejše mesto tromboz pri odraslih so globoke vene spodnjih udov, do tromboze pa lahko pride tudi v ledvičnih venah. Najresnejši zaplet je pljučna embolija. V posameznih primerih se tromboze pojavijo v arterijah (9, 26, 27). Tveganje za vensko trombozo se poveča pri serumski koncentraciji albumina pod 20–25 g/l, obsežni proteinuriji (> 10 g dnevno), povečani koncentraciji fibrinogena, nizki koncentraciji antitrombina III (< 75 % normalne vrednosti) in hipovolemiji (28, 29).

Pri vseh bolnikih z nefrotskim sindromom je pomembno osnovno nefarmakološko preprečevanje tromboze s spodbujanjem gibanja bolnika, preprečevanjem imobilizacije, nadzorom nad znotrajžilnim volumnom in izogibanjem punkcijam femoralne arterije in vene. Čeprav meja za začetek farmakološkega zdravljenja ni jasno določena, priporočajo pri serumski koncentraciji albumina pod 20–25 g/l antikoagulacijsko zdravljenje s heparinom in nato varfarinom, če je pridružen eden od naslednjih dejavnikov: proteinurija (> 10 g/dan), prekomerna prehranjenost (indeks telesne mase > 35 kg/m²), imobilizacija, srčno popuščanje, anamneza pretekle tromboze, anamneza tromboze v družini z genetsko predispozicijo in nedavne abdominalne ali ortopedske operacije (9, 30, 31). Antikoagulacijsko zdravljenje je nujno pri bolnikih z dokumentiranim trombemboličnim dogodkom (9, 31, 32). Te bolnike zdravimo s heparinom. Učinek heparina moramo pogosto

preverjati, saj je pri nefrotskem sindromu njegova aktivnost zmanjšana zaradi zmanjšane koncentracije antitrombina III, kamor se heparin normalno veže. Ker se varfarin, ki je vezan na albumin, skupaj z njim izgublja s sečem, moramo skrbno preverjati tudi učinek varfarina (15, 31). Glede neposrednih oralnih antikoagulantov pri nefrotskem sindromu je zaenkrat še premalo izkušenj, da bi jih lahko priporočali za rutinsko profilaktično uporabo (33). Zaradi povečanega delovanja trombocitov, so zaviralci agregacije trombocitov, še posebej nizki odmerki aspirina, smiselni, vendar pa njihova učinkovitost še ni bila potrjena in jih zato ne predpisujemo za preprečevanje tromboz (34). Tveganje za trombembolizem in spontano žilno trombozo je izmed vseh vzrokov nefrotskega sindroma največja pri membran-ski nefropatiji (19, 30, 31).

OKUŽBE

Bolniki z nefrotskim sindromom imajo povečano tveganje za okužbe, še posebej otroci in bolniki, zdravljeni s kortikosteroidi. Čeprav se je incidenca okužb pri bolnikih z nefrotskim sindromom v razvitih državah zmanjšala, so okužbe še vedno poglavitna težava v državah v razvoju, kjer predstavljajo glavni vzrok umrljivosti otrok z nefrotskim sindromom (35, 36). Najpogostejše so invazivne bakterijske okužbe, še posebej celulitis, peritonitis in sepsa (3). Glavni razlog za dovzetnost bolnikov z nefrotskim sindromom za okužbe predstavljajo izgubljanje imunoglobulina G, faktorja B in faktorja I alternativne poti komplementa s sečem. Okrnjeno je tudi T-celično in fagocitno delovanje. Pomembno je še imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidi, kopičenje tekočine v telesnih votlinah ter edemi, ki razredčijo lokalno humoralno obrambo (3, 4, 9).

Zaradi velike verjetnosti bakterijske okužbe moramo pri bolnikih z nefrotskim sindromom že ob prvem sumu nanjo začeti z ustreznim antibiotičnim zdravljenjem (37). Profilaktično antibiotično zdravljenje

ni uveljavljeno v klinični praksi (36). Indicirano pa je preventivno cepljenje proti pnevmokoku (31, 37).

AKUTNA OKVARA LEDVIC

Akutna okvara ledvic je redek, vendar nevaren zaplet nefrotskega sindroma. Največje tveganje zanjo je pri starejših, otrocih in bolnikih z obsežnimi edemi ter veliko proteinurijo. Glavni vzroki za nastanek so prehitro zmanjševanje volemije, sepsa, tromboza ledvične vene, izrazita hipotenzija in zapleti ob uvedbi zdravil (npr. intersticijski nefritis, povezan z jemanjem diuretikov ali nesteroidnih protivnetnih zdravil) (38, 39). Kadar je nefrotskemu sindromu že ob odkritju pridružena akutna okvara ledvic, je najverjetnejši vzrok za nefrotski sindrom jemanje nesteroidnih protivnetnih zdravil (39).

ENDOKRINE MOTNJE

Številni hormoni se v telesu prenašajo z vezalnimi beljakovinami, pri čemer izguba teh s sečem pri bolnikih z nefrotskim sindromom vodi v hormonske motnje.

Ena izmed beljakovin, ki se izgublja s sečem pri bolnikih z nefrotskim sindromom, je vezalna beljakovina vitamina D (angl. *vitamin D-binding protein*, VDBP), ki je velika 59 kDa (40). 25-hidroksiholekalciferol, predstopnja kalcitriola (1,25-dihidroksiholekalciferol), je v serumu primarno vezan v kompleks skupaj s VDBP in se zato z njim prav tako izloča s sečem. Pride do zmanjšane serumske koncentracije 25-hidroksiholekalciferola pri čemer so vrednosti kalcitriola normalne do zmanjšane (41, 42). Ne glede na to je fiziološko pomembna koncentracija prostega serumskega kalcitriola običajno normalna, kar dokazuje, da pride do zmanjšanja celotne koncentracije hormona zaradi izgube z VDBP (43).

Fiziološke posledice teh sprememb v presnovi vitamina D na homeostazo kalcija so nejasne. Zaradi hipoalbuminemije, ki povzroči zmanjšanje koncentracije kalcija, vezanega na albumin, ugotovimo hipokalce-

mijo, vendar je koncentracija prostega kalcija normalna. Za opredelitev fiziološke koncentracije kalcija določamo korigirani ali ionizirani kalcij v serumu. Manjši delež bolnikov ima hipokalcemijo, ki je nesorazmerna s hipoalbuminemijo in je posledica nizkih serumskih koncentracij kalcitriola (44, 45). To povzroči motnje v presnovi kosti s posledično osteomalacijo in osteitis fibrozo (46).

Izguba vezalne beljakovine za tiroksin (T_4) in drugih beljakovin, ki vežejo ščitnične hormone (transtiretin in albumin), ter nanje vezanega T_4 , s sečem vodi v zmanjšano koncentracijo celotnega T_4 . Zaradi enakega razloga je zmanjšana serumska koncentracija trijodotironina (T_3), nizka pa je tudi serumska koncentracija reverznega trijodotironina (rT_3). Pogosto je znižanje koncentracije T_4 in T_3 sorazmerno znižanju serumske koncentracije albumina (47, 48). Kljub omenjenim spremembam so bolniki z nefrotskim sindromom klinično evtirotični, zato nadomestno hormonsko zdravljenje običajno ni potrebno. Fiziološko pomembne serumske koncentracije prostega T_4 in T_3 so torej normalne, taka je tudi serumska koncentracija tirotropina (angl. *thyroid stimulating hormone*, TSH). Razmerje T_3/T_4 je prav tako normalno, kar nam pove, da ni motenj v pretvorbi T_4 v T_3 (49, 50). Glukokortikoidi, ki se uporabljajo za zdravljenje nekaterih ledvičnih bolezni, ki potekajo z nefrotskim sindromom, lahko zmanjšajo izločanje TSH in hkrati zavirajo periferno pretvorbo T_4 v T_3 . Pride do zmanjšane serumske koncentracije T_3 in TSH ter zvišane koncentracije rT_3 (51). Serumska koncentracija prostega T_4 je zato najboljši pokazatelj delovanja ščitnice, pri čemer bolnike z nizkimi serumskimi vrednostmi prostega T_4 obravnavamo kot tiste s hipotiroidizmom (48, 52).

Pri nefrotskem sindromu se s sečem izgublja tudi kortikosteroidni vezavni globulin, kar posledično vodi v znižano serumsko koncentracijo celokupnega kortizola. Kljub temu je serumska koncentracija prostega

kortizola normalna in se Addisonova bolezen ne razvije (49).

ANEMIJA

Pri bolnikih z nefrotskim sindromom se lahko pojavi anemija, ki je posledica pomanjkanja bodisi eritropoetina bodisi železa, vezanega na transferin. Eritropoetin ima molekulska masa 30,4 kDa. To predstavlja manj kot polovico mase albumina. Zaradi majhne molekulske mase se izgublja s sečem (53). S sečem se izgublja tudi transferin, kar lahko povzroči pomanjkanje železa in s tem povezano mikrocitno anemijo (54, 55). Pomanjkanje eritropoetina zdravimo s podkožnimi injekcijami rekombinantnega epoetina, nadomeščamo pa tudi železo (56, 57).

UČINKI RAZGRADNJE

Beljakovinska podhranjenost je pri bolnikih z nefrotskim sindromom posledica kombinacije pomanjkljivega vnosa beljakovin s hrano, velikih izgub beljakovin s sečem in povečane razgradnje beljakovin (58). Obilna proteinurija povzroči izgubo mišične mase z negativno dušikovo bilanco, kar je lahko prikrito zaradi sočasnih edemov. Ni še povsem jasno, koliko beljakovin naj bi zaužili bolniki z nefrotskim sindromom (43, 52). Dieta z nizkim vnosom beljakovin sicer zmanjša proteinurijo, saj povzroči zoženje aferentne arteriole in tako zmanjša znotrajglomerulni tlak, vendar se pri tem bojimo podhranjenosti bolnikov. Bolnikom zato priporočamo, da dnevno zaužijejo 0,6–0,8 g/kg telesne teže beljakovin in dodatno še tisto količino beljakovin, ki jo dnevno izgubijo s sečem (9, 16, 59, 60).

PRIKAZ PRIMERA

Bolnica, stara 28 let, je v začetku julija 2017 zbolela s slabostjo, bruhanjem in drisko. Začela je otekati, najprej okoli gležnjev, nato v lica in okoli oči. Telesna teža ji je zrasla za 5 kg. Opazila je, da se ji seč bolj peni. Uriniranje ni bilo pekoče. Vodo je odvaja-

la večkrat čez dan, ponoči ne. Osebni zdravnik je v vzorcu seča ugotavljal povišane beljakovine, zaradi česar jo je napotil v urgentno nefrološko ambulantno, kjer je bila pregledana v sredini julija 2017 in nato ponovno konec avgusta 2017. Ob obeh pregledih je bila ugotovljena normalna ocenjena glomerulna filtracija (> 90 ml/min), proteinurija je znašala 4,8 g dnevno, celokupni holesterol 9,6 mmol/l, serumska koncentracija albumina pa 23 g/l. Po prvem pregledu je bolnica v prehrani omejila vnos soli. Zaradi edemov so ji predpisali tablete furosemida v odmerku dvakrat dnevno po 20 mg. Ob jemanju furosemida in neslani prehrani so se otekline spodnjih okončin zmanjšale. Konec septembra 2017 je bila sprejeta na Klinični oddelek za nefrologijo za opredelitev etiopatogeneze ledvične bolezni z biopsijo ledvice.

Ob sprejemu na nefrološki oddelek je bila neprizadeta, evpnoična v mirovanju, anikterična, acianotična in afebrilna. Krvni tlak sede je znašal 123/88 mmHg, pulz 81/min, telesna temperatura 36,2°C, telesna teža 65,5 kg, telesna višina pa 180 cm. Z izjemo zmernih obojestranskih vtisljivih edemov goleni v somatskem statusu ni bilo nepravilnosti.

V laboratorijskih izvidih smo ugotovili normalen hemogram z nizkim deležem hipokromnih eritrocitov. Zaloge železa so bile znižane (serumski feritin 13 g/l). Serumski elektroliti, jetrni testi in ledvično delovanje so bili normalni. Koncentracija albumina v serumu je bila znižana na 23 g/l, celokupni holesterol je bil 10,3 mmol/l, LDL holesterol 7,5 mmol/l in trigliceridi 1,9 mmol/l. Izmerjena dnevna proteinurija je znašala do 11,3 g. V urinskem sedimentu sta bili prisotni eritrociturija (407×10^6 /l) ter levkociturija (22×10^6 /l). Serološki pokazatelji za hepatitis B in C so bili negativni. Urinokultura po Sanfordu je bila negativna. Opravljene so bile imunoserološke preiskave, ki so v serumu pokazale negativna antinevrotrofna citoplazmatska protitelesa (angl. *anti-*

neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA), antinuklearna protitelesa (angl. *antinuclear antibodies*, ANA) in protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor*, anti-PLA2R). C5b-9-litični kompleks komplementnega sistema v seču je bil zvišan na 166 ng/ml (normalno < 30 ng/ml). Urinokultura ter kvantiferonski test na tuberkulozo sta bila negativna. Ščitnični hormoni so bili znotraj normalnega območja.

RTG prsnih organov ni pokazal posebnosti. UZ dopplerska preiskava ledvic je pokazala normalno veliki ledvici z normalno debelim parenhimom, ki je bil nakazano bolj hiperehogen. Dopplerski indeksi so bili normalni. Opravili smo ledvično biopsijo, ki je pokazala različico tip primarne fokalne segmentne glomeruloskleroze, z 90 % zlitjem nožic podocitov in sočasno tudi bolezen tanke glomerulne bazalne membrane. Elektronska mikroskopija ni pokazala prepričljivih tubulointersticijskih ali žilnih sprememb. Za izključitev Alportovega sindroma, na katerega je nakazovala tanka bazalna membrana, je bolnica opravila genetsko testiranje, ki je ovrglo sum na ta sindrom.

Po prejetju izvida ledvične biopsije smo jo pričeli zdraviti z metilprednizolonom v dnevni odmerku 48 mg (0,8 mg/kg telesne teže) *per os*. Uvedli smo ji preventivno zdravljenje ustne kandidiaze z mikonazolom, protiulkusno zaščito s pantoprazolom, preventivno zdravljenje proti izgubljanju kostne mase s kalcijevim karbonatom in vitaminom D ter preventivno zdravljenje proti okužbi s *Pneumocystis jirovecii* s trimetoprim sulfametoksazolom. Zaradi hiperlipidemije smo uvedli fluvastatin (80 mg dnevno), za preprečevanje venske tromboze pa preventivni odmerek enoksaparina (6.000 IE podkožno na 24 ur). Zaradi oteklina je prejela tudi tablete furosemda (80 mg dnevno).

Deseti dan smo jo odpustili iz bolnišnice. Svetovali smo ji hipolipemično dieto in omejitev soli na 5 g dnevnega vnosa, omejitev tekočine na 1,5 l dnevnega vnosa ter

kontrole kalija in krvnega sladkorja pri osebni zdravniku zaradi možnega nastanka z glukokortikoidi povzročene sladkorne bolezni. Ob odpustu je imela 62 kg in še prisotne blago vtisljive edeme goleni.

Ambulantno smo za ugotovitev okužbe s *Helicobacter pylori* (HP), ki bi lahko bila povezana z nastankom ledvične bolezni, opravili serološko testiranje, ki je pokazalo prisotnost protiteles imunoglobulin A in imunoglobulin G proti HP (61). Uvedli smo eradikacijsko antibiotično terapijo z amoksicilinom in klaritromicinom. Kontrola blata na antigen HP je po končanem zdravljenju pokazala odsotnost antigena.

Ambulantno smo nadaljevali s terapevtskim odmerkom metilprednizolona (48 mg dnevno). Ob tem smo ugotavljali postopno zmanjševanje proteinurije. C5b-9-litični kompleks v seču se je znižal do normalnega območja. Po štirih tednih zdravljenja se je koncentracija serumskega albumina normalizirala, zato smo lahko ukinili preventivno zdravljenje z enoksaparinom. Edemi so izzveneli in diuretičnega zdravljenja ni več potrebovala. Dnevna proteinurija se je po desetih tednih zdravljenja zmanjšala na 0,9 g. Po desetih tednih smo pričeli postopno zmanjševati odmerek zdravila za 4 mg tedensko, da bi se izognili neželenim učinkom glukokortikoidov. Po zmanjšanju odmerka metilprednizolona na 16 mg smo ugotovili ponovno povečanje dnevne proteinurije na 1,37 g, zato smo januarja 2018 v zdravljenje uvedli kombinacijo metilprednizolona (v odmerku 12 mg dnevno) in kalcinevrinskega zaviralca takrolimusa (s ciljno koncentracijo v krvi 5–10 ng/ml). S tem zdravljenjem je bila dnevna proteinurija v naslednjih mesecih 0,88–1,65 g. Po devetih mesecih kombiniranega imunosupresivnega zdravljenja se je proteinurija prvič znižala v normalno območje 0,18 g dnevno. Ledvično delovanje je bilo glede na oceno glomerulne filtracije ves čas normalno, vztrajala pa je eritrociturija. Steroidi in takrolimus sta kot neželeni učinek

povzročila fini tremor prstov rok in akne po obrazu, sicer pa je bolnica zdravljenje dobro prenašala.

RAZPRAVA

Nefrotski sindrom je v 75 % posledica primarnih in v 25 % sekundarnih glomerulopatij (62). Ledvična biopsija je odločilnega pomena za postavitve diagnoze ledvične bolezni, kar je pomembno za ustrezno usmerjeno zdravljenje in prognozo bolezni (2, 63). Pri bolnici smo z ledvično biopsijo ugotovili primarno FSGS. To je ledvična bolezen, pri kateri primarno pride do poškodbe glomerulne visceralne epitelne celice – podocita. Gre za sklerotične (fibrotične) lezije, ki so fokalne (prizadetih je manj kot 50 % glomerulov) in segmentne (prizadetega je manj kot 50 % glomerula) (64–68). Patomorfološke spremembe prepoznamo že s svetlobnim mikroskopom, značilno zlitje nožic podocitov pa s pomočjo elektronske mikroskopske preiskave (9, 67, 68).

Prevalenca FSGS se glede na druge primarne bolezni, ki prizadenejo glomerule, povečuje. Incidenca FSGS ocenjujejo na 0,2–1,8/100.000 prebivalcev na leto. Bolezen je približno 1,5-krat pogostejša pri moških kot pri ženskah (64). FSGS delimo na primarno, sekundarno in genetsko obliko (64–67).

Primarna (idiopatska) fokalna segmentna glomeruloskleroza

Najpogostejše se kaže z akutnim ali subakutnim nefrotskim sindromom s perifernimi edemi, hipoalbuminemijo in hudo proteinurijo (64, 66). Ocenjujejo, da ima nefrotski sindrom 70–95 % bolnikov s primarno FSGS. Hematurija se pojavlja pri približno 50 % primerov, arterijska hipertenzija pa pri 20 %. Povišane vrednosti serumskega kreatinina se pojavljajo pri 25–50 % primerov (68). Natančen mehanizem poškodbe podocitov in posledično glomerulne filtracijske pregrade pri primarni FSGS ni poznan. Domnevajo, da so v etiopatogenezo vključeni cirkulirajoči permeabilnostni dejavniki, med kate-

rimi so najbolj verjetni topni receptor urokinaznega aktivatorja plazminogena (angl. *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*, suPAR), kardiotriponu podobni citokin 1 (angl. *cardiotrophin-like cytokine factor 1*, CLCF1), apolipoprotein A1b in protitelo proti označevalcu pripadnosti 40 (angl. *cluster of differentiation 40*, CD40) (64–66). Diagnoza primarne oblike FSGS je izključitvena in jo lahko postavimo, ko izključimo genetsko obliko FSGS in tudi vse dejavnike tveganja, ki so povezani s sekundarno FSGS (64). Razlikujemo pet morfoloških različic primarne FSGS, ki jih prepoznamo s svetlobnim mikroskopom: klasična ali NOS (angl. *not otherwise specified*) oblika, kolapsna oblika, oblika tip, perihilarna oblika in celularna oblika (64–68). Določitev oblike je pomembna zaradi njihovega različnega odgovora na zdravljenje in prognoze poteka bolezni (64, 66, 68). Najtežji potek ima kolapsna oblika, ki se kaže s hudim nefrotskim sindromom. Bolezen je pogosto odporna na imunosupresivno zdravljenje in hitro napreduje do končne ledvične odpovedi. Nasprotno od kolapsne oblike ima najboljšo napoved izida bolezni oblika tip. Dobro se namreč odziva na zdravljenje z glukokortikoidi, opisani pa so tudi primeri spontane remisije brez imunosupresivnega zdravljenja. Ta oblika je bolj značilna za belce. Klasična oblika je izmed vseh najpogostejša, njeno diagnozo pa postavimo z izključitvijo vseh ostalih oblik (65, 66, 68).

Sekundarna fokalna segmentna glomeruloskleroza

Običajno se začne s počasi naraščujočo proteinurijo, ki je pogosto v nefrotskem območju. Vrednosti serumskega albumina so največkrat normalne, pogosto pa tudi ni prisotnih edemov (tudi če je proteinurija > 3,5 g/dan), zato ti bolniki nimajo nefrotskega sindroma (66, 68). Sekundarna FSGS se običajno razvije kot kompenzacijski odgovor na glomerulno hipertrofijo in hiperfiltracijo. To vključuje bolezni, povezane z iz-

gubo nefronov in/ali intraglomerulno hipertenzijo (npr. enostranska ledvična ageneza, vezikouretralni refluks, ekstremna debelost, diabetična nefropatija, arterijska hipertenzija, srpastocelična anemija) (64–66, 68). Ostali vzroki so zdravila in droge (heroin, interferoni, bisfosfonati, anabolni steroidi, litij, sirolimus, zaviralci kalcinevrina) ter virusne okužbe (predvsem HIV, pa tudi parvovirus B19, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, hepatitis C) (65, 68). Tudi bolezni, ki potekajo kot akutni ali kronični nefritični sindrom, povzročijo propadanje in brazgotinjenje ledvičnega parenhima s posledično sekundarno FSGS (lupusni nefritis, vaskulitis malih žil, imunoglobulin A glomerulonefritis) (68). Ključna v etiopatogenezi sekundarne FSGS je nezmožnost obnove in podvojevanja podocitov, zaradi česar se zmanjša njihova gostota, kar je osnova za okvaro glomerulne filtracijske pregrade in hiperfiltracijo. Tako praviloma ni difuznega zlitja nožic podocitov, ki je značilno za primarno FSGS (67, 68). Najbolj učinkovit pristop k zdravljenju je ciljano nižanje intraglomerulnega tlaka z zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron in hipoproteinsko dieto ter zdravljenje z glukokortikoidi in drugimi imunosupresivi (64, 66). Med dodatnimi ukrepi sta pomembna zdrav način življenja in ureditev krvnega tlaka, morebitne sladkorne bolezni in telesne teže (66).

Genetska oblika fokalne segmentne glomeruloskleroze

Nanjo pomislimo pri pozitivni družinski anamnezi FSGS in začetku bolezni v otroštvu, značilna najdba pa je tudi odpornost na zdravljenje z glukokortikoidi (66, 68). Etiopatogenetsko so vključeni geni, ki kodirajo beljakovine, ključne za nastanek glomerulne bazalne membrane in/ali diferenciacijo ter delovanje podocitov (65, 68). Večinoma gre za napake, ki se dedujejo avtosomno recesivno in se pokažejo v prvem letu življenja, in sicer najpogosteje z mu-

tacijama v genu za nefrin in genu za podocin. Avtosomno dominantne oblike se pogosteje izrazijo v puberteti ali v odrasli dobi, in sicer najpogosteje z mutacijami v genu za alfa-aktinin 4 (angl. *alpha-actinin 4*, ACTN4) in v genu za prehodne kationske kanalčke z receptorskim potencialom iz poddružine 6 (angl. *transient receptor potential cation channel subfamily C member 6*, TRPC6) (65, 66).

Glede na klinični potek in laboratorijske znake je šlo pri naši bolnici za primarno obliko FSGS s prisotnostjo vseh značilnosti nefrotskega sindroma. Ker ni bilo družinske obremenjenosti s FSGS, je bila genetska oblika malo verjetna, zato se tudi nismo odločili za genetsko testiranje.

Pri bolnici smo z biopsijo ugotovili FSGS, obliko tip, zato smo pričeli z imunosupresivskim zdravljenjem z metilprednizolonom (0,8 mg/kg telesne teže *per os*). S takim odmerkom zdravimo običajno 8–16 tednov, odvisno od odziva proteinurije in neželenih učinkov zdravljenja. Ob zdravljenju z metilprednizolonom se je proteinurija sicer naglo manjšala, vendar je prišlo samo do delne remisije. O delni remisiji govorimo, če se proteinurija zmanjša na manj kot 3,5 g dnevno oz. se zmanjša za več kot 50 % izhodne vrednosti, vendar ne pod 0,3 g dnevno. Z zmanjševanjem odmerka metilprednizolona se je pričela proteinurija ponovno povečevati, zato smo se odločili za zamenjavo imunosupresivne terapije in ob nizkem odmerku glukokortikoidov uvedli še zaviralec kalcinevrina. S takšnim kombiniranim zdravljenjem zmanjšamo možne neželene učinke glukokortikoidov. Poleg tega zaviralec kalcinevrina deluje imunomodulacijsko in sočasno stabilizira citoskelet podocita, kar je pomembno pri zmanjšanju proteinurije (70). Takšnega kombiniranega zdravljenja se običajno držimo vsaj 6–12 mesecev. Pri naši bolnici je pri kombinirani terapiji prišlo do popolne remisije bolezni po devetih mesecih zdravljenja. Ko dosežemo remisijo, nadaljujemo z zmanjšanim odmerkom glukokortikoidov in zaviralca

kalcinevrina še vsaj šest mesecev, nato pa imunosupresijo postopno ukinemo. Dodatne možnosti zdravljenja v primeru slabega odziva na glukokortikoide in zaviralce kalcinevrina so še mikofenolat mofetil, rituksimab, adrenokortikotropni hormon in pri bolnikih, odpornih na imunosupresivno zdravljenje, tudi plazmaferenza. Učinkovini adalimumab in abatacept potrebujeta še dodatne klinične raziskave, ki bi potrdile njuno učinkovitost in varnost pri zdravljenju (71). Tudi po doseženi popolni remisiji so ponovitve bolezni pogoste in se lahko pojavijo v več kot 35 % primerov (72).

Zaradi preprečevanja venske tromboze ob izrazitem nefrotskem sindromu smo v terapijo uvedli tudi nizkomolekularni heparin. Glede na stopnjo hipoalbuminemije (najnižja koncentracija serumskega albumina je bila 23 g/l) smo se odločili za visoko-profilaktični odmerek enoksaparina (6.000 IE podkožno na 24 ur), ki ga je prejela do povišanja koncentracije albumina na 33 g/l po šestih tednih zdravljenja.

Pri bolnici smo serološko ugotovili okužbo s HP. Nekatere novejša raziskava na-

kazujejo možnost povezanosti nekaterih glomerulnih bolezni z okužbo s HP. HP lahko sproži lokalno in sistemsko vnetje, saj se pri okužbi sproščajo citokini, ki spodbujajo vnetje. Ti lahko povzročijo aktivacijo imunskega sistema. Dokazana je bila možna povezava med uspešnim zdravljenjem HP in zmanjšanjem proteinurije pri glomerulnih boleznih (61). Uspešno zdravljenje okužbe pri naši bolnici v neposrednem obdobju po uspešnem zdravljenju ni vplivalo na zmanjšanje proteinurije.

ZAKLJUČEK

Nefrotski sindrom se pogosto izrazi kot posledica primarnih in sekundarnih ledvičnih bolezni. Za opredelitev etiologije, ki usmeri zdravljenje in napove prognozo bolezni, je potrebna ledvična biopsija. Pri obravnavi nefrotskega sindroma moramo vedno pomisliti na številne spremljajoče zaplete nefrotskega sindroma, kot so hipoalbuminemija, povečana razgradnja beljakovin, nagnjenost k trombozam in okužbam ter vpliv na koncentracije zdravil, ki so v krvi vezane na albumin.

LITERATURA

1. Cameron JS, Hicks J. The origins and development of the concept of a »nephrotic syndrome«. *Am J Nephrol.* 2002; 22 (2–3): 240–7.
2. Kodner C. Nephrotic syndrome in adults: Diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2009; 80 (10): 1129–34.
3. Keddis MT, Karnath BM. The nephrotic syndrome. *Hosp Physician.* 2007; 43 (10): 25–30.
4. Hull RP, Goldsmith DJ. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ.* 2008; 336 (7654): 1185–9.
5. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 2003; 362 (9384): 629–39.
6. Liebeskind DS. Nephrotic syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2014; 119: 405–15.
7. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int.* 2003; 63 (3): 809–15.
8. Zhang A, Huang S. Progress in pathogenesis of proteinuria. *Int J Nephrol.* 2012; 2012: 314251.
9. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 338 (17): 1202–11.
10. Mace C, Chugh SS. Nephrotic syndrome: Components, connections, and angiotensin-like 4-related therapeutics. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25 (11): 2393–8.
11. Harris RC, Ismail N. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23 (4): 477–97.
12. Bernard DB. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1988; 33 (6): 1184–202.
13. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, et al. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest.* 1987; 79 (6): 1635–41.
14. Gugler R, Shoeman DW, Huffman DH, et al. Pharmacokinetics of drugs in patients with the nephrotic syndrome. *J Clin Invest.* 1975; 55 (6): 1182–9.
15. Ganeval D, Fischer AM, Barre J, et al. Pharmacokinetics of warfarin in the nephrotic syndrome and effect on vitamin K-dependent clotting factors. *Clin Nephrol.* 1986; 25 (2): 75–80.
16. Lindič J, Kveder R. Bolezni ledvic. In: Košnik M, Mrevlje D, Štajer D, et al., eds. *Interna medicina.* Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 1008–1165.
17. Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2012; 82 (6): 635–42.
18. Duffy M, Jain S, Harrell N, et al. Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: A review of clinical studies. *Cells.* 2015; 4 (4): 622–30.
19. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: Mechanisms and consequences. *Kidney Int.* 2016; 90 (1): 41–52.
20. Vaziri ND. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12 (1): 37–47.
21. Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2003; 63 (5): 1964–76.
22. Lemahieu WP, Hermann M, Asberg A, et al. Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: No interactions with tacrolimus. *Am J Transplant.* 2005; 5 (9): 2236–43.
23. Katsakiori PF, Papapetrou EP, Goumenos DS, et al. Tacrolimus and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors: An interaction study in cyp3a5 non-expressors, renal transplant recipients. *Indian J Pharmacol.* 2011; 43 (4): 385–8.
24. Nussbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, et al. Ezetimibe-statin combination therapy. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113 (26): 445–53.
25. Lau SO, Tkachuck JY, Hasegawa DK, et al. Plasminogen and antithrombin III deficiencies in the childhood nephrotic syndrome associated with plasminogenuria and antithrombinuria. *J Pediatr.* 1980; 96 (3 Pt 1): 390–2.
26. Parag KB, Somers SR, Seedat YK, et al. Arterial thrombosis in nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1990; 15 (2): 176–7.
27. Liach F, Papper S, Massry SG. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: Acute and chronic. *Am J Med.* 1980; 69 (6): 819–27.
28. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: Is prophylactic anticoagulation warranted?. *Nephron.* 1993; 63 (3): 249–54.
29. Robert A, Olmer M, Sampol J, et al. Clinical correlation between hypercoagulability and thrombo-embolic phenomena. *Kidney Int.* 1987; 31 (3): 830–5.
30. Charlesworth JA, Gracey DM, Pussell BA. Adult nephrotic syndrome: Non-specific strategies for treatment. *Nephrology (Carlton).* 2008; 13 (1): 45–50.

31. Kidney Disease: Improving global Outcome (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practise guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 139–274.
32. Markowitz GS, Brignol F, Burns ER, et al. Renal vein thrombosis treated with thrombolytic therapy: Case report and brief review. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25 (5): 801–6.
33. Sexton DJ, de Freitas DG, Little MA, et al. Direct-acting oral anticoagulants as prophylaxis against thromboembolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2018; 3 (4): 784–93.
34. Andrassy K, Ritz E, Bommer J. Hypercoagulability in the nephrotic syndrome. *Klin Wochenschr.* 1980; 58 (19): 1029–36.
35. Gulati S, Kher V, Gulati K, et al. Tuberculosis in childhood nephrotic syndrome in india. *Pediatr Nephrol.* 1997; 11 (6): 695–8.
36. Wu HM, Tang JL, Cao L, et al. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. 2012 Apr 18 [cited 2018 Nov 21] In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. C2000–2019. 702K. Dosegljivo na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003964.pub3/full>
37. Spika JS, Halsey NA, Le CT, et al. Decline of vaccine-induced antipneumococcal antibody in children with nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1986; 7 (6): 466–70.
38. Agarwal N, Phadke KD, Garg I, et al. Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18 (12): 1289–92.
39. Koomans HA. Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16 (2): 221–4.
40. Alon U, Chan JC. Calcium and vitamin D homeostasis in the nephrotic syndrome: Current status. *Nephron.* 1984; 36 (1): 1–4.
41. Barragry JM, France MW, Carter ND, et al. Vitamin-D metabolism in nephrotic syndrome. *Lancet.* 1977; 2 (8039): 629–32.
42. Auwerx J, De Keyser L, Bouillon R, et al. Decreased free 1,25-dihydroxycholecalciferol index in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron.* 1986; 42 (3): 231–5.
43. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, et al. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int.* 1992; 41 (1): 161–5.
44. Goldstein DA, Haldimann B, Sherman D, et al. Vitamin D metabolites and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 52 (1): 116–21.
45. Freundlich M, Bourgoignie JJ, Zilleruelo G, et al. Calcium and vitamin D metabolism in children with nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1986; 108 (3): 383–7.
46. Malluche HH, Goldstein DA, Massry SG. Osteomalacia and hyperparathyroid bone disease in patients with nephrotic syndrome. *J Clin Invest.* 1979; 63 (3): 494–500.
47. Gavin LA, McMahon FA, Castle JN, et al. Alterations in serum thyroid hormones and thyroxine-binding globulin in patients with nephrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978; 46 (1): 125–30.
48. Fonseca V, Thomas M, Katrak A, et al. Can urinary thyroid hormone loss cause hypothyroidism? *Lancet.* 1991; 338 (8765): 475–6.
49. Bernard D. Metabolic abnormalities in nephrotic syndrome: Pathophysiology and complications. In: Brenner BM, Stein J, eds. *Nephrotic syndrome.* New York: Churchill Livingstone; 1982. p. 85–120.
50. Feinstein EI, Kaptein EM, Nicoloff JT, et al. Thyroid function in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *Am J Nephrol.* 1982; 2 (2): 70–6.
51. Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, et al. Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse t3) and 3,3',5'-triiodothyronine (t3). *J Clin Endocrinol Metab.* 1975; 41 (5): 911–20.
52. Kaptein EM. Thyroid function in renal failure. *Contrib Nephrol.* 1986; 50: 64–72.
53. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med.* 2004; 43 (8): 649–59.
54. Ellis D. Anemia in the course of the nephrotic syndrome secondary to transferrin depletion. *J Pediatr.* 1977; 90 (6): 953–5.
55. Hancock DE, Onstad JW, Wolf PL. Transferrin loss into the urine with hypochromic, microcytic anemia. *Am J Clin Pathol.* 1976; 65 (1): 73–8.
56. Toubiana J, Schlageter MH, Aoun B, et al. Therapy-resistant anaemia in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type—implication of EPO, transferrin and transcobalamin losses. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24 (4): 1338–40.

57. Gansevoort RT, Vaziri ND, de Jong PE. Treatment of anemia of nephrotic syndrome with recombinant erythropoietin. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28 (2): 274–7.
58. Stickler GB, Hayles AB, Power MH, et al. Renal tubular dysfunction complicating the nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 1960; 26: 75–85.
59. Giordano M, De Feo P, Lucidi P, et al. Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients. *Kidney Int.* 2001; 60 (1): 235–42.
60. Knap B. Prehrana pri kronični ledvični bolezni. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, et al., eds. *Bolezni ledvic tretja izdaja.* Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo - Slovensko nefrološko društvo in Univerzitetni klinični center Ljubljana – Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika; 2014. p. 659–70.
61. Caliskan B, Yazici H, Caliskan Y, et al. The effects of *Helicobacter pylori* eradication on proteinuria in patients with primary glomerulonephritis. *Int J Nephrol.* 2014; 2014: 180690.
62. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, et al. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35 (5): 878–83.
63. Bandari J, Fuller TW, li Turner RM, et al. Renal biopsy for medical renal disease: Indications and contraindications. *Can J Urol.* 2016; 23 (1): 8121–6.
64. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12 (3): 502–17.
65. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11 (2): 76–87.
66. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 365 (25): 2398–411.
67. Jefferson JA, Shankland SJ. The pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014; 21 (5): 408–16.
68. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, et al. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: A clinicopathologic approach. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29 (3): 759–74.
69. Pokhariyal S, Gulati S, Prasad N, et al. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol.* 2003; 16 (5): 691–6.
70. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med.* 2008; 14 (9): 931–8.
71. Liu Y, Shi Y, Ren R, et al. Advanced therapeutics in focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton).* 2018; 23 Suppl 4: 57–61.
72. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: Definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16 (4): 1061–8.

Nik Krajnc¹, Lina Savšek²

Demenca: definicija, oblike in možnosti zdravljenja

Dementia: Definition, Types and Treatment Options

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: demenca, Alzheimerjeva bolezen, vaskularna demenca, demenca z Lewyjevim telesci, frontotemporalna demenca, kratek preizkus spoznavnih sposobnosti, zdravljenje

Demenca je relativno pogosta nevrodegenerativna bolezen, ki praviloma prizadene starejši del populacije. Opredeljena je kot napredujoči sindrom s prizadetostjo dveh ali več višjih kortikalnih funkcij, ki onemogoča zanesljivo izvajanje vsakodnevnih dejavnosti. Najpogostejša oblika demence je Alzheimerjeva bolezen, sledijo ji vaskularna demenca, demenca Lewyjevih telescev ter frontotemporalna in mešana demenca, druge oblike so redkejše. V diagnostičnem postopku je ključna izključitev možnih reverzibilnih vzrokov za demenco. Poleg laboratorijskih in slikovnih preiskav v diagnostiki uporabljamo tudi presejalne teste, v ambulantni družinskega zdravnika najpogosteje testa risanja ure, v specialistični obravnavi pa tudi kratek preizkus spoznavnih sposobnosti in montrealско lestvico spoznavnih sposobnosti. Zdravljenje je simptomatsko in vključuje zdravljenje kognitivnih (zaviralci acetilholinesteraze, agonisti glutamatnega receptorja za N-metil-D-aspartat) in nevropsihiatričnih simptomov (antidepresivi, antipsihotiki), velik pomen pa imajo tudi psihoterapevtske strategije.

ABSTRACT

KEY WORDS: dementia, Alzheimer's disease, vascular dementia, Lewy body dementia, frontotemporal dementia, mini mental state examination, treatment

Dementia is a relatively common neurodegenerative disorder, which mainly affects the elderly. It is defined as a progressive syndrome with the impairment of two or more higher cortical functions, which disables patients to normally perform their daily activities. The most common type of dementia is Alzheimer's disease, followed by vascular, Lewy body, frontotemporal, and mixed dementia, other types are seen less often. It is essential to exclude the potentially reversible causes of dementia. In addition to laboratory tests and imaging techniques, we use several screening tests, among which Clock-Drawing Test is most commonly used by general practitioners, whereas Mini Mental State Examination and Montreal Cognitive Assessment are more often used by neurology specialists. Treatment is symptomatic and includes the treatment of cognitive (acetylcholinesterase inhibitors, glutamate N-methyl-D-aspartate receptor agonists) and neuropsychiatric symptoms (antidepressants, antipsychotics), but nevertheless the psychotherapeutic strategies are of great importance as well.

¹ Nik Krajnc, dr. med., Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; krajnc.nik@gmail.com

² Asist. Lina Savšek, dr. med., Nevrološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

UVOD

Demenca sodi v skupino nevrodegenerativnih bolezni, zaradi starajočega se prebivalstva pa predstavlja enega največjih globalnih izzivov zdravstvene in socialne oskrbe 21. stoletja (1). Namen članka je predstaviti najpogostejše oblike demenc in razlike med njimi ter tako predvsem študentom medicine ponuditi strokovno gradivo za razširjanje znanja na tem področju.

DEFINICIJA

Klasifikacija mentalnih in vedenjskih motenj Mednarodne klasifikacije bolezni, ki jo je objavila Svetovna zdravstvena organizacija leta 1992, opredeljuje demenco kot napredujoči ali kronični sindrom, ki ga sestavlja prizadetost dveh ali več višjih kortikalnih funkcij (spomin, mišljenje, razumevanje, računanje, učenje, jezik in presoja) do te mere, da je prizadeto izvajanje vsakodnevnih aktivnosti. Običajno jih spremlja jo tudi sprememba razpoloženja, socialnega vedenja in motivacije (2).

Upad zgolj ene izmed kortikalnih funkcij brez prizadetega izvajanja vsakodnevnih aktivnosti imenujemo blaga kognitivna motnja (BKM); bolniki z BKM napredujejo v demenco v 7,1 % na leto, medtem ko kognitivno zdravi ljudje v demenco napredujejo v 0,2 % na leto. Ločimo amnestični in neamnestični tip BKM, ki sta zastopana relativno enako, pri čemer kar 30 % BKM amnestičnega tipa napreduje v Alzheimerjevo bolezen (angl. *Alzheimer's disease*, AD) v naslednjih treh letih (3).

Subjektivna kognitivna motnja (angl. *subjective cognitive decline*, SCD) se nanaša na posameznikovo subjektivno oceno upada spominskih in/ali drugih kognitivnih zmožnosti brez objektivnih dokazov za nevropsihološki primanjkljaj in nastopi vsaj 15 let pred BKM (4).

VZROKI

Vzrokov za demenco je več, v nadaljevanju jih naštevamo po pogostosti.

Alzheimerjeva bolezen

AD je najpogostejša oblika demence, saj sama ali v kombinaciji z drugimi patologijami predstavlja 75 % vzrokov za demenco (2). Globalna prevalenca AD je ocenjena na 24 milijonov, predvidoma pa bo do leta 2050 narasla za štirikrat. Nekoliko pogostejše se pojavlja pri ženskah (5). Prvi jo je opisal nemški psihiater in patolog Alois Alzheimer leta 1906 (6).

Za bolezen so značilni zunajcelični depoziti amiloida β ($A\beta$) (nevritični plaki) in znotrajcelični depoziti, imenovani nevrofibrilarne pentlje (NP), ki se pojavijo že 20–30 let pred pojavom kliničnih simptomov (7). $A\beta$ nastane iz transmembranske beljakovine, imenovane amiloidna prekurzorska beljakovina (angl. *amyloid precursor protein*, APP). Gen za APP se nahaja na 21. kromosomu, zaradi česar imajo bolniki s trisomijo 21 (Downov sindrom) večjo verjetnost za razvoj AD. APP po navadi razcepita α - ali β -sekretaza, pri AD pa gre za razgradnjo s pomočjo β - in γ -sekretaze, zaradi česar nastanejo peptidi dolžine 40 in 42 aminokislilin ($A\beta_{40}$ in $A\beta_{42}$). Večja koncentracija $A\beta_{42}$ vodi v agregacijo, kar je toksično za nevrone. NP so fibrilarne znotrajcelične strukture, ki jih sestavlja hiperfosforilirana beljakovina τ , ki je sicer odgovorna za stabilizacijo mikrotubulov. NP se sprva pojavijo v hipokampusu, kasneje pa jih zasledimo v celotni skorji. Braak in sodelavci so na podlagi razširjenosti NP razvili sistem šestih stadijev, ki je eno izmed temeljnih meril za diagnozo AD (8). K patogenezi bolezni prispevajo tudi oksidativni stres, mitohondrijska disfunkcija, spremembe v presnovi in vnetje (7). Pojavi se tudi pomanjkanje živčnega prenašalca acetilholina, ki je pomemben živčni prenašalec za učenje in spomin (2).

AD je s starostjo povezana bolezen, čeprav obstajajo tudi družinske oblike AD, povezane z redkimi mutacijami APP (kromosom 21), presenilina 1 (PS1) (kromosom 14) in presenilina 2 (PS2) (kromosom 1) (7). Med dejavnike tveganja sodijo tudi ženski

spol, hiperholesterolemija, arterijska hipertenzija, debelost, kajenje, sladkorna bolezen, motnje dihanja v spanju in depresija (9–11). Dejavniki tveganja za sporadično AD predstavljata tudi alel 4 apolipoproteina E (angl. *apolipoprotein E4*, ApoE4), medtem ko med zaščitne dejavnike sodijo izobrazba, telesna dejavnost in mediteranska dieta (7, 10–12).

S fiziološkim staranjem izgubimo 0,2–0,41 % prostornine možganov na leto, pri AD pa ta proces poteka tudi do desetkrat hitreje (13). V prvi fazi bolezni se pojavijo motnje epizodnega spomina, časovne orientacije in vidnoprstorskih funkcij ter konfabulacije, kasneje pa se pojavijo tudi motnje govora, ki se stopnjujejo prek nominalne in transkortikalne senzorne afazije do mutizma (2, 14). Bolezen v napredovanju prizadene semantični spomin, pojavijo se tudi motnje pozornosti in izvršilnih funkcij ter ideomotorna apraksija (14). Spremljajo jo lahko tudi psihiatrični simptomi, kot so osebnostne in vedenjske motnje, apatija, agitacija, agresivnost, nemir, psihotični simptomi s psihopatološkimi doživljanji (halucinacije), anksioznost in pomanjkanje motivacije (2). V zadnji fazi nastopijo popolna odvisnost od tuje nege in pomoči, inkontinenca ter simptomatski mioklonus, ob sočasnem pojavu sistemske bolezni, dehidracije, okužbe in presnovne motnje pa se bolezen globalno poslabša in vodi v razvoj delirantnega stanja ter vedenjskih in psihičnih sprememb (15). Z MRI glave ugotovljamo značilen vzorec atrofije temporalnih in parietalnih režnjev s poudarkom na atrofiji hipokampusu (16). Pojavljajo se tudi neznaki sindromi, ki niso povezani z motnjo spomina, in sicer še posebej pri mlajših bolnikih. Ti vključujejo posteriorno kortikalno atrofijo (angl. *posterior cortical atrophy*, PCA), logopenično afazijo (LPA) in frontalno obliko AD. Pri PCA se atrofija pojavi v parietookcipitalnem režnju, zaradi česar imajo bolniki težave s prostorsko predstavo in veščimi gibi, medtem ko je spomin vsaj sprva relativno ohranjen. Pri LPA ima bolni-

ki značilne premore, namenjene iskanju besed, anomijo in težave z delovnim spominom. Frontalna oblika AD je redka in posnema vedenjsko obliko frontotemporalne demence (FTD). Smrt v povprečju nastopi 8,5 let po pojavu simptomov (14).

Vaskularna demenca

Vaskularna demenca (VD) predstavlja drugi najpogostejši vzrok demence in je posledica možganskožilne bolezni, ki vodi v zmanjšano delovanje nevronov in nekrozo možganskega tkiva (2, 17). Večinoma nastopi kot posledica kardioemboličnih dogodkov (29 %), bolezni malih žil (angl. *small vessel disease*, SVD) (19 %), velikih arterij (16 %) in redkejših vzrokov (4 %), v 32 % pa ostaja vzrok neznan. SVD s prevladujočo arteriosklerozo vodi v lakunarne infarkte bele možganovine, bazalnih jeder in talamusa ter povzroči počasnejši upad kognitivnih funkcij. V isto skupino uvrščamo tudi subkortikalno levkoencefalopatijo, infarkte v področju mejnih con (angl. *borderzone/watershed infarctions*), možgansko amiloidno angiopatijo (angl. *cerebral amyloid angiopathy*, CAA), levkoaraiozo in druge (15). Kortikalne arterije v sklopu SVD praviloma niso prizadete (18). Bolezen velikih arterij vključuje arteriosklerozo možganskega in sistemskega žilja, ki ob sprožilnem možganskožilnem dogodku vodi v nenaden upad kognitivnih funkcij (19). Pojavi se pri približno 15–30 % ljudi v treh mesecih po možganskem infarktu (20). Za VD je tako značilen stopničast potek upada, medtem ko pri AD in FTD upad poteka postopno.

K razvoju prispevajo številni dejavniki tveganja, in sicer arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje, debelost itd. Sladkorna bolezen prispeva k razvoju demence tudi zaradi možganskih depozitov različnih fragmentov, ki nastanejo iz hormona amilina (2). Amilin se sprošča iz celic β trebušne slinavke skupaj z inzulinom in sodeluje pri uravnavanju glukagona, zavira praznjenje želodca ter deluje kot

hormon sitosti. Pri sladkorni bolezni je motena njegova sinteza, poveča pa se tudi njegovo izločanje, kar vodi v agregacijo napčno zvitih molekul amilina. Patogeneza je podobna kot pri agregatih A β pri AD in prispeva tudi k razvoju te bolezni (21). VD povezujejo tudi s povišano koncentracijo homocisteina (20).

Tudi znotraj VD obstajajo redki družinski sindromi, npr. cerebralna avtosomno dominantna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo (angl. *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CADASIL), ki je povezana z mutacijo v genu *NOTCH* na kromosomu 19 (20).

Poznamo več podtipov VD (22, 23):

- arteriosklerotična demenca,
- Binswangerjeva bolezen (subkortikalna levkoencefalopatija),
- multiinfarktna demenca,
- subkortikalna ishemična vaskularna demenca,
- demenca zaradi strateških ishemičnih možganskih kapi,
- s perfuzijo povezana demenca,
- demenca, povezana z znotrajmožgansko krvavitvijo,
- demenca, povezana z arteriopatijami, in
- mešani tip demence.

Klinična slika VD je odvisna od lokacije patologije in poleg težav z jezikovnim izražanjem vključuje tudi upočasnjene kognitivne procese, depresijo, anksioznost in apatijo; spominske funkcije vsaj na začetku praviloma niso prizadete v takšni meri (2). Zaradi motenj izvršilnih funkcij in psihomotorične upočasnenosti, ki jo najpogosteje povezujejo ravno s možganskožilnimi lezijami, je bil vpeljan termin vaskularna kognitivna prizadetost (angl. *vascular cognitive impairment*, VCI), katere najhujša oblika je VD (18, 22).

Demenca Lewyjevih telesc

Demenca Lewyjevih telesc (angl. *Lewy body dementia*, LBD) predstavlja 20 % demenc, kar

jo uvršča na tretje mesto po pogostosti (2). Pogosteje se pojavlja pri moških. Zanj so značilni znotrajcelični agregati α -sinukleina in ubikvitina, ki jih spremlja izguba nevronov (24, 25).

Večina primerov je sporadičnih, obstajajo pa redke avtosomno dominantne bolezni, vključno z mutacijo v genu *SNCA* in *LRRK2*. Mutacije v genu *GBA* naj bi bile dejavnik tveganja za razvoj LBD, poleg tega pa naj bi nosilci mutacije zboleli pri nižji starosti. Raziskave so pokazale tudi povezavo med alelom za ApoE4 in LBD, domnevajo pa, da alel 2 apolipoproteina E (angl. *apolipoprotein E2*, ApoE2) zniža tveganje za razvoj LBD (25).

Ločimo dve klinično različni entiteti (24):

- demenca z Lewyjevim telesci (angl. *dementia with Lewy bodies*, DLB) in
- demenca pri Parkinsonovi bolezni (angl. *Parkinson's disease dementia*, PDD).

Lokacija Lewyjevih telesc določa klinično sliko bolezni. Kadar se ta že na začetku pojavijo v možganskem deblu in skorji, se demenca pojavi zgodaj in jo imenujemo DLB (manj kot eno leto po nastopu parkinsonizma); v nasprotnem primeru gre za PDD, saj se Lewyjeva telesca sprva pojavijo le v možganskem deblu, šele kasneje pa se razširijo tudi na skorjo, zaradi česar je v ospredju slika parkinsonizma (24). Braak in sodelavci so razvili patološke stadije Parkinsonove bolezni (z ali brez demence), pri čemer so razvili kaudorostralno teorijo širjenja Lewyjevih telesc od jedra devetega in desetega možganskega živca ter olfaktornega bulbasa prek retikularne formacije, črne substance in bazalnih jeder do limbičnega sistema in nato do možganske skorje (8). Predvideva se, da se lahko patologija α -sinukleina širi od celice do celice (25). Klinična slika demence vključuje motnje pozornosti ter izvršilnih, vidnoprstorskih in vidnomotoričnih funkcij; spominske funkcije so po navadi dolgo ohranjene. Nekateri simptomi se prekrivajo s Parkinsonovo bo-

leznijo, vključno s tremorjem, podrsavanjem med hojo in upočasnjeno mimiko obraza (simetrični parkinsonizem oz. bradikinetično-rigidni sindrom, ki je lahko delno odziven na levodopo). Značilnost DLB so vidne halucinacije, ponavljajoči se padci, izrazita nihanja stopnje zavesti in spoznavnih sposobnosti ter težave s spanjem, vključno z morami (2). Sugestivna za DLB je tudi motnja v fazi spanja s hitrimi gibi zrkel (angl. *rapid eye movement behaviour disorder*, RBD), ki se pojavi že zgodaj v poteku bolezni. Diagnoza DLB je zaradi prekrivanja simptomov z AD in PDD otežena, zato smo zbrali nekaj ključnih razlik med posameznimi oblikami demence (tabela 1) (26).

Frontotemporalna demenca

FTD ali frontotemporalna lobarna degeneracija (FTLD) je relativno redka in predstavlja 5–15 % vseh oblik demenc (2, 27). Zanj so značilni argirofilni nevronske vključki, imenovani Pickova telesca, možganska atrofija pa se pojavlja predvsem v frontalnih režnjih in sprednjih delih temporalnih režnjev, pogosteje izraziteje na desni kot na levi strani. Delimo jo na tisto s τ -pozitivnimi vključki (FTLD- τ) in drugo z ubikvitin pozitivnimi in TDP-43 (angl. *transactive response DNA-binding protein 43*) pozitivnimi, vendar τ -negativnimi vključki (FTLD-TDP) (2).

Klinično ločimo tri oblike, ki jih razlikujemo glede na prve in prevladujoče simptome (28):

- vedenjska oblika frontotemporalne demence (angl. *behavioural-variant frontotemporal dementia*, bvFTD),
- semantična demenca (SD) in
- napredujoča nefluentna afazija (angl. *progressive nonfluent aphasia*, PNFA).

V okvirno polovici primerov pride do sprememb v vedenju (bvFTD), druga polovica pa razvije težave z govorom in jezikom (primarna napredujoča afazija) (2). Slednjo lahko razdelimo na PNFA z napredujočim slabšanjem govora in slovnice ter na SD, ki je napredujoča bolezen semantičnega znanja in poimenovanja (29). Vedenjske spremembe vključujejo dezinhibicijo, apatijo, pomanjkanje empatije in prilagodljivosti ter težave pri načrtovanju (28). Lahko se spremenijo tudi prehranjevalne navade, najpogosteje kot prenašanje in želja po sladki hrani. Jezikovne težave se kažejo s težavami pri oblikovanju govora ali izgubi pomena besed in konceptov (SD) (2). Primerjavo med posameznimi oblikami prikazuje tabela 2.

FTLD-TDP povezujemo z amiotrofično lateralno sklerozo (ALS), še posebej bvFTD, saj je TDP-43 tudi najpogostejši vključek pri ALS (32). V več prospektivnih raziskavah so dokazali, da približno 50 % bolnikov

Tabela 1. Primerjava med Alzheimerjevo boleznijo, demenco pri Parkinsonovi bolezni in demenco z Lewyjevim telesci (26). AD – Alzheimerjeva bolezen (angl. *Alzheimer's disease*), PDD – demenca pri Parkinsonovi bolezni (angl. *Parkinson's disease dementia*), DLB – demenca z Lewyjevim telesci (angl. *dementia with Lewy bodies*).

	AD	PDD	DLB
Ekstrapiramidni simptomi	redko	da	da
Nihajoči simptomi	ne	da	da
Avtonomna disfunkcija ^a	ne	da	da
Atrofija medialnega temporalnega režnja	izrazita	blaga	blaga
Atrofija subkortikalne sivine	blaga	izrazita	izrazita
Prizadetost spomina	izrazita	blaga	blaga
Prizadetost izvršilnih funkcij in pozornosti	blaga	zmerna	izrazita

^a inkontinenca, zaprtje, ortostatska hipotenzija

z bvFTD ustreza merilom za verjetno ALS in obratno. Klinični sindromi FTLD se prekrivajo tudi s parkinsonizmi plus (kortikobazalna degeneracija (angl. *corticobasal degeneration*, CBD), progresivna supranuklearna paraliza (PSP)) in se najpogosteje kažejo kot spremembe vedenja (bvFTD) ali govora (PNFA) (28).

Bolniki s FTD običajno umrejo v osmih letih po nastopu simptomov, najpogosteje zaradi pljučnice ali druge sekundarne okužbe (29).

Mešana demenca

Za mešano obliko je značilna kombinacija več oblik že omenjenih demenc, najpogosteje AD in VD. Praviloma se pojavi v višji starosti (> 80 let) (2).

Za mešano obliko je značilen postopen upad kognitivnih sposobnosti (enako kot pri AD), vendar z dodatnimi prehodnimi pretočnimi motnjami ali pravimi možganskimi kapmi, ki nastanejo kot posledica bolezni malih žil in/ali levkopatije in prispevajo h kompleksnejši klinični sliki. Običajno imajo bolniki zgodovino srčno-žilnega obolenja ali dejavnikov tveganja za razvoj tega, npr. ishemično bolezen srca, arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen, hiperlipidemijo ali kajenje (2).

Redkejši vzroki za demenco

Huntingtonova bolezen

Huntingtonova bolezen se deduje avtosomno dominantno in nastane kot posledica prevelikega števila ponovitev tripleta CAG (≥ 36 ponovitev) v genu za huntingtin (HTT). Njena pogostost je v ZDA ocenjena na 5–10/100.000 prebivalcev in se izrazi okoli 40. leta. Najpogosteje se kaže s horeatičnimi zgibki, ki so izrazitejši v distalnih delih okončin in obraznih mišicah. Poleg tega se pojavijo tudi bradikinezija, distonija in ideomotorna apraksija, pri bolnikih pa zasledimo tudi ponavljajoče se padce (33). Kognitivni upad nastopi relativno zgodaj, demenco pa razvije približno 50 % bolnikov z napredovalo Huntingtonovo boleznijo (2). Ta je praviloma subkortikalna in kaže značilnosti pomanjkanja pozornosti, motnje izvršilnih funkcij ter vidnoprstorskih zaznav (33). Pogosto jo spremljajo tudi depresija (po nekaterih raziskavah celo do 76 %), obsesivno-kompulzivno vedenje in poskusi samomora, ki so pogostejši (7 %) kot v zdravi populaciji (1 %) (34).

Kortikobazalna degeneracija

CBD je redko napredujoče nevrodegenerativno obolenje, ki ga v polovici primerov uvrščamo v skupino tauopatij. Tako za CBD

Tabela 2. Oblike frontotemporalne demence (30, 31). FTD – frontotemporalna demenca, bvFTD – vedenjska oblika frontotemporalne demence (angl. *behavioural-variant frontotemporal dementia*), SD – semantična demenca, PNFA – napredujoča nefluentna afazija (angl. *progressive nonfluent aphasia*).

Oblika FTD	Delež	Značilnosti
BvFTD	50 %	apatična oblika: pomanjkanje volje in motivacije, izolacija, izguba socialnega in čustvenega zavedanja dezinhbirana oblika: hiperoralnost, želja po sladki hrani, perseveracije, motorične stereotipije, pretirano zapravljanje, patološko hazardiranje
SD	20–25 %	izguba semantičnega spomina ^a , težave pri prepoznavanju oseb, zmanjšano vključevanje v odnose, izguba empatije
PNFA	25 %	apraksija govora (značilni premor govora), agramatizem, popačena govorna melodika

^a Bolnik npr. ne loči med vrstami avtomobila, nato med vrstami vozil, v napredovali obliki ne ve, kaj vozilo sploh je.

kot tudi za PSP je namreč značilno kopičenje izooblike beljakovine τ s štirimi ponovitvami (angl. *four repeat tau*, 4R τ) (35). Za preostalo polovico CBD so značilni depoziti A β (36). Najpogosteje se pojavi v starosti 50–70 let. Povprečno preživetje znaša sedem do devet let in je krajše pri bolnikih z demenco kot pri tistih s klasično obliko CBD (35). Simptomi vključujejo napredujočo asimetrično motnjo gibanja, za katero je značilna kombinacija akinezije in rigidnosti, distonije, kortikalnega mioklonusa, ideomotorne apraksije in fenomena tuje roke. Kognitivni upad opazujemo pri 50 % bolnikov ob nastopu bolezni in do 70 % bolnikov v poteku bolezni, pri čemer prevladujejo motnje izvršilnih funkcij in vedenjske spremembe (37). MRI glave nam pokaže asimetrično atrofijo frontoparietalne regije, bazalnih jader in cerebralnih pedunklov. CBD se lahko pojavi tudi v kombinaciji s FTD, še posebej z nefluentno obliko PPA (31).

Progresivna supranuklearna paraliza

PSP se pojavlja pri 5–6/100.000 ljudi. PSP sodi med tauopatije, za katero je značilna postopno napredujoča bradikinezija, ki se praviloma pojavi pri starejših od 40 let (38). V značilno klinično sliko uvrščamo tudi zgodnje padce, aksialno rigidnost, parezo vertikalnega pogleda oz. upočasnenost vertikalnih očesnih sakad, anizokorijo, spremembe osebnosti, nefluentno afazijo in disfagijo (31). Kognitivna izguba je praviloma frontalna, zato jo nekateri uvrščajo med FTD. Ob pojavu motenj gibanja se kognitivne in vedenjske spremembe pojavijo v približno 30 %, vendar jih v poteku bolezni razvije več kot 80 % bolnikov. V diagnostiki uporabljamo teste frontalne dezinhibicije, v sklopu katerih mora bolnik izvajati nalogo A (npr. enkratni plosk), preiskovalec pa nalogo B (npr. dvakratni plosk). Lahko preverjamo tudi bolnikovo sposobnost, da usmeri pozornost v preiskovalčevo roko, ki ne maha (antisakadna naloga) in sposobnost posnemanja preiskovalca, ki trikrat za-

ploska (znak aplavza, motorična perseveracija). Pogosto srečamo tudi palilalijo, torej nehoteno ponavljanje besed ali stavkov med govorjenjem (38). MRI glave nam pokaže simetrično atrofijo zgornjih cerebelarnih pedunklov in mezencefalona, ki daje na aksialnem prerezu videz Miki Miške (angl. *Mickey Mouse sign*), na sagitalnem pa videz kolibrija (angl. *humming bird sign*) (31, 39).

Multipla skleroza

Kognitivni upad se pojavi pri 40–70 % bolnikov z multiplo sklerozo (MS). Sodi v skupino subkortikalnih demenc, saj v klinični sliki izstopajo upočasnjena hitrost obdelave informacij, upad spomina in izvršilnih funkcij in nasploh upočasnjena kognicija, imenovana bradifrenija. Do atrofije pride v globoki sivi možganovini (bazalna jadra, talamus), možganskem deblu in malih možganih. Pogosto se pokažejo tudi psihiatrične in osebnostne spremembe, še posebej kognitivna neprilagodljivost in motnje razpoloženja, kot so depresija, anksioznost, apatija in razdražljivost (40).

S humanim virusom imunske pomanjkljivosti povezana demenca

Z okužbo s HIV povezujemo številna nevrokognitivna obolenja (angl. *HIV-associated neurocognitive disorder*, HAND), vendar se je njihova pogostost od uvedbe protiretrovirusnega zdravljenja v 90. letih prejšnjega stoletja znižala z 20 % na manj kot 5 %. Kljub temu se pogostost blažjih oblik HAND, kot sta asimptomatična nevrokognitivna prizadetost in blago nevrokognitivno obolenje, ni spremenila in znaša 20–50 % vseh bolnikov, okuženih s HIV. Kaže se kot subkortikalna demenca s kognitivno, motorično in vedenjsko komponento. Zgodnji simptomi vključujejo pomanjkanje pozornosti, pozabljenost, upočasnjeno mišljenje, nestabilno hojo, težave pri pisanju in socialni umik z razdražljivostjo. Dandanes ugotavljamo predvsem slabše sposobnosti učenja in izvršilnih funkcij, najdemo pa tudi nekaj

ekstrapiramidnih elementov, ki se prekrivajo s Parkinsonovo boleznijo (41).

Creutzfeldt-Jakobova bolezen

Creutzfeldt-Jakobova bolezen (angl. *Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD) je najpogostejša oblika prenosljive spongiformne encefalopatije. Incidenca je ocenjena na enega bolnika na milijon prebivalcev na leto. Spongioza vključuje predvsem sivo možgano vino, in sicer skorjo in bazalna jedra. Za bolezen so značilni amiloidni plaki, ki jih večinoma sestavljajo prionske beljakovine (angl. *prion protein*, PrP). Čeprav prevladuje sporadična oblika CJD (85 %), so za razvoj bolezni odgovorne tudi mutacije v genu za PrP, ki se dedujejo avtosomno dominantno (15 % primerov), poleg tega pa tudi polimorfizmi v genu *PRP* uravnavajo klinično izražanje bolezni. Za bolezen je značilna presenilna demenca, ki nastopi nekaj tednov pred ataksijo, mioklonusom ter piramidnimi in ekstrapiramidnimi znaki (42). Najredkejša je pridobljena oblika CJD, v katero uvrščamo variantno in iatrogeno obliko CJD. Variantna oblika CJD praviloma prizadene mlajše (okoli 30 let) in je posledica prenosa bovine spongiformne encefalopatije prek okuženih mesnih pripravkov. Za dovzetnost je ključna genetika: vsi potrjeni primeri so bili homozigotni za metionin na kodonu 129 gena *PRP*. V klinični sliki prevladujejo psihiatrične motnje, vedenjske spremembe in nevropatska bolečina. Iatrogena oblika CJD nastane kot posledica okužbe z znotrajmožganskimi elektrodami, presadki roženice in dure mater ter injekcijami ravnega hormona, izoliranih iz okuženih trupel. Klinični potek je podoben kot pri sporadični obliki CJD. V prid diagnoze CJD najbolj govorijo periodični kompleksi počasnih valov na elektroencefalogramu (EEG), k diagnozi pa pripomore tudi hiperintenziven signal v bazalnih jedrih na sekvenci FLAIR (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*). Obojestranski hiperintenzivni signal v zadnjem delu talamusa ime-

nujemo znak pulvinarja (angl. *pulvinar sign*), v dorzomedialnem talamičnem jedru in pulvinarju pa znak hokeyjske palice (angl. *hockey-stick sign*) (42–44). V diagnostične namene uporabljamo tudi določanje beljakovine 14-3-3 v likvorju, ki korelira s klinično diagnozo v 85–94 % primerih. Z napredovanjem bolezni zaznamo zvišane koncentracije beljakovine 14-3-3 (45). Dokončno diagnozo postavimo z biopsijo na obdukciji, ki je za bolnike s sumom na CJB zakonsko obvezna.

Potencialno reverzibilne demence

Pri potencialno reverzibilnih demencah lahko klinično stanje izboljšamo s pravočasno postavitvijo diagnoze in zdravljenjem vzrokov; najpogostejše prikazuje tabela 3. Mednje uvrščamo tudi psevdodemenco, tj. stanje, ki je posledica depresije ali shizofrenije in posnema demenco, vendar se ob ustreznem zdravljenju razreši in tako predstavlja najpogostejšo obliko potencialno reverzibilnih demenc (46). V nadaljevanju kot enega izmed potencialno reverzibilnih demenc predstavljamo normotenzivni hidrocefalus.

Normotenzivni hidrocefalus

Normotenzivni hidrocefalus je sindrom motnje hoje in povečanih ventriklov brez drugega vzroka. Običajno ga spremljajo frontalne in subkortikalne kognitivne motnje in povečana aktivnost mehurja, zaradi česar nastopi klasična triada (motnje hoje, demenca, inkontinenca). Za diagnozo sta potrebna le dva simptoma od omenjenih treh. Hoja je značilno upočasnjena, podrsavajoča in širokobazna, imenovana tudi magnetna hoja. Diagnozo postavimo s pomočjo značilne klinične slike, značilnih sprememb na CT in MRI glave ter razbremenilne lumbalne punkcije. Zdravljenje vključuje obvod, in sicer ventrikuloperitonealni, ventrikulopleuralni ali ventrikuloatrijski obvod, in vodi v izrazito klinično izboljšanje pri približno 60 % bolnikov (48). Večjo verjetnost za funkcionalno izboljšanje imajo tisti bolniki, pri

Tabela 3. Najpogostejši vzroki potencialno reverzibilnih demenc (47). TCA – triciklični antidepresivi, KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen.

Skupina vzrokov	Primeri
Zdravila	antiholinergiki, antiepileptiki, TCA, antihistaminiki, antipsihotiki, hipnotiki, sedativi, opiodi, amfetamini, valproat, topiramet, zaviralci adrenergičnih receptorjev β
Prehranske nenormalnosti	pomanjkanje tiamina (Wernickova encefalopatija), niacina (pelagra), kobalamina, vitamina D
Endokrinološke motnje	hipo- in hipertiroidizem, Cushingov sindrom, Addisonova bolezen, hipo- in hiperparatiroidizem, hipo- in hiperglikemija
Elektrolitske motnje	hipo- in hiperkalcemija, hipo- in hipernatriemija
Kronične bolezni	ciroza jeter (hepatična encefalopatija), KOPB, ledvična odpoved
Okužbe	Whippleva bolezen, kriptokokni meningitis in meningoencefalitis, lymška borelijoza, nevrosifilis
Sistemske vnetne bolezni	Behçetova bolezen, hipereozinofilni sindrom, Susakov sindrom, sistemski lupus eritematosus, Sjögrenov sindrom, antifosfolipidni sindrom, nevrosarkoidoza
Toksini	svinec, aluminij, živo srebro
Ostalo	avtoimunski encefalitis

katerih zdravljenje uvedemo v prvem letu od nastopa kliničnih težav.

DIAGNOSTIKA

V sklopu obravnave bolnika s sumom na kognitivni upad opravimo osnovne preiskave krvi in urina, na podlagi (hetero)anamneze pa tudi dodatne preiskave krvi. Pri starejših od 50 let je priporočljivo opraviti tudi EKG (49).

Z osnovnimi preiskavami krvi (glukoza, elektroliti, dušični retenti, sedimentacija, ščitnico spodbujajoči hormon (angl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH), hepatogram, hemogram) izključujemo vzroke za potencialno reverzibilne demence. Dodatne preiskave so utemeljene na podlagi (hetero)anamneze in vključujejo folno kislino, vitamin B12, homocistein, serologijo za borelijo in HIV ter sifilis (50). Ob potrjenem sumu na kognitivni upad je priporočena tudi slikovna diagnostika (49, 51):

- CT glave brez kontrasta za izključevanje strukturnih lezij (subduralni hematoma, tumor) in možganskožilnih sprememb (možganska kap),

- T1-, T2- in FLAIR-poudarjene sekvence MRI glave za potrditev specifičnega anatomskega vzorca možganske atrofije in natančnejšo oceno možganskožilnih sprememb (levkoaraijoza),
- pozitronska emisijska tomografija s flouorodeoksiglukozo (angl. *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*, FDG-PET) ali enofotonska emisijska računalniška tomografija (angl. *single photon emission computed tomography*, SPECT) možganov za opredelitev specifičnih nevrodegenerativnih bolezni v zgodnjih stadijih (LBD, parkinsonizmi plus) in
- DaTscan za prikaz ekstrapiramidne okvare.

V primeru jasne klinične slike zadošča CT glave, sicer naredimo še MRI glave, saj nam hkrati izključi strukturne lezije, možganskožilne spremembe in prikaže morfološke značilnosti različnih nevrodegenerativnih bolezni (51).

EEG nam pomaga pri diagnosticiranju hitro napredujočih demenc (sporadična oblika CJB) in ločevanju demence od drugih

vzrokov, kot so npr. nekonvulzivni epileptični status, herpetični encefalitis in encefalopatija kot posledica presnovnih ali avtoimunskih vzrokov (49). Več raziskav je potrdilo prisotnost določenih vzorcev EEG pri posameznih demencah; pri blagi AD so v zadajšnjih predelih možganov opazili znižanje amplitude valov α (4–53 %), pri vaskularni demenci pa patološko zvišanje amplitude valov θ (29–72 %) (52). Kljub temu ostaja EEG nespecifična preiskava, ki jo v diagnostiki demenc redko uporabljamo.

Analiza likvorja je priporočena v primeru kliničnega suma na določene bolezni oz. pri bolnikih z neznatno klinično sliko. Poleg osnovnih preiskav (glukoza, beljakovine, celice, elektroforeza beljakovin, testiranje na borelijo) moramo za potrditev AD izmeriti koncentracijo A β 40 in A β 42 ter njuno razmerje (A β 42/A β 40) (občutljivost 76–96 %), skupno koncentracijo beljakovine τ in koncentracijo fosforilirane beljakovine τ (občutljivost 40–86 %, specifičnost 65–80 %) (17, 53). V diagnostiki CJB določamo beljakovino 14-3-3 in skupno koncentracijo beljakovine τ , s čimer postane diagnoza CJB zelo verjetna (več kot 90 %), dokončno pa jo potrdimo z obdukcijo (54).

Presejalni testi

V diagnostiki kognitivnega upada uporabljamo tudi kratke presejalne teste, ki služijo obravnavi bolnikov z upadom kognitivnih sposobnosti. V Sloveniji so trenutno na voljo trije testi, od katerih sta standardizirana in validirana zgolj dva, in sicer kratek preizkus spoznavnih sposobnosti (KPSS) ter test risanja ure (TRU) (55, 56). V uporabi je tudi montrealaska lestvica spoznavnih sposobnosti (angl. *Montreal Cognitive Assessment*, MoCA), ki na slovenski populaciji še ni bila standardizirana in validirana. Omenjene presejalne teste predstavljamo v nadaljevanju (57).

Leta 1975 je bil prvič objavljen KPSS v angleškem jeziku (angl. *Mini Mental State Examination*, MMSE), v slovenščini pa so

ga leta 1984 začeli uporabljati na Pediatrični kliniki v Ljubljani (58). Slovensko ime KPSS je bilo predlagano leta 1996, ko je bila z navodili za uporabo in vrednotenje rezultatov objavljena nova priredba, namenjena široki uporabi (59). KPSS je sestavljen iz 11 nalog, ki preverjajo orientiranost v času (0–5 točk) in prostoru (0–5 točk), neposredni (0–3 točke) in odloženi (0–3 točke) priklic, miselno sledenje in računanje (0–5 točk), poimenovanje (0–2 točki), jezik (0–1 točka), razumevanje tristopenjskega ustnega (0–3 točke) in pisnega ukaza (0–1 točka), tvorjenje enostavnega stavka (0–1 točka) in prerisovanje geometrijskega lika (0–1 točka). Nalogi, ki preverja miselno sledenje in računanje (odštevanje po sedem od 100 navzdol), je alternativna naloga črkovanje petčrkovne besede nazaj, npr. lonec. Testiranje pri zdravih preiskovancih in bolnikih z BKM traja pet do deset minut, pri bolnikih z napredovalo demenco pa bistveno dlje. Največje število točk je 30. Glede na rezultat nato kognitivni upad opredelimo kot blag (19–23 točk), zmeren (11–18 točk) ali hud (≤ 10 točk). Pri mejni vrednosti 25/26 točk med bolniki in zdravo populacijo dosežemo najbolj optimalno razmerje med specifičnostjo (75 %) in občutljivostjo (73 %) testa (55).

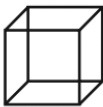
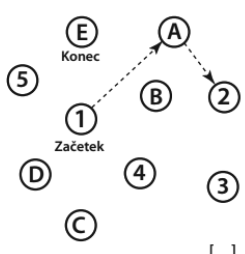
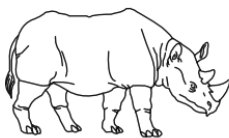
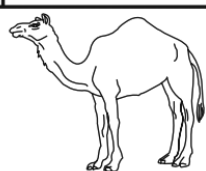
TRU je preprost in zajema številna intelektualna in spominska področja. Z njim ocenjujemo slušno razumevanje, načrtovanje, vizualni spomin in rekonstrukcijo v sliko, vidnoprstorsko predstavo, nastanek in izvedbo motoričnega programa, numerično znanje, abstraktno mišljenje, pozornost ter izvršilne funkcije. Bolnik mora uro narisati, nastaviti kazalce in povedati, koliko je ura; pri večini sistemov imajo preiskovanci navodila, naj narišejo uro, ki kaže 11:10 (56). Bolnik lahko dobi največ štiri točke, in sicer (56):

- ena točka: številka 12 na svojem mestu,
- ena točka: simetrično postavljene številke 3, 6, 9 in 12,
- ena točka: mali kazalec na 11 in
- ena točka: veliki kazalec na 2.

Pri meji tri točke je občutljivost testa za BKU 69 %, specifičnost pa 91 %. Test ima boljše občutljivost pri bolnikih z AD (89 %) in mešano demenco (93 %), medtem ko je specifičnost pri vseh treh oblikah enaka. Kadar s TRU sočasno uporabimo tudi KPSS, se občutljivost poveča (86 %), specifičnost pa zmanjša (79 %) (56).

MoCA je bil razvit kot presejalni inštrument za iskanje BKM, saj so v eni izmed

raziskav ugotovili, da je 73 % bolnikov z BKM doseglo nezadosten rezultat na MoCA, vendar normalnega na KPSS (57). MoCA vključuje razširjeno oceno vidnoprostorskih in izvršilnih funkcij ter ima odlično občutljivost za BKM (90 %) in blago AD (100 %) v primerjavi s klinično oceno kognitivnega stanja (58). Sestavljen je iz desetih nalog, ki preverjajo izvršilne funkcije in vidnoprostorske sposobnosti (pet točk),

MONTREALSKA LESTVICA SPOZNAVNIH SPOSOBNOSTI (MoCA - Slovenska)				IME: _____ Izobrazba: _____ Spol: _____	Datum rojstva: _____ Datum preizkusa: _____																												
VIDNOPROSTORSKE / IZVRŠILNE				 Prerišite kocko	Narišite URO (naj kaže deset čez enajst) (3 točke) ☐ Oblika ☐ Številke ☐ Kazalca																												
 ☐ ☐ ☐				☐/5 ☐/5 ☐/5																													
POIMENOVANJE				   ☐ ☐ ☐																													
S P O M I N				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Preberite seznam besed, preiskovalec naj jih ponovi za vami. Opravite dva poskusa ponavljanja, tudi če je bil prvi povsem uspešen. Poskus priklica besed opravite po 5 minutah.</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">OBRAZ</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">ŽAMET</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">CERKEV</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">MARJETICA</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">RDEČ</td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>1. poskus</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Ni točk</td> </tr> <tr> <td>2. poskus</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Preberite seznam besed, preiskovalec naj jih ponovi za vami. Opravite dva poskusa ponavljanja, tudi če je bil prvi povsem uspešen. Poskus priklica besed opravite po 5 minutah.	OBRAZ	ŽAMET	CERKEV	MARJETICA	RDEČ		1. poskus						Ni točk	2. poskus													
Preberite seznam besed, preiskovalec naj jih ponovi za vami. Opravite dva poskusa ponavljanja, tudi če je bil prvi povsem uspešen. Poskus priklica besed opravite po 5 minutah.	OBRAZ	ŽAMET	CERKEV	MARJETICA	RDEČ																												
1. poskus						Ni točk																											
2. poskus																																	
POZORNOST				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Preberite seznam števil (1 številka / sekundo)</td> <td style="width: 70%;">Preiskovalec naj jih ponovi v enakem vrstnem redu</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">[] 2 1 8 5 4</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Preiskovalec naj jih ponovi v obratnem vrstnem redu</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">[] 7 4 2</td> </tr> </table>		Preberite seznam števil (1 številka / sekundo)	Preiskovalec naj jih ponovi v enakem vrstnem redu		[] 2 1 8 5 4		Preiskovalec naj jih ponovi v obratnem vrstnem redu		[] 7 4 2																				
Preberite seznam števil (1 številka / sekundo)	Preiskovalec naj jih ponovi v enakem vrstnem redu																																
	[] 2 1 8 5 4																																
	Preiskovalec naj jih ponovi v obratnem vrstnem redu																																
	[] 7 4 2																																
Berite seznam črk (1 črka na sekundo). Preiskovalec naj potolče z roko, kadarkoli sliši črko A.				Ni točk ≤ 2 napaki. [] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B																													
Zaporedno odštevanje po 7, začne pri 100				[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ali 5 pravičnih odštevanj : 3 točke, 2 ali 3 pravični : 2 točki, 1 pravilno : 1 točka, 0 pravičnih : 0 točk																													
JEZIK				Ponovite : " Vem samo to, da je Peter danes na vrsti za pomagat. " [] " Matka je vedno zbežala pod kavo, ko so bili v sobi psi. " []																													
Fluentnost : V eni minuti naj pove čimveč besed, ki se začnejo na črko S :				[] _____ (N ≥ 11 besed)																													
ABSTRAKCIJA				Kaj imata skupnega banana - pomaranča (= sadje) [] vlak - bicikel [] ura - ravnilo []																													
ODLOŽENI PRIKLIC				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Prikliče besede BREZ IZTOČNICE</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">OBRAZ</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">ŽAMET</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">CERKEV</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">MARJETICA</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">RDEČ</td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>Tokče le za odloženi priklic BREZ IZTOČNICE</td> </tr> <tr> <td>S kategorialno iztočnico</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Z izbiro med več možnostmi</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Prikliče besede BREZ IZTOČNICE	OBRAZ	ŽAMET	CERKEV	MARJETICA	RDEČ			[]	[]	[]	[]	[]	Tokče le za odloženi priklic BREZ IZTOČNICE	S kategorialno iztočnico							Z izbiro med več možnostmi						
Prikliče besede BREZ IZTOČNICE	OBRAZ	ŽAMET	CERKEV	MARJETICA	RDEČ																												
	[]	[]	[]	[]	[]	Tokče le za odloženi priklic BREZ IZTOČNICE																											
S kategorialno iztočnico																																	
Z izbiro med več možnostmi																																	
ORIENTACIJA				☐ Datum ☐ Mesec ☐ Leto ☐ Dan ☐ Kje smo ☐ Mesto																													

© Z.Nasredine MD

www.mocatest.org

Normalno ≤ 26 / 30

SKUPAJ

Preizkus opravil: _____

Dodaj 1 točko če ≤ 12 let izobrazbe

_____ / 30

Slika 1. Montrealska lestvica spoznavnih sposobnosti (© ZM Nasreddine). Objavljeno z dovoljenjem, dosegljivo na www.mocatest.org (60).

poimenovanje (tri točke), spomin, pozornost (šest točk), jezik (tri točke), abstraktno mišljenje (dve točki), odloženi priklic (pet točk) in orientacijo (šest točk) (slika 1). V primeru, da je bil preiskovanec v izobraževanje vključen 12 let ali manj, se končnemu seštevku prišteje dodatna točka. Testiranje zdravega človeka ali bolnika z BKM traja do deset minut, največje število točk je 30. Glede na rezultat opredelimo preiskovanca kot (načeloma) zdrave (≥ 26 točk) in bolnike z BKM (18–25 točk) ter blago (11–17 točk), zmerno (6–10 točk) in hudo demenco (≤ 5 točk). Ker standardizacija in validacija MoCA v slovenskem prostoru še nista bili opravljeni, se pri ocenjevanju MoCA opiramo na kanadske standarde (60).

Po smernicah pri bolnikih s SCD, a brez prizadetega izvajanja vsakodnevnih aktivnosti, kot presejalno metodo najprej uporabimo MoCA, pri bolnikih s SCD in prizadetim izvajanjem vsakodnevnih aktivnosti pa KPSS, v primeru normalnega rezultata pa MoCA (61). MoCA lahko uporabimo tudi za dodatno opredelitev, kadar preiskovanec na testiranju KPSS doseže več kot 23 točk.

ZDRAVLJENJE

Za zdravljenje demence trenutno ne obstaja nobeno potrjeno zdravilo, ki spreminja potek bolezni, zaradi česar se zdravljenje osredotoča predvsem na izboljšanje kognitivnih in nevropsihiatričnih simptomov. Pri zdravljenju poudarjamo tudi pomen psihosocialnih in psihoterapevtskih strategij (60).

Zdravila, ki spreminjajo potek bolezni

Zaviralci acetilholinesteraze

Zaviralce acetilholinesteraze uporabljamo za zdravljenje AD, saj zvišajo raven acetilholina in s tem vplivajo na kognicijo (5, 60). Trenutno so za klinično uporabo potrjena tri zdravila, in sicer donepezil, rivastigmin in galantamin. Galantamin uporabljamo le za blago do zmerno AD (KPSS < 27), donepezil pa v vseh stadijih bolezni, čeprav se

v praksi tudi slednjega poslužujemo le za zdravljenje blage do zmerno AD; bolniki z napredovalo AD namreč slabše prenašajo višje odmerke donepezila. Rivastigmin se v obliki obližev uporablja za vse stadije AD, PDD in mešane demence. Donepezil in galantamin sta hitro delujoča, rivastigmin pa počasi delujoč reverzibilni zaviralec acetilholinesteraze (60). Najpogostejši neželeni učinki vključujejo slabost, bruhanje in drisko. Težave s spanjem se pogosteje pojavljajo pri donepezilu (9 %) (61). Zaradi povišanega vagotonusa lahko pride do bradikardije, napak v prevodnem sistemu srca in sinkope, zaradi česar so kontraindicirani pri bolnikih s hudimi napakami v prevodnem sistemu srca (5). Učinkoviti so tudi za zdravljenje LBD, medtem ko naj bi pri bolnikih s FTD le rivastigmin minimalno izboljšal vedenjsko simptomatiko (24, 27). Donepezil pri bolnikih s FTD celo poslabša nevropsihiatrične simptome brez učinka na kognicijo (30). Odmerke zaviralcev acetilholinesteraze in njihove najpogostejše neželene učinke prikazuje tabela 4.

Memantin

Memantin je delni antagonist N-metil-D-aspartata (NMDA), ki z vezavo na receptor za NMDA upočasni znotrajcelično kopičenje kalcija. Zdravilo je registrirano za zdravljenje zmerno do hude AD (KPSS < 20). Najpogostejši neželeni učinki so omotica, glavobol in zaprtost. Bolniki ga lahko jemljejo v kombinaciji z zaviralci acetilholinesteraze (5). Raziskave glede učinkovitosti za zdravljenje FTD so še v teku, naj pa bi memantin deloval tudi kot zaviralec izražanja APP in beljakovine τ , zaradi česar domnevno zmanjša količino netopnega A β in hiperfosforilirane beljakovine τ in s tem prispeva k upočasnitvi napredovanja AD (59).

V posebnih primerih za doseganje boljšega terapevtskega učinka uporabimo kombinacije memantina in zaviralcev acetilholinesteraze.

Tabela 4. Zaviralci acetilholinesteraze za zdravljenje demence (59, 61, 62).

Zdravilo	Odmerek	Najpogostejši neželeni učinki
Donepezil	5 mg/dan, nato 10 mg/dan po štirih do šestih tednih	slabost (11 %), driska (10 %), glavobol (10 %), bruhanje (5 %)
Rivastigmin	1,5 mg dvakrat/dan, nato dvig za 1,5 mg na štiri tedne (najvišji odmerek 6 mg dvakrat/dan)	slabost (38 %), bruhanje (23 %), driska
	transdermalni obliž 4,6 mg/dan, po najmanj štirih tednih 9,5 mg/dan in po najmanj šestih mesecih 13,3 mg/dan	slabost (7 %), bruhanje (6 %), driska ^a
Galantamin ^b	4 mg dvakrat/dan, nato dvig na 8 mg dvakrat/dan po štirih tednih (največji odmerek 12 mg dvakrat/dan)	blaga slabost (21 %), bruhanje (11 %), driska

^a manj neželenih učinkov v primerjavi s peroralnimi zdravili^b Zdravilo je potrebno vzeti s hrano, posebno pozornost pa nameniti bolnikom z boleznijo jeter ali ledvic.

Simptomatsko zdravljenje

Atipični antipsihotiki

Atipične antipsihotike uporabljamo za zdravljenje psihoze, agitacije, agresije in halucinacij, še posebej pri bolnikih, pri katerih so vedenjski simptomi neodzivni na zdravljenje z zaviralci acetilholinesteraze (57). Najpogosteje uporabljamo klopazipin, kvetiapin in aripiprazol, vendar s previdnostjo zaradi nevroleptične občutljivosti pri bolnikih z ekstrapiramidnimi obolenji (DLB, PD) (24). Ballard in sodelavci so v svoji raziskavi ugotovili, da je zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki kratkoročno učinkovito (do 12 tednov) za zdravljenje agresije in psihoze, vendar ohranja tveganje za neželene učinke, med drugim poveča umrljivost za 1,5–1,8-krat (63). Prav tako lahko atipični antipsihotiki poslabšajo kognitivno funkcijo, povečajo tveganje za razvoj sladkorne bolezni in ekstrapiramidne učinke, kot so distonija in drugo motnje gibanja (64, 65).

Antidepresivi

Depresija se razvije pri približno 50 % bolnikov z demenco (66). Izmed antidepresivov se za zdravljenje depresije pri bolnikih z demenco najpogosteje uporabljajo selektivni zaviralci prevzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) (24). Najpogosteje se poslužujemo fluoksetina, sertralina in paroksetina, ki pri bolnikih

s FTD izboljšajo vedenjske simptome in zmanjšajo dezinhibicijo, impulzivnost, repetitivno obnašanje in motnje hranjenja (27, 31). Najpogostejši neželeni učinki SSRI so padci (višji odmerki povečajo tveganje) in proaritmogeno delovanje, v katerem še posebej izstopata citalopram in escitalopram, saj podaljšata dobo QTc (16,4–21,9 %) (66–68). Poleg SSRI se za zdravljenje depresije vedno bolj uveljavlja tudi trazodon (69). Trazodon in mirtazapin zaradi njunega sedativnega učinka v nizkih odmerkih pogosto s pridom uporabljamo tudi z namenom zdravljenja motenj spanja (predvsem uspanja).

Nefarmakološko zdravljenje

Nefarmakološko zdravljenje vključuje kognitivno vedenjsko terapijo in kognitivno rehabilitacijo, ki predstavljata celosten pristop k zdravljenju demence. V sklopu rehabilitacije moramo biti pozorni na bolnikovo stopnjo frustracije ob težavah pri priklicu spominov, s čimer lahko preprečimo depresijo tako pri bolniku kot tudi skrbniku (70). Številne raziskave so pokazale izboljšanje kognicije (vključno z rezultatom na KPSS) in kakovosti življenja pri bolnikih, ki so bili deležni kognitivne vedenjske terapije (71, 72). Ta ima večji učinek pri bolnikih s slabšim rezultatom na KPSS pred začetkom zdravljenja (73).

Longitudinalna raziskava, ki je proučevala breme svojcev bolnikov z demenco, je odkrila 37-odstotno incidenco depresije in 55-odstotno incidenco anksioznih motenj v obdobju dveh let; breme in z njim povezana nevropsihiatrična obolenja svojcev naj bila pogostejša pri bvFTD v primerjavi z AD (74, 75). V Združenem kraljestvu so opravili raziskavo, ki je pokazala, da kognitivno vedenjska terapija izboljša odnos med bolnikom in skrbnikom ter kakovost skrbnikovskega življenja (76).

ZAKLJUČEK

Demenca postaja zaradi starajočega se prebivalstva čedalje bolj razširjena bolezen. Najpogostejša med njimi je AD, po pogostosti ji sledijo še VD, DLB in FTD ter drugi redkejši, a velikokrat reverzibilni vzroki, ki jih v diagnostiki demence izključujemo

najprej. V diagnostiki so nam v pomoč kratki presejalni testi, od katerih sta najbolj uveljavljena in v Sloveniji validirana KPSS in TRU, čedalje več pa se izvaja tudi MoCA. Možnosti zdravljenja so omejene, največji učinek imajo trenutno zaviralci acetilholinesteraze in memantin, zanemariti pa ne gre niti simptomatskega zdravljenja (antidepresivi, antipsihotiki, levodopa/karbidopa) in ostalih nefarmakoloških oblik zdravljenja. V zadnjih 20 letih so se pojavili številni poskusi razvoja tarčnih zdravil, katerih prijemališče bi bila A β in beljakovina τ , vendar do zdaj še nobena raziskava ni prestala faze III preizkušanja zdravila. Trenutno največ obeta imunoterapija; številne raziskovalne skupine namreč že razvijajo protitelesa proti beljakovini τ , v bližnji prihodnosti pa lahko pričakujemo tudi klinično preskušanje omenjenih zdravil.

LITERATURA

1. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017; 390 (10113): 2673–734.
2. Denning T, Sandilyan MB. Dementia: Definitions and types. *Nurs Stand*. 2015; 29 (37): 37–42.
3. Knopman DS, Petersen RC. Mild cognitive impairment and mild dementia: A clinical perspective. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89 (19): 1452–9.
4. Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's Disease. *Annu Rev Clin Psychol*. 2017; 13: 369–96.
5. Kumar A, Tsao JW. Alzheimer Disease. StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [citirano 2018 Aug 13]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
6. Alzheimer A. Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde. *Neurologisches Centralblatt*. 1906; 23: 1129–36.
7. Sancesario GM, Bernardini S. Alzheimer's disease in the omics era. *Clin Biochem*. 2018; 59: 9–16.
8. Braak H, de Vos RA, Jansen EN, et al. Neuropathological hallmarks of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Prog Brain Res*. 1998; 117: 267–85.
9. Bane TJ, Cole C. Prevention of Alzheimer disease: The roles of nutrition and primary care. *Nurse Pract*. 2015; 40 (5): 30–5.
10. Chen JH, Lin KP, Chen YC. Risk factors for dementia. *J Formos Med Assoc*. 2009; 108 (10): 754–64.
11. Wise J. Dementia research focuses on prevention, as drugs fail to deliver. *BMJ*. 2017; 358: 3466.
12. Frankish H, Horton R. Prevention and management of dementia: A priority for public health. *Lancet*. 2017; 390 (10113): 2614–5.
13. Jahn H. Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013; 15 (4): 445–54.
14. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018; 25 (1): 59–70.
15. Pirtošek Z, Trošt M. Parkinsonizem, demenca: Mala šola nevrologije. Ljubljana: Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2010.
16. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016; 388 (10043): 505–17.
17. Ovčar Štante K, Potočnik J, Rakuša M. Vaskularni kognitivni upad in vaskularna demenca. *Zdrav Vestn*. 2017; 86: 331–45.
18. Thal DR, Grinberg LT, Attems J. Vascular dementia: Different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Exp Gerontol*. 2012; 47 (11): 816–24.
19. Kalaria RN. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology*. 2018; 134 (Pt B): 226–39.
20. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet*. 2015; 386 (10004): 1698–706.
21. Zhang Y, Song W. Islet amyloid polypeptide: Another key molecule in Alzheimer's pathogenesis. *Prog Neurobiol*. 2017; 153: 100–20.
22. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013; 80 (4): 844–66.
23. Khan A, Kalaria RN, Corbett A, et al. Update on Vascular Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016; 29 (5): 281–301.
24. Haider A, Dulebohn SC. Dementia, Lewy Body. StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [citirano 2018 Aug 14]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482441/>
25. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, et al. Lewy body dementias. *Lancet*. 2015; 386 (10004): 1683–97.
26. Morra LF, Donovick PJ. Clinical presentation and differential diagnosis of dementia with Lewy bodies: A review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014; 29 (6): 569–76.
27. Wang X, Shen Y, Chen W. Progress in frontotemporal dementia research. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2013; 28 (1): 15–23.
28. Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2010; 24 (5): 375–98.
29. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet*. 2015; 386 (10004): 1672–82.
30. Bott NT, Radke A, Stephens ML, et al. Frontotemporal dementia: Diagnosis, deficits and management. *Neurodegener Dis Manag*. 2014; 4 (6): 439–54.
31. Ghosh S, Lippa CF. Clinical subtypes of frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2015; 30 (7): 653–61.

32. Ng AS, Rademakers R, Miller BL. Frontotemporal dementia: A bridge between dementia and neuromuscular disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1338 (1): 71–93
33. Ha AD, Fung VS. Huntington's disease. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25 (4): 491–8.
34. Cardoso F. Nonmotor Symptoms in Huntington Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017; 134: 1397–408.
35. Armstrong MJ. Diagnosis and treatment of corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol*. 2014; 16 (3): 282.
36. A Armstrong R. A comparison of the spatial patterns of β -amyloid (A β) deposits in five neurodegenerative disorders. *Folia Neuropathol*. 2018; 56 (4): 284–92.
37. Grijalvo-Perez AM, Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol*. 2014; 34 (2): 160–73
38. Golbe LI. Progressive supranuclear palsy. *Semin Neurol*. 2014; 34 (2): 151–9.
39. Jalal MA, Menon MK. 'Humming bird sign', 'Mickey Mouse sign', and 'morning glory sign' in progressive supranuclear palsy. *Menoufia Med J*. 2017; 30: (1) 325–6.
40. DeLuca GC, Yates RL, Beale H, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathol*. 2015; 25 (1): 79–98.
41. Brew BJ, Chan P. Update on HIV dementia and HIV-associated neurocognitive disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014; 14 (8): 468
42. De Villemeur TB. Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*. 2013; 112: 1191–3.
43. Tschampa HJ, Zerr I, Urbach H. Radiological assessment of Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur Radiol*. 2007; 17 (5): 1200–11.
44. Venkatesan EP, Ramadoss K. Pulvinar/hockey stick sign in Creutzfeldt-Jakob disease. *Med J DY Patil Univ*. 2015; 8 (6): 840–1.
45. Zerr I, Zafar S, Schmitz, et al. Cerebrospinal fluid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*. 2017; 146: 115–24.
46. Fisman M. Pseudodementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1985; 9 (5–6): 481–4.
47. Kabasakalian A, Finney GR. Reversible dementias. *Int Rev Neurobiol*. 2009; 84: 283–302.
48. Shprecher D, Schwalb J, Kurlan R. Normal pressure hydrocephalus: Diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008; 8 (5): 371–6.
49. Darovec J, Kogoj A, Kores Plesničar B, et al. Smernice za obravnavo pacientov z demenco. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 2013.
50. Ferrari C, Nacmias B, Sorbi S. The diagnosis of dementias: A practical tool not to miss rare causes. *Neurol Sci*. 2018; 39 (4): 615–27.
51. Mortimer AM, Likeman M, Lewis TT. Neuroimaging in dementia: A practical guide. *Pract Neurol*. 2013; 13 (2): 92–103.
52. Malek N, Baker MR, Mann C, et al. Electroencephalographic markers in dementia. *Acta Neurol Scand*. 2017; 135 (4): 388–93.
53. Bruno D, Gleason CE, Kosciuk RL, et al. The recency ratio is related to CSF amyloid beta 1–42 levels in MCI-AD. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019; 34 (3): 415–9.
54. Hort J, Bartos A, Pirttilä T, et al. Use of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis of dementia across Europe. *Eur J Neurol*. 2010; 17 (1): 90–6.
55. Sancesario GM, Bernardini S. Diagnosis of neurodegenerative dementia: Where do we stand, now? *Ann Transl Med*. 2018; 6 (17): 340.
56. Rakuša M, Granda G, Kogoj A, et al. Mini-Mental State Examination: Standardization and validation for the elderly Slovenian population. *Eur J Neurol*. 2006; 13 (2): 141–5.
57. Rakuša M, Jensterle J, Mlakar J. Clock Drawing Test: A simple scoring system for the accurate screening of cognitive impairment in patients with mild cognitive impairment and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018; 45 (5–6): 326–34.
58. Julayanont P, Phillips N, Chertkow H, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): concept and clinical review. In: Larner AJ, ed. *Cognitive Screening Instruments: A Practical Approach*. London: Springer; 2013. p. 111–52.
59. Jensterle J, Mlakar J, Vodušek DB. Uporaba Kratkga preizkusa spoznavnih sposobnosti pri ocenjevanju demenc. *Zdrav Vestn*. 1996; 65 (10): 577–82.
60. MoCA Montreal Cognitive Assessment [internet]. Québec: Center for Diagnosis and Research on Alzheimer's disease; c2019 [citirano 2019 Jan 14]. Dosegljivo na: <https://www.mocatest.org/>
61. Mohammad D, Chan P, Bradley J, et al. Acetylcholinesterase inhibitors for treating dementia symptoms – a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16 (9): 1009–19.

62. Nowrangi MA, Rao V, Lyketsos CG. Epidemiology, assessment, and treatment of dementia. *Psychiatr Clin North Am.* 2011; 34 (2): 275–94.
63. Granda G, Mlakar J, Vodušek DB. Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti – umerjanje pri preiskovancih, starih od 55 do 75 let (I). *Zdrav Vestn.* 2003; 72: 575–81.
64. Saczynski JS, Inouye SK, Guess J, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): creating a crosswalk with the Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63 (11): 2370–4.
65. Szeto JY, Lewis SJ. Current treatment options for Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Curr Neuropharmacol.* 2016; 14 (4): 326–38.
66. Kirkham J, Sherman C, Velkers C, et al. Antipsychotic use in dementia. *Can J Psychiatry.* 2017; 62 (3): 170–81.
67. Ali TB, Schleret TR, Reilly Bm, et al. Adverse effects of cholinesterase inhibitors in dementia, according to the pharmacovigilance database of the United-States and Canada. *PloS One.* 2015; 10 (12): e0144337.
68. McClelland J, Mathys M. Evaluation of QTc prolongation and dosage effect with citalopram. *Ment Health Clin.* 2016; 6 (4): 165–70.
69. Schwarz S, Froelich L, Burns A. Pharmacological treatment of dementia. *Curr Opin Psychiatry.* 2012; 25 (6): 542–50.
70. Yohanna D, Cifu AS. Antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *JAMA.* 2017; 318 (11): 1057–8.
71. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. »Mini-mental state«. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12 (3): 189–98.
72. Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother.* 2013; 47 (10): 1330–41.
73. Han JW, Lee H, Hong JW, et al. Multimodal cognitive enhancement therapy for patients with mild cognitive impairment and mild dementia: A multi-center, randomized, controlled, double-blind, crossover trial. *J Alzheimers Dis.* 2017; 55 (2): 787–96.
74. Jo K, Jhoo JH, Mun YJ, et al. The effect of cognitive intervention on cognitive improvement in patients with dementia. *Dement Neurocogn Disord.* 2018; 17 (1): 23–31.
75. Cheng ST. Dementia caregiver burden: a research update and critical analysis. *Curr Psychiatry Rep.* 2017; 19 (9): 64.
76. Orrell M, Yates L, Leung P, et al. The impact of individual Cognitive Stimulation Therapy (iCST) on cognition, quality of life, caregiver health, and family relationships in dementia: A randomised controlled trial. *Plos Med.* 2017; 14 (3): e1002269.

Prispelo 19. 1. 2019

Anja Praprotnik Novak^{1*}, Aneta Soltirovska Šalamon^{2*}

Spekter klinične slike novorojenčkov z inkontinenco pigmenta

Clinical Picture Spectrum of Newborns with Incontinentia Pigmenti

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: novorojenček, inkontinenca pigmenta, klinična slika, sledenje

IZHODIŠČA. Inkontinenca pigmenta je redka na kromosom X vezana dominantna dedna bolezen, ki se klinično izrazi s prizadetostjo kože, las, zob, nohtov in osrednjega živčnega sistema. V več kot 95 % se bolezen pojavi pri ženskah. Inkontinenca pigmenta je posledica mutacije v genu *IKBKG*, ki pomembno vpliva na preživetje celic, imunski in vnetni odziv. **METODE.** Klinični in nevrološki potek, vključno s podatki iz slikovne diagnostike osrednjega živčevja in izid šestih novorojenčkov z inkontinenco pigmenta, ki so bili od januarja 2002 do decembra 2017 bolnišnično zdravljeni na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike v Ljubljani, je bil retrospektivno pregledan. **REZULTATI.** Patognomonične kožne lezije so se pojavile pri vseh šestih deklicah v zgodnjem novorojenčkovem obdobju. Pri vseh šestih smo potrdili delecije eksonov 4–10 gena *IKBKG*. Nenormalna nevrološka simptomatika (od motenj hranjenja do epileptičnega statusa) se je pojavila pri štirih novorojenkah. Slikovna diagnostika osrednjega živčevja je pokazala patološke spremembe pri treh deklicah. Globalni razvojni zaostanek s trdovratno epilepsijo in žilnimi anomalijami na očeh je bil viden le pri eni deklici. Štiri deklice so imele hipoplastično zobovje. **ZAKLJUČKI.** Pregled kliničnih primerov otrok z inkontinenco pigmenta potrjuje, da je klinična slika deklic z inkontinenco pigmenta zelo raznolika. Glede na prizadetost številnih organskih sistemov bi bilo smiselno oblikovati delovno skupino, ki bi jo sestavljali specialisti različnih strok, in protokol sledenja bolnic z inkontinenco pigmenta.

ABSTRACT

KEY WORDS: newborn, incontinentia pigmenti, clinical pictures, follow-up

BACKGROUND. Incontinentia pigmenti is a rare X-linked dominant genetic disorder that affects the skin, hair, teeth, nails and central nervous system. More than 95% of reported incontinentia cases occur in females. Incontinentia pigmenti is caused by loss-of-function mutations in the *IKBKG* gene, involved in cell survival, inflammation, and immunity. **METHODS.** The clinical and neurological course including neuroimaging and follow-up data of six newborn infants with incontinentia pigmenti who were admitted to the Department

* Avtorici si delita prvo avtorstvo

¹ Anja Praprotnik Novak, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; ajnaajna@gmail.com

² Doc. dr. Aneta Soltirovska Šalamon, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; aneta.soltirovska@kclj.si

of Neonatology at University Children's Hospital Ljubljana from January 2002 to December 2017 were retrospectively reviewed. **RESULTS.** Pathognomonic skin lesions occurred in all six girls in the early newborn period. In all of them a recurrent exon 4–10 deletion in the *IKBKG* gene was confirmed. Abnormal neurological symptoms ranging from abnormal feeding pattern to epileptic status occurred in four newborns. Neuroimaging studies showed pathological changes in three girls. The global developmental delay with persistent epilepsy and vascular anomalies in the eyes was found in one girl. Four girls had hypoplastic teeth. **CONCLUSIONS.** An overview of case series with incontinentia pigmenti confirms that the clinical presentation is very diverse. Due to complex clinical presentation, it would be useful to design a workgroup composed of specific medical professions and design a diagnostic and follow-up protocol for female patients with incontinentia pigmenti.

IZHODIŠČA

Inkontinenca pigmenta (IP) ali Bloch-Sulzbergerjev sindrom je redka na kromosom X vezana dominantna genodermatoza z ocenjeno pojavnostjo 0,7/100.000 rojstev (1). Bolezen je pri plodu moškega spola navadno smrtna in se konča s splavom ali mrtvorojenostjo. Izjemoma jo ugotavljamo pri moških s Klinefelterjevim sindromom (47, XXY) oz. kot posledico spontane mutacije – somatskega mozaicizma (normalni kariotip, 46, XY) (2, 3). Diagnozo v klinični praksi postavimo z uporabo razširjenih kliničnih meril Landyja in Donnaija ter dokazano mutacijo gena za zaviralec jedrnega dejavnika κB kinazne podenote γ (angl. *inhibitor of nuclear factor κB kinase subunit γ* , *IKBKG*) (4, 5). IP je vrsta ektodermalne displazije, ki prizadene tkiva in organe, izvirajoče iz ektoderma in nevroektoderma. Klinično so največkrat prizadeti koža, lasišče (alopecija, krhki in lomljivi lasje), zobje (hipodontija, nepravilna oblika zob), nohti (distrofični nohti), osrednji živčni sistem (OŽS) in oči (6, 7). Patognomonične kožne spremembe, ki so prisotne ob rojstvu ali pa se v 90 % pojavijo v prvih dveh tednih po rojstvu, so dobro definirane in potekajo v štirih fazah (4–6):

- mehurji, ki potekajo linearno vzdolž Blaschkovih linij,
- verukozna faza,
- po trupu potekajoče hiperpigmentacije vzdolž Blaschkovih linij in

- atrofična faza oz. faza brazgotinjenja hipopigmentiranih sprememb, ki se lahko nadaljujejo v odraslo dobo.

Neovaskularizacija mrežnice lahko povzroči njen odstop in posledično slepoto (5). Prizadetost OŽS se pojavlja v 10–30 %, pri čemer so največkrat videne nepravilnosti cerebralna in cerebelarna atrofija, ishemične kapi, porencefalija, hemoragična nekroza, hidrocefalus, poškodba bazalnih ganglijev in bele možganovine, lezije v korpusu kalozumu, mikrogirija in polimikrogirija. Klinično se prizadetost OŽS pokaže z epileptičnimi napadi v obdobju novorojenčka ali v zgodnji otroški dobi; pridruženi so lahko slabša duševna razvitost in/ali zaostanek v celotnem razvoju (7–11).

Gen *IKBKG* (prej poznan kot gen za osnovni modulator jedrnega dejavnika κB (angl. *nuclear factor- κB essential modulator*, NEMO)) je do sedaj edini znani gen, povezan z IP, lokaliziran na lokusu Xq28, ki kodira esencialni modulator jedrnega dejavnika κB (angl. *nuclear factor κB* , NF- κB) (3, 5). Približno 80 % vseh mutacij najdemo v regiji NEMO kot delecijo v eksonih 4–10. Produkt gena *IKBKG* aktivira NF- κB , transkripcijski dejavnik, ki je odgovoren za izražanje več sto genov v vseh celicah in pomembno vpliva na imunski in vnetni odziv ter preprečuje apoptozo. Največjo stopnjo izražanja gena *IKBKG* so zaznali v OŽS (11, 12).

Posledica izgube aktivnosti gena *IKBKG* v mutiranih celicah je večja dovzetnost za intrinzične vplive apoptoze (3, 12, 13).

V prispevku bomo razpravljali o raznoliki klinični sliki IP v obdobju novorojenčka in predstavili kasnejši potek bolezni pri deklicah, ki so bile bolnišnično zdravljene na Kliničnem oddelku za neonatologijo (KONEO) Pediatrične klinike v Ljubljani.

METODE

Retrospektivno smo pregledali elektronsko in papirnatno dokumentacijo novorojenčkov, ki so bili med letoma 2002 in 2015 bolnišnično obravnavani na KONEO z odpustno diagnozo IP. Pri iskanju bolnikov smo uporabili program Informacijski sistem Pediatrične klinike (ISPEK). Kot obdobje novorojenčka smo definirali prvih 28 dni otrokovega življenja, pri nedonošenčkih (novorojenčkih, rojenih pred dopolnjenim 37. tednom gestacijske starosti) pa obdobje do zaključenega 44. tedna pomenstruacijske starosti. Dodatno smo pridobili presečne podatke o kliničnem in nevrološkem stanju v letu 2017 z vpogledom v njihovo zdravstveno dokumentacijo pri izbranih pediatrih.

Vključitvena merila za diagnozo IP so bila sledeča (4, 6):

- prisotnost patognomoničnih kožnih sprememb in posameznih razširjenih kliničnih meril Landyja in Donnaija v obdobju novorojenčka in
- potrjena delecija eksonov 4–10 v genu *IKBKG* pri genetski analizi.

Opravili smo retrospektiven pregled medicinskih zapisov, ki so vključevali družinsko, prenatalno in perinatalno anamnezo, klinično sliko, izvide opravljene slikovne diagnostike, laboratorijske preiskave, oftalmološke, nevrološke, imunološke in dermatološke preglede ter izid bolezni otrok z IP.

REZULTATI

Klinične značilnosti

Vse deklice so bile rojene znotraj predvidenih datumov poroda s primernimi porod-

nimi antropometrijskimi meritvami. Le ena deklica (št. 1) je imela oceno po lestvici Apgar < 7 v prvi minuti po rojstvu.

Družinska anamneza za IP je bila pozitivna pri treh deklicah. Pri deklici št. 1 je imela materina sestra v otroštvu kožne izpuščaje, kasneje manjše število stalnih zob in slabšo kakovost las. Materi deklice št. 2 so klinično diagnozo IP postavili takoj po rojstvu na podlagi značilne kožne simptomatike; v odrasli dobi je imela vidno hipoplastično zobovje, distrofične nohte in posamezne hiperpigmentacije po koži. Mati deklice št. 5 s potrjeno IP ima vidno brazgotino na kolenih in alopecijo areato.

Vseh šest deklic je imelo ob rojstvu vidne kožne spremembe, značilne za IP. Opisane so bile kot rdeče pustule in vezikli na eritematozni bazi, mestoma tudi verukoidne spremembe, ki so potekale vzdolž Blaschkovih linij. Pri deklici št. 2 so bile vidne tudi posamezne hipopigmentirane lise. Prevladujoče so se izpuščaji pojavili po okončinah (več po spodnjih okončinah), nekaj tudi po trupu, vratu in lasišču. Kožna simptomatika je z zagoni novih kožnih sprememb vztrajala še nekaj tednov, nato so se makulopapulozne in verukoidne spremembe začele sušiti in postopoma bledeti. Pri vseh deklicah smo ob rojstvu beležili levkocitozo in eozinofilijo.

Klinična slika pri posameznih deklicah ob rojstvu je povzeta v tabeli 1.

Nevrološko stanje

Kar štiri deklice (št. 1, 2, 3 in 4) so imele v obdobju novorojenčka motnje hranjenja. Pri treh je bila vidna asimetrija drže telesa in znižan mišični tonus. Pri deklici št. 4 je izstopala nenormalna nevrološka simptomatika, ki se je sprva kazala z motnjo hranjenja. Četrty dan po rojstvu se je izpuščaj difuzno razširil, ob tem pa so se pojavile tako klinično kot elektroencefalografsko dokazane konvulzije. Zaradi epileptičnega statusa je bila v obdobju novorojenčka zdravljena z večtrino protiepileptično terapijo. Pri

Tabela 1. Značilnosti primerov deklic z inkontinenco pigmenta. ŠP – številka primera, GS – gestacijska starost, N – normalen, IP – inkontinenca pigmenta, NP – ni podatka, BG – bazalni gangliji, T – talamus, BM – bela možganovina.

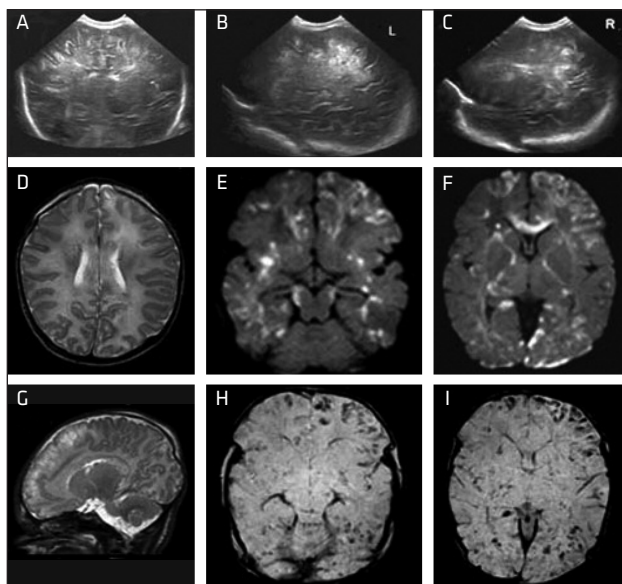
ŠP	Družinska anamneza	Perinatalna anamneza	GS (tedni)	Apgar	Porodna teža (g)	Kožne spremembe	UZ	MRI
1	Materina sestra je v otroštvu imela kožne spremembe, značilne za IP, manjše število stalnih zob in slabšo kakovost las.	Krvavitev v šestem mesecu.	40	6/8/9	2.970	Eritem, v naslednjih dneh papule in verukoidne spremembe, omejene na zgornje in spodnje ude.	N	-
2	Mama ima potrjeno IP s kožnimi spremembami, hipoplastičnim zobovjem in distrofičnimi nohti.	Krvavitev v osmem tednu, v drugi polovici nosečnosti uvedena terapija zaradi grozečega prezgodnjega poroda.	40	9/9/9	3.460	-	N	V globoki in subkortikalni BM so bile frontoparietalno nepravilne krpaste, trakaste in konfluirajoče spremembe z hiperintenzivnim signalom ter znaki možganske atrofije.
3	Negativna za IP.	N	40	9/9/9	NP	-	N	-
4	Negativna za IP.	Gestacijska sladkorna bolezen, zdravljena z dieto.	41	9/9/10	3.450	-	Hiperehogenost periventrikularno, v BG in T; meja med korteksom in BM porušena.	Znaki edema. Difuzne lezije subkortikalno frontalno in v globoki možganovini, in sicer tako hemoragičnega kot ishemičnega izvora.
5	Mama ima potrjeno IP s kožnimi spremembami, brazgotino na kolenu in alopecio areato.	Okužba s <i>Streptococcus agalactiae</i> .	39	9/10	2.920	-	N	-
6	Negativna za IP.	Krvavitev v četrtem mesecu, vnetje sečil v osmem mesecu.	41	9/9	3.540	-	N	Stanjša korpus kalozum.

ostalnih deklicah ni bilo drugih odstopanj v nevrološkem statusu.

UZ OŽS je bil znotraj normalnih mej pri vseh deklicah razen pri deklici št. 4. Prisotni so bili UZ-znaki edema in nehomogeno povišana ehogenost periventrikularno v beli možganovini, v bazalnih ganglijah in v talamusu ter cerebelarnih hemisferah; meja med korteksom in belo možganovino je bila mestoma porušena. V poteku žilja so bile vidne kalcinacije. MRI glave v neonatalnem obdobju je pri deklici št. 4 potrdil poškodbe, ki so bile ugotovljene z UZ. S pomočjo dodatnih sekvenc, kot sta difuzijsko obteženo slikanje (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) in magnetno dovzetno obteženo slikanje (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI), smo lahko potrdili, da so bile difuzne lezije subkortikalno frontalno in v globoki možganovini tako hemoragičnega kot ishemičnega izvora. Kontrolni

MRI glave v starosti 2,5 let je pokazal obojestranske obsežne atrofične spremembe kortikosubkortikalno frontalno z izrazito zmanjšano prostornino globoke bele možganovine.

MRI glave je pri deklici št. 2 v globoki in subkortikalni beli možganovini obeh hemisfer frontoparietalno, izraziteje desno, pokazal nepravilne krpaste, trakaste in zlivajoče se spremembe s hiperintenzivnim signalom ter znake možganske atrofije. Tudi deklica št. 6. je pri šestih letih v sklopu rednega sledenja opravila MRI glave, na katerem je bil viden stanjšan korpus kalozum (slika 1). S pomočjo video elektroencefalografije smo potrdili epileptični status pri deklici št. 4. Videoelektroencefalografija je bila opravljena tudi pri deklicah št. 1, 2 in 3. Le pri deklici št. 3 je bil viden blago nenormalen izvid na račun občasno ostreje oblikovanih valov desno temporalno.



Slika 1. Donošena deklica (št. 4); porodna teža 3.450 g. UZ možganov pokaže nehomogeno hiperehogenost periventrikularno obojestransko in frontalno predvsem levo. Koronarni (A), parasagitalni levi (B) in parasagitalni desni (C) prikaz. MRI v starosti štiri dni je potrdil UZ najdbe na aksialni (D) in sagitalni (G) T2SE sekvenci. Difuzijsko obteženo slikanje (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) prikaže omejitve difuzije razpršeno tako v globoki in subkortikalni beli možganovini, kot v področju cerebralnih pedunklov (E in F). Magnetno dovzetno obteženo slikanje (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI) na istih rezih pokaže izgubo signala na nekaterih omejenih področjih omejitve difuzije (H in I), kar kaže na prisotnost krvavitve in ishemije.

Oftalmološka klinična slika

Vse deklice so opravile pregled pri oftalmologu v obdobju novorojenčka. Očesne nepravilnosti z obsežnim edemom papil vidnih živcev in žilnimi nepravilnostmi (širše vene, teleangiektazije, radiarne krvavitve) so bile vidne le pri deklici št. 4. Po prvem letu so imela vsa dekleta redne, letne oftalmološke preglede.

Genetsko testiranje

Za to bolezen so značilne ponavljajoče delecije eksonov 4–10 gena *IKBKG*, ki so posledica nealelne homologne rekombinacije med dvema ponavljajočima odsekoma DNA (MER67B), ki sta lokalizirana na intronu 3 in koncu eksona 10. Z molekularnim genetskim testiranjem smo delecijo dokazali pri vseh šestih deklicah.

Imunološki pregledi

Redno sledenje s strani imunologa ni pokazalo motenj v delovanju imunskega sistema, ki je sicer lahko pridruženo IP.

Klinično in nevrološko stanje v otroštvu

Leta 2017 so bile deklice stare 2–14 let. Obravnavo vseh šest so spremljali izbrani pediatri in specialisti različnih strok, ki so jim sledili v pristojnih centrih za rehabilitacijsko in nevrološko obravnavo.

V nevrološkem statusu pri deklicah št. 1, 2 in 3 je v prvem letu življenja izstopala mišična hipotonija. Ob nadaljnjem spremljanju ni bilo prepričljivega zaostanka na duševnem, motoričnem ali senzoričnem področju. Pri deklici št. 4 so bili prisotni splošni razvojni zaostanek, epilepsija in pomembnejše motnje vida. Deklica št. 5 je bila spremljana le v obdobju novorojenčka, ko sta bila UZ glave in oftalmološki pregled znotraj normalnih mej. Pri deklici št. 6 so se z vstopom v šolo pokazale učne težave in motnje koncentracije.

Deklice št. 2, 3, 4 in 6 so imele opisano hipoplastično zobovje, deklica št. 6 celo

obsežno kariotično spremenjeno. Pri ostalih dveh deklicah nismo imeli dostopa do natančnih popisov o stanju zobovja, prav tako nismo imeli dostopa do dermatoloških popisov za natančno opredelitev stanja nohtov in kože po neonatalnem obdobju. Vsem deklicam so bile skupne posamezne hipopigmentirane lise po koži, predvsem spodnjih udih.

RAZPRAVA

Pregled vseh kliničnih primerov potrjuje opise iz literature, da je klinična slika deklic z IP zelo raznolika. Ne le, da so imele deklice prizadete različne organe, razlikovala se je tudi stopnja prizadetosti znotraj istega organskega sistema. Fenotipska izraženost se je razlikovala celo znotraj iste družine.

Vse v prispevku predstavljene novorojenke so imele ob rojstvu patognomonične kožne spremembe v obliki mehurjev na eritematozni bazi vzdolž Blaschkovih linij. Kožne manifestacije IP so patognomonične, vendar odsotnost kožnih sprememb ne izključuje diagnoze (2, 4). Klasično kožne spremembe z rdečimi papulami in vezikli na eritematozni bazi (faza 1) potekajo vzdolž Blaschkovih linij. Blaschkove linije nastanejo med razvojem ploda, ko se celice epidermisa namnožijo in migrirajo na svoja končna mesta v koži. V svojem poteku ne sledijo žilam, živcem ali limfi in z izjemo ledvenega predela ter lasišča ne prečkajo sredine telesa. Kožne spremembe potekajo v štirih fazah, posamezne faze se lahko prekrivajo oz. se vse faze ne razvijejo. V več kot 90 % se faza 1 z rdečimi, mehurjastimi spremembami pojavi na okončinah, lasišču, trupu in vratu v prvih tednih po rojstvu.

Ekvivalent Blaschkovih linij so opisali tudi na zobeh in očeh (14). Le ena deklica je imela po rojstvu viden obsežen edem papil vidnih živcev ter številne žilne nepravilnosti. Glede na literaturo se prizadetost oči v sklopu IP pojavi v 20–35 %, pogosto

so oči prizadete asimetrično. Najpogostejše so vidne žilne spremembe na mrežnici (periferna neovaskularizacija), atrofija vidnega živca in razvojne nepravilnosti. Najresnejša zapleta sta slabovidnost in slepota (15). Oftalmološke spremembe se pojavijo v prvih tednih oz. mesecih življenja in lahko hitro napredujejo, zato se svetuje redno oftalmološko spremljanje.

Nepravilnosti ustne votline in zob so vidne pri 50–80 % bolnic. Prizadeti so tako mlečni kot stalni zobje. Najpogostejše najdbe pri bolnicah z IP so zapoznela denticija, delna anodontija, hipodontija, sklenina slabe kakovosti in koničasti zobje. Najpogostejši nepravilnosti ustne votline sta razcep mehkega in trdega neba ter gotsko nebo (16).

Prizadetost lasišča, ki se kaže z alopecijo zaradi brazgotinjenja, se pojavi pri 28–38 % bolnic. Lahko je prisotna hipoplazija obrvi in trepalnic (5, 6). Lasje so slabše kakovosti, lomljivi in brez leska (6). Nohti so lahko distrofični, vse od majhnih vdolbinic do oniholize, navadno je prizadetih več nohtov na nogah in rokah. Stanje se z leti lahko tudi izboljša.

Pred leti je bila odkrita mutacija v genu *IKBKG*, ki povzroča IP. Približno 80 % bolnikov z IP ima dokazano delecijo eksonov 4–10 gena *IKBKG* na kromosomu X, in sicer na lokusu Xq28 (17, 18). Do danes je bilo odkritih 53 različnih mutacij gena *IKBKG*, pri čemer je na novo nastalih mutacij okrog 65 % (19, 20). Produkt gena *IKBKG*, kompleks NEMO, aktivira NF- κ B, ki ima vlogo pri oblikovanju imunskega in vnetnega odgovora ter pri preprečevanju apoptoze (19, 21). Fenotipsko izražanje mutacije *IKBKG* je zelo raznoliko, celo med sorodniki, ki so nosilci iste mutacije, pri čemer imajo bolniki z različno mutacijo gena *IKBKG* lahko enako klinično sliko (3, 9). Pri vseh šestih deklicah smo z genetskimi molekularnimi preiskavami dokazali enako delecijo eksonov 4–6 gena *IKBKG* na kromosomu X. Pozitivno družinsko anamnezo so imela tri dekleta, kar predstavlja 50 %. Število potr-

jenih mutacij je v našem primeru večje kot v splošni populaciji, *de novo* mutacij pa malenkost manjše, kar je najverjetneje posledica premajhnega števila bolnic. Vidna je fenotipska raznolikost, saj so imele deklice kljub isti mutaciji različno klinično sliko.

Prizadetost OŽS predstavlja najresnejši zaplet IP in se glede na literaturo pojavlja v 13–35 % (9, 22, 23). Jedrni transkripcijski dejavnik NF- κ B ima pomembno vlogo v OŽS pri preprečevanju apoptoze po ishemični, vnetni ali citotoksični poškodbi celic OŽS (nevronov, astrocitov, mikroglije in oligodendrocitov). Predlaganih je bilo veliko patohistoloških mehanizmov, ki povzročijo ishemijo v OŽS pri IP – od vaskulopatije malih in velikih žil do krvavitve, vnetnih procesov in razširjene apoptoze tekom razvoja možganov (15). Lezije v OŽS bi lahko nastale po istem mehanizmu kot v koži, kjer je spodbujena apoptoza v celicah z mutacijo v genu *IKBKG*. Prizadete so celice žilne stene, kar povzroči moteno prekrvavitev in posledično možganske infarkte z ishemično ali hemoragično nekrozo. Pregled literature je pokazal, da uporaba DWI in SWI omogoča razlikovanje med hemoragičnimi in ishemičnimi lezijami (7). Številni avtorji so pri bolnikih z IP poročali o lezijah v OŽS v področju subkortikalne ali periventricularne beline. Rezultati potrjujejo hipotezo, da je citotoksični edem značilen za akutne, ishemiji podobne lezije v OŽS pri IP (24–27). Podobno kot kožne spremembe se tudi motnje v delovanju OŽS pokažejo v zgodnji novorojenčkovi in dojenčkovi dobi (28). Motnje v delovanju OŽS, ki se izrazijo v najstniških letih, so malo verjetno posledica IP.

Epileptični napadi so največkrat prvi znak prizadetosti OŽS, pridružene so še težave s hranjenjem in motnja zavesti. Epileptični napadi so navadno težko obvladljivi z zdravili, potrebno je večkratno zdravljenje (15, 28).

Glede na podatke presečne raziskave iz leta 2017 je bila povprečna starost naših

bolnic sedem let. Le dve izmed njih sta bili vključeni v šolski program. Ena je navajala težave s koncentracijo in je v višjih razredih osnovne šole prejemala učno pomoč. Pri drugi šoloobvezni deklici nismo dostopali do podatkov o šolskem uspehu. Pri deklici z epilepsijo, odporno na zdravljenje, je bil prisoten splošni razvojni zaostanek, na MRI glave pa vidne difuzne intraparenhimske krvavitve in kalcinacije. Sistematične kognitivne ocene nismo preverili pri nobeni izmed bolnic. V literaturi so v zadnjih letih opisali, da mutacija gena *IKBKG* povzroča različne fenotipe tudi na področju duševnega razvoja oz. intelektualnih sposobnosti. Zadnji izsledki raziskav kažejo, da imajo bolnice z IP lahko učne težave, predvsem na področju matematike in branja. Pri branju so bile težave večje pri natančnosti branja kot pri razumevanju ali počasnem branju, pri matematiki pa so bile težave prisotne na vseh področjih – od računanja in geometrije do reševanja pisnih matematičnih nalog (28, 29).

Naš retrospektivni pregled šestih bolnic z redko genodermatozo ima številne pomanjkljivosti. Vzorec preiskovancev je majhen. Ker je šlo za retrospektivno raziskavo, so nekateri podatki pomanjkljivi. Vseeno pa je raziskava pomembna, saj predstavlja pregled kliničnih značilnosti novorojenčkov

z IP in potek bolezni v otroški dobi v slovenskem prostoru. Ker se IP kaže z izjemno raznoliko klinično sliko, bi bilo za bolj natančno obravnavo in sledenje otrok z IP v otroški dobi smiselno oblikovati delovno skupino, ki bi jo sestavljali specialisti različnih strok, izbrani glede na prizadetost tarčnih organov v sklopu IP. Skupina, ki bi jo sestavljali neonatolog, dermatolog, nevrolog, psiholog, genetik, imunolog, oftalmolog in zobozdravnik, bi lahko oblikovala protokol za spremljanje bolnic z IP. Izpostaviti velja potrebo po zgodnji psihološki obravnavi in oceni potrebe po zgodnji učni pomoči tudi pri deklicah, ki v prvem letu življenja nimajo hude nevrološke okvare, saj imajo lahko v šoli nato težave z branjem in matematiko.

ZAKLJUČEK

IP je redka genodermatoza, ki prizadene zarodke ženskega spola. Povzroča jo mutacija gena *IKBKG*, ki ima zelo raznolik fenotip. Patognomoničnim kožnim spremembam sledijo še hipoplastično zobovje, alopecija, nevrološka in oftalmološka prizadetost ter motnje v delovanju imuskega sistema. Glede na prizadetost številnih organskih sistemov bi bilo smiselno oblikovati delovno skupino, ki bi jo sestavljali specialisti različnih strok, in sestaviti protokol sledenja bolnic z IP.

LITERATURA

- Orphanet Report Series – Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – January 2019 – Number 1 [internet]. 2019 [citirano 2019 Jan 19]. Dosegljivo na: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
- Bregant T, Dragoš V. Blaschkove linije. Slov Pediatr. 2012; 19 (4): 327–32.
- Scheuerle A, Ursini MV. Incontinentia pigmenti. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews® [internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019 [citirano 2017 Dec 21]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1472/>
- Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). J Med Genet. 1993; 30 (1): 53–9.
- Incontinentia pigmenti. Medscape [internet]. New York: WebMD LLC; c1994–2019 [citirano 2018 Mar 3]. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/1114205>
- Minić S, Trpinac D, Obradović M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. Clin Genet. 2014; 85 (6): 536–42.
- Soltirovska Šalamon A, Lichtenbelt K, Cowan FM, et al. Clinical presentation and spectrum of neuroimaging findings in newborn infants with incontinentia pigmenti. Dev Med Child Neurol. 2016; 58 (10): 1076–84.
- Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, et al. Incontinentia pigmenti: Clinical and neuroimaging findings in a series of 12 patients. Neurologia. 2006; 21 (5): 239–48.
- Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, et al. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. Arch Dermatol. 2003; 139 (9): 1163–70.
- Carney RG. Incontinentia pigmenti. A world statistical analysis. Arch Dermatol. 1976; 112 (4): 535–42.
- Kaczala GW, Messer MA, Poskitt KJ, et al. Therapy resistant neonatal seizures, linear vesicular rash, and unusually early neuroradiological changes: Incontinentia pigmenti: A case report, literature review and insight into pathogenesis. Eur J Pediatr. 2008; 167 (9): 979–83.
- Mattson MP, Meffert MK. Roles for NF-kappaB in nerve cell survival, plasticity, and disease. Cell Death Differ. 2006; 13 (5): 852–60.
- Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: A key role in inflammatory diseases. J Clin Invest. 2001; 107 (1): 7–11.
- Bologna JL, Orlow SJ, Glick SA. Lines of Blaschko. J Am Acad Dermatol. 1994; 31: 157–90.
- Meuwissen ME, Mancini GM. Neurological findings in incontinentia pigmenti; A review. Eur J Med Genet. 2012; 55 (5): 323–31.
- Maahs MA, Kiszewski AE, Rosa RF, et al. Cephalometric skeletal evaluation of patients with incontinentia pigmenti. J Oral Biol Craniofac Res. 2014; 4 (2): 88–93.
- Fusco F, Pescatore A, Steffann J, et al. Clinical Utility Gene Card for incontinentia pigmenti. Eur J Hum Genet. 2013; 21 (7).
- Smahi A, Courtois G, Vabres P, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. Nature. 2000; 405 (6785): 466–72.
- Baeuerle PA, Baltimore D. NF-kappaB: Ten years after. Cell. 1996; 87 (1): 13–20.
- Fusco F, Paciolla M, Napolitano F, et al. Genomic architecture at the incontinentia pigmenti locus favours *de novo* pathological alleles through different mechanisms. Hum Mol Genet. 2012; 21 (6): 1260–71.
- Aradhya S, Woffendin H, Jakins T, et al. A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. Hum Mol Genet. 2001; 10 (19): 2171–9.
- Fusco F, Bardaro T, Fimiani G, et al. Molecular analysis of the genetic defect in a large cohort of IP patients and identification of novel NEMO mutations interfering with NF-kappaB activation. Hum Mol Genet. 2004; 13 (6): 1763–73.
- Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: A review and update on the molecular basis of pathophysiology. J Am Acad Dermatol. 2002; 47 (2): 169–87.
- Hennel SJ, Ekert PG, Volpe JJ, et al. Insights into the pathogenesis of cerebral lesions in incontinentia pigmenti. Pediatr Neurol. 2003; 29 (2): 148–50.
- Wolf NI, Krämer N, Harting I, et al. Diffuse cortical necrosis in a neonate with incontinentia pigmenti and an encephalitis-like presentation. AJNR Am J Neuroradiol. 2005; 26 (6): 1580–2.
- Hsieh DT, Chang T. Incontinentia pigmenti: Skin and magnetic resonance imaging findings. Arch Neurol. 2011; 68 (8): 1080.

27. Venugopalan P, Pang K. Incontinentia pigmenti: presenting with neonatal seizures and diffuse MRI brain changes. *Clin Dysmorphol*. 2012; 21 (4): 231–3.
28. Pizzamiglio MR, Piccardi L, Bianchini F. Incontinentia pigmenti: Learning disabilities are a fundamental hallmark of the disease. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e87771.
29. Pizzamiglio MR, Piccardi L, Bianchini F. Cognitive-behavioural phenotype in a group of girls from 1.2 to 12 years old with the incontinentia pigmenti syndrome: Recommendations for clinical management. *Appl Neuropsychol Child*. 2017; 6 (4): 327–34.

Prispelo 20. 1. 2019

Samo Roškar¹, Blaž Mavčič²

Kohortna analiza preživetja I. in II. generacije brezcementnih kolčnih endoprotez tipa Zweymüller s spremljanjem do 30 let

Cohort Survival Analysis of the I. and II. Generation of Cementless Total Hip Zweymüller Type Endoprostheses with up to 30 Year Follow-up

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kolčni sklep, osteoartrza kolka, brezcementna totalna endoproteza kolka, totalna kolčna endoproteza tipa Zweymüller, preživetje kolčne endoproteze

IZHODIŠČA. Totalna endoproteza kolka velja za enega najpogostejših elektivnih posegov v ortopedski kirurgiji. Napredovala osteoartrza predstavlja najpogostejšo indikacijo za vstavitve totalne endoproteze. V svetu je bila v zadnjih 40 letih najpogosteje uporabljena endoproteza tipa Zweymüller. V tem času je doživljala številne izboljšave, v tej raziskavi se osredotočamo na preživetje prvih dveh generacij kolčne endoproteze tipa Zweymüller. **METODE.** Pregledali smo prospektivno zbrane arhivske podatke o bolnikih v operacijskih protokolih, ki so imeli v obdobju od 1. 1. 1984 do 31. 12. 1992 vstavljeno oz. od 1. 1. 1984 do 31. 12. 2017 revidirano kolčno endoprotezo tipa Zweymüller. V kohortno raziskavo smo vključili 136 primarnih posegov in pri teh zabeležili 45 primerov z vsaj enim kasnejšim revizijskim posegom. **REZULTATI.** V celotni kohorti oseb z vstavljeno kolčno endoprotezo tipa Zweymüller smo po 25 letih ugotovili 71-odstotno stopnjo preživetja endoprotez brez revizije. **ZAKLJUČKI.** Preživetje kolčnih endoprotez tipa Zweymüller pri celotni kohorti bolnikov, obravnavanih na Ortopedski kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, je primerljivo s preživetjem tega vsadka v tujih objavah, pri čemer je bilo preživetje I. generacije endoproteze tipa Zweymüller do prve revizije slabše od preživetja II. generacije.

ABSTRACT

KEY WORDS: hip joint, hip osteoarthritis, cementless total hip arthroplasty, Zweymüller type total hip endoprosthesis, hip endoprosthesis survival

BACKGROUND. Total hip endoprosthesis is one of the most successful elective surgical procedures in orthopaedic surgery. Total joint replacement is the mainstay treatment of advanced osteoarthritis regardless of its original cause. Zweymüller hip endoprosthesis

¹ Samo Roškar, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; samo.roskar@gmail.com

² Izr. prof. dr. Blaž Mavčič, dr. med., Oddelek za endoprotetiko in tumorje, Ortopedska klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 9, 1000 Ljubljana; Katedra za ortopedijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 9, 1000 Ljubljana

* Objavljen prispevek je bil del naloge, nagrajene s fakultetno Prešernovo nagrado v študijskem letu 2018/2019.

has been the most commonly implanted endoprosthesis for the last 40 years and has undergone several improvements in the meantime. In the presented research, we concentrated on the first two generations of Zweymüller hip endoprostheses. METHODS. Our prospectively collected data from the hospital archive of surgical procedures included patients who received primary Zweymüller hip endoprosthesis in the 1. 1. 1984–31. 12. 1992 period or had an endoprosthesis revision surgery in the 1. 1. 1984–31. 12. 2017 period. In the cohort analysis, we included 136 patients out of which 44 had at least one revision surgery. RESULTS. In the whole cohort receiving the primary Zweymüller hip endoprosthesis, the 25-year survival of endoprosthesis was 71%. CONCLUSIONS. The survival of Zweymüller hip endoprosthesis in the entire cohort of patients from the Orthopaedic Clinic at the University Clinical Centre in Ljubljana is comparable to data from previous reports. The survival rate of the first generation is slightly lower than the survival of the second generation of Zweymüller hip endoprosthesis.

IZHODIŠČA

Kolčni sklep

Kolčni sklep (lat. *articulatio coxae*) je biomehansko kroglast sklep z omejeno gibljivostjo (lat. *enarthrosis spheroides*) (1). V sklepu artikulirata sklepna ponev kolčnice (lat. *acetabulum*) in glava stegenice (lat. *caput femoris*).

Acetabulum je usmerjen navzpred, navzdol in navstran (antero-infero-lateralno). Na rob je pripet vezivnohrustančni labrum (lat. *labrum acetabulare*), ki poveča globino sklepne ponvice iz manj kot polovice na več kot polovico prostornine krogle (2). Na ta način labrum pomembno pripomore k večji stabilnosti kolčnega sklepa. Površino sklepne ponvice prekriva hialini hrustanec v obliki podkve (3, 4). Pri tem pušča vrzel nepokrite kosti na spodnjem delu ponvice, kjer nastalo zarezo premošča prečna acetabularna vez (lat. *ligamentum transversus acetabuli*) (5). V osrednjem in spodnjem delu sklepne ponvice ter na prečno acetabularno vez se pripenja vez, ki poteka navzdol in navzad na glavo stegenice (lat. *ligamentum capitis femoris*). Natančna funkcija te vezi ostaja neznana, sodelovala naj bi pri stabilizaciji sklepa (4).

Glava stegenice je usmerjena navzpred, navzgor in navznoter (antero-kranio-medialno). Predstavlja dve tretjini krogle in

je v celoti prekrita s hialinim hrustancem. Kolčni vrat povezuje glavo z diafizo stegenice in oklepa kot $125^\circ \pm 5^\circ$ (5). Na področju stika vratu z diafizo stegenice se nahajata navzgor in navstran obrnjen veliki trohanter in navzad in navznoter obrnjen mali trohanter (4).

Kolčni sklep obdaja čvrsta vezivna ovojnica. Proksimalno se prirašča na koščeni del acetabuluma, distalno pa ovija celoten kolčni vrat in se spredaj pripenja na sprednjo intertrohanterno linijo ter veliki trohanter, zadaj pa na zadnji intertrohanterni greben (6). Notranja površina vezivne ovojnice je opeta s sinovijsko ovojnico, ki dodatno prekriva še acetabularno foso, labrum in znotrajovjnični del kolčnega vratu (2).

Kolčni sklep dodatno stabilizirajo pasivni (tj. vezi) in aktivni (tj. mišice) stabilizatorji sklepa. Vezi so najbolj napete pri ekstenziji kolka, najbolj ohlapne pa pri kombinaciji fleksije, abdukcije in zunanje rotacije (4). Iliofemoralna vez (lat. *ligamentum iliofemorale*, Bigelowa vez) povezuje spino iliako anterior inferior s sprednjo intertrohanterno linijo in ima vlogo preprečevanja hiperekstenzije kolka. Pubofemoralna vez (lat. *ligamentum pubofemorale*) preprečuje hiperabdukcijo kolka. Ishiofemoralna vez (lat. *ligamentum ischiofemorale*) pa stabilizira sklep pri ekstenziji (4, 5).

Kolčni sklep zaradi anatomske skladnosti sklepnih površin omogoča dobro stabilnost in hkrati gibljivost z neštetimi osmi. Aktivna fleksija kolka znaša 120°, pasivna pa 140° pri pokrčenem kolenu. Aktivna ekstenzija znaša 20° in pasivna 30°. Abdukcija znaša vsaj 50°, addukcija 30°, notranja rotacija 70°, zunanja pa 90° (4).

Totalna endoproteza kolka

Totalna endoproteza (TEP) kolka je eden najpogostejših načrtovanih kirurških posegov v razvitem svetu (13). Letno se v svetu opravi več kot 1.000.000 primarnih posegov, vzrok za več kot 90 % posegov predstavlja napredovala osteoartraza (14). Sodobne TEP imajo stopnjo desetletnega preživetja višjo od 90 % (15, 16). Pri primarni TEP se opravi menjava acetabulum kot tudi stegneničnega dela kolčnega sklepa. Med posegom se v stegnenico vstavi kovinsko deblo, na katero se pritrdi kovinska ali keramična glavica. Na acetabularnem delu sklepa pa se vgradi ponvica iz umetne mase, ki je lahko kovinska s polietilenskim ali keramičnim vložkom ali v celoti iz polietilena pri tehnikah cementiranja ponvice (13).

Glede na način učvrstitve v kost ločimo brezcementne in cementne TEP. Cementne TEP so veljale za starejši sistem, ki je bil v prvih generacijah tovrstnih vsadkov povezan z omejeno stabilnostjo in krajšim trajanjem zaradi procesa staranja TEP, toplotnih učinkov pri polimerizaciji cementa in strupenih učinkov nepolimeriziranih monomerov (17, 18). Na osnovi tega so se kasneje začele razvijati brezcementne TEP, ki naj bi zagotovile stabilnost, biokompatibilnost in primerne biomehanske značilnosti (19, 20). Primarno stabilnost brezcementnih TEP omogoča priprava primerno oblikovanega ležišča za ponvico in deblo (angl. *press-fit*), sekundarno stabilnost pa biološki proces vraščanja kostnine v vsadek (21, 22).

Pri brezcementnih TEP se večinoma še dandanes uporablja kovinska acetabularna ponvica s polietilenskim vložkom (23). Ne-

gativna stran polietilena je povezana s postopno obrabo vložka med premikanjem sklepa, ki privede do nastanka številnih polietilenskih delcev, manjših od 1 µm, ki aktivirajo tkivne makrofage in osteoklaste (24, 25). Aktivirane vnetnice v odziv na polietilenske delce sprožijo vnetni odziv, ki privede do aseptičnega omajanja endoproteze (23, 26, 27).

Med brezcementnimi TEP kolka je v Evropi najpogostejše uporabljena totalna kolčna endoproteza tipa Zweymüller (TEP tipa ZM) (28). Novejše raziskave kažejo tudi, da je izid TEP boljši pri hitrejši odločitvi za poseg kot pri dolgotrajnejšem odlašanju s posegom po odpovedi konservativnih nefarmakoloških in farmakoloških pristopov (14, 29, 30).

Kolčna endoproteza tipa Zweymüller

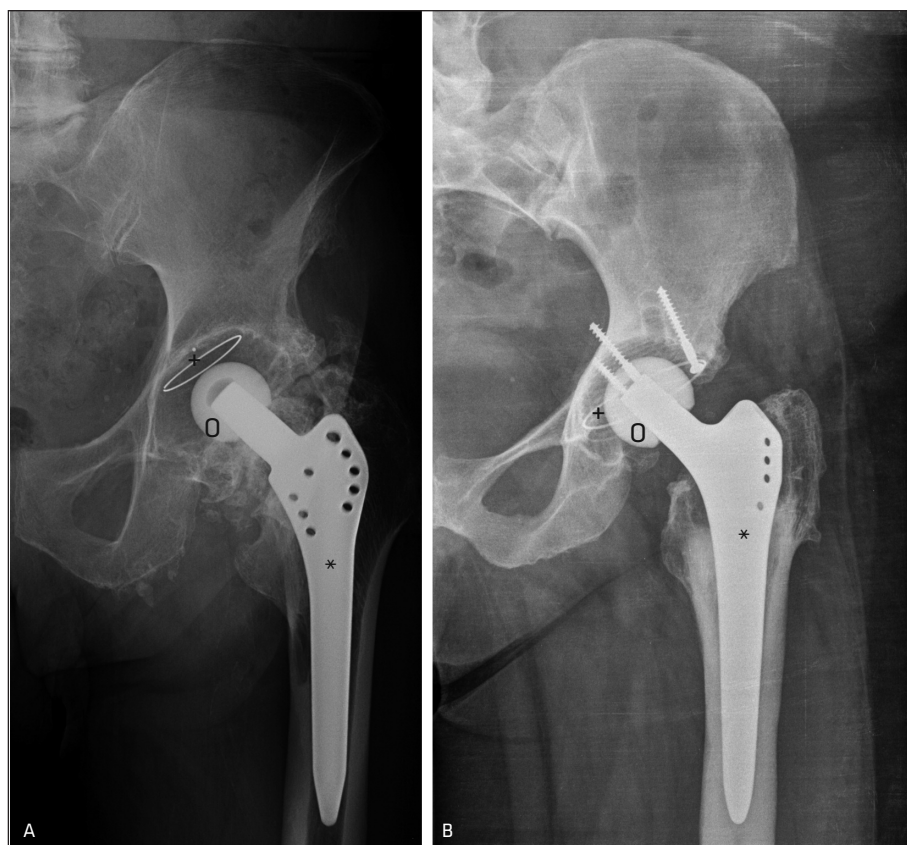
Leta 1972 so na podlagi raziskav na področju brezcementnih endoprotez iz biokompatibilnega materiala prof. dr. Karl Zweymüller (rojen 1941, še vedno dejaven na raziskovalnem področju endoprotetike) in sodelavci na Ortopedski kliniki Univerze na Dunaju začeli z razvojem sistema brezcementne TEP tipa ZM (23). V tem času je bil v proizvodnjo endoprotez vpeljan keramični material (Al_2O_3), a se je z raziskavami, opravljenimi na psih, kmalu izkazalo, da okoli keramičnega vsadka nastane vezivna plast, ki onemogoči osteointegracijo (31). Za razliko od keramike se je kot primeren material za osteointegracijo izkazal titan. Na elektronskomikroskopski ravni so odkrili, da pride do neposrednega stika osteocitov s titanovim vsadkom, torej do vraščanja kosti v vsadek (32).

Skupina prof. dr. Zweymüllerja je pri razvoju svojega sistema brezcementne kolčne TEP uporabila zlitino titana, aluminija in vanadija (Ti-6Al-4V) (33). Konec leta 1979 je bila predstavljena I. generacija debela TEP tipa ZM (t. i. *Hochgezogen*, kar v nemščini pomeni »navzgor potegnen«)

(slika 1) (28). Deblo je bilo na voljo v štirih različnih velikostih s povprečno površinsko hrapavostjo 1 μm , zasnovano na principu distalne učvrstitve brez popolne zapolnitve stegneničnega kanala, kar je omogočalo ohranitev endostalne preskrbe kosti s krvjo (23, 34, 35). Prvotni vsadek je imel klina-sto obliko s pravokotnim presekom, proksimalno tanjšim narezljanim delom ter ovratnikom. Namen proksimalno tanjšega dela vsadka naj bi bil predvsem preprečevanje razpoka kosti med vstavljanjem vsadka, vloga pravokotnega preseka pa izboljšana rotacijska stabilnost. vzdolžna jarka naj bi omogočala povečanje površine stika med vsadkom in kostjo (23, 35). Leta 1983 je prišlo pri I. generaciji debla TEP tipa ZM do mi-

nimalnih sprememb in število razpoložljivih velikosti vsadka se je povečalo na sedem. Opustili so ovratnik, ki je izhajal iz zasnove cementnih endoprotez, saj je postal pri brez cementnih sistemih nepotreben in je onemogočal zadostno distalno učvrstitve (28).

V letu 1985 je bila predstavljena II. generacija debla TEP tipa ZM (Aloclassic-SL) (slika 1) (28, 35). Glavna sprememba glede na I. generacijo je bila v materialu, saj je strupen vanadij zamenjal nestrupen niobij (6Ti-7Al-Nb) (35). Po vstavitvi TEP tipa ZM je še vedno prihajalo do neželene razlike v dolžini obeh spodnjih udov, zato so število velikosti povečali na osem standardnih in šest za posebne primere. Povprečna po-



Slika 1. RTG posnetek I. (A) in II. (B) generacije kolčne endoproteze tipa Zweymüller. * – deblo, + – ponvica, O – glavica.

vršinska hrapavost se je povečala na 3–5 µm z namenom izboljšanja osteointegracije (23, 28). Leto kasneje se je število razpoložljivih standardnih velikosti povečalo na 14, s posebnimi oblikami za azijski trg in za potrebe revizijskih operacij (28). Raziskave so pokazale, da je II. generacija omogočala enakomernejši stik vsadka s kostjo po celotni dolžini in s tem enakomernejšo razporeditev obremenitev (36).

Pred letom 1985 se je v kombinaciji z deblom TEP tipa ZM uporabljala Endlerjeva polietilenska sklepna ponvica, ki je vodila v osteolizo in s tem do visoke stopnje revizijskih posegov (37). Leta 1985 so razvili stožčasto navojno ponvico iz titanove zlitine v kombinaciji z visokomolekularnim polietilenskim vložkom (38, 39). Zunanja kovinska plast ponvice je omogočala neposreden stik polietilena s kostjo in s tem povezano resorpcijo kostnine na mestih stika (23, 33, 38).

V kombinaciji kovinskega stegnjeničnega debela in ponvice iz titanove zlitine s polietilenskim vložkom se je keramika izkazala kot najprimernejši material za stegnjenično glavico (23).

METODE

Izbor preiskovancev

Raziskava s kohortno analizo preživetja TEP tipa ZM je potekala na Ortopedski kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKC Ljubljana) in je zajela celotno kohorto bolnikov, ki so imeli v obdobju od 1. 1. 1984 do 31. 12. 1992 vstavljeno oz. od 1. 1. 1984 do 31. 12. 2017 revidirano TEP tipa ZM. V raziskavi smo uporabili prospektivno zbrane arhivske podatke o bolnikih v operacijskih protokolih, ki so vsebovali ime in priimek bolnika, datum rojstva, datum vstavitve primarne TEP tipa ZM, datum revizijskega posega, vzrok revizije, stran operacije in ime operaterja. Podatke iz operacijskih protokolov opazovanega obdobja (tj. od 1. 1. 1984 do 31. 12. 2017) smo zbrali v tabelo primarnih TEP tipa ZM ter

morebitnih kasnejših revizijskih posegov na istem kolku. Razpoložljive zapise o morebitnih revizijskih posegih TEP tipa ZM iz analizirane kohorte v drugih bolnišnicah smo pridobili iz Registra endoprotetike Slovenije (40). Po končanem zbiranju podatkov smo lahko v raziskavo vključili 136 primarnih posegov vstavljene TEP tipa ZM in pri teh zabeležili 45 primerov z vsaj enim revizijskim posegom.

Opredelitev izida

V naši raziskavi smo končni klinični izid po vstavitvi TEP tipa ZM opredelili na štiri možne načine:

- bolnik je kasneje potreboval revizijsko operacijo;
- bolnik kasneje ni potreboval revizijske operacije in je umrl;
- bolnik doslej ni potreboval revizijske operacije in je še živ ali
- podatki o kliničnem spremljanju bolnika po vstavitvi niso bili na razpolago.

Čas od primarnega posega TEP tipa ZM do končnega izida smo opredelili kot čas preživetja (pri revidiranih TEP tipa ZM) ali čas spremljanja (pri bolnikih, ki so umrli ali so še živi brez revizijske operacije).

Vzroke za revizijske posege smo razvrstili v deset kategorij: aseptično omajanje ponvice, aseptično omajanje debela, aseptično omajanje obeh komponent, okužba, hematoma, periprotetični zlom, zlom vsadka ali obraba vstavljene kovine/polietilena, izpah, vzrok v mehkih tkivih ter neznan vzrok. Pri bolnikih z vstavljenimi komponentami TEP kolka različnih proizvajalcev smo revizije razdelili v dve podkategoriji glede na to, ali je bil vzrok revizije povezan s komponento ZM ali s komponento drugega proizvajalca.

Podatke o umrlih bolnikih z evidentiranim datumom smrti, še živečih bolnikih z aktivnim zdravstvenim zavarovanjem ter bolnikih, ki niso več v evidenci zavarovanja Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije

(ZZZS), smo pridobili iz sistema BIRPIS na dan 30. 6. 2018.

REZULTATI

V obdobju od 1. 1. 1984 do 31. 12. 1992 je bilo na Ortopedski kliniki UKC Ljubljana vstavljenih 136 primarnih TEP tipa ZM (tabela 1). V raziskavo je bilo vključenih 43 moških in 93 žensk. Povprečna starost bolnikov v času primarnega posega je znašala $48,1 \pm 10,8$ let (razpon 18,5–78,2 let). Povprečen čas spremljanja oseb od vstavitve do prve revizije je znašal $12,9 \pm 8,9$ let (razpon 1,0–33,6 let). Skupno število revizij je znašalo 2,56/100 komponent-let. Delež revizij se je občutno povečeval prvih 15 let spremljanja (slika 2). Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja za I. in II. generacijo TEP tipa ZM prikazujeta povprečno preživetje I. generacije, ocenjeno na 20,9 let (95-od-

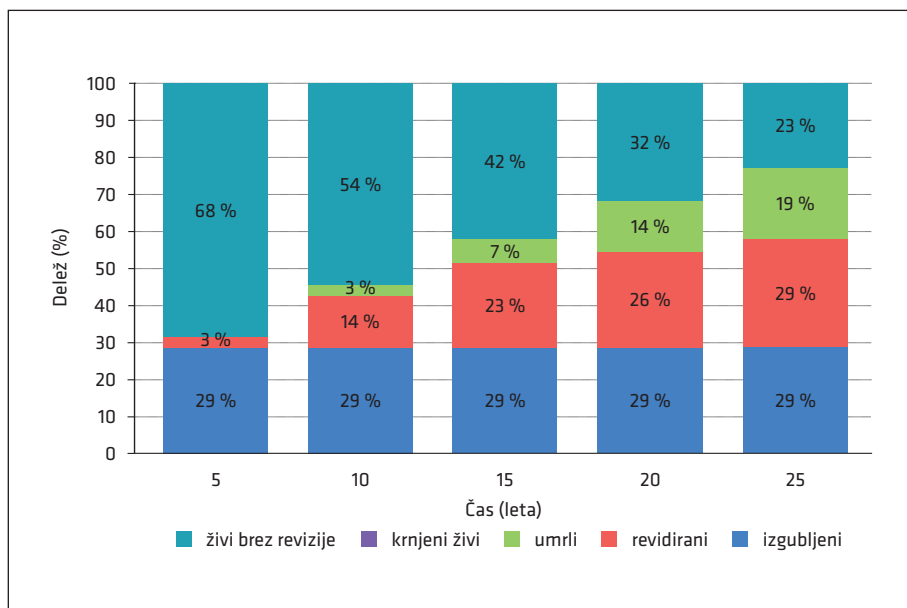
stotni interval zaupanja 17,6–24,2), povprečno preživetje II. generacije pa na 22,9 let (95-odstotni interval zaupanja 20,3–25,5). Mantel-Coxov test ni pokazal statistično značilnih razlik v preživetju med obema generacijama (p -vrednost = 0,12) (slika 3). Odstranitev fiksnihi komponent je bila potrebna v 0,97 %.

RAZPRAVA

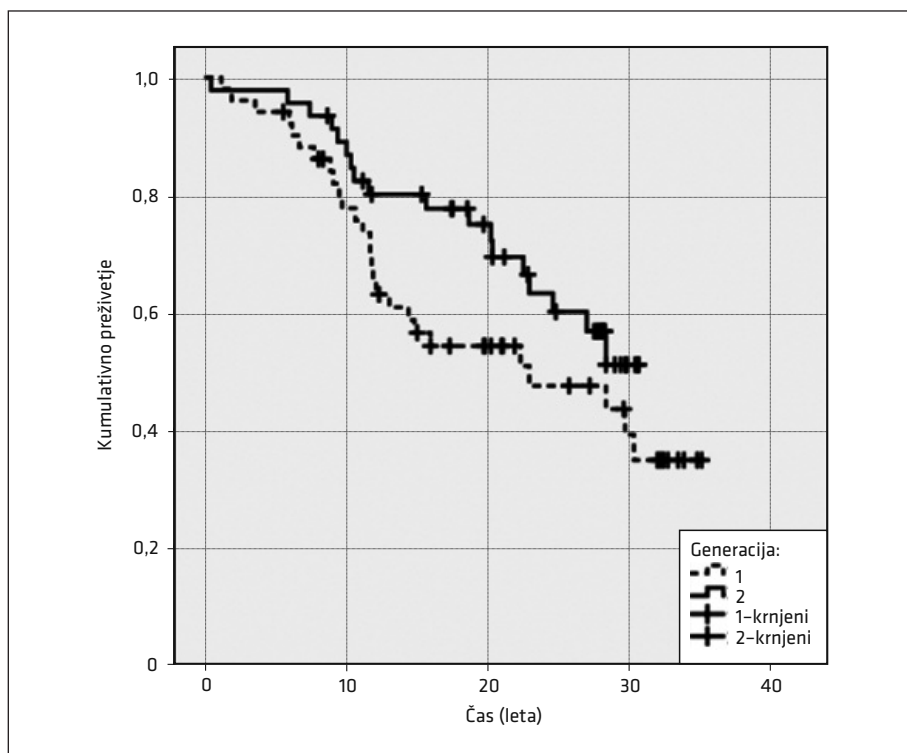
TEP tipa ZM velja za najpogostejše vstavljeno TEP kolka v Evropi in med najpogostejše vstavljenimi TEP kolka po vsem svetu (28, 35). Revizijski posegi so v splošnem pogostejši zaradi težav, ki so bolj povezane s ponvico kot z deblom TEP (41). Naši rezultati potrjujejo, da je najpogostejši razlog odpovedi TEP tipa ZM aseptično omajanje ponvice, ki po podatkih ameriške Agencije za hrano in zdravila predstavlja več kot

Tabela 1. Rezultati podskupine bolnikov z vstavljenjo I. in II. generacijo endoproteze tipa Zweymüller v obdobju od 1. 1. 1984 do 31. 12. 1992 na Ortopedski kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. TEP – totalna endoproteza, TEP tipa ZM – totalna endoproteza tipa Zweymüller.

I. in II. generacije TEP tipa ZM (čas opazovanja: do prve revizije, do smrti ali do 30. 6. 2018)	Število primerov	Delež
Število vseh vstavljenih endoprotez	136	
samo ponvica	7	
samo debl	75	
obe komponenti	54	
Še živeči bolniki s TEP brez revizije	21	(15 %)
Umrli bolniki s TEP brez revizije	31	(23 %)
Bolniki s TEP z vsaj eno revizijo	45	(33 %)
aseptično omajanje ponvice	14	
• debla	4	
• obeh komponent	10	
dokazana bakterijska okužba	1	
hematom brez dokazane okužbe	0	
periprotetični zlom	0	
obraba komponent ali mehanski zaplet	2	
revizija komponente drugega proizvajalca	12	
Izpahi	0	
• vzroki v mehkih tkivih	0	
• neznan vzrok	2	
Število (delež) bolnikov brez podatkov o spremljanju	39	(28 %)



Slika 2. Izid spremljanja I. in II. generacije kolčne endoproteze tipa Zweymüller v času.



Slika 3. Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja za I. in II. generacijo kolčne endoproteze tipa Zweymüller.

polovico vseh odpovedi TEP tipa ZM, zabeleženih v letih 1991–2011 (36). Pri tem je bilo v naši kohorti aseptično omajanje ponvice 3,5-krat pogostejše kot omajanje debela, kar se sklada z objavljenimi podatki (41, 42).

Podatki za TEP tipa ZM po desetih letih spremljanja opisujejo 80–100-odstotno preživetje, kar je primerljivo z 86-odstotnim desetletnim preživetjem, ugotovljenim v naši kohorti (23, 43, 44). Cruz-Pardos in sodelavci v svoji nedavno objavljeni raziskavi poročajo o 84,1-odstotnem 20-letnem preživetju TEP tipa ZM, vendar v literaturi ni moč zaslediti podatka o preživetju TEP tipa ZM po 25 letih spremljanja (42). V naši raziskavi smo ugotovili 74-odstotno preživetje po 20 letih in 71-odstotno po 25 letih spremljanja. Skupno število revizij je v naši kohorti znašalo 2,56 revizij na 100 komponent-let, kar presega zgornjo dopustno mejo, opredeljeno v tuji literaturi (1,26 revizij na 100 komponent-let) (45). Razliko lahko do neke mere pripišemo nižji povprečni starosti oseb, vključenih v kohorto (48,1 let), saj je povprečna starost ob vstavitvi TEP kolka 70 let (23, 43, 44).

Raziskave preživetja ponvice kažejo pomembno podaljšanje preživetja endoproteze z vsako novo generacijo, medtem ko so razlike v preživetju vsake nove generacije debela zgolj minimalne (23, 43, 44). Na našem vzorcu smo s Kaplan-Meierjevo analizo ocenili, da je povprečno preživetje I. generacije nekoliko manjše kot pri II. generaciji TEP tipa ZM, vendar razlika v preživetju med obema generacijama na našem relativno maloštevilnem vzorcu ni statistično značilna.

Pomembna omejitev naše raziskave je relativno velik delež bolnikov brez podatkov o kliničnem spremljanju po vstavitvi TEP tipa ZM. Ta odstotek v večini primerov lahko pripišemo dejstvu, da so se do leta 1991 na Ortopedski kliniki UKC Ljubljana zdravili bolniki iz vseh republik nekdanje Jugoslavije, mnogi od teh pa po letu 1991 niso bili več zdravstveno zavarovani v Republiki Sloveniji, zato podatki o njihovem zdravstvenem stanju ali morebitni smrti niso bili dostopni. Morda bi bil lahko manjši delež bolnikov izgubljen iz sledenja zaradi kasnejšega zdravljenja nekaterih bolnikov v drugih ortopedskih bolnišnicah po Sloveniji ali v tujini, saj zaenkrat še ni na razpolago enotnega evropskega registra kolčnih endoprotez. Da bi zmanjšali ta moteči dejavnik, smo ob sodelovanju z novonastalim Registrom endoprotektike Slovenije pridobili podatke o tistih TEP tipa ZM z Ortopedske klinike UKC Ljubljana, ki so bile kasneje revidirane v Ortopedski bolnišnici Valdoltra (40).

ZAKLJUČKI

Preživetje TEP tipa ZM, vstavljenih na Ortopedski kliniki UKC Ljubljana, je po 10–25 letih spremljanja primerljivo s preživetjem v tujih registrih in predhodno objavljenih podatkih. Skupno preživetje I. in II. generacije TEP tipa ZM na Ortopedski kliniki UKC Ljubljana je znašalo 74 % po 20 letih in 71 % po 25 letih spremljanja. Najpogostejši razlog revizije je bilo aseptično omajanje ponvice. Na podlagi statistične analize krivulj preživetja ne moremo reči, da se preživetje I. generacije TEP tipa ZM do prve revizije razlikuje od preživetja II. generacije.

LITERATURA

1. Vengust R, Srakar F. Biomehanika kolčnega sklepa. *Med Razgl.* 1997; 36 (1): 73–86.
2. Robbins CE. Anatomy and biomechanics. In: Fagerson TL, ed. *The hip handbook*. Boston (MA): Butterworth-Heinemann; 1998. p. 1–37.
3. Maciorowski T, Tepic S, Mann RW. Cartilage stresses in the human hip joint. *J Biomech Eng.* 1994; 116 (1): 10–8.
4. Hughes PE, Hsu J, Matava MJ. Hip anatomy and biomechanics in the athlete. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2002; 10 (2): 103–14.
5. Byrne DP, Mulhall KJ, Baker JF. Anatomy & biomechanics of the hip. *Open Sports Med J.* 2010; 4: 51–7.
6. Seldes RM, Tan V, Hunt J, et al. Anatomy, histologic features, and vascularity of the adult acetabular labrum. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 382: 232–40.
7. Aresti N, Kassam J, Nicholas N, et al. Hip osteoarthritis. *BMJ.* 2016; 354: i3405.
8. Murphy LB, Helmick CG, Schwartz TA, et al. One in four people may develop symptomatic hip osteoarthritis in his or her lifetime. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18 (11): 1372–9.
9. Culliford DJ, Maskell J, Kiran A, et al. The lifetime risk of total hip and knee arthroplasty: Results from the UK general practice research database. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012; 20 (6): 519–24.
10. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1991; 34 (5): 505–14.
11. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: Implications for research. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; (427 Suppl): S6–15.
12. Hoaglund FT, Steinbach LS. Primary osteoarthritis of the hip: Etiology and epidemiology. *J Am Acad Orthop Surg.* 2001; 9 (5): 320–7.
13. Marques EMR, Humphriss R, Welton NJ, et al. The choice between hip prosthetic surfaces in total hip replacement: A protocol for a systemic review and network meta-analysis. *Syst Rev.* 2016; 5: 19.
14. Pivec R, Johnson AJ, Mears SC, et al. Hip arthroplasty. *Lancet.* 2012; 380 (9855): 1768–77.
15. Morshed S, Bozic KJ, Ries MD, et al. Comparison of cemented and uncemented fixation in total hip replacement: A meta-analysis. *Acta Orthop.* 2007; 78 (3): 315–26.
16. Garellick G, Kärrholm J, Lindahl H, et al. Swedish Hip Arthroplasty Register annual report 2013. Annual reports of the Swedish Hip Arthroplasty Register. Gothenburg, Sweden: Svenska Höftprotesregistret / Swedish Hip Arthroplasty Register, 2014.
17. Weller S, Braun A, Gellrich JC, et al. Importance of prosthesis design and surface structure for the primary stability and secondary stability of uncemented hip joint prostheses. In: Learmonth ID, ed. *Interferences in total hip arthroplasty*. London, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1999. p. 81–101.
18. Willert HG, Buchhorn GH, Gobel D, et al. Wear behavior and histopathology of classic cemented metal on metal hip endoprostheses. *Clin Orthop Relat Res.* 1996; (329 Suppl): S160–86.
19. Malchau H, Wang YX, Kärrholm J, et al. Scandinavian multicenter porous coated anatomic total hip arthroplasty study: Clinical and radiographic results with the 7- to 10-year follow-up. *J Arthroplasty.* 1997; 12 (2): 133–48.
20. Mont MA, Hungerford DS. Proximally coated ingrowth prosthesis: A review. *Clin Orthop.* 1997; 344: 139–49.
21. Engh CA, Griffin WI, Marx CI. Cementless acetabular components. *J Bone Joint Surg Br.* 1990; 72 (1): 53–9.
22. Hofmann AA, Feign ME, Klauser W, et al. Cementless primary total hip arthroplasty with a tapered, proximally porous-coated titanium prosthesis: A 4- to 8-year retrospective review. *J Arthroplasty.* 2000; 15: 833–9.
23. Vervest AMJS. Zweymüller cementless total hip arthroplasty with two designs of titanium rectangular stem and titanium threaded cup [doktorsko delo]. Amsterdam: University of Maastricht; 2005.
24. Endler M. Grundlagen und erste fünf-jahresergebnisse mit der polyäthylen-schraubpfanne. In: Zweymüller K, ed. *Das zementfrei hüftendoprothesen system Zweymüller-Endler*. Wien: Facultas; 1986. p. 110–22.
25. Doorn PF. Wear and biological aspects of metal on metal total hip replacements [doktorsko delo]. Nijmegen: University Medical Center Nijmegen; 2000.
26. Harris WH. The osteolysis phenomena in total hip and total knee replacement surgery. In: Rieker C, Oberholzer S, Wyss U, eds. *World tribology forum in arthroplasty*. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Hans Huber; 2001. p. 17–23.
27. Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M, et al. Osteolysis: Basic science. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 393: 71–7.
28. Zimmer Biomet. Aloclassic Zweymüller stem. Warsaw (IN): Zimmer. 2005.

29. Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89 (4): 780-5.
30. Vergara I, Bilbao A, Gonzalez N, et al. Factors and consequences of waiting times for total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469 (5): 1413-20.
31. Salzer M, Zweymüller K, Locket H, et al. Further experimental and clinical experience with aluminium oxide endoprosthesis. *J Biomed Mater Res.* 1976; 10: 847-56.
32. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HI, et al. Osseointegrated titanium implants: Requirements for ensuring long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand.* 1981; 52 (2): 155-70.
33. Zweymüller K, Semlitsch M. Concept and material properties of a cementless hip prosthesis system with Al₂O₃ ceramic ball heads and wrought Ti-6Al-4V stem. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1982; 100 (4): 229-36.
34. Zweymüller K, Litner F, Böhm G. The development of the cementless hip endoprosthesis: 1979-1994. In: Morscher EW, ed. *Endoprosthetics.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1995. p. 309-25.
35. Wright C, Lambert D, Brazil D, et al. Clinical review of the Zweymüller femoral stem. *Joint Implant Surgery & Research Foundation.* 2011; 1 (1): 41-52.
36. Böhm P, Bischel O. The use of tapered stems for femoral revision surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; 420: 148-59.
37. Zweymüller K, Samek V. Radiologische Erkenntnisse der titanium pfanne. In: Zweymüller K, ed. *10-jahre Zweymüller hüftendoprothese: II wiener symposium.* Bern, Stuttgart, Toronto: Verlag-Hans Huber; 1990. p. 35-46.
38. Endler M, Plenck J, Grundschober G, et al. Results of experimental testing of screw-in polyethylene acetabulum in sheep. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1983; 121 (1): 64-73.
39. Semlitsch M. Stand der werkstofftechnik des Zweymüller hüftprothesen systems nach 10 jahren klinischen praxis. In: Zweymüller K, ed. *10-jahre Zweymüller hüftendoprothese: II wiener symposium.* Bern, Stuttgart, Toronto: Verlag-Hans Huber; 1990. p. 35-46.
40. Ortopedska bolnišnica Valdoltra: Register endoprotetike Slovenije [internet]. Ankaran: Ortopedska bolnišnica Valdoltra; c2014 [citirano 2018 Aug 18]. Dosegljivo na: <https://www.ob-valdoltra.si/sl/raziskovalna-dejavnost/register-endoprotetike-slovenije>
41. Reigstad O, Siewers P, Røkkum M, et al. Excellent long-term survival of an uncemented press-fit stem and screw cup in young patients: Follow-up of 75 hips for 15-18 years. *Acta Orthop.* 2008; 79 (2): 194-202.
42. Cruz-Pardos A, Garcia-Rey E, Garcia-Cimbrelo E. Total hip arthroplasty with use of the cementless Zweymüller Alloclassic system: A concise follow-up, at a minimum 25 years, of a previous report. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99 (22): 1927-31.
43. Zweymüller KA, Steindl M, Schwarzinger U. Good stability and minimal osteolysis with biconical threaded cup at 10 years. *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 463: 128-37.
44. Havelin LI, Espehaug B, Vollset SE, et al. Early aseptic loosening of uncemented femoral components in primary total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77 (1): 11-7.
45. Labek G, Thaler M, Janda W, et al. Revisions rates after total joint replacement: Cumulative results from worldwide joint register datasets. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93 (3): 293-7.

Timotej Brecelj¹, Aleš Grošel²

Vloga elektrokemoterapije pri zdravljenju raka glave in vratu

The Role of Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: elektrokemoterapija, rak glave in vratu, elektroporacija, citostatik, bleomicin

Elektrokemoterapija je učinkovita in varna oblika lokalnega zdravljenja raka glave in vratu. Temelji na kombinaciji elektroporacije in zdravljenja s citostatiki. Ob elektroporaciji pride do povečane prepustnosti celične membrane, kar poveča vstop citostatika v tumorsko celico. Poleg tega ima dovedeno električno polje vpliv tudi na žile v neposredni okolici, kar dodatno okrepi učinek terapije. Elektrokemoterapija je učinkovito zdravljenje različnih histoloških tipov kožnih in sluzničnih tumorjev ter globokoležečih lezij. Večji razmah uporabe elektrokemoterapije se je, predvsem v Evropi, zgodil po objavi standardiziranih postopkov zdravljenja, ki so jih leta 2018 posodobili. Praviloma na terapijo značilno bolje odgovorijo majhni, primarni in predhodno še nezdravljeni tumorji. Uporabna je pri bolnikih s številnimi pridruženimi boleznimi, saj ima v primerjavi s standardno kemoterapijo izrazito nižjo toksičnost in manj neželenih učinkov. Trenutno je intenziven razvoj elektrokemoterapije usmerjen predvsem na področje njenega kombiniranja z imunoterapijo ter gensko elektrotransfekcijo, poleg tega pa je razvoj osredotočen tudi na bolniku prilagojene odmerke citostatika.

ABSTRACT

KEY WORDS: electrochemotherapy, head and neck cancer, electroporation, cytostatics, bleomycin

Electrochemotherapy is an effective and safe local treatment of cancer in the head and neck area. It is based on a combination of electroporation and cytostatic treatment. During electroporation, the increased permeability of the cell membrane results in the enhanced entry of the cytostatics into the tumour cell. Moreover, the induced electric field has an impact on the nearby vessels, which additionally strengthens the effect of the therapy. Electrochemotherapy is an effective treatment of various histological types of skin tumours, as well as mucous and deep-lying lesions. Especially in Europe, a major increase in the use of electrochemotherapy has occurred following the publication of standardized operating procedures that were updated in 2018. However, small, primary and previously untreated tumours respond to the electrochemotherapy significantly better. It performs well in patients with a number of associated diseases, as there is a markedly lower toxicity

¹ Timotej Brecelj, dr. med., Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; timotej.brecelj@gmail.com

² Asist. Aleš Grošel, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

and a lower number of side effects compared to standard chemotherapy. At present, intensive development of electrochemotherapy sets course for its combination with immunotherapy and gene electrotransfer, and is, furthermore, focused on patient-adjusted doses of cytostatics.

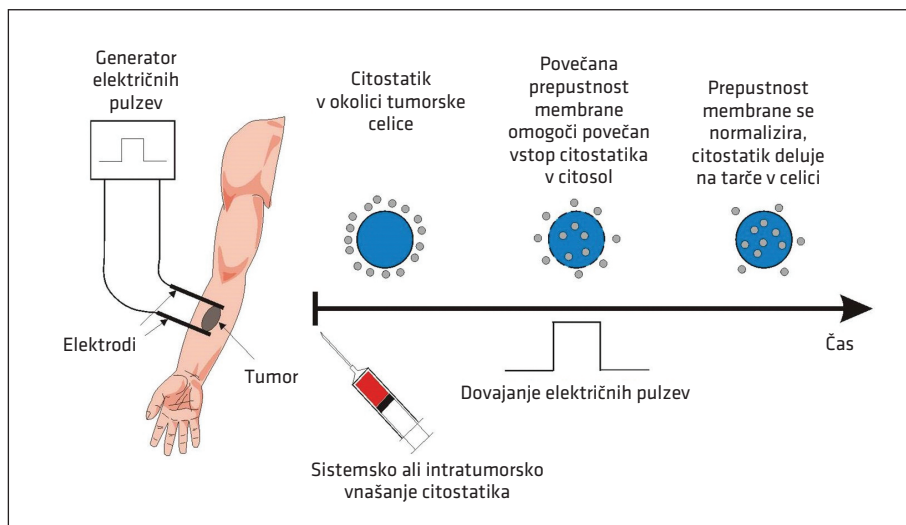
UVOD

Namen prispevka je predstaviti vlogo elektrokemoterapije (EKT) pri zdravljenju raka glave in vratu. Zaradi učinkovitosti, varnosti in dobrega končnega estetskega rezultata se je EKT uveljavila predvsem v zdravljenju kožnega raka na področju glave in vratu. S tehnološkimi prilagoditvami je primerna tudi za zdravljenje sluzničnih in globoko ležečih tumorjev v tem področju. V prispevku so predstavljene osnove EKT, postopki zdravljenja z EKT in njena vloga pri zdravljenju raka glave in vratu.

ELEKTROKEMOTERAPIJA IN ELEKTROPORACIJA

EKT je način lokalnega zdravljenja raka, ki združuje uporabo standardnih citostatikov

in dovajanje električnih pulzov na območje tumorja. Temelji na pojavu elektroporacije, ki preko izpostavitve celic in tkiv zunanemu električnemu polju povzroči začasno neuravnovešenost celične membrane. Membrane celic postanejo pod vplivom ustvarjenega električnega polja zelo prepustne za različne snovi, med drugim tudi za hidrofilne molekule citostatikov, ki se jim na ta način poveča citotoksičnost (slika 1) (1). Za elektroporacijo v sklopu EKT uporabljamo kratke visokonapetostne enosmerne električne pulze, s čimer zagotovimo reverzibilnost povečane prepustnosti membrane. Ob premočnih in predolgih pulzih namreč lahko pride do ireverzibilne elektroporacije, pri kateri se vsebina celic izlije v zunajcelični prostor, kar povzroči takojšnjo celično smrt.



Slika 1. Postopek in način delovanja elektrokemoterapije. Citostatik, ki ga dovedemo intravensko ali intratumorsko, obda tumorsko celico. Dovedeni električni pulzi, ki v območju tumorske celice ustvarijo učinek elektroporacije, začasno povečajo prepustnost celične membrane. Posledično se poveča znotrajcelična koncentracija citostatika, ki v celici deluje citotoksično.

Prednost reverzibilne elektroporacije v kombinaciji s citostatikom je postopno odmiranje celic v tumorju in sočasno celjenje (2). Reverzibilna elektroporacija se poleg EKT uporablja tudi za gensko elektrotransfekcijo – vnašanje DNA ali RNA v celice (3).

Med učinkovitimi citostatiki sta bila prepoznana bleomicin (BLM) in cisplatin, ki ju injiciramo sistemsko (intravensko) ali lokalno (intratumorsko) (1). Bistvena prednost EKT je občutno nižji odmerek citostatika, ki je potreben za učinkovito zdravljenje tumorja, v primerjavi z odmerki pri standardnem zdravljenju s kemoterapijo. S tem se zmanjša obremenitev organizma s citostatikom, zato je ob hkratnem dobrem proti tumorskem učinku prisotnih malo neželenih učinkov zdravljenja, poškodba tkiv v bližini tumorja pa je manjša (4).

Pri zdravljenju z EKT se najpogosteje uporablja intravensko dajanje BLM (5, 6).

Poleg neposrednega učinka EKT na tumorske celice je pomemben tudi vpliv na žile v tumorju. Najprej se v času elektroporacije žile skrčijo (žilnozapiralni učinek), pri čemer je učinek izražen predvsem na aferentnih arteriolah. Žilnozapiralni učinek vodi v daljše zadrževanje citostatika v območju tumorja in posledično večjo količino citostatika, ki vstopi v tumorske celice. Hkrati citostatik vstopa tudi v endotelijske celice tumorskih žil, kar vodi v apoptozo endotelijskih celic in s tem poškodbo tumorskih žil (žilnorazdiralni učinek) (5, 7, 8).

EKT sproži tudi lokalni imunski odgovor. Z izpostavitvijo tumorskih antigenov

se aktivirajo antigen predstavitvene celice, ki dodatno uničujejo tumorske celice, kar še poveča protitumorski učinek EKT (3).

POSTOPKI ZDRAVLJENJA Z ELEKTROKEMOTERAPIJO

Prve predklinične in klinične raziskave so pokazale varnost in učinkovitost EKT (9, 10). Naslednji pomemben mejnik, ki je razširil klinično uporabo EKT, so bili Standardni operativni postopki za zdravljenje z elektrokemoterapijo. Nastali so kot del projekta ESOPE – Evropski standardni operativni postopki za elektrokemoterapijo (European Standard Operating Procedures of Electrocchemotherapy) – in natančno predpisujejo postopke za varno in učinkovito EKT (5, 11).

Glede na mesto, število in velikost tumorjev se odločimo za tip anestezije, izbiro citostatika in tip elektrod. Zdravljenje lahko izvajamo v sedaciji, splošni, področni ali lokalni anesteziji. BLM uvajamo intravensko (sistemsko) ali intratumorsko (neposredno v tumor), medtem ko cisplatin le intratumorsko (tabela 1).

Odmerek ob sistemskem dovajanju BLM je 15.000 IU/m² telesne površine. Intratumorski odmerek BLM ali cisplatina je odvisen od prostornine tumorja in ga razberemo iz tabele 2 (11).

Absolutne kontraindikacije zdravljenja z EKT so predhodne alergijske reakcije na citostatik, pri sistemskem dovajanju BLM pa še presežena celokupna doza BLM (400.000 IU/m²), pljučna fibroza in slaba ledvična funkcija (kreatinin > 150 µmol/l).

Tabela 1. Predlagana strategija zdravljenja glede na velikost, mesto in število tumorjev (5).

	Razmisli o lokalni anesteziji/ citostatik intratumorsko	Razmisli o splošni anesteziji/ citostatik intravensko
Velikost tumorja	≤ 3 cm	> 3 cm
Število tumorjev	≤ 7	> 7
Območje, primerno za lokalno anestezijo	da	ne
Elektrode	linearne elektrode	heksagonalne elektrode

Tabela 2. Intratumorski odmerek citostatikov glede na prostornino tumorja. Uporabljamo lahko citostatika bleomicin (1.000 IU/ml) ali cisplatin (2 mg/ml). Za zdravljenje manjših tumorjev (< 0,5 cm³) je potreben večji odmerek citostatika na enoto prostornine (1 ml/cm³), medtem ko je za večje tumorje (> 1 cm³) njegov odmerek na enoto prostornine manjši (0,25 ml/cm³). Za zdravljenje tumorjev srednje velikosti (0,5–1 cm³) je predviden odmerek 0,5 ml/cm³ (11).

Prostornina tumorja ($V = ab^2p/6$) [cm ³]	BLM (1.000 IU/ml) [ml/cm ³ tumorja]	Cisplatin (2 mg/ml) [ml/cm ³ tumorja]
< 0,5	1	1
0,5–1	0,5	0,5
> 1	0,25	0,25

V primeru sistemskega dovajanja BLM električne pulze dovedemo osem minut po zaključku injiciranja. V primerih intratumorskega dovajanja citostatika je dovajanje električnih pulzov treba zaključiti v 40 minutah (5).

Izbira elektrod je odvisna od mesta, velikosti in oblike tumorja. Linearne elektro-

de imajo boljši estetski rezultat in so zato primernejše za zdravljenje tumorjev na obrazu in ostalih vidnejših mestih, medtem ko so heksagonalne elektrode primernejše za zdravljenje večjih tumorjev (slika 2) (7). Generator je programiran tako, da samodejno proži pulze po predpisanem protokolu (10).



Slika 2. Cliniporator® in elektrode z določeno geometrijo. Izbira elektrode je odvisna od velikosti in mesta tumorja. A – linearne razporejene elektrode za zdravljenje manjših tumorjev v lokalni anesteziji, B – heksagonalno razporejene elektrode za zdravljenje velikih tumorjev v splošni anesteziji, C – ploščate elektrode za zdravljenje eksofitičnih tumorjev, Č – prstne elektrode za zdravljenje sluzničnih tumorjev ustne votline in ustnega žrela, D – elektrode prilagodljive dolžine za zdravljenje tumorjev z različno debelino.

EKT je uspešna, če je v času elektroporacije prisotna dovolj velika koncentracija citostatika ob tumorskih celicah in je celotno področje tumorja ter njegove okolice pokrito z dovolj velikim električnim poljem. Pri vstavljanju elektrod moramo biti pozorni, da prekrijemo celoten tumor skupaj z varnostnim robom (1). Področje glave in vratu je na nekaterih delih, kot so koža, sluznica ust in ustnega preddvora, dostopno s standardnimi elektrodami. Za zdravljenje težje dostopnih mest v ustnem žrelu ali v primeru zasevkov v vratu je pogosto treba uporabiti enojne elektrode, ki jih lahko razporedimo dovolj globoko in v različnem geometrijskem vzorcu (8). Terapevtski učinek je viden po šestih do osmih tednih. V primeru ostanka tumorja lahko zdravljenje večkrat ponovimo (5).

VLOGA ELEKTROKEMOTERAPIJE PRI ZDRAVLJENJU RAKA GLAVE IN VRATU

EKT se je sprva uveljavila v zdravljenju melanoma, kasneje tudi bazalnoceličnega in ploščatoceličnega karcinoma. Njihova pojavnost je največja ravno v področju glave in vratu. Kot terapevtska možnost je že navedena v evropskih in nemških smernicah za zdravljenje melanoma ter v angleških smernicah Narodnega inštituta za klinično odličnost (National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE) za zdravljenje bazalnoceličnega in ploščatoceličnega karcinoma kože (12, 13). Poleg tega lahko z EKT zdravimo tudi sluznične in globoko ležeče tumorje na področju glave in vratu (2). Opravljene so bile številne raziskave o učinkovitosti EKT pri zdravljenju raka na področju glave in vratu (tabela 3) (14).

KOŽNI IN PODKOŽNI TUMORJI V PODROČJU GLAVE IN VRATU

V dosedanjih raziskavah se je delež objektivnih odgovorov (popolni in delni odgovori skupaj) na zdravljenje z EKT med pretežno kožnimi tumorji glave in vratu gibal v ob-

močju 59–100 % in delež popolnih odgovorov v območju 38–80 % (11, 13, 15). Rezultati zadnje, najbolj poglobljene raziskave na področju uporabe EKT, s katero so bili zdravljeni tako melanomski kot nemelanomski kožni raki v področju glave in vratu, je pokazala, da je na zdravljenje najbolje odgovoril bazalnocelični karcinom (objektivni odgovor 97 %; popolni odgovor 91 %), sledila sta mu ploščatocelični karcinom (79 %; 55 %) in maligni melanom (77 %; 55 %) (15, 16).

Učinkovitost EKT ni odvisna le od histološkega tipa tumorja, ampak tudi od njegove velikosti in predhodnih zdravljenj. Na zdravljenje z EKT bolje odgovorijo manjši tumorji (≤ 3 cm) in tumorji, ki predhodno še niso bili zdravljeni (slika 3) (4). Vzrok slabšega odgovora po predhodnih zdravljenjih je verjetno v spremenjeni ožiljenosti tumorja. Tako raziskave *in vitro* kot tudi raziskave *in vivo* na tumorskih modelih so pokazale, da je ožiljenost tumorja pomemben napovedni dejavnik za učinkovitost EKT (6). Predhodna zdravljenja povzročijo brazgotinjenje v tumorju in njegovi okolici ter s tem posledično slabšo prekrvavitve. Porazdelitev in kopičenje BLM v teh predelih je manjše (7).

EKT pri zdravljenju kožnih rakov v področju glave in vratu statistično značilno izboljša tudi dolgoročno kakovost življenja v primerjavi s kakovostjo pred zdravljenjem. Takoj po posegu (do 45 dni) se lahko poveča jakost bolečine predvsem pri večjih in predhodno zdravljenih tumorjih. V teh primerih je imunski odziv in z njim povezano vnetje večje, kar vodi v stopnjevanje bolečine, vendar se dolgoročno bolečina statistično značilno zmanjša v primerjavi z bolečino pred zdravljenjem (4).

SLUZNIČNI TUMORJI V PODROČJU GLAVE IN VRATU

EKT je učinkovita za tumorje ust in ustnega dela žrela, izvedljiva je tudi pri zdravljenju tumorjev v nosni votlini in nosnem delu žrela.

Tabela 3. Pregled raziskavo učinkovitosti elektrokemoterapije pri zdravljenju raka na področju glave in vratu (14). SCC – ploščatocelični karcinom, BLM – bleomicin, BCC – bazal-nocelični karcinom, MM – maligni melanom, iv. – intravensko, it. – intratumorsko.

Avtor (leto objave)	Število bolnikov	Histološki tip	Citostatik	Odgovor na zdravljenje (%)		
				Popolni odgovor	Delni odgovor	Objektivni odgovor
Belehrad in sodelavci (1993)	8	SCC	BLM iv. 10–15 mg/m ²	57	17	74
Domenge in sodelavci (1996)	4	SCC	BLM iv. 10–15 mg/m ²	42,8	19,5	62,3
		BCC		75	25	100
Mir in sodelavci (1998)	17	MM	BLM iv. 10–15 mg/m ²	52,8	39,4	92,2
Panje in sodelavci (1998)	8	SCC	BLM it. 1 IU/cm ³ s koncentracijo raztopine 4 IU/ml	50	25	75
Allegretti in sodelavci (2001)	4	SCC	BLM it. s koncentracijo raztopine 4 IU/ml	50	50	100
Rabussay in sodelavci (2002)						
Severna Amerika I	17			30	25	55
Severna Amerika II	25	SCC	BLM it. 1 IU/cm ³ s koncentracijo raztopine 4 IU/ml	19	39	58
Evropska unija	12			28	28	56
Burian in sodelavci (2003)	12	SCC	BLM it. 1 IU/cm ³ s koncentracijo raztopine 4 IU/ml	83,3	16,7	100
Bloom in Goldfarb (2005)	54	SCC	BLM it. 1 IU/cm ³ s koncentracijo raztopine 4 IU/ml	24,6	31,9	56,5
Larkin in sodelavci (2007)	3	SCC, BCC	BLM	33,3	0	33,3

66,6

Avtor (leto objave)	Število bolnikov	Histološki tip	Citostatik	Odgovor na zdravljenje (%)		
				Popolni odgovor	Delni odgovor	Objektivni odgovor
Gargiulo in sodelavci (2012)	24	adenokarcinom, SCC	BLM iv. 15.000 IU/m ²	72	28	100
Mevio in sodelavci (2012)	14	BCC	BLM iv. 15.000 IU/m ²	61,5	32,5	94
Seccia in sodelavci (2014)	8	SCC	BLM iv. 15.000 IU/m ²	37,5	50	87,5
Campagna in sodelavci (2014)	39	adenokarcinom	BLM iv. 15.000 IU/m ²	38	21	59
Landstrom in sodelavci (2015)	19	SCC	BLM it. 1.000 IU/cm ³	100	0	100
Rotunno in sodelavci (2016)	55		BLM iv. 15.000 IU/m ²	60	31	91
Bertino in sodelavci (2016)	105	BCC, SCC	BLM iv. 15.000 IU/m ²	50,25	24	74,25
		MM	BLM it. 1 IU/cm ³ s koncentracijo raztopine 4 IU/ml			
Plaschke in sodelavci (2017)	43	SCC	BLM it. 1 IU/cm ³ s koncentracijo raztopine 4 IU/ml	19	37	56
Montuori in sodelavci (2018)	15	BCC	BLM iv. 15.000 IU/m ²	96	4	100
Grošelj in sodelavci (2018)	28	SCC	BLM iv. 15.000 IU/m ²	100	0	100

Težje je izvedljiva pri globlje ležečih tumorjih, kot so tumorji v spodnjem delu žrela in v grlu. Tudi pri tej skupini bolnikov je največji učinek z najmanj neželenimi učinki pri majhnih, primarnih tumorjih in tumorjih, ki predhodno še niso bili zdravljeni (17). V raziskavi, pri kateri so z EKT zdravili tumorje v ustni votlini in ustnem delu žrela, so dokazali 58-odstotni objektivni odgovor. Med spremljanjem so beležili 63-odstotno celokupno petletno preživetje, medtem ko je bilo povprečno enoletno preživetje brez lokalnega napredovanja bolezni 59 % (18, 19). V raziskavi, ki je zajemala izključno bol-

nike s ponovitvijo sluzničnega raka v področju glave in vratu in pri kateri je bilo preostalo zdravljenje izčrpano, so beležili 56 % objektivnih odgovorov. Brez napredovanja bolezni je bilo eno leto po zdravljenju kar 21 % bolnikov, od tega 7 % brez vsakršnih znakov bolezni. Kakovost življenja se je pri bolnikih izboljšala, vendar je v prvih dneh po zdravljenju pri nekaterih prišlo do oteklina, kar je treba upoštevati pri načrtovanju zdravljenja (20). Dosedanje raziskave so potrdile, da je EKT možen način paliativnega zdravljenja sluzničnega raka glave in vratu.



Slika 3. Učinek elektrokemoterapije po stopnjah. A – bolnik s ploščatoceličnim karcinomom pred zdravljenjem, B – bolnik med zdravljenjem z elektrokemoterapijo, C – stanje dva tedna po terapiji, D – stanje šest mesecev po terapiji, viden je popolni odgovor.

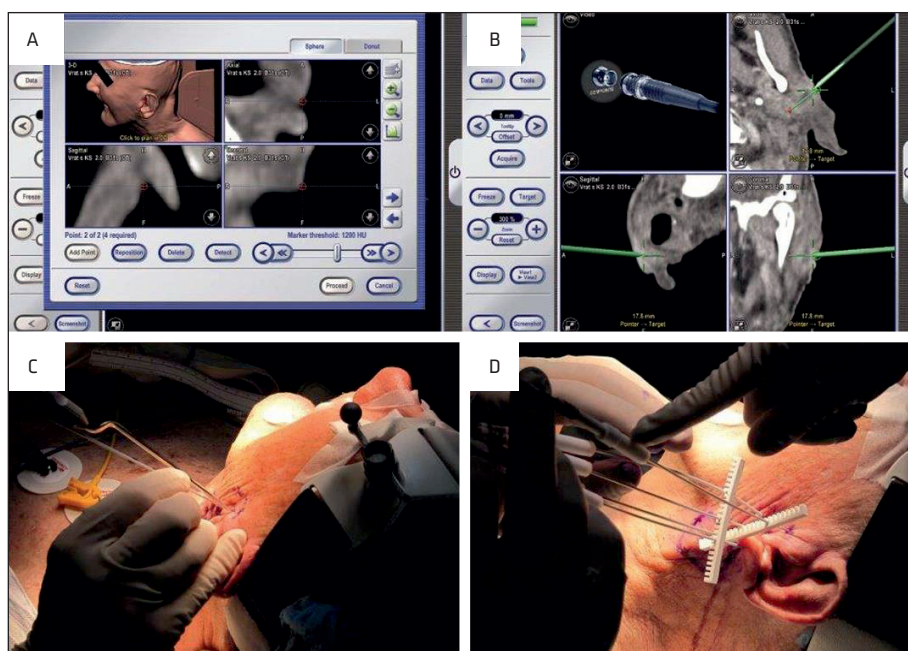
GLOBOKO LEŽEČI TUMORJI V PODROČJU GLAVE IN VRATU

Z EKT lahko zdravimo tudi globoko ležeče tumorje v področju glave in vratu. V teh primerih gre pogosto za velike tumorje nepravilnih oblik, ki ležijo pod vidno površino in v bližini pomembnih struktur (velike žile, kosti, živci). Takšnih tumorjev ne moremo zdraviti s standardnimi elektrodami, saj z njimi ne zaobjamemo celotnega tumorja v električno polje z zadostno jakostjo, ki bi zagotavljalo uspešno elektroporacijo. V teh primerih je treba uporabiti enojne elektrode, ki jih lahko vstavimo dovolj globoko in v različnem geometrijskem vzorcu. Predhodno je treba s posebnim računalniškim programom narediti načrt zdravljenja, s katerim izračunamo optimalno lego elektrod glede na velikost in lego tumorja (21). Prednost takšnega postopka je bila že opisana pri zdravljenju jetrnih zasevkov (22). Med samim zdravljenjem je vstavev elektrod

v tumor lahko nenatančna. Natančnost postopka lahko izboljšamo s sklopitvijo načrta zdravljenja in navigacijskega sistema, ki se uporablja v optično vodeni kirurgiji in omogoča prikaz vstopnih točk za elektrode (glede na predhodni načrt zdravljenja) na bolniku in idealno pot elektrode od kože do končnega položaja (slika 4) (21).

NEŽELENI UČINKI

Zapleti EKT so večinoma blagi. Med samimi električnimi pulzi lahko pride do neželenega krčenja mišic, ki je večinoma neboleče. Na mestu zdravljenja običajno pride do nastanka kraste. Redko se lahko pojavijo, odvisno predvsem od velikosti in mesta tumorja, večje razjede, okužba, ali fistulni kanal med sluznico in kožo. Na možne težave s požiranjem in oteklino, ki lahko ogrozi dihalno pot, je treba pomisliti pri EKT sluzničnih tumorjev v področju glave in vratu. Krvavitve iz tumorja zaradi vstavljenih



Slika 4. Uporaba navigacijskega sistema pri vstavljanju elektrod. A – načrtovanje zdravljenja na tridimenzionalnem modelu, B – določanje vstopnih točk in smeri elektrod, C – nameščanje igle navigacijskega sistema, D – končna postavitev vseh elektrod.

elektrod v večini primerov niso težavne, saj se zaradi žilnozapiralnega učinka EKT zausstavijo takoj. BLM se kopiči v pljučnem tkivu in koži, zato lahko povzroča pljučno fibrozo, vendar po zdravljenju z EKT ta predvsem zaradi uporabe nizkih odmerkov BLM do sedaj ni bila opisana (16, 18, 20). Po zdravljenju z BLM, ki ga dovajamo intravensko, pogosteje pride do hiperpigmentacij na koži. Hiperpigmentacije se lahko pojavijo na mestih pritiska na kožo, kot so mesta pritiska roba postelje, varnostnih trakov ali elektrod za snemanje EKG (5).

POGLED V PRIHODNOST

EKT je učinkovito lokalno zdravljenje tumorjev različnih histoloških tipov. Imunski odgovor, ki ga sproži EKT, predstavlja izziv za nove raziskave. Trenutni razvoj na tem področju je usmerjen v kombinacijo zdravljenja z EKT in imunoterapijo. Obetajoče je tudi kombiniranje EKT z gensko elektrotransfekcijo, ki omogoča vnos plazmidne DNA v celice, s katero lahko dodatno spodbudimo imunski odgovor (3, 8). Zadnje klinične raziskave so pokazale, da je pri starejših bolnikih učinkovit tudi 30 % nižji odmerek sistemske dovedenega BLM, kar

kaže na usmeritev EKT k bolniku prilagojenemu zdravljenju (20). Del raziskav je usmerjen tudi v elektroporacijo s kalcijem, kjer so nedavno potrdili učinkovitost takšnega zdravljenja, ki le malo zaostaja za zdravljenjem z BLM (23). Tehnološki razvoj je usmerjen predvsem v izdelavo novih elektrod, s katerimi bi lahko uspešno zdravili tudi sluznične tumorje, ki ležijo globlje (v spodnjem delu žrela in grlu) (15).

ZAKLJUČEK

EKT se je kot sorazmerno nova metoda zdravljenja izkazala za učinkovito in varno metodo z dobrim funkcionalnim in estetskim končnim rezultatom pri lokalnem zdravljenju tumorjev na področju glave in vratu. Učinkovita je zlasti pri majhnih, primarnih in predhodno nezdravljenih tumorjih. Zaradi malo neželenih učinkov je posebej primerna za bolnike s pridruženimi boleznimi, pri katerih bi bilo standardno zdravljenje preveč obremenjujoče. Poleg tega je primerna tudi za paliativno zdravljenje tumorjev v področju glave in vratu, ko je standardno zdravljenje (kirurgija, obsevanje, kemoterapija) izčrpano.

LITERATURA

1. Serša G, Miklavčič D, Čemažar M, et al. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2008; 34 (2): 232–40.
2. Yarmush ML, Golberg A, Serša G, et al. Electroporation-based technologies for medicine: Principles, applications, and challenges. *Annu Rev Biomed Eng*. 2014; 16: 295–320.
3. Serša G, Teissie J, Čemažar M, et al. Electrochemotherapy of tumors *as in situ* vaccination boosted by immunogenic electrotransfer. *Cancer Immunol Immunother*. 2015; 64 (10): 1315–27.
4. Stepišnik T, Jarm T, Grošelj A, et al. Elektrokemoterapija – učinkovita metoda zdravljenja tumorjev s kombinacijo kemoterapevtika in električnega polja. *Zdrav Vestn*. 2016; 85 (1): 41–55.
5. Gehl J, Serša G, Matthiessen LW, et al. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol*. 2018; 57 (7): 874–82.
6. Chen J, Ghorai MK, Kenney G, et al. Mechanistic studies on bleomycin-mediated DNA damage: Multiple binding modes can result in double-stranded DNA cleavage. *Nucleic Acids Res*. 2008; 36 (11): 3781–90.
7. Grošelj A, Kranjc S, Bošnjak M, et al. Vascularization of the tumours affects the pharmacokinetics of bleomycin and the effectiveness of electrochemotherapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018; 123 (3): 247–56.
8. Serša G, Čemažar M, Parkins CS, et al. Tumour blood flow changes induced by application of electric pulses. *Eur J Cancer*. 1999; 35 (4): 672–7.
9. Mir LM, Glass LF, Serša G, et al. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. *Br J Cancer*. 1998; 77 (12): 2336–42.
10. Testori A, Tosti G, Martinoli C, et al. Electrochemotherapy for cutaneous and subcutaneous tumor lesions: A novel therapeutic approach. *Dermatol Ther*. 2010; 23 (6): 651–61.
11. Mir LM, Gehl J, Serša G, et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *Eur J Cancer Suppl*. 2006; 4 (11): 14–25.
12. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, et al. Malignant melanoma S3-guideline »diagnosis, therapy and follow-up of melanoma«. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013; 11 Suppl 6: 1–116.
13. Electrochemotherapy for primary basal cell carcinoma and primary squamous cell carcinoma. *Interventional procedure guidance*. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
14. De Virgilio A, Ralli M, Longo L, et al. Electrochemotherapy in head and neck cancer: A review of an emerging cancer treatment. *Oncol Lett*. 2018; 16 (3): 3415–23.
15. Benazzo M, Bertino G, Groselj A. Electrochemotherapy of head and neck cancer. In: D. Miklavcic, eds. *Handbook of Electroporation*. Cham: Springer International Publishing Switzerland; 2016. p. 1903–1915.
16. Bertino G, Serša G, De Terlizzi F, et al. European research on electrochemotherapy in head and neck cancer (EURECA) project: Results of the treatment of skin cancer. *Eur J Cancer*. 2016; 63: 41–52.
17. Plaschke CC, Gothelf A, Gehl J, et al. Electrochemotherapy of mucosal head and neck tumors: A systematic review. *Acta Oncol*. 2016; 55 (11): 1266–72.
18. Campana LG, Mali B, Serša G, et al. Electrochemotherapy in non-melanoma head and neck cancers: A retrospective analysis of the treated cases. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 52 (10): 957–64.
19. Landström FJ, Reizenstein J, Adamsson GB, et al. Long-term follow-up in patients treated with curative electrochemotherapy for cancer in the oral cavity and oropharynx. *Acta Otolaryngol*. 2015; 135 (10): 1070–8.
20. Plaschke CC, Bertino G, McCaul JA, et al. European research on electrochemotherapy in head and neck cancer (EURECA) project: Results from the treatment of mucosal cancers. *Eur J Cancer*. 2017; 87: 172–81.
21. Grošelj A, Kos B, Čemažar M, et al. Coupling treatment planning with navigation system: A new technological approach in treatment of head and neck tumors by electrochemotherapy. *Biomed Eng Online*. 2015; 14 Suppl 3: S2.
22. Zupanic A, Miklavcic D, Jarm T, et al. Electrochemotherapy: A New Technological Approach in Treatment of Metastases in the Liver. *Technol Cancer Res Treat*. 2011; 10 (5): 475–85.
23. Falk H, Matthiessen LW, Wooler G, et al. Calcium electroporation for treatment of cutaneous metastases: a randomized double-blinded phase II study, comparing the effect of calcium electroporation with electrochemotherapy. *Acta Oncol*. 2018; 57 (3): 311–9.

Sorvasta®

rosuvastatin

filmsko obložene tablete

5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg in 40 mg



Neustavljiva moč



Sestava Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg oz. 40 mg rosuvastatina. **Terapevtske indikacije** Zdravljenje hiperholesterolemije Odrasli, mladostniki in otroci, stari 6 let ali več, s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa, vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo) ali mešano dislipidemijo (tipa IIb), ob dieti, kadar je odziv nanjo in na druge nefarmakološke načine zdravljenja (npr. telesno vadbo, zmanjšanje telesne mase) neustrezen, ali homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, ob dieti in drugih ukrepih za znižanje ravnih lipidov (npr. LDL-aferez) ali kadar ti načini zdravljenja niso primerni. **Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov** Preprečevanje večjih srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih, za katere je ocenjeno, da obstaja veliko tveganje prvega srčno-žilnega dogodka, kot dodatek pri odpravljanju drugih dejavnikov tveganja. **Odmerjanje in način uporabe** Odmerjanje Priporočeno začetno odmerjanje je 5 mg ali 10 mg enkrat na dan. Pri določanju začetnega odmerka je treba pri bolniku upoštevati raven holesterola in stopnjo srčno-žilnega tveganja v prihodnosti ter možne neželenе učinke. Odmerek se lahko poveča na naslednjo jakost po 4 tednih zdravljenja, če je potrebno. Pri uvajanju odmerkov po 30 mg oz. 40 mg je priporočljiv nadzor specialista. V studiji zmanjševanja tveganja srčno-žilnih dogodkov je bil uporabljen odmek po 20 mg na dan. **Način uporabe** Bolniki lahko Sorvasto jemljejo ob katerikoli uri dneva, neodvisno od obroka. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za rosuvastatin ali katerokoli pomožno snov v zdravilu. Aktivna jetrna bolezen, tudi nepojasnjeno vztrajno zviševanje ravnih transaminaz v serumu ali zvišanje ravnih transaminaz v serumu nad trikratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. Huda ledvična okvara (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min). Miopatija. Zdravljenje s ciklosporinom. Nosečnost in dojenje. Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije. Zdravljenje z odmerkom po 30 mg oz. 40 mg na dan je kontraindicirano pri bolnikih s predpisovanjajočimi dejavniki za miopatijo oz. rhabdomiozlo (zmerne ledvična okvara, hipotiroidizem, dedna mišična obolenja v družini ali družinski anamnezi, predhodni pojav toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA ali fibratov, zloraba alkohola, stanja, pri katerih se lahko poveča koncentracija zdravila v plazmi, bolniki azijskega rodu, sočasno jemanje fibratov). Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze in galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnikih, ki se zdravijo z velikimi odmerki (zlasti s 40 mg na dan), se lahko pojavi proteinurija. O učinkih na skeletne mišice (mialgiji, miopatiji in redko tudi rhabdomiozli) so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z različnimi odmerki rosuvastatina, zlasti če so bili večji od 20 mg. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih s predpisovanjajočimi dejavniki za miopatijo oz. rhabdomiozlo. Zdravilo Sorvasta se ne sme jemati sočasno s sistemskimi farmacevtskimi oblikami fusidne kisline ali sedem dni po

prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Hkratno zdravljenje s Sorvasto in gemfibrozilom se ne priporoča. Sorvasto je treba tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA previdno uporabljati pri bolnikih, ki pijejo velike količine alkohola ali imajo v anamnezi jetrno bolezen. Sočasno jemanje zaviralcev proteaz se ne priporoča. Med uporabo nekaterih statinov so izjemoma poročali o intersticijski pljučni bolezni, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem. Nekateri dokazi kažejo, da statini kot skupina zdravil povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in ciklosporina je bila vrednost AUC rosuvastatina povprečno sedemkrat večja kot pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste vitamina K, je zaželeno spremljanje INR. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati in odmerki niacina (nikotinske kisline), ki znižajo raven lipidov (v odmerkih po 1 g na dan ali več), pri sočasnem jemanju z zaviralci reduktaze HMG-CoA povečajo verjetnost za miopatijo, kar je verjetno posledica tega, da povzročajo miopatijo tudi pri samostojnem jemanju. Neželenih učinkov zaradi farmakodinamične interakcije med Sorvasto in ezetimibom ni mogoče izključiti. Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in proteaznih zaviralcev ali regorafeniba se lahko zelo poveča izpostavljenost rosuvastatinu, zato je treba odmerek Sorvaste ustrezno zmanjšati. Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in suspenzije antacida, ki je vsebovala aluminijev in magnezijev hidroksid, se je koncentracija rosuvastatina v plazmi zmanjšala za približno 50 %. Možne so interakcije z entromicrom in peroralnimi kontraceptivi. Pri sočasnem jemanju fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiozlo. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Jemanje Sorvaste med nosečnostjo in dojenjem je kontraindicirano. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji** Med zdravljenjem je treba upoštevati, da se lahko med vožnjo motornih vozil ali delom s stroji pojavi utroglavica. **Neželeni učinki** Neželeni učinki, ki so se pojavili med uporabo rosuvastatina, so bili večinoma blagi in prehodni. V nadzorovanih kliničnih preizkusih je zaradi njih zdravljenje prekinilo manj kot 4 % bolnikov. Pogosto se lahko pojavijo sladkorna bolezen, glavobol, omotica, zaprtje, navzeja, bolečine v trebuhu, mialgija in astenija. Ostali se pojavljajo občasno, redko ali zelo redko. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 28 in 84 filmsko obloženih tablet po 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg in 40 mg rosuvastatina. **Datum zadnje revizije besedila** 13. 6. 2019.

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Objavljen je tudi na www.krka.si. Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija, www.krka.si



Svojo inovativnost in znanje posvečamo zdravju.
Zato odločnost, vztrajnost in izkušnje usmerjamo k enemu samemu cilju – razvoju učinkovitih in varnih izdelkov vrhunske kakovosti.

Borut Jug¹, Breda Barbiž-Žagar², Mateja Grošelj³, Darja Milovanović Jarh⁴, Tjaša Lipušček⁵

Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z rosuvastatinom (Solvasta®) in uvajanje dodatnih jakosti v klinično prakso pri bolnikih s hiperlipidemijo – FROZEN

Non-Interventional Study of Efficacy and Safety of Rosuvastatin (Solvasta®) Therapy and Introduction of Additional Strengths to Clinical Practice in Patients with Hyperlipidaemia – FROZEN

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rosuvastatin, hiperlipidemija, bolezni srca in žilja, LDL-holesterol, učinkovitost, varnost, dodatni odmerki

IZHODIŠČA. Bolezni srca in žilja ostajajo glavni vzrok obolevnosti in umrljivosti v svetu, na prvem mestu pa so tudi v Sloveniji. Najpogostejši vzrok zanje je ateroskleroza. Dejavniki, ki pospešujejo proces, je več, med najpomembnejšimi pa je hiperlipidemija. Glede na priporočila evropskih smernic za preprečevanje bolezni srca in žilja je zniževanje holesterola v lipoproteinu z nizko gostoto (angl. *low density lipoprotein*, LDL), in sicer predvsem s statini, ključno za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov. Učinkovitost in varnost zdravljenja s statini potrjujejo številne klinične raziskave in dolgoletne izkušnje, kljub temu pa so v praksi še vedno premalokrat uporabljeni oz. so uporabljeni v premajhnih odmerkih. Namen neintervencijskega spremljanja FROZEN je bil spremljati klinično učinkovitost zdravljenja Solvasta® v vseh odmerkih, še posebej pa v odmerkih 15 mg in 30 mg. METODE. V trimesečno spremljanje učinkovitosti in varnosti rosuvastatina (Solvasta®) je bilo vključenih 1.627 bolnikov s hiperlipidemijo in z zmerno, veliko ali zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo. Opravljena sta bila dva obiska. Na prvem (ob vključitvi bolnika v spremljanje) so na osnovi bolnikovih začetnih vrednosti maščob in stopnje srčno-žilne ogroženosti določili začetni odmerek zdravljenja Solvasta®. Na drugem obisku so preverili vrednosti maščob v krvi in ocenili neželene učinke in doseganje ciljnih vrednosti LDL-holesterola. REZULTATI. Po treh mesecih je zdravljenje z zdravilom Solvasta® v povprečnem skupnem odmerku $19,0 \pm 9,6$ mg nadaljevalo 1.543 bolnikov (94,8 %). Skupni holesterol, LDL-holesterol in trigliceridi so se v času zdravljenja statistično značilno znižali ($p < 0,0001$).

¹ Prof. dr. Borut Jug, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; borut.jug@kclj.si

² Breda Barbiž-Žagar, dr. med., Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana

³ Mateja Grošelj, mag. farm., Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana

⁴ Darja Milovanović Jarh, Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana

⁵ Tjaša Lipušček, Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana

Povprečno relativno znižanje skupnega holesterola je bilo $29,3 \pm 14,7\%$, LDL-holesterola $37,2 \pm 22,7\%$ in trigliceridov $18,7 \pm 34,7\%$. Povprečna vrednost holesterola v lipoproteinu z visoko gostoto (angl. *high density lipoprotein*, HDL) se je relativno zvišala za $6,5 \pm 28,7\%$, a to zvišanje ni bilo statistično značilno. Uspešnost zdravljenja je bila ocenjena glede na znižanje povprečnih vrednosti LDL-holesterola v krvi in stopnjo srčno-žilne ogroženosti. Zdravljenje z zdravilom Solvasta® je bilo ocenjeno kot zelo uspešno pri 42,1 % bolnikov, uspešno pri 43,5 % bolnikov in neuspešno pri 6,8 % bolnikov. Za 7,6 % bolnikov nimamo podatka. Vse tri mesece spremljanja je bilo brez neželenih učinkov 91,0 % bolnikov. ZAKLJUČKI. Na podlagi rezultatov lahko zaključimo, da je zdravljenje hiperlipidemije z zdravilom Solvasta® varno in učinkovito pri bolnikih z zmerno, veliko in tudi zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo.

ABSTRACT

KEY WORDS: rosuvastatin, hyperlipidaemia, cardiovascular diseases, LDL-cholesterol, efficacy, safety, additional doses

BACKGROUND. Cardiovascular diseases remain the leading cause of morbidity and mortality in the world and in Slovenia. They are most often caused by atherosclerosis. Several factors accelerate the process, of which hyperlipidaemia is the most important one. According to the latest European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, reducing low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) in particular by statins, is crucial for the prevention of cardiovascular events. Efficacy and safety of statin therapy is demonstrated by many clinical trials and long-standing clinical practice. Despite this, they are often underused in practice or are used in insufficient doses. The purpose of the FROZEN non-interventional study was to assess the clinical efficacy of Solvasta® in all doses, especially 15 mg and 30 mg. METHODS. The study on the efficacy and safety of Solvasta® was conducted over a three-month period, and 1,627 patients with hyperlipidaemia at moderate, high, or very high risk of a cardiovascular event were included. Two visits were scheduled. At the first visit, when a patient was enrolled in the study, the initial dose of Solvasta® was determined by considering the patient's baseline lipid levels and cardiovascular risk grade. At the second visit, lipid blood levels, adverse reactions, and achievement of target LDL-C levels were assessed. RESULTS. After three months, 1,543 patients (94.8%) continued receiving Solvasta® at the total dose of 19.0 ± 9.6 mg on average. During the treatment period, total cholesterol, LDL-C, and triglycerides revealed a statistically significant reduction ($p < 0.0001$). The mean relative reduction in total cholesterol was $29.3 \pm 14.7\%$, in LDL-C $37.2 \pm 22.7\%$, and in triglycerides $18.7 \pm 34.7\%$. Mean high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels presented statistically insignificant relative increases of $6.5 \pm 28.7\%$. The treatment outcome was evaluated with regard to the reduction of the average LDL-C level in blood plasma and cardiovascular risk grade. Solvasta® therapy was rated as very successful in 42.1%, successful in 43.5%, and unsuccessful in 6.8% of patients. No data were available for 7.6% of patients. Throughout the three-month course of the study, no adverse drug reactions were reported in 91.0% of the patients. CONCLUSIONS. Based on the results, we can conclude that the treatment of hyperlipidaemia with Solvasta® is safe and effective for patients at moderate, high, and even very high risk of a cardiovascular event.

IZHODIŠČA

Bolezni srca in žilja so glavni razlog umrljivosti v svetu. Vsako leto zaradi njih umre 17,9 milijona ljudi, kar predstavlja 31 % vseh smrti. Štiri od petih srčno-žilnih smrti so posledica srčne ali možganske kapi (1). Zvišan holesterol, zlasti holesterol v lipoproteinu z nizko gostoto (angl. *low density lipoprotein*, LDL), je eden od glavnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne dogodke; v svetu lahko tretjino ishemičnih srčnih bolezni povežemo z zvišanim holesterolom (2). Dokazi, da znižanje LDL-holesterola v krvi zmanjša tveganje za bolezni srca in žilja, so nedvoumni. Izsledki temeljnih raziskav kažejo, da LDL-holesterol ni le dejavnik tveganja za razvoj ateroskleroze, temveč njen neposredni vzrok (3). Zniževanje LDL-holesterola je najpomembnejši cilj pri preprečevanju srčno-žilnih dogodkov, kar potrjujejo evropske smernice za preprečevanje bolezni srca in žilja (4). Tveganje za srčno-žilne dogodke je še manjše, če je znižanje LDL-holesterola večje (3).

Statini so prva izbira za zdravljenje hiperlipidemije in so dokazano povezani z zmanjšanjem srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti. To potrjujejo tudi najnovejše evropske smernice (3–5). Ciljne vrednosti LDL-holesterola, ki jih priporočajo smernice za zdravljenje hiperlipidemije, so za bolnike z zelo veliko ogroženostjo nižje od 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) oz. vsaj 50 % nižje od izhodiščne vrednosti. Pri bolnikih z veliko ogroženostjo je ciljna vrednost LDL-holesterola nižja od 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) oz. vsaj 50 % nižja od izhodiščne vrednosti. Pri bolnikih z zmerno ogroženostjo smernice priporočajo ciljno vrednost LDL-holesterola pod 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl), pri bolnikih z majhno ogroženostjo pa pod 3,0 mmol/l (< 116 mg/l) (5). Na novo je dodana ciljna vrednost LDL-holesterola pod 1 mmol/l (< 40 mg/l) za bolnike, ki so v dveh letih od diagnoze bolezni srca in žilja doživeli žilni dogodek.

Kljub številnim prepričljivim dokazom o učinkovitosti statinskega zdravljenja in

kljub dolgoletni uporabi teh zdravil je pogostost srčno-žilnih dogodkov še vedno velika (6, 7). Žal sodelovanje bolnikov pri zdravljenju s statini ni optimalno, saj ciljnih vrednosti LDL-holesterola ne dosega skoraj 80 % bolnikov z velikim tveganjem (8). To je potrdila tudi raziskava Euroaspire IV, v kateri so ugotovili, da kar 67 % bolnikov v primarni preventivi in 79 % v sekundarni preventivi ne dosega ciljnih vrednosti LDL-holesterola (9). S časom se sodelovanje pri zdravljenju še slabša, poročajo celo, da zdravljenje s statini po drugem letu prekinе 77 % bolnikov (4). Slabo sodelovanje je glavni vzrok, da ciljne vrednosti LDL-holesterola niso dosežene. Številne raziskave poročajo o velikem razkoraku med priporočili smernic glede zdravljenja s statini in klinično prakso uporabe statinov ter doseganjem ciljnih vrednosti LDL-holesterola (8).

Podatki iz kliničnih raziskav kažejo, da zdravniki najpogosteje predpišejo manjši odmerek statina in ga zelo redko titrirajo do priporočenega, zato bolniki kljub zdravljenju ostajajo ogroženi za razvoj in napredovanje bolezni srca in žilja (4, 9). Rosuvastatin (v obliki zdravila Sorvasta® Krke, d. d., Novo mesto) je na voljo v šestih jakostih (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg in 40 mg), kar omogoča prilagajanje zdravljenja posameznikovim potrebam in povečuje verjetnost, da bodo dosežene ciljne vrednosti maščob (9).

V neintervencijskem spremljanju (NIS) FROZEN smo pri bolnikih s hiperlipidemijo spremljali učinkovitost in varnost zdravljenja z rosuvastatinom (Sorvasta®) ter uvažanje dodatnih jakosti v klinično prakso (10).

METODE

V NIS so bili vključeni odrasli bolniki s hiperlipidemijo, ki niso dosegali ciljnih vrednosti LDL-holesterola in so potrebovali zdravljenje s statinom.

NIS sta odobrili Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko in Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske

pripomočke. Vsi vključeni bolniki so bili pisno obveščeni o namenu in poteku NIS. Spremljanje je potekalo od oktobra 2016 do novembra 2017.

Namen spremljanja je bil potrditi učinkovitost in varnost zdravila Solvasta® v vseh jakostih (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg in 40 mg). Spremljanje posameznega bolnika je trajalo tri mesece. V tem času sta bila opravljena dva obiska: prvi ob vključitvi bolnika v spremljanje, drugi oz. končni pa po treh mesecih. Na prvem obisku so presodili, ali je bolnik primeren za zdravljenje z zdravilom Solvasta®. Na osnovi bolnikovih začetnih vrednosti maščob in predvidene stopnje srčno-žilne ogroženosti so določili začetni odmerek zdravila Solvasta®. Na drugem oz. končnem obisku so preverili vrednosti maščob v krvi ter ocenili neželene učinke zdravila (NUZ) in doseganje ciljnih vrednosti LDL-holesterola. Na obeh obiskih so bolniku izmerili tudi krvni tlak. Ob koncu spremljanja so glede na vrednosti LDL-holesterola in bolnikovo srčno-žilno ogroženost ocenili uspešnost zdravljenja. Dnevni odmerek zdravila Solvasta® je bil od 5 mg do 40 mg.

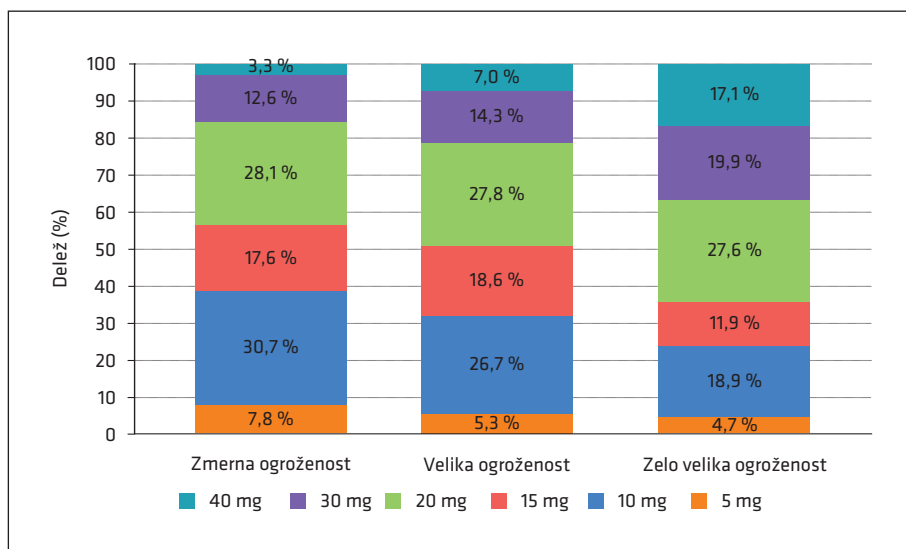
Zaradi velikega vzorca je bil za izračun statistično značilne razlike med povprečema dveh meritev v isti populaciji uporabljen asimptotični z-test, pri intervalnih ocenah povprečja pa asimptotični 95-odstotni interval zaupanja.

REZULTATI

V NIS je bilo vključenih 1.627 bolnikov s hiperlipidemijo in z različnimi stopnjami srčno-žilne ogroženosti. Povprečna starost bolnikov je bila $62,7 \pm 10,2$ leta, 50 % je bilo moških in 50 % žensk. 407 (25,0 %) je bilo bolnikov z zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo, 780 (48 %) z veliko ogroženostjo in 420 (26 %) z zmerno ogroženostjo. Za 20 bolnikov (1 %) ni bilo podatka o stopnji ogroženosti.

Pred vključitvijo se 24 % bolnikov ni zdravilo zaradi hiperlipidemije, 76 % bolnikov pa se je že zdravilo z zdravili za zniževanje holesterola.

Zdravilo Solvasta® so bolnikom predpisali v šestih različnih odmerkih (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg in 40 mg). Povprečni skupni odmerek na novo uvedena zdravila Solvasta® je bil $17,8 \pm 9,1$ mg.



Slika 1. Nadaljevalni dnevni odmerki rosuvastatina (Solvasta®) pri bolnikih z različno stopnjo srčno-žilne ogroženosti.

Po treh mesecih je zdravljenje nadaljevalo 1.543 bolnikov (94,8 %), 41 (2,5 %) jih je zdravljenje prekinilo, za 43 bolnikov (2,6 %) pa ni bilo podatka. Povprečni skupni odmerek pri nadaljevalnem zdravljenju je bil $19,0 \pm 9,6$ mg.

Pri zmerno ogroženih bolnikih je bil povprečni začetni odmerek zdravilo Sorvasta® $15,7 \pm 7,9$ mg, nadaljevalni pa $16,8 \pm 8,3$ mg. Pri bolnikih z veliko ogroženostjo je bil povprečni začetni odmerek $17,4 \pm 8,6$ mg, nadaljevalni pa $18,4 \pm 9,1$ mg. Pri bolnikih z zelo veliko ogroženostjo je bil povprečni začetni odmerek $20,5 \pm 10,3$ mg, nadaljevalni pa $22,2 \pm 10,8$ mg (slika 1).

Zdravilo Sorvasta® v novem odmerku 15 mg je bilo uvedeno 16,7 % bolnikom, v novem odmerku 30 mg pa 13,3 % bolnikom. Po treh mesecih je zdravljenje z odmerkom 15 mg nadaljevalo 16,8 % bolnikov, z odmerkom 30 mg pa 15,2 % bolnikov.

Med spremljanjem so se skupni holesterol (SH), LDL-holesterol in trigliceridi (TG) statistično značilno znižali ($p < 0,0001$). Po

treh mesecih je bila povprečna absolutna vrednost SH znižana za $2,1 \pm 1,2$ mmol/l in relativna vrednost za $29,3 \pm 14,7$ %, povprečna absolutna vrednost LDL-holesterola za $1,8 \pm 1,1$ mmol/l in relativna za $37,2 \pm 22,7$ %, povprečna absolutna vrednost TG za $0,6 \pm 1,4$ mmol/l in relativna vrednost za $18,7 \pm 34,7$ %. Povprečna absolutna vrednost holesterola v lipoproteinu z visoko gostoto (angl. *high density lipoprotein*, HDL) se je brez statistične značilnosti ($p = 0,13628$) zvišala za $0,0 \pm 0,5$ mmol/l, relativna vrednost pa za $6,5 \pm 28,7$ % (tabela 1, slika 2).

Med spremljanjem se je LDL-holesterol statistično značilno znižal ($p < 0,0001$) ne glede na stopnjo srčno-žilne ogroženosti. Pri zmerno ogroženih bolnikih se je znižal za $1,7 \pm 1,1$ mmol/l oz. $35,1 \pm 22,7$ %, pri bolnikih z veliko ogroženostjo za $1,9 \pm 1,1$ mmol/l oz. $37,8 \pm 22,5$ %, pri zelo ogroženih bolnikih pa za $1,7 \pm 1,1$ mmol/l oz. $38,1 \pm 23,4$ % (tabela 2).

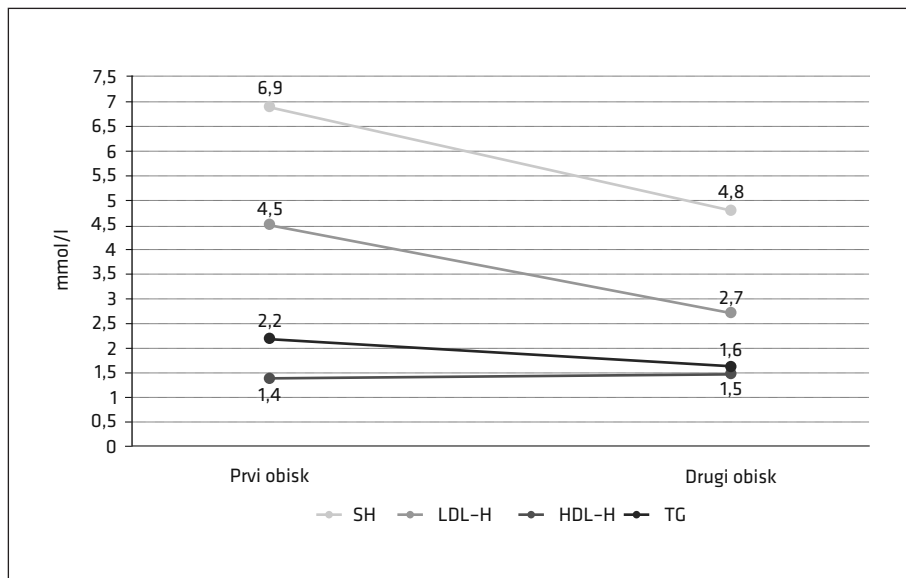
Uspešnost zdravljenja z zdravilom Sorvasta® je bila ocenjena glede na odstotek

Tabela 1. Povprečne vrednosti holesterola med zdravljenjem z rosuvastatinom (Sorvasta®). SH – skupni holesterol, LDL-holesterol – holesterol v lipoproteinu z nizko gostoto (angl. *low density lipoprotein*), HDL-holesterol – holesterol v lipoproteinu z visoko gostoto (angl. *high density lipoprotein*), TG – trigliceridi.

Lipidogram	Prvi obisk	Drugi obisk	Absolutna razlika	Relativna razlika	p-vrednost
	mmol/l	mmol/l	mmol/l	%	
SH	$6,9 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,0$	$-2,1 \pm 1,2$	$-29,3 \pm 14,7$	$< 0,0001$
LDL-holesterol	$4,5 \pm 1,1$	$2,7 \pm 0,9$	$-1,8 \pm 1,1$	$-37,2 \pm 22,7$	$< 0,0001$
HDL-holesterol	$1,4 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,4$	$0,0 \pm 0,5$	$6,5 \pm 28,7$	$0,13628$
TG	$2,2 \pm 1,7$	$1,6 \pm 0,9$	$-0,6 \pm 1,4$	$-18,7 \pm 34,7$	$< 0,0001$

Tabela 2. Znižanje holesterola v lipoproteinu z nizko gostoto glede na ocenjeno srčno-žilno ogroženost. LDL-holesterol – holesterol v lipoproteinu z nizko gostoto (angl. *low density lipoprotein*).

LDL-holesterol	Prvi obisk	Drugi obisk	Absolutna razlika	Relativna razlika	p-vrednost
	mmol/l	mmol/l	mmol/l	%	
Zmerna ogroženost	$4,6 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,8$	$-1,7 \pm 1,1$	$-35,1 \pm 22,7$	$< 0,0001$
Velika ogroženost	$4,6 \pm 1,1$	$2,8 \pm 0,9$	$-1,9 \pm 1,1$	$-37,8 \pm 22,5$	$< 0,0001$
Zelo velika ogroženost	$4,1 \pm 1,2$	$2,4 \pm 0,8$	$-1,7 \pm 1,1$	$-38,1 \pm 23,4$	$< 0,0001$



Slika 2. Grafični prikaz povprečnih vrednosti maščob v krvi na prvem in drugem obisku. SH – skupni holesterol, LDL-H – holesterol v lipoproteinu z nizko gostoto (angl. *low density lipoprotein cholesterol*), HDL-H – holesterol v lipoproteinu z visoko gostoto (angl. *high density lipoprotein cholesterol*), TG – trigliceridi.

bolnikov, ki so dosegli ciljne vrednosti LDL-holesterol v krvi, opredeljene s takrat veljavnimi smernicami ESC (European Society of Cardiology)/EAS (European Atherosclerosis Society) iz leta 2011 (2,99 mmol/l ali manj pri bolnikih z zmerno ogroženostjo, 2,49 mmol/l ali manj pri bolnikih z veliko ogroženostjo in 1,79 mmol/l ali manj in/ali ≥ 50 -odstotno znižanje pri bolnikih z zelo veliko ogroženostjo). Zdravljenje z zdravilom Sorvasta® je bilo ocenjeno kot zelo uspešno, če je bila ciljna vrednost LDL-holesterol dosežena. Če ni bila dosežena, a se je LDL-holesterol znižal za 10 % ali več, je bilo zdravljenje ocenjeno kot uspešno. Kot neuspešno pa je bilo ocenjeno, če ciljna

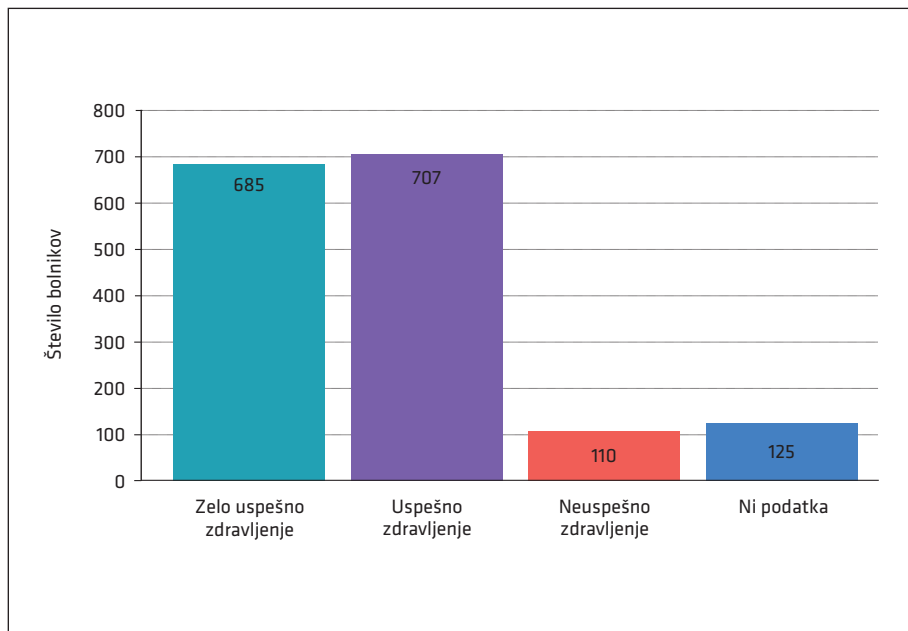
vrednost ni bila dosežena in se je LDL-holesterol znižal za manj kot 10 %. Ob upoštevanju najnovejših smernic ESC/EAS za zdravljenje dislipidemij, v katerih so pri vseh skupinah srčno-žilne ogroženosti ciljne vrednosti še nižje, bi bil odstotek bolnikov, ki so dosegli ciljne vrednosti, še manjši (5).

Pri 685 bolnikih (42,1 %) je bilo zdravljenje z zdravilom Sorvasta® ocenjeno kot zelo uspešno, pri 707 (43,5 %) kot uspešno in pri 110 (6,8 %) kot neuspešno. Za 125 bolnikov (7,6 %) ni bilo podatka o uspešnosti zdravljenja (slika 3).

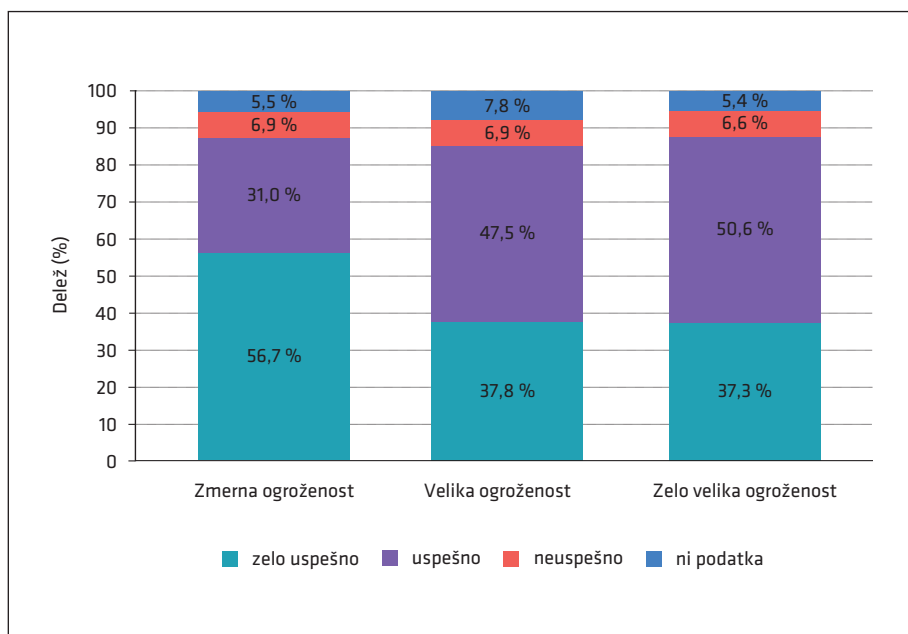
Podrobnejšo oceno uspešnosti zdravljenja glede na srčno-žilno ogroženost prikazuje tabela 3 in slika 4.

Tabela 3. Uspešnost zdravljenja glede na srčno-žilno ogroženost.

	Zmerna ogroženost	Velika ogroženost	Zelo velika ogroženost
Zelo uspešno	238 (56,7 %)	295 (37,8 %)	152 (37,4 %)
Uspešno	130 (30,9 %)	371 (47,5 %)	206 (50,6 %)
Neuspešno	29 (6,9 %)	54 (6,9 %)	27 (6,6 %)
Ni podatka	23 (5,5 %)	61 (7,8 %)	22 (5,4 %)



Slika 3. Uspešnost zdravljenja z zdravilom z rosuvastatinom (Sorvasta®).



Slika 4. Uspešnost zdravljenja glede na srčno-žilno ogroženost

Bolniki so zdravilo dobro prenašali, med spremljanjem je bilo brez NUZ 1.481 bolnikov (91,0 %). NUZ so zaznali pri 94 bolnikih (5,8 %), medtem ko za 52 bolnikov (3,2 %) ni bilo podatka o NUZ. Pri 86 bolnikih (5,3 %) so bili NUZ vzročno povezani z zdravljenjem, pri preostalih 8 (0,5 %) pa vzročne povezave ni bilo. Najpogostejše, pri 24 bolnikih (1,5 %), se je pojavila mialgija. Preostali NUZ so bili manj pogosti (< 1 %). Večinoma (pri 50 bolnikih (58,1 %)) zaradi NUZ ni prišlo do sprememb zdravljenja, pri petih bolnikih (5,8 %) je bilo treba zmanjšati odmerek zdravila Solvasta®, 18 bolnikov (20,9 %) pa je potrebovalo simptomatsko zdravljenje. Zdravilo je bilo ukinjeno pri 18 bolnikih (20,9 %), pri petih bolnikih (5,8 %) pa o tem ni bilo podatka. Rezultati potrjujejo varnost jemanja zdravila Solvasta®.

RAZPRAVA

Hiperlipidemija je kronična bolezen, ki zahteva skrben nadzor in zdravljenje. Pri zdravljenju je pomembno doseganje in dolgotrajno vzdrževanje ciljnih vrednosti LDL-holesterola. Upoštevati je treba, da so ciljne vrednosti pri bolnikih z večjo srčno-žilno ogroženostjo nižje, zato je pri njih posebno pomembna izbira dovolj velikega začetnega odmerka statina oz. ustrezno povečanje nadaljevalnega odmerka, če ciljnih vrednosti ne dosegajo. Le tako jim lahko omogočimo optimalno zaščito.

V NIS so bili vključeni slovenski bolniki s hiperlipidemijo, od katerih se je 76 % bolnikov že zdravilo z zdravili za zniževanje holesterola, le pri 24 % pa je bil statin uveden prvič. Po treh mesecih je zdravljenje z zdravilom Solvasta® nadaljevalo 1.543 bolnikov (94,8 %).

Po treh mesecih zdravljenja so se SH, LDL-holesterol in TG statistično značilno znižali ($p < 0,0001$), kar dokazuje, da je zdravljenje z zdravilom Solvasta® učinkovito. Povprečna vrednost SH se je relativno znižala za $29,3 \pm 14,7$ %, LDL-holesterola za $37,2 \pm 22,7$ % in TG za $18,7 \pm 34,7$ %. Pov-

prečna vrednost HDL-holesterola pa se je relativno zvišala za $6,5 \pm 28,7$ %, vendar razlika ni bila statistično značilna. Če primerjamo te rezultate z rezultati intervencijske klinične raziskave ROSU-PATH, ki je prav tako proučevala učinkovitost in varnost standardnih in tudi dodatnih (15 mg in 30 mg) odmerkov rosuvastatina, je bilo znižanje SH in TG ter zvišanje HDL-holesterola primerljivo, medtem ko je bilo znižanje LDL-holesterola v raziskavi ROSU-PATH večje, in sicer za 45,2 %. Razlogov za to je lahko več: manj predhodno že zdravljenih bolnikov, večji povprečni končni odmerek rosuvastatina (22,4 mg) in večja kontrola zdravljenja bolnikov, saj je šlo za intervencijsko raziskavo (11).

Zanimivo je, da je bila izhodiščna vrednost LDL-holesterola podobna v vseh skupinah srčno-žilne ogroženosti, čeprav so se pred uvedbo zdravila Solvasta® tri četrtine bolnikov že zdravile z drugimi hipolipemičnimi zdravili. LDL-holesterol se je po uvedbi zdravila Solvasta® (ne glede na predhodno zdravljenje) v vseh treh skupinah statistično značilno znižal ($p < 0,0001$), v povprečju približno za tretjino. Tudi relativno znižanje je bilo pri vseh skupinah podobno.

Uspešnost zdravljenja je bila ocenjena glede na znižanje povprečnih vrednosti LDL-holesterola. Pri večini bolnikov (85,6 %) je bilo zdravljenje ocenjeno kot zelo uspešno ali uspešno. S tem zdravilom je več bolnikov doseglo ciljne vrednosti LDL-holesterola kot s predhodnim hipolipemičnim zdravljenjem.

Zdravilo Solvasta® je bilo učinkovito v vseh skupinah bolnikov, saj je bilo zdravljenje pri večini ocenjeno kot zelo uspešno ali uspešno. Če pogledamo rezultate po skupinah, lahko ugotovimo, da je bilo v skupini z zmerno ogroženostjo več bolnikov, pri katerih je bilo zdravljenje zelo uspešno (56,7 %), kot v skupinah z veliko (37,8 %) in zelo veliko ogroženostjo (37,4 %). To pomeni, da ciljne vrednosti LDL-holesterola pogosteje dosegajo zmerno ogroženi bolniki,

bolniki z veliko ali zelo veliko ogroženostjo pa redkeje. Da je doseganje ciljnih vrednosti velik izziv v klinični praksi, so ugotavljali tudi v številnih drugih raziskavah. V nekaterih kar 80 % bolnikov z veliko ogroženostjo ni doseglo ciljnih vrednosti. To kaže, da so bolniki kljub zdravljenju še vedno bolj ogroženi za razvoj in napredovanje bolezni srca in žilja (8, 9).

Podatki iz nekaterih kliničnih raziskav kažejo, da zdravniki najpogosteje predpišejo premajhen odmerek in da ga le redko titrirajo do priporočenega, kar se je potrdilo tudi v tem spremljanju (9). V vseh skupinah srčno-žilne ogroženosti, tako pri uvedbi kot pri nadaljevanju zdravljenja, sta bila največkrat predpisana odmerka 10 mg in 20 mg rosuvastatina. Za zdravljenje z novimi odmerki rosuvastatina (15 mg in 30 mg) se zdravniki še vedno redkeje odločajo, predpišejo jih le vsakemu sedmemu bolniku, ki se zdravi z rosuvastatinom.

Povprečni skupni nadaljevalni odmerek rosuvastatina je bil $19,0 \pm 9,6$ mg. Med skupinami z različno stopnjo srčno-žilne ogroženosti so bile razlike v povprečnem predpisanem nadaljevalnem odmerku majhne: pri bolnikih z zmerno ogroženostjo 16,8 mg, pri bolnikih z veliko ogroženostjo 18,4 mg, pri bolnikih z zelo veliko ogroženostjo 22,2 mg. Za doseganje ciljnih vrednosti LDL-holesterola številni bolniki potrebujejo intenzivnejše zdravljenje z večjimi od-

merki statina, npr. z odmerkoma 30 mg in 40 mg, ki sta v klinični praksi še vedno premalokrat predpisana.

Rezultati tudi potrjujejo, da je jemanje rosuvastatina varno in da bolniki zdravilo dobro prenašajo, saj v trimesečnem spremljanju 91 % bolnikov ni imelo NUZ. Z zdravilom povezani NUZ so se pojavili le pri 5,3 % bolnikov. Rezultati varnosti so primerljivi z rezultati številnih večjih kliničnih raziskav (9).

ZAKLJUČKI

Dolgoročni cilj zdravljenja hiperlipidemij je predvsem preprečevanje srčno-žilnih pletov. Zato je zelo pomembno, da bolniki z zvišanim LDL-holesterolom dosežejo ciljne vrednosti, ki so priporočene glede na njihovo srčno-žilno ogroženost, in da jih dolgoročno vzdržujejo. Kljub zelo jasnim smernicam za zdravljenje hiperlipidemije bolniki v klinični praksi pogosto ostajajo nezdravljeni oz. neustrezno zdravljeni. Tudi pri našem spremljanju se je pokazalo, da so bili bolniki z veliko in zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo premalo intenzivno zdravljeni in so redkeje dosegali ciljne vrednosti LDL-holesterola kot zmerno ogroženi bolniki. Na podlagi rezultatov lahko zaključimo, da je zdravljenje hiperlipidemije z zdravilom Sorvasta® varno in učinkovito tako pri bolnikih z zmerno in veliko kot tudi zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo.

LITERATURA

1. Fact sheets. Cardiovascular diseases (CVD) [internet]. World Heart Organization; c2019 [citirano 2019 September 3]. Dosegljivo na: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Lansberg P, Lee A, Lee ZV, et al. Nonadherence to statins: Individualized intervention strategies outside the pill box. *Vasc Health Risk Manag.* 2018; 14: 91–102.
3. Hanžel J, Šabovič M. Novosti v zdravljenju hiperholesterolemije in arterijske hipertenzije. *Farm. vestn.* 2016; 67: 134–40.
4. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37 (29): 2315–81.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019; 00: 1–78.
6. Zoungas S, Curtis A, McNeil J, et al. Treatment of dyslipidemias and cardiovascular outcomes: The journey so far. Is this the end for statins? *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96 (2): 192–205.
7. Mendis S, Puska P, Norrving B, et al., eds. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control [internet]. Geneva: World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization; c2011. [citirano 2019 Sept 3]. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44701>
8. Vonbank A, Agewall S, Per Kjeldsen K, et al. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur Heart J.* 2017; 38 (32): 2473–9.
9. Jarh Milovanović D, Grošelj M, Barbič-Žagar B. Evidence-based therapy with Krka's rosuvastatin in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Croat.* 2017; 12 (4): 161–5.
10. Zaključno poročilo. Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z rosuvastatinom (Sorvasta®) in uvajanje dodatnih jakosti v klinično prakso pri bolnikih s hiperlipidemijo – FROZEN. Podatki iz dokumentacije. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija; 2019.
11. Smrekar J. The efficacy and safety of rosuvastatin dose titration in the treatment of patients with hyperlipidemia (ROSU-PATH). Statistical analysis report. Data on file, Krka, d. d., Novo mesto, 2015.

Anžej Hladnik¹

Bleda gospa

V urgentno ambulantno pride 65-letna gospa, ki toži o zelo težkem dihanju, splošnem slabem počutju in obsežnem otekanju nog. Podobne težave vztrajajo že pol leta, a so se hudo poslabšale nekaj ur pred prihodom v ambulantno. Svojci povedo, da je že dalj časa bleda in da je v času od začetka težav izgubila apetit in shujšala. Ob podrobnem izpraševanju pove, da je opazila spremembe v odvajanju blata. To je temnejše barve, izmenjujejo se obdobja driske in zaprtja, pogosteje tudi odvaja. Pri telesnem pregledu razen vtisljivih edemov goleni, gležnjev in stopal opazite še slabše prekrvljene in blede sluznice ter kožo.

Vprašanja

1. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Kateri znaki in simptomi so v skladu z vašo delovno diagnozo?
3. Kakšna je etiopatogeneza bolezni?
4. Kako bi diagnosticirali bolezen?
5. Kakšno zdravljenje uvedemo?
6. Kakšna je prognoza bolezni?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Anžej Hladnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; anzej.hladnik@gmail.com

Odgovori

1. Anemija zaradi krvavitve v prebavila. Krvavitev v prebavila je posledica različnih bolezenskih procesov v prebavilih, od ust do zadnjika. Glede na lokacijo jih delimo na krvavitve iz zgornjih in spodnjih prebavil, meja med omenjenima področjema je Treitzov ligament. Krvavitve iz zgornjih prebavil predstavljajo 85 % vseh, najpogostejši vzrok zanje je peptična razjeda želodca in dvanajstnika (lahko povezana z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil, okužbo s *Helicobacter pylori* ali nezdravim življenjskim slogom). Najpogostejši vzroki za krvavitve iz spodnjih prebavil so hemoroidi, polipi, divertikli in kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB), a so odvisni od starosti bolnika. Pri mladostnikih in mlajših bolnikih so najpogostejši divertikuloza, KVČB in polipi, v starosti 50–60 let pa poleg divertikuloze in KVČB pomemben delež predstavljajo tudi različne novotvorbe (1, 2).
2. Bledica, slaba prekrvlenost kože in sluznic ter splošno slabo počutje nas usmerijo k misli o dlje časa trajajoči anemiji. S podrobnim izpraševanjem bolnice smo dobili podatke, ki nas pri iskanju vzroka za anemijo usmerijo na prebavni trakt, predvsem menjava nje obdobji driske in zaprtja, ki je značilno za raka debelega črevesa in danke (RDČD). Na možnost rakave bolezni nas opozori tudi hujšanje, ki je pogosto njen prvi znak (3).
3. Večina bolnikov z RDČD zboli po 50. letu, nastanek bolezni pa je močno povezan z življenjskim slogom bolnikov, incidenca je višja v razvitem svetu. Najpomembnejši dejavniki tveganja so pomanjkanje telesne dejavnosti, kajenje, čezmerno uživanje alkohola in debelost. RDČD vznikne iz epitelijskih celic debelega črevesja in danke zaradi mutacij, ki vplivajo na več različnih tumorskih poti, zato je zelo heterogena bolezen. Najpogostejša je mutacija v genu APC, ki povzroči kopičenje beljakovine β -katenin in posledično aktivacijo prepisovanja protoonkogenov. Večina primerov RDČD se pojavi sporadično, a je ta lahko tudi dedna bolezen, ljudje z dvema ali več primeri RDČD v ožji družini imajo približno dva- do trikrat višje tveganje za pojav RDČD. Ta se pojavlja tudi v sklopu raznih sindromov, od katerih je najpogostejši sindrom Lynch oz. dedni nepolipozni kolorektalni karcinom (2, 4–6).
4. Za postavitev suma na RDČD sta najpomembnejša temeljita anamneza in klinični pregled. Osnovne diagnostične preiskave za potrditev suma so digitorektalni pregled, hitri test za prikrito krvavitve iz prebavil (hematest) in totalna kolonoskopija s polipektomijo ali biopsijo in histološkim pregledom odvzetega tkiva. Poleg tega so ključne osnovne krvne in biokemične preiskave z določitvijo tumorskih označevalcev CEA in CA 19-9 (oba povišana). Ob postavitvi diagnoze ima na debelo črevo omejeno bolezen 20 % bolnikov, oddaljene metastaze pa 20 % ali več. Pri nadaljnji obravnavi zato za opredelitev obsega bolezni opravimo pri vseh bolnikih s histološko potrjenim rakom debelega črevesa CT prsnega koša in trebuha, pri histološko potrjenem raku danke MRI medenice, pri sumu na oddaljene zasevke pa scintigrafijo (sum na zasevke okostja) oz. pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) CT (ob negativnem CT prsnega koša in trebuha ali MRI medenice) (2, 4).

5. Temeljno zdravljenje RDČD je kirurško, pri katerem je glavni namen operacije odstranitev dela črevesa s tumorjem in nekaj centimetrov širokim varnostnim robom. Pri tem je pomembna tudi odstranitev bezgavk, ki drenirajo limfo iz predela črevesa, v katerem je tumor vzniknil. Radikalna resekcija z odstranitvijo področnih bezgavk običajno zadošča za ozdravitev bolnikov z omejeno boleznijo. Pri višjih stadijih bolezni je treba uvesti dodatno zdravljenje. Dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo po operaciji uvedemo pri nekaterih primerih raka debelega črevesa stadija II in rakihi stadija III. Pri bolnikih s področno napredovalimi raki danke je potrebno predoperativno obsevanje, in sicer brez ali s sočasno kemoterapijo (2, 4).
6. Prognoza RDČD je odvisna od stadija bolezni. Ob postavitvi diagnoze ima omejeno bolezen 20 % bolnikov, pri njih je po radikalni resekciji petletno relativno preživetje več kot 90 %. Lokalno in/ali področno napredovalo bolezen ima okoli 60 % bolnikov, zdravimo jih kombinirano, njihovo petletno relativno preživetje znaša 60–70 %. Približno 20 % bolnikov ima ob postavitvi diagnoze razširjeno bolezen z oddaljenimi zasevki. Ti močno poslabšajo prognozo, saj petletno preživetje pri tovrstnih bolnikih znaša zgolj 7–8 % (2, 4).

ZAHVALA

Zahvaljujem se prof. dr. Nikoli Bešiču za strokovno pomoč in razpravo o diagnostičnem izzivu.

LITERATURA

1. Štabuc B. Stopnje nujnosti in kaj je potrebno opraviti pri bolniku s krvavitvijo iz prebavil pred napotitvijo h gastroenterologu. Ljubljana: Zavod Republike Slovenije za Transfuzijsko Medicino [internet]. [citirano 2019 Nov 9]. Dosegljivo na: <http://www.ztm.si/uploads/publication/610/630.pdf>
2. Velenik V, Krebs B, But-Hadžić J. Raki spodnjih prebavil. In: Strojman P, Hočevan M, eds. Onkologija: Učbenik za študente medicine. Ljubljana: Onkološki Inštitut Ljubljana; 2018. p. 602–19.
3. M Orient J. The Abdomen. In: M Orient J, ed. Sapira's art and science of bedside diagnosis. 2010. p. 417–437.
4. Velenik V, Oblak I, Breclij E, et al., eds. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. Ljubljana: Onkološki Inštitut Ljubljana [internet]. 2017 [citirano 2019 Nov 9]. Dosegljivo na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_rakom_debelega_crevesa_in_danke_2017.pdf
5. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. The Lancet [internet]. 2010 [citirano 2019 Nov 9]. Dosegljivo na: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60353-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60353-4/fulltext)
6. SiGN: Slovensko Italijanska Genetska Mreža. Dedni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC) [internet]. c2013 [citirano 2019 Nov 9]. Dosegljivo na: <http://www.signgenetics.eu/sl/diseases/dedni-nepolipozni-kolorektalni-karcinom-hnpcc>

Protibolečinsko zdravljenje z morfijem pri nedonošenih novorojenčkih verjetno škodljivo

The Lancet, december 2018

Morfij je eno najpogostejše uporabljenih zdravil v intenzivni oskrbi novorojenčkov, saj naj bi zagotavljal sedacijo pri mehanskem predihavanju in tudi ublažil bolečino pri bolečih posegih. Ovrednotenje obstoječih dokazov o protibolečinski učinkovitosti morfija v teh okoliščinah je težavno zaradi raznolikosti dosedanjih raziskav. Cilj raziskovalcev z Univerze v Oxfordu je bil zato preveriti učinkovitost in varnost blaženja bolečine z morfijem pri nedonošenih novorojenčkih, ki niso mehansko predihavani, v randomizirani in s placebom kontrolirani raziskavi z dvojno zaslepitvijo.

Raziskavo so prekinili po vključitvi 31 novorojenčkov zaradi resnih neželenih učinkov morfija na dihanje ob odsotnosti protibolečinske koristi, je zapisano v poročilu, objavljenem v decembrski številki revije Lancet. Novorojenčki so bili sicer po naključnostnem izboru razporejeni v skupino, ki je eno uro pred bolečim postopkom (vbod z iglo v peto ali presejanje za retinopatijo) prejela oralni odmerek 100 µg/kg morfijeva sulfata, in v skupino, ki je ob bolečem postopku namesto morfija prejela oralni odmerek placeba.

Med skupinama ni bilo statistično značilne razlike v oceni stopnje bolečine ob presejanju za retinopatijo po točkovniku PIPP-R (Premature Infant Pain Profile–Revised), ki je bila povprečno $11,1 \pm 3,2$ točke v skupini, ki je prejela morfij, in $10,5 \pm 3,4$ točke v skupini, ki je prejela placebo. Skupini se prav tako nista razlikovali glede z bolečino sprožene možganske aktivnosti po vbodu z iglo v peto.

Do pojava apneje ali do povečanja pogostosti epizod apneje v 24 urah po odmerku je prišlo pri 8 od 15 novorojenčkov (53 %), ki so prejeli morfij, in pri 3 od 15 novorojenčkov (20 %), ki so prejeli placebo. V večini primerov je prišlo do apneje v prvih 6 urah. Razlika sicer ni dosegla statističnega pomena, odbor za nadzor varnosti in podatkov pa je vendarle ocenil, da gre za nesprejemljivo tveganje.

Raziskovalci so zaključili, da je zdravljenje z morfijem v teh okoliščinah verjetno škodljivo, rezultati pa niso nakazali protibolečinskega učinka. Zaradi zgodnje prekinitve raziskave glede protibolečinskega učinka ni mogoče oblikovati nobenega zaključka, ustrezno velikega vzorca pa ni mogoče dobiti brez izpostavljanja novorojenčkov velikemu tveganju za dihalne zaplete.

Opioidi ublažijo kronično nerakavo bolečino, velikost učinka najbrž majhna

The Journal of the American Medical Association, december 2018

Izsledki sistematičnega pregleda literature z metaanalizo 96 kakovostnih randomiziranih kontroliranih raziskav, so pokazali, da zdravljenje z opioidi ublaži kronično nerakavo bolečino in izboljša telesno funkcionalnost, vendar je velikost koristnega učinka najbrž majhna. Raziskavo je opravila mednarodna skupina pod vodstvom raziskovalcev z univerze McMaster (Hamilton, Kanada).

Skupina je preiskala elektronske bibliografske in druge vire za obdobje do aprila 2018 in zbrala podatke o 96 randomiziranih kontroliranih raziskavah s skupaj 26.169 preiskovanci s kronično nerakavo bolečino, v katerih so primerjali zdravljenje z opioidom z zdravljenjem s placebom ali katerim koli neopiodnim zdravilom.

Nevropatsko bolečino je preučevalo 25 raziskav, nociceptivno bolečino 32 raziskav, centralno senzitivizacijo 33 raziskav (bolečina ob odsotnosti okvare tkiva), več različnih vrst bolečine pa šest. V primerjavi s placebom je zdravljenje z opioidi statistično značilno ublažilo oceno stopnje bolečine po vidni analogni lestvici, a je bil učinek majhen. Podobno so ugotovili tudi za oceno telesne funkcionalnosti po 100-točkovnem točkovniku SF-36 (povprečna razlika 2,04 točke). Pogostost bruhanja je bila ob zdravljenju z opioidi značilno večja (5,9 % proti 2,3 %). Dokazi iz primerjav zdravljenja z drugimi zdravili so bili manj kakovostni, a so prav tako pokazali majhno (in v nekaterih primerih statistično značilno) razliko v prid opioidov v primerjavi z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, tricikličnimi antidepressivi in protikonvulzijskimi zdravili.

Zdravljenje z zaviralci kotransporta natrija in glukoze 2 pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 zmanjša pogostost sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja in napredovanja okvare delovanja ledvic

The Lancet, januar 2019

Zaviralce kotransporta natrija in glukoze 2 (angl. *sodium-glucose transport protein 2*, SGLT2) so v zadnjih letih preučevali v več raziskavah, ki so jih zaradi ovrednotenja varnosti za srce in žilje ter učinkovitosti zahtevali uradi za nadzor nad zdravili. V reviji *Lancet* so bili objavljeni rezultati metaanalize, v kateri je mednarodna skupina raziskovalcev preučila združene podatke iz treh velikih randomiziranih kontroliranih raziskav: EMPA-REG OUTCOME, v kateri so preučevali zdravljenje z empaglifozinom, programa CANVAS, v katerem so preučevali zdravljenje z kanaglifozinom in raziskave DECLARE-TIMI 58, v kateri so preučevali zdravljenje z dapaglifozinom.

V omenjene raziskave je bilo vključenih skupno 34.322 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, od tega jih je imelo 60,2 % znano aterosklerotično srčno-žilno bolezen. Povprečna starost bolnikov ob vstopu v raziskavo je bila 63,5 leta, 35,1 % je bilo žensk. V srednjem času sledenja 2,4–4,2 leta je večji srčno-žilni dogodek (smrt zaradi srčno-žilne bolezni, neusodni srčni infarkt, neusodna možganska kap) utrpelo 3.342 bolnikov (9,7 %).

Zdravljenje z zaviralcem SGLT2 je zmanjšalo pogostost večjih srčno-žilnih dogodkov za 11 % (razmerje tveganj 0,89; 95 % interval zaupanja 0,83–0,96). Učinek je bil omejen na bolnike z obstoječo aterosklerotično

srčno-žilno boleznijo (0,86; 0,80–0,93). Podobno so ugotovili tudi v analizi umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

Zdravljenje z zaviralci SGLT2 pa je bilo ne glede na prisotnost aterosklerotične srčno-žilne bolezni ali srčnega popuščanja povezano s 23 % manjšo skupno pogostostjo smrti zaradi srčno-žilne bolezni in sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja (0,77; 0,71–0,84) in 31 % manjšo pogostostjo sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja (0,69; 0,61–0,79). Zdravljenje s temi zdravili je imelo tudi zaščitni učinek na ledvice, saj je zavrlo napredovanje okvare delovanja ledvic (poslabšanje delovanja ledvic, napredovanje v končno okvaro ali smrt zaradi bolezni ledvic) za 45 % (0,55; 0,48–0,64), učinek pa je bil večji pri bolnikih z boljše ohranjenim delovanjem ledvic ob vstopu v raziskavo. Tudi učinek na ledvice je bil neodvisen od prisotnosti aterosklerotične srčno-žilne bolezni.

Rezultati po prepričanju raziskovalcev pomenijo, da je zdravljenje z zaviralci SGLT2 pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 primerno ne glede na prisotnost aterosklerotične srčno-žilne bolezni ali srčnega popuščanja. Ta zdravila po njihovem mnenju varno znižajo delež HbA1c, obenem pa imajo koristne učinke glede srčnega popuščanja in napredovanja okvare delovanja ledvic pri širokem razponu bolnikov.

Predihavanje z obrazno masko med intubacijo zmanjša pogostost hude hipoksemije pri kritično bolnih bolnikih

The New England Journal of Medicine, februar 2019

Hipoksemija je najpogostejši zaplet med endotrahealno intubacijo pri kritično bolnih odraslih bolnikih, saj med indukcijo z odmerkom sedativa in mišičnega relaksanta in uvedbo laringoskopa običajno preteče 45–90 sekund. Randomizirana raziskava, ki je potekala v intenzivnih enotah sedmih akademskih središč v ZDA, je pokazala, da je mogoče pogostost hude hipoksemije v teh okoliščinah zmanjšati s predihavanjem z obrazno masko in ročnim dihalnim balonom.

V raziskavo je bil vključen 401 bolnik. Polovica bolnikov je bila stara vsaj 60 let, pri skoraj polovici je šlo za sepso ali septični šok, indikacija za intubacijo je bila pri skoraj 60 % hipoksemična dihalna odpoved. Po naključnostnem izboru so 199 bolnikov razporedili v skupino, v kateri so bolnike med indukcijo in začetkom laringoskopije predihavali z obrazno masko in ročnim dihalnim balonom, preostala 202 bolnika pa

v skupino, v kateri bolnikov pred laringoskopijo niso predihavali.

Srednja vrednost najnižjega nasičenja arterijske krvi s kisikom (v času od indukcije do 2 min po intubaciji) je bila v skupini s predihavanjem 96 % (interkvartilni razpon 87–99 %), v skupini brez predihavanja pa 93 % (81–99 %). Razlika je bila statistično značilna. Do hude hipoksemije, ki so jo opredelili kot pojav nasičenja arterijske krvi s kisikom 80 % ali manj, je prišlo pri 21 bolnikih (10,9 %) iz skupine s predihavanjem in pri 45 bolnikih (22,8 %) iz skupine brez predihavanja (relativno tveganje 0,48; 95 % interval zaupanja 0,30–0,77).

Skupini se sicer nista statistično značilno razlikovali glede pogostosti aspiracije (2,5 % proti 4,0 %) in pogostosti pojava novih senc na rentgenskem posnetku prsnega koša v 48 urah po intubaciji (16,4 % proti 14,8 %).

Večje izločanje oksalata s sečem povezano s hitrejšim napredovanjem kronične bolezni ledvic

JAMA Internal Medicine, marec 2019

Oksalatna nefropatija je znan zaplet nekaterih redkih dednih bolezni in enterične hiperoksalurije, ni pa znano, ali oksalat prispeva k razvoju običajnih oblik kronične bolezni ledvic. Raziskovalci iz več akademskih središč v ZDA so z analizo podatkov, prospektivno zbranih v raziskavi CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) v letih 2003–2008, preučili povezavo med izločanjem oksalata s sečem in hitrejšim napredovanjem kronične bolezni v končno odpoved ledvic.

Analiza je zajela 3.123 bolnikov s kronično boleznijo ledvic, ki so bili ob vstopu v raziskavo stari povprečno $59,1 \pm 10,6$ leta. Povprečna izhodiščna vrednost ocenjene glomerulne filtracije je bila $42,9 \pm 16,8$ ml/min/1,73 m². V skupaj 22.318 oseba-letih

sledenja je prišlo do napredovanja v končno odpoved ledvic pri 752 bolnikih, pri 940 bolnikih pa so zabeležili zmanjšanje glomerulne filtracije za vsaj 50 %. Večje izločanje oksalata s sečem je bilo neodvisno povezano s tveganjem za napredovanje bolezni ledvic in pojav končne odpovedi. V primerjavi s petino bolnikov z najmanjšim izločanjem je bilo v petini bolnikov z največjim izločanjem oksalata s sečem tveganje za napredovanje kronične bolezni ledvic večje za 33 % (razmerje tveganj 1,33; 95 % interval zaupanja 1,04–1,70), tveganje za pojav končne odpovedi ledvic pa večje za 45 % (1,45; 1,09–1,93). Povezava ni bila premo sorazmerna, saj se je tveganje povečalo šele, ko je izločanje oksalata s sečem preseglo prazno vrednost približno 40. percentile.

Krema s fluorouracilom učinkovitejša od drugih načinov področnega zdravljenja aktiničnih keratoz

The New England Journal of Medicine, marec 2019

Aktinična keratoza je najpogostejša predrakava bolezen kože pri belopolnih ljudeh. Posamezne samostojne spremembe je mogoče zdraviti z zamrzovanjem, za večja področja pa je na voljo več različnih učinkovin v kremah ali fotodinamično zdravljenje. Nizozemski raziskovalci so v randomizirani kontrolirani raziskavi primerjali učinkovitost štirih različnih načinov področnega zdravljenja in o rezultatih poročali v marčni številki revije *The New England Journal of Medicine*.

Raziskavo so opravili na dermatoloških oddelkih štirih nizozemskih bolnišnic, vanjo pa so vključili bolnike z vsaj petimi (klinično ugotovljenimi) aktiničnimi keratozami na glavi, ko so zajele enotno področje površine 25–100 cm². V veliki večini (90 %) je šlo za moške, polovica je bila starejša od 73 let, nekaj več kot polovica je že imela nemelanomskega raka kože. Skupaj 624 bolnikov so po naključnostnem izboru razporedili v štiri skupine, v katerih so za zdravljenje uporabili kremo s 5 % fluorouracilom, kre-

mo s 5 % imikvimodom, fotodinamično zdravljenje z metil aminolevulinatom ali gel z 0,015 % ingenol mebutata. Zdravljenje, ki so ga so pri vsakem bolniku ponovili največ dvakrat, ni bilo zaslepljeno, raziskovalci, ki so vrednotili učinek, pa razporeditve niso poznali. Glavno merilo učinkovitosti je bil delež bolnikov, pri katerih se je področje aktinične keratoze v 12 mesecih po zdravljenju zmanjšalo za vsaj 75 % glede na izhodiščno površino.

Raziskovalci so ugotovili, da je bil delež bolnikov, pri katerih zdravljenje po 12 mesecih ni bilo neuspešno, 74,7 % v skupini s fluorouracilom, 53,9 % v skupini z imikvimodom, 37,7 % v skupini s fotodinamičnim zdravljenjem in 28,9 % v skupini z ingenol mebutatom. Statistični izračuni so pokazali, da je bil neuspeh zdravljenja v skupini z imikvimodom dvakrat pogostejši, v skupini s fotodinamičnim zdravljenjem nekaj manj kot trikrat pogostejši in v skupini z ingenol mebutatom nekaj več kot trikrat pogostejši kot v skupini s fluorouracilom.

Lokalno zdravljenje kronične bolečine s kombiniranimi kremami ni učinkovito

Annals of Internal Medicine, marec 2019

Uporaba kombiniranih krem s protibolečinskimi in drugimi učinkovinami za lokalno zdravljenje kronične bolečine se je v zadnjih letih skokovito povečala. Izdatki državnih sistemov zdravstvenega zavarovanja v ZDA za tovrstne pripravke so se že v letu 2015 približali milijardi USD, zato je ameriški kongres zahteval dokaze o njihovi učinkovitosti. Raziskovalci iz vojaške bolnišnice Walter Reed National Military Medical Center in nekaterih drugih središč v ZDA so zato opravili randomizirano kontrolirano raziskavo, v kateri so primerjali učinkovitost pripravkov za nevropatsko, nociceptivno in mešano bolečino in učinkovitost placeba.

Raziskava je potekala v omenjeni bolnišnici in je zajela 399 bolnikov s kronično bolečino, ki jo je njihov zdravnik opredelil kot nevropatsko, nociceptivno ali mešano. Povprečno trajanje kronične bolečine je bilo 6,7 leta. Po naključnostnem izboru so jih razporedili v dve skupini: ena skupina je uporabljala aktiven kombiniran pripravek za nevropatsko (krema s ketaminom, gabapentinom, klonidinom in lidokainom), nociceptivno (krema s ketoprofenom, baklofenom, ciklobenzaprinom in lidokainom) ali mešano bolečino (krema s ketaminom,

gabapentinom, diklofenakom, baklofenom, ciklobenzaprinom in lidokainom), druga, kontrolna skupina pa pripravek placeba. Bolniki so kremo uporabljali trikrat dnevno in dvakrat dnevno beležili stopnjo bolečine v dnevnik. Glavno merilo učinkovitosti je bila ocena po številki lestvici bolečine od 0–10 po enem mesecu zdravljenja.

Povprečna ocena bolečine pred začetkom zdravljenja je bila 4 točke. Po enem mesecu se je bolečina v vseh skupinah ublažila glede na izhodiščno vrednost za povprečno 1,3–1,6 točke, vendar med bolniki, ki so uporabljali kremo z aktivnimi učinkovinami, in bolniki, ki so uporabljali placebo kremo, ni bilo statistično značilne ali klinično pomembne razlike. Povprečna absolutna razlika med aktivno in placebo kremo je bila v razponu 0,1–0,3 točke. Pozitiven izid zdravljenja, ki so ga opredelili kot zmanjšanje ocene bolečine za vsaj 2 točki in oceno zadovoljstva po Likertovi lestvici (1–5 točk) vsaj 3 točke, so dosegli pri 36 % bolnikov, ki so uporabljali aktivne kreme, in 28 % bolnikov, ki so uporabljali placebo kremo. Tudi ta razlika ni dosegla statistične značilnosti (absolutna razlika 8 odstotnih točk; 95 % interval zaupanja -1–17 odstotnih točk).

Koristi prostočasne telesne dejavnosti očitne tudi pri posameznikih, ki z njo začnejo v srednjih letih

JAMA Network Open, marec 2019

Koristi redne prostočasne telesne dejavnosti v srednjih letih za zdravje so dobro znane in utemeljene s številnimi dokazi. Skupina raziskovalcev z inštituta National Cancer Institute v Rockvillu in iz drugih središč v ZDA pa je z analizo podatkov, prospektivno zbranih v raziskavi National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study, ocenila učinke dolgoletne prostočasne telesne aktivnosti in sprememb aktivnosti v času med odrasčanjem in srednjim življenjskim obdobjem.

Raziskovalci so preučili podatke za 315.059 preiskovancev, ki so bili člani ameriškega združenja upokojencev (American Association of Retired Persons) v letih 1995–96, iz šestih zveznih držav oziroma dveh velikih mest. Pri starosti 50–71 let ob vstopu v raziskavo so pri vseh zbrali tudi podatke o prostočasni telesni dejavnosti v starosti 15–18 let, 19–29 let, 35–39 let in 40–61 let. Te podatke so v statistični analizi vzporedili z podatki o umrljivosti zaradi vseh in specifičnih vzrokov za obdobje do konca leta 2011.

Povprečni čas sledenja je bil $13,6 \pm 3,3$ leta. Med sledenjem je umrlo 71.377 preiskovancev, od tega 22.219 zaradi bolezni srca in žilja in 16.388 zaradi raka. Analize so potrdile, da je bilo v primerjavi s preiskovanci, ki so bili telesno neaktivni celotno odraslo obdobje, tveganje za smrt pri preiskovancih z največjo stopnjo prostočasne telesne dejavnosti v vseh obdobjih manjše. Izračuni so pokazali manjše tveganje tako za smrt zaradi katerega koli vzroka (razmerje tveganj 0,64; 95 % interval zaupanja 0,60–0,68) kot za smrt zaradi srčno-žilne bolezni (0,58; 0,53–0,64) oziroma raka (0,86; 0,77–0,97). Pomembna ugotovitev je tudi, da so manjšo umrljivost v primerjavi z neaktivnimi preiskovanci ugotovili tudi v podskupini preiskovancev, ki so bili neaktivni večino odraslega obdobja in so povečali stopnjo prostočasne telesne dejavnosti v srednjem življenjskem obdobju (40–61 let). Velikost učinka je bila v tej podskupini podobna kot pri preiskovancih, ki so bili vseskozi telesno aktivni.

Nova potrditev, da cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ni povezano s pojavom avtizma

Annals of Internal Medicine, marec 2019

Domnevna povezava med cepljenjem s cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (MMR) ter pojavom avtizma je temeljila na protislovnem in kasneje umaknjemem znans-tvenem poročilu iz leta 1998 (The Lancet, 1998; 351: 637–41). Številne kasnejše opa-zovalne raziskave in metaanalize obstoja te povezave niso potrdile, vendar to nasprot-nikov cepljenja ni prepričalo. Najbrž jih ne bo prepričala niti raziskava, katere rezulta-ti so bili objavljeni v spletni izdaji revije Annals of Internal Medicine, čeprav gre za daleč največjo tovrstno raziskavo doslej z ve-liko statistično močjo zaradi velikega števi-la preiskovancev, velikega števila primerov in dolgotrajnega sledenja.

Raziskovalci iz več danskih akademskih središč so preučili podatke iz danskih regi-strov za vse otroke, ki so bili rojeni na Dan-skem v letih 1999–2010. Sledili so jih od starosti 1 leta do konca avgusta 2013. Iz re-gistrov so zbrali izčrpne podatke o ceplje-nju z MMR in drugimi cepivi, diagnozah avtizma, pojavu avtizma pri sorojencih in dejavnikih tveganja za avtizem.

Statistična analiza je zajela podatke za skupaj 657.461 otrok, od katerih jih je bilo

s cepivom MMR cepljenih približno 95 %. Povprečna starost otrok ob zaključku sle-denja je bila $8,64 \pm 3,48$ leta. V nekaj več kot 5 milijonih oseb-let sledenja so avtizem ugotovili pri 6.517 otrocih, kar je pomenilo pojavnost 129,7 primera na 100.000 oseb-let. Statistična primerjava med otroci, ki so bili cepljeni s cepivom MMR, in otroci, ki niso bili cepljeni s cepivom MMR, v kateri so upoštevali vplive številnih dejavnikov, tudi dejavnikov tveganja za pojav avtizma, ni po-kazala razlik v pogostosti avtizma (raz-merje tveganj 0,85; 95 % interval zaupanja 0,85–1,02). Podobno so ugotovili tudi v ana-lizi po opredeljenih podskupinah (otroci s sorojencem z avtizmom, dejavniki tvega-nja za avtizem, cepljenje z drugimi cepivi).

Raziskovalci so zaključili, da cepljenje s cepivom MMR ne poveča tveganja za po-jav avtizma, ne sproži avtizma pri otrocih z večjim tveganjem za pojav teh motenj in ni povezano z združevanjem primerov av-tizma. Raziskava po njihovem prepričanju dopolnjuje prejšnja spoznanja z veliko sta-tistično močjo, zaradi katere je bilo mogoče preučiti tudi vpliv cepljenja pri otrocih z več dejavniki tveganja za avtizem.

Znižanje krvnega tlaka z obližem gliceril trinitrata med predbolnišnično obravnavo ne izboljša izida po akutni možganski kapi

The Lancet, marec 2019

Visok krvni tlak je pogost spremljevalec akutne možganske kapi in napovednik slabega izida, vendar so podatki o uravnavanju krvnega tlaka pri bolnikih z akutno kapjo protislovni, dokazi, na katerih bi utemeljili odločitve, pa pičli. Izsledki raziskave RIGHT-2, so prispevali ugotovitev, da znižanje krvnega tlaka z obližem gliceril trinitrata (nitroglicerina) med predbolnišnično obravnavo ne prispeva k izboljšanju funkcionalnega izida pri bolnikih s sumom na akutno možgansko kap.

Raziskava je potekala v številnih središčih v Veliki Britaniji, vanjo pa so reševalci vključili odrasle bolnike s sumom na akutno možgansko kap, pri katerih od pojava simptomov niso pretekle več kot štiri ure in so imeli sistolični krvni tlak vsaj 120 mm Hg. Po naključnostnem izboru so bolnike razporedili v skupino, ki je že v reševalnem vozilu prejela obliž s 5 mg gliceril trinitrata, in v skupino, ki je v reševalnem vozilu prejela placebo obliž. Zdravljenje z obližem so v bolnišnici nadaljevali do skupaj štirih dni.

Reševalci glede zdravljenja niso bili zaslepljeni, bolniki in raziskovalci, ki so vrednotili izide, pa razporeditve niso poznali.

Od oktobra 2015 do maja 2018 so v raziskavo vključili 1.149 bolnikov. Nekaj več kot polovica (52 %) jih je utrpela ishemično možgansko kap, 13 % hemoragično možgansko kap, 9 % prehodni ishemični napad, 26 % pa druga stanja, ki niso bila posledica možganskožilne bolezni. Sistolični krvni tlak se je v skupini z aktivnim obližem znižal za 5,8 mm Hg več kot v skupini s placebo obližem, vendar se ta razlika ni odrazila v izidih. V 90 dneh po dogodku sta bili pri bolnikih s potrjenim možganskožilnim dogodkom oceni po prirejeni Rankinovi lestvici v obeh skupinah enaki, statistična analiza pa ni pokazala razlike v pogostosti slabega izida (razmerje tveganj 1,25; 95 % interval zaupanja 0,97–1,60). Med skupinama tudi ni bilo statistično značilne razlike v umrljivosti oziroma pogostosti resnih škodljivih dogodkov.

Poklicni nogometaši dolgoročno bolj ogroženi zaradi nevrodegenerativnih bolezni?

The New England Journal of Medicine, november 2019

Več raziskav je pokazalo, da je vrhunski šport povezan z dolgoročno koristjo za zdravje, predvsem z manjšo ogroženostjo zaradi srčno-žilnih bolezni (glej npr. ESC 2013: francoski udeleženci kolesarske dirke Tour de France živijo v povprečju šest let dlje od vrstnikov). Izsledki nekaterih raziskav pa vendarle nakazujejo, da je dolgoletno udeleževanje v kontaktnih športih povezano z večjim tveganjem za pojav nevrodegenerativnih bolezni, kot so Alzheimerjeva bolezen, amiotrofna lateralna skleroza ali kronična travmatična encefalopatija. Skrb vzbujajo predvsem podatki o patoloških spremembah, značilnih za kronično travmatično encefalopatijo, pri igralcih ameriškega nogometa in nogometa. Škotski raziskovalci z Univerze v Glasgowu so skušali ugotoviti, ali je mogoče pri poklicnih igralcih nogometa zaznati večjo pojavnost nevrodegenerativnih bolezni tudi v okviru večje retrospektivne raziskave.

Raziskovalci so v statistični analizi primerjali podatke za 7.676 nekdanjih škotskih poklicnih nogometašev, rojenih pred letom 1977, in podatke za 23.028 kontrolnih preiskovancev iz splošne populacije, ki so se z njimi ujemali glede spola, starosti in družbeno-ekonomskega položaja. Podatke so pridobili iz različnih zdravstvenih in državnih podatkovnih zbirk.

V srednjem času 18 let od vstopa v raziskavo v starosti 40 let, je umrlo 1.180 nekdanjih nogometašev (15,4 %) in 3.807 kontrolnih preiskovancev (16,5 %). Povprečna starost umrlih je bila $67,9 \pm 13,0$ leta in $64,7 \pm 14,0$ leta. Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila pri nekdanjih nogometaših manjša, po tej starosti pa večja kot pri kontrolnih preiskovancih. Nekdanji nogometaši so statistično značilno manj pogosto umirali zaradi ishemične bolezni srca (razmerje tveganj 0,80; 95 % interval zaupanja 0,66–0,97) in zaradi raka pljuč (0,53; 0,40–0,70).

Pogostost primerov smrti, kjer je bila kot osnovni vzrok navedena nevrodegenerativna bolezen, je bila pri nekdanjih nogometaših 1,7 %, pri kontrolnih preiskovancih pa 0,5 %. Statistični izračun, v katerem so upoštevali tveganje za smrt zaradi ishemične bolezni srca in vseh vrst raka, je pokazal, da so bili nekdanji nogometaši zaradi nevrodegenerativnih bolezni ogroženi skoraj 3,5-krat bolj kot kontrolni preiskovanci (3,45; 2,11–5,62). Nekdanjim nogometašem so pogosteje predpisali zdravila za zdravljenje demence (razmerje obetov 4,90; 95 % interval zaupanja 3,81–6,31). Umrljivost, povezana z nevrodegenerativnimi boleznimi je bila pri vratarjih in igralcih v polju podobna, analize pa so pokazale, da so vratarjem manj pogosto predpisali zdravilo za zdravljenje demence.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani 19. avgusta do 31. oktobra 2019

Diplomanti medicine

Šetinc Lučka	21. 8. 2019	Kosi Mihael	13. 9. 2019
Gajšek Jakob	3. 9. 2019	Salmič Jan	13. 9. 2019
Hreščak Vanja	3. 9. 2019	Vrabič Nika	13. 9. 2019
Levpušček Kristina	3. 9. 2019	Sindičič Tomaž	16. 9. 2019
Mužič Miha	3. 9. 2019	Voljč Tadej	16. 9. 2019
Novaković Aleksander	3. 9. 2019	Bizjak Lucija	17. 9. 2019
Sajovic Jana	3. 9. 2019	Kugonič Urban	18. 9. 2019
Alhady Omar	5. 9. 2019	Erman Ana	24. 9. 2019
Krištofelc Nejc	6. 9. 2019	Jankovič Maja	30. 9. 2019
Jurejevčič Anja	9. 9. 2019	Primc Mitja	8. 10. 2019
Trebše Maruška	9. 9. 2019	Gale Ana	17. 10. 2019
Strle Staš	11. 9. 2019	Pirnovar Vesna	17. 10. 2019
Klinar Tina	12. 9. 2019	Stopar Nuša	23. 10. 2019
Škrilec Daša	12. 9. 2019		

Diplomanti dentalne medicine

Mavrič Anja	11. 9. 2019	Ternifi Nadia	26. 9. 2019
Repija Alen	12. 9. 2019	Ovčar Sara	30. 9. 2019
Žgavec Žiga	17. 9. 2019		

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Razboršek Matevž	28. 8. 2019	Heric Anja	19. 9. 2019
Lovrenčič Barbara	29. 8. 2019	Markovič Tanja	19. 9. 2019
Orthaber Kristjan	3. 9. 2019	Pristovnik Matevž	25. 9. 2019
Špiljak Anja	4. 9. 2019	Lopert Ema	26. 9. 2019
Horvat Kristina	5. 9. 2019	Obretan Laura	27. 9. 2019
Kaube Matevž	5. 9. 2019	Vajda Jernej	27. 9. 2019
Zmagaj Daša	10. 9. 2019	Kokalj Nina	7. 10. 2019
Vezjak Šega Katja	18. 9. 2019	Kovač Metka	8. 10. 2019
Begič Adinela	19. 9. 2019		

Navodila avtorjem

Medicinski razgledi so recenzirana strokovna revija z več kot 50-letno tradicijo, ki izhaja štirikrat letno. V reviji so objavljeni raziskovalni in pregledni članki z vseh področij biomedicinskih znanosti ter klinični primeri. Namen revije je ciljnemu bralstvu, predvsem študentom splošne in dentalne medicine ter družinskim zdravnikom v splošni praksi, v slovenskem jeziku posredovati najnovejša dognanja na področju biomedicine. S tem želimo pripomoči k napredku in uveljavljenosti slovenske biomedicinske znanosti. Cilj uredništva je objavljati kakovostne znanstvene prispevke, ne glede na vrsto in tematiko, pri čemer dajemo prednost raziskovalnim člankom in zanimivim kliničnim primerom iz prakse.

PRIPRAVA PRISPEVKA

Prispevki morajo biti pripravljeni v skladu s priporočili, ki jih objavlja International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Priporočila so dostopna na <http://www.icmje.org/recommendations/>

Uredništvo sprejema samo prispevke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Izjemoma lahko uredništvo presodi, da v uredniški postopek sprejme že objavljen oz. podoben prispevek, za katerega je koristno, da doseže najširši krog bralstva (npr. klinične smernice in priporočila), pri čemer morajo avtorji to uredništvu sporočiti ob oddaji prispevka in zagotoviti pristanek odgovornega urednika revije, kjer je prispevek že bil objavljen. Vse oddane prispevke uredništvo pregleda s programsko opremo za odkrivanje plagiatov. Dele prispevka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele), mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Jezik besedila

Zaželeno je, da so prispevki v slovenskem jeziku, pri čemer jih mora obvezno spremljati prevod izvlečka (angl. *abstract*) in ključnih besed (angl. *key words*) v angleščini.

Avtorstvo

Pogoji za avtorstvo so natančno opisani v priporočilih ICMJE, ključni pa so naslednji kriteriji:

- znatno sodelovanje pri zasnovi in oblikovanju prispevka oz. pri zbiranju, analizi in interpretaciji podatkov,
- zasnovanje osnutka prispevka oz. pregled vsebine le-tega,
- pregled in strinjanje s končno verzijo prispevka in
- strinjanje s prevzemom odgovornosti za prispevek in pripravljenost k razreševanju vseh vprašanj, povezanih z natančnostjo in integriteto prispevka.

Avtorji prispevka morajo izpolnjevati vse štiri zgoraj navedene kriterije. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo. Kakršnekoli spremembe v avtorstvu prispevka po oddaji prispevka uredništvu morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega prispevka.

Etična načela in navzkrižje interesov

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh ali živalih, mora biti v poglavju metode navedeno ustrezno soglasje pristojne komisije oz. ustanove, da je raziskava etično sprejemljiva in v skladu z načeli Helsinške deklaracije oz. ostalimi pomembnimi dokumenti, ki obravnavajo etičnost biomedicinskih raziskav. Za klinične študije (angl. *clinical trial*) je zaželeno registracija študije pri enem od javnih registrov, odobrenih s strani ICMJE, v skladu s standardi Svetovne zdravstvene organizacije. Več informacij,

vključno z definicijo klinične študije, je dostopnih na <http://www.who.int/ictrp/en/>

Obvezno je, da avtorji kliničnih primerov (angl. *case report*) pridobijo privolitev bolnikov (oz. če to ni mogoče, bližnjih svojcev) za objavo kliničnega primera. Privolitev ni potrebna le v primeru, če lahko avtorji prispevka zanesljivo zagotovijo, da istovetnost bolnika ni ugotovljiva.

Avtorji so uredništvu dolžni posredovati informacije o vseh (finančnih, osebnih, akademskih itd.) navzkrižjih interesov (angl. *conflict of interest*), ki bi lahko vplivala na objektivnost in verodostojnost prispevka.

Struktura prispevka

Prispevek naj bo pripravljen v programskem paketu Microsoft Word® ali OpenOffice.org (datoteke s končnicama .doc ali .docx), pisava naj bo Times New Roman, velikost črk 12 pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Skupaj z naslovno stranjo in literaturo naj prispevek obsega največ 30 strani. Prispevek mora obvezno imeti naslovno stran, izvlečka in ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku ter seznam literature. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati in razprava. Pregledni članki in klinični primeri so lahko zasnovani drugače, pri čemer naj bo delitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna, obvezno pa morajo vsebovati uvod in zaključek.

Naslovna stran

Obsega naj naslov prispevka v slovenskem in angleškem jeziku, imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi, kontaktnim elektronskim naslovom ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je prispevek nastal. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedeni naj bodo viri finančnih sredstev, opreme, zdravil itd., potrebnih za izvedbo raziskave, in izjava avtorjev o možnih navzkrižjih interesov.

Izvleček in ključne besede

Druga stran naj obsega izvlečka v slovenskem in angleškem jeziku. Izvlečka naj obsegata od 150 do 250 besed. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran (izhodišča, metode, rezultati in zaključki), izvlečki ostalih prispevkov so nestrukturirani. V izvlečku naj bo predstavljen osnovni namen prispevka, vsebinsko naj povzema in ne le našteva bistvene vsebine prispevka. Izvleček ne sme vsebovati kratic in okrajšav. Avtorji naj navedejo do sedem ključnih besed, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka.

Izhodišča, uvod

V izhodiščih (pri raziskovalnih člankih) oz. uvodu (pri preglednih člankih in kliničnih primerih) avtorji predstavijo temo prispevka v logičnem zaporedju, od širšega konteksta in trenutno veljavnih dejstev, do ožje opredeljenega specifičnega problema oz. novih spoznanj, ki jih želijo predstaviti v prispevku (t. i. struktura lijaka). Pri raziskovalnih člankih mora biti v izhodiščih jasno oblikovana hipoteza.

Metode

V poglavju metode avtorji opišejo protokol, s katerim so želeli razjasniti zastavljeni problem oz. potrditi hipotezo. Opis protokola mora biti dovolj natančen in temeljit, da bi bilo enako raziskavo možno ponoviti. Avtorji morajo navesti tip in proizvajalca opreme ter imena zdravilnih učinkovin, uporabljenih v raziskavi. Prav tako morajo navesti statistične metode in programsko opremo, ki je bila uporabljena za analizo podatkov. Obvezna je izjava o etični ustreznosti raziskave (več podrobnosti najdete v poglavju Etična načela in navzkrižje interesov).

Rezultati

V besedilu poglavja rezultati avtorji predstavijo glavne ugotovitve raziskave oz. odgovor na raziskovalno vprašanje, podrob-

ne podatke pa podajo v tabelah ali slikah. Avtorji se morajo izogibati podvajanju podatkov iz tabel ali slik v besedilu. P-vrednosti je treba podati najmanj na tri decimalke natančno.

Razprava, zaključek

Razprava ni namenjena ponovnemu navajanju rezultatov, temveč njihovi interpretaciji in primerjavi s sorodnimi objavami v literaturi. Treba je podati zaključek (pri preglednih člankih in kliničnih primerih naj bo to samostojno poglavje), kjer avtorji razpravljajo o uporabnosti in pomembnosti svojega prispevka ter možnih usmeritvah za prihodnje delo.

Tabele

Tabele naj bodo smiselno vstavljene v besedilo prispevka. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, na vsako tabelo se je treba sklicevati v besedilu. Nad tabelo sodi spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko tabele in kratek naslov, pojasnjene naj bodo tudi vse kratice, okrajšave in ne-standardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike

Slike morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Slike sprejemamo samo v digitalni obliki in samo v kvaliteti, primerni za tisk (300 DPI). Sprejemamo slike v rastrskih zapisih (datoteke s končnicami .jpeg, .tiff, .png, .gif itd.) ali v vektorskem zapisu (datoteke s končnicami .ai, .eps, .cdr itd.). Preproste sheme lahko narišete tudi s pomočjo programskega paketa Microsoft Word®. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko ugotovi istovetnost bolnika, obvezno priložite pisno dovoljenje bolnika.

Na vsako sliko se je treba sklicevati v besedilu prispevka. Slik ne vstavljajte le v besedilo prispevka, ampak jih posredujte tudi v samostojnih datotekah, poimeno-

nih z zaporedno številko slike in imenom prvega avtorja. Pod vsako sliko morate obvezno dodati spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika skupaj s spremnim besedilom mora biti razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave na sliki. Če imate kakršnekoli dvome glede kakovosti slik, se predhodno posvetujte z uredništvom.

Merske enote

V besedilu uporabljajte enote, ki so v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratice in okrajšave

V naslovih (pod)poglavij in izvlečkih naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta polno izpisana, kratica pa naj bo napisana v oklepaju. Izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot in splošno uveljavljene okrajšave (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, UZ, ZDA).

Literatura

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi števkami na koncu citirane trditve, pred piko oz. dvopičjem (t. i. Vancouvrski sistem citiranja). Reference naj bodo v besedilu oštevilčene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki jih navaja ameriška National Library of Medicine v vodiču Citing Medicine (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>), za pomoč pri citiranju imen revij priporočamo uporabo spletnega portala PubMed (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). V citatu navedite vse avtorje, le v primeru, da so avtorji več kot

trije, navedite le prve tri in pripišite et al. Isto velja za navajanje urednikov knjig.

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Volumen s suplementom

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.

Številka s suplementom

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Knjiga

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

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

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

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

Poglavje v knjigi

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

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

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

Poročila s kongresov

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

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

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

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

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

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

Pravne listine in zakoni

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

Internetna stran

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

Članek na internetu

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a casecontrol study. Infect Control Hosp Epidemiol [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 347. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Knjiga na internetu

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. Harrison's online [internet]. 16th ed. Colum-

bus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Podatkovna baza na internetu

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

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

Računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.

Meader CR, Pribor HC. DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: MedTech USA; 2002.

Neobjavljeni prispevek

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. Health Econ. V tisku 2006.

ODDAJA PRISPEVKA

Prispevke in slike pošljite po elektronski pošti na naslov prispevki@medrazgl.si

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

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

strinjate s prenosom avtorskih pravic na Društvo Medicinski razgledi. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji in originalni izvod poslati po navadni pošti na naslov uredništva: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo objavili. Izjavo najdete na naši spletni strani: http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_izjava_o_avtorstvu.pdf

UREDNIŠKO DELO

Odgovorni urednik vsak oddani prispevek pregleda in se odloči o uvrstitvi v uredniški postopek. Prispevke, uvrščene v uredniški postopek, posreduje ostalim članom uredniškega odbora, ki poskrbijo za tehnične in slogovne popravke, ter popravljen prispevek vrnejo avtorjem v pregled. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recen-

zent ni seznanjen z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Avtor pred objavo prispevka dobi na vpogled krtačne odtise (t. i. prve korekture), vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Komentarje na krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da nimate pripomb.

Uredništvo pri svojem delu upošteva priporočila Committee on Publication Ethics (COPE), objavljena na <http://publication-ethics.org/>

Pri prispevkih, kjer je eden od avtorjev glavni urednik, odgovorni urednik, tehnični urednik ali član uredniškega odbora Medicinskih razgledov, se držimo priporočil COPE za zagotavljanje neodvisnega in preglednega uredniškega postopka.

Navodila avtorjem prispevkov so bila nazadnje posodobljena 23. 3. 2014. Navodila so dostopna na <http://www.medrazgl.si/>

Guidelines for Authors

Medicinski razgledi is a quarterly peer-reviewed scientific journal, which has been in continuous publication for over 50 years. It publishes research and review articles from all fields of biomedical sciences as well as clinical case reports. The scope of Medicinski razgledi is to offer its target readership, specifically medical and dental students as well as family doctors, information about the latest biomedical developments in Slovenian language and thus contribute to the advancement and recognition of Slovenian biomedicine. The aim of the editorial board is to publish good scientific manuscripts, regardless of topic and form, with a special emphasis on research articles and interesting clinical case reports.

MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscripts must conform to the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The recommendations are available at <http://www.icmje.org/recommendations/>

Only manuscripts that have not already been submitted and will not be submitted elsewhere are accepted. It is at the editorial board's discretion to decide whether a duplicate or an overlapping publication might be justifiable due to the nature of the manuscript (e.g. clinical guidelines and recommendations, published with the intent of reaching the broadest audience possible). If such an exception is to be made, the authors have to notify the editorial board of a possible duplicate or an overlapping publication in advance and obtain the permission of the editor of the journal to which the manuscript was originally submitted. All submitted manuscripts will be analyzed with plagiarism detection soft-

ware. If a part of a submitted manuscript was taken from another publication (e.g. figures and tables), the authors must obtain copyright permission from the author of the original publication and its publisher.

Language

The preferred language of Medicinski razgledi is Slovenian. The abstract and key words should be submitted in both Slovenian and US English.

Authorship

As per ICMJE recommendations, determination of authorship is based on the following four criteria:

- substantial contributions to the conception or design of the manuscript; or the acquisition, analysis, or interpretation of data,
- drafting of the manuscript or critical revision for important intellectual content,
- final approval of the version to be published, and
- agreement to be accountable for all aspects of the manuscript in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the manuscript are appropriately investigated and resolved.

All designated authors of a manuscript should meet all aforementioned criteria for authorship. Participation in data acquisition alone is insufficient for manuscript authorship. Any changes in the authorship of the manuscript after submission have to be confirmed to the editorial board in writing by everyone listed as authors in the originally submitted manuscript.

Ethical considerations and conflicts of interest

Manuscripts based on research involving humans or animals must list under methods

the approval of an appropriate ethical review board which states that the research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and other important documents pertaining to the ethics of biomedical research. Clinical trials should be registered in one of ICMJE-approved public trials registries in accordance with the World Health Organization standards; more information regarding clinical trial registration is available at <http://www.who.int/ictpr/en/>

It is mandatory for the authors of case reports to obtain permission from the patient (or, if that is not possible, close relatives) before submitting the case report. Permission is not required only if the authors can guarantee that the case cannot be identified.

Authors should disclose information on any possible conflict of interest (financial, personal, academic etc.) that could influence the objectivity and validity of the manuscript.

Organization of the manuscript

Manuscripts should be edited using Microsoft Word® or OpenOffice.org software and submitted as .doc or .docx files. The font should be Times New Roman, size 12 pt, with line spacing of 1.5 and margins of 2.5 cm. The length of the manuscript should not exceed 30 pages, including the first (title) page and references. The manuscript must contain a first page, abstracts and key words in Slovenian and English as well as a list of references. Research articles should have the following structure: introduction, methods, results and discussion. Review articles and case reports can be structured differently, but have to include an introduction and conclusions.

First (title) page

The first page should carry the article title in both Slovenian and English, full names of the authors (including their academic and

professional titles), contact e-mail and address of the institution, institute or clinic to which the work should be attributed. The title should be concise, descriptive and not affirmative (no sentences). Sources of financial support, equipment, drugs etc. should be stated along with the disclosure of conflicts of interest.

Abstract and key words

The second page should contain the abstracts in Slovenian and English. The abstracts should be between 150 and 250 words in length. Research article abstracts should have the following structure: backgrounds, methods, results and conclusions. Review article abstracts and case report abstracts should be unstructured. The purpose of the abstract is to present the aim of the manuscript while recapitulating the content. The abstract should not contain abbreviations. Authors must list up to seven key words, which summarize the content of the manuscript.

Introduction

The authors should present the problem in a brief, yet structured way, proceeding from the general, broad context and already known facts, to the problem itself and its solutions within the manuscript (the so-called funnel structure). In research articles, the introduction should contain a clear hypothesis.

Methods

The methods chapter should describe the protocol authors used to find an answer to a problem or to test the hypothesis. Protocol description should be precise enough to allow for the repeatability of the research. Authors have to state the type and manufacturer of the scientific equipment and chemicals used in the research. Methods and software used for statistical analysis have to be clearly described. The approval of relevant ethical committees must also be

stated (for more information see chapter Ethical considerations and conflicts of interest).

Results

The text of the results chapter should clearly state the main findings, with additional details provided in tables and figures. Authors should avoid repeating the data from the tables and figures in the text. They should provide exact P-values (at least three decimal places).

Discussion, conclusions

The purpose of the discussion is not to recapitulate results, but to interpret them and compare them with relevant existing publications. Conclusions (in review articles or in clinical case reports they should form a separate chapter), are intended for the authors to discuss the implications of their findings and possible considerations for future research.

Tables

Tables should be logically inserted into the text and sequentially numbered. Each table has to be referenced in the text of the manuscript. Tables should contain a title with the sequential number and an explanation of all the abbreviations and non-standard units used in the table.

Figures

Figures should be professionally designed or photographed and submitted in digital form and in print quality (300 DPI). Figures can be submitted as raster graphics (.jpeg, .tiff, .png, .gif etc.) or as vector graphics (.ai, .eps, .cdr etc.) Simple schemes can be created using Microsoft Word® software. Letters, numbers or symbols shown in the figures should be clear, uniform, and large enough to be readable once the figure is minimized. Figures from which the identity of the patient can be determined must be accompanied by written consent of the patient.

In the text, every figure has to be referenced. As well as being inserted into the appropriate place in the manuscript, figures should be also submitted as separate files, with file names containing the sequential number of the figure and the name of the first author of the manuscript. Legends under the figures should contain the sequential number, figure title and the information necessary for the understanding of figure content. Figures together with accompanying legends should be understandable without reading the body text. All abbreviations in the figures must be explained. If you have any doubts about the technical adequacy of figures, please consult the editorial board before submission.

Units of measurement

All units of measurement used in the manuscript should be stated using the International System of Units (SI).

Abbreviations

The chapter headings and abstracts should not contain abbreviations. All non-standard abbreviations should be explained in the following way: the term should be written in full the first time it appears in the text, followed by the abbreviation in parentheses. The exception to this rule are standard units of measurement and abbreviations (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, US, USA).

References

Every citation or fact stated in the text, figures or tables must be supported with a reference. References should be listed with sequential Arabic numbers in parentheses before the full stop or colon, written in italic formatting (so-called Vancouver citation style). The reference numbers included only in the figures and tables should follow the same sequence as in the text. The section listing all the references appearing

in the manuscript should be included at the end of the manuscript. Reference formatting described in the National Library of Medicine's Citing Medicine guide (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>) should be used. Journal names should be abbreviated as on PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). The names of the first three referenced authors of the manuscript should be stated, followed by et al.

Examples of correct reference formatting:

Journal article

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Journal article with organization as author

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Journal article volume with supplement

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki kijeji bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.

Journal article issue with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

Journal article with type of article indicated

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Book

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

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

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

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

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

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

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

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

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

Books on the internet

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

Databases on the internet

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

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

Meador CR, Pribor HC. *DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant* [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: Med-Tech USA; 2002.

Forthcoming journal articles

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. *Health Econ*. V tisku 2006.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts and figures should be submitted via e-mail to prispevki@medrazgl.si

The submission should be accompanied by a Letter to the Editor stating the topic

and major findings of the manuscript along with corresponding author's information (full name, phone number and e-mail address).

All submitted manuscripts must be accompanied by the Authorship and Copyright Statement Form, with which the authors confirm that they fulfill the ICMJE criteria for manuscript authorship and that the copyright of all material published is vested in Društvo Medicinski razgledi. All authors must sign the statement form and send the original to the following address: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia. Accepted manuscripts will not be published until signed statements from all authors have been received. The Authorship and Copyright Statement Form is available at http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_statement_of_authorship.pdf

EDITORIAL WORK

The editor reviews every submitted manuscript. Accepted manuscripts are forwarded to editorial board members for technical

editing. The manuscripts are then returned to the authors and subsequently forwarded to peerreviewers. The peerreview process is confidential with neither the authors nor the peerreviewers being aware of each other's identity. Manuscripts are also proofread by readers for Slovenian and English. Before publication, authors receive page proofs. The authors must notify the editorial board of any print errors in the page proofs in three working days, as no further corrections are possible afterwards.

The editorial board conducts its work in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines, which are available at <http://publicationethics.org/>

Manuscripts which are co-authored by the editor-in-chief, editor, production editors or members of the editorial board are subject to COPE recommendations for an independent and unbiased editing.

Guidelines for manuscript authors were last updated on 23. 3. 2014 and are available at <http://www.medrazgl.si>