

- 
- 3 Uvodnik
- 5 Rak dojke pri bolnicah s sladkorno boleznijo tipa 2: primerjava patohistoloških značilnosti in stadija glede na vrsto zdravljenja sladkorne bolezni – Jan Žmuc
- 21 Uporaba poliHIPE-biokompatibilnih akrilnih polimerov v tkivnem inženirstvu kostnih nadomestkov – Matjaž Deželak, Aljoša Bavec, Miomir Knežević
- 41 Razumevanje elektroencefalografije s pomočjo prostorskega kota – Jurij Dolenšek
- 57 Od posameznika do družine: razumevanje in uporabnost medicinske družinske terapije v somatski medicini – Liana Trampuž, Maja Rus Makovec
- 75 Kirurško zdravljenje sindroma hipoplastičnega levega srca – Jerica Novak, Robert Blumauer
- 87 Radiološka obravnava bolnikov z možgansko vensko trombozo – Jernej Avsenik, Katarina Šurlan Popovič
- 95 Nemotorični simptomi Parkinsonove bolezni – Katja Pavšič, Zvezdan Pirtošek
- 117 Športno srce – Katja Ažman Juvan
- 127 Akutna intermitentna porfirija v nosečnosti – prikaz primera – Sara Mugerli, Miha Lučovnik, Živa Novak Antolič
- 135 IgA nefropatija – prikaz dveh kliničnih primerov – Dora Mahkovic, Damjan Kovač
- 145 Diagnostični izziv
- 149 Novice
- 159 Seznam diplomantov
- 161 Navodila avtorjem

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Jernej Drobež

ODGOVORNI UREDNIK

Matej Goričar

TEHNIČNI UREDNIKI

Valentina Ahac, Rok Kučan,
Urban Neudauer

UREDNIŠKI ODBOR

Tjaša Gortnar, Anja Kovač, Ožbej
Kunšič, Andraž Nendl, Miha Oražem,
Saša Štupar, Lana Vodnik, Dinko Zavrl,
Črt Zavrnik, Hana Zavrtanik, Jan Žmuc

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič,
Kristijan Armeni

LEKTOR ZA ANGLEŠKI JEZIK

Kristijan Armeni

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Tiskarna Pleško d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Ožbej Kunšič

MEDICINSKE RAZGLEDE

ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS
Študentska organizacija UL

Revija izhaja štirikrat letno v 2.100 izvodih.

Cena izvoda je **6 €**, za študente **4 €**, za ustanove **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2015

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

3	Uvodnik
5	Rak dojke pri bolnicah s sladkorno boleznijo tipa 2: primerjava patohistoloških značilnosti in stadija glede na vrsto zdravljenja sladkorne bolezni – Jan Žmuc
21	Uporaba poliHIPE-biokompatibilnih akrilnih polimerov v tkivnem inženirstvu kostnih nadomestkov – Matjaž Deželak, Aljoša Bavec, Miomir Knežević
41	Razumevanje elektroencefalografije s pomočjo prostorskega kota – Jurij Dolenšek
57	Od posameznika do družine: razumevanje in uporabnost medicinske družinske terapije v somatski medicini – Liana Trampuž, Maja Rus Makovec
75	Kirurško zdravljenje sindroma hipoplastičnega levega srca – Jerica Novak, Robert Blumauer
87	Radiološka obravnava bolnikov z možgansko vensko trombozo – Jernej Avsenik, Katarina Šurlan Popovič
95	Nemotorični simptomi Parkinsonove bolezni – Katja Pavšič, Zvezdan Pirtošek
117	Športno srce – Katja Ažman Juvan
127	Akutna intermitentna porfirija v nosečnosti – prikaz primera – Sara Mugerli, Miha Lučovnik, Živa Novak Antolič
135	IgA nefropatija – prikaz dveh kliničnih primerov – Dora Mahkovic, Damjan Kovač
145	Diagnostični izziv
149	Novice
159	Seznam diplomantov
161	Navodila avtorjem
167	Guidelines for Authors

Manj je več

Spomini na prvi dan pri Medicinskih razgledih (MR) so živi, pa čeprav je od tega že nekaj let. V uredniški odbor, kolektiv mladih in zagnanih študentov medicine, sem vstopil kot (še nekršчени) bruc, študent prvega letnika, in kmalu sem dobil svoje prve zadolžitve. Ena od teh je bilo delo pri zborniku ob 50. obletnici MR. Spominjam se vseh obrazov, srečanj v živo, dopisovanja preko elektronske in papirne pošte. Iskanja ljudi, ki so, vsak v svojem času, MR vlivali dušo in predstavljali srce, gonilno silo – z dušo in srcem. Pionirski duh in želja po ustvarjanju novega, iskanju neodkritega, spreminjanju problemov v rešljive izzive so prevevali medgeneracijsko povezanost v skupni ideji, ki jo utelešajo vsi prejšnji in sedanji člani MR. Častitljiva obletnica delovanja mi je dala še dodatni zagon in spodbudo za nadaljnje udejstvovanje v MR. Kmalu bo za menoj peto uredniško leto, z bližajočim se zaključkom študija pa se približuje tudi iztek mojega dela pri MR – v vlogi Razgledovca in glavnega urednika. V veliko čast in ponos mi je, da se lahko ozrem v lepo in plodovito preteklost ter v obetajočo prihodnost, ki jo bodo tlakovale naslednje generacije.

Po obletnici abrahama MR v uredništvu vsekakor nismo počivali. Ustvarili smo novo, prvo celostno grafično podobo MR v zgodovini obstoja, s čimer smo spremenili prepoznavni znak (logotip) MR in oblikovno poenotili revijo ter spletno stran, ki je bila prav tako deležna temeljite tehnične, grafične in vsebinske prenove. Bogatemu spletnemu arhivu preteklih člankov iz rednih števil revije smo dodali pregled vseh publikacij v založbi MR, omogočili pa smo tudi spletno naročanje publikacij in naročanje na revijo. Študentom smo svojo dejavnost tako še približali. V soorganizaciji z Društvom študentov medicine Maribor smo izvedli zgodovinski 1. Študentski medicinski

raziskovalni kongres, ki je potekal na obeh slovenskih medicinskih fakultetah in ju tako povezal na področju dodiplomskega biomedicinskega raziskovanja v obliki dvodnevne dogodka, v katerem so se zvrstile predstavitve raziskovalnih del in predavanja na temo uvoda v biomedicinsko raziskovanje. Organizirali smo dva simpozija o etiki v medicini in simpozij Uporaba informacijskih tehnologij v vsakodnevni medicinski praksi, s katerimi smo naslovili aktualne teme v slovenski klinični in predklinični medicini. Odzivi na organizirane strokovne izobraževalne dogodke so bili nad pričakovanji, z dobrim sprejemom pa smo dobili potrditev, da je bil naš vložen trud poplačan. Ponosen sem, da smo vse projekte izpeljali kakovostno in postavili dobre temelje za nadgradnjo in nadaljnje izvedbe podobnih projektov.

Kljub temeljiti grafični prenovi zunanje podobe MR pa namen in delovanje MR ohranjata svojo tradicijo. Trudili smo se in trudimo se, da bi z objavljanjem zanimivih preglednih in raziskovalnih člankov negovali in krepili zanimanje za branje in pisanje kakovostne slovenske medicinske literature – tako za študente medicine in dentalne medicine kot za širjenje obzorij zdravnikom. Ohranjanje lepe slovenske strokovne pisane besede ostaja med najpomembnejšimi prioritetami. V inovativnem duhu smo v novem letu omogočili poslovanje z e-računi za fizične in pravne osebe, s čimer smo korak bližje brezpapirnemu poslovanju. Načrtujemo tudi izdajanje revije MR v digitalni obliki, primerni za branje na tabličnih računalnikih in pametnih telefonih – našo odločitev bodo gotovo pozdravile mlajše generacije bralcev, ki jim pridobivanje informacij s pomočjo sodobne tehnologije ni tuje.

MR si utirajo pot v 54. leto izhajanja. Izdajamo jih študentje in študentke medicine

in dentalne medicine – prostovoljno, samoiniciativno in brez finančnega nadomestila. Za svoj trud in kakovostno delo smo nagrajeni predvsem s pohvalami s strani profesorjev, drugih strokovnih sodelavcev in pa tudi kolegov študentov, ki jim je revija v prvi vrsti tudi namenjena. Poleg izdajanja revije skrbimo za izdajanje sodobne slovenske medicinske literature in za organizacijo strokovno-izobraževalnih dogodkov z različnih aktualnih biomedicinskih področij. Že od samega začetka delujemo po načelu »manj je več« in vsakič znova dvigujemo meje lastnih zmognosti. Prihodnost temelji na zgodovini, enak pionirski in inovativni duh pa navdaja tudi najmlajše generacije v našem uredništvu – prihodnost je v dobrih rokah naših naslednikov, ki bodo zagotovo kos vsem izzivom na poti do 100. obletnice delovanja.

Zahvaljujem se vsem predhodnikom, ki ste več kot pol stoletja skrbeli za nemoteno delovanje MR. Zahvaljujem se tudi vsem avtorjem prispevkov in drugim zunanjim sodelavcem – recenzentom, lektorjem, podjetju Syncomp in Tiskarni Pleško, ki nam s svojim delom pomagata pri zahtevni nalogi izdajanja revije, suplementov in drugih publikacij. Velika zahvala gre tudi Medicinski fakulteti, ki nam vsa leta stoji ob strani z gostovanjem našega uredništva v njihovih prostorih in s finančno pomočjo.

Daleč največjo in najpomembnejšo zahvalo pa poklanjam kolegom iz uredništva. V veselje mi je bilo sodelovati z vami. Hvala vam za vsa prijetna druženja – formalna in malo manj formalna – in za številne prijetne debate, ki mi bodo še dolgo ostale v spominu.

Jernej Drobež,
glavni urednik

Jan Žmuc¹

Rak dojk pri bolnicah s sladkorno boleznijo tipa 2: primerjava patohistoloških značilnosti in stadija glede na vrsto zdravljenja sladkorne bolezni²

Breast Cancer in Female Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Comparison of Pathohistological Characteristics and Stage in Regard to the Type of Treatment for Diabetes Mellitus

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sladkorna bolezen tipa 2, rak dojk, patohistološke značilnosti, stadij, inzulin, inzulinski analogi

IZHODIŠČA. Sladkorna bolezen (SB) tipa 2 in rak dojk sta v razvitem svetu pogosti bolezni z nekaterimi skupnimi dejavniki tveganja. V literaturi je za pojasnitev povečanega tveganja za nastanek raka dojk pri bolnicah s SB tipa 2 predlaganih več patofizioloških mehanizmov, med njimi tudi zvišana koncentracija inzulina v krvi. Ker nekatere vrste zdravljenja SB tipa 2 zvišujejo koncentracijo inzulina v krvi, bi lahko način zdravljenja SB tipa 2 vplival na nastanek in lastnosti raka dojk. Namen naše raziskave je bil ugotoviti, ali se patohistološke značilnosti tumorjev in stadij bolezni pri bolnicah z rakom dojk razlikujejo glede na vrsto zdravljenja za SB tipa 2, ki so ga te bolnice prejemale. Predvidevali smo, da je uporaba zdravil za SB tipa 2, ki zvišujejo raven koncentracije inzulina v krvi, povezana s prognostično manj ugodnimi patohistološkimi značilnostmi tumorjev in višjim stadijem bolezni pri bolnicah z rakom dojk. METODE. V retrospektivno opazovalno raziskavo smo vključili 135 bolnic (povprečna starost ob vključitvi v raziskavo 66,6 let, povprečni indeks telesne mase 30,4 kg/m²) s SB tipa 2, ki so bile med letoma 2005 in 2011 zaradi raka dojk kirurško zdravljene na Oddelku za kirurško onkologijo Onkološkega inštituta Ljubljana. Iz njihovih popisov bolezni smo zbrali podatke o vrsti zdravljenja SB tipa 2, patohistoloških značilnostih tumorjev in stadiju bolezni. Bolnice smo razvrstili v skupine glede na vrsto zdravljenja za SB tipa 2. Za testiranje primerljivosti skupin bolnic po starosti in indeksu telesne mase smo uporabili enofaktorsko analizo variance, za primerjavo patohistoloških značilnosti tumorjev in stadija bolezni med skupinami bolnic z različnim zdravljenjem SB tipa 2 pa Fisherjev test. REZULTATI. Bolnice, ki so bile zdravljene s humanim inzulinom in inzulinskimi analogi, so imele višji patološki stadij področnih bezgavk ($p = 0,037$) in mejno statistično pomemben višji patološki stadij tumorja ($p = 0,089$) kot bolnice, ki so bile zdravljene samo z dieto ali s peroralnimi zdravili za SB tipa 2. Pri primerjavi bolnic, ki so bile zdravljene z zdravili, ki zvišujejo koncentracijo inzulina v krvi z bolnicami, ki so bile zdravljene samo z dieto ali metforminom,

¹ Jan Žmuc, dr. med., Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto; jan.zmuc@gmail.com

² Objavljeno delo je bilo nagrajeno s fakultetno Prešernovo nagrado študentom za leto 2012.

nismo ugotovili razlik v patohistoloških značilnostih tumorjev in stadiju bolezni. ZAKLJUČKI. Zdravljenje SB tipa 2 s humanim inzulinom in inzulinskimi analogi je povezano z višjim stadijem področnih bezgavk in tumorja pri bolnicah z rakom dojk.

ABSTRACT

KEY WORDS: type 2 diabetes mellitus, breast cancer, pathohistological characteristics, stage, insulin, insulin analogues

BACKGROUND. Type 2 diabetes mellitus (DM) and breast cancer are common diseases in the developed world which share certain risk factors. There are several possible pathophysiological mechanisms which could explain increased incidence of breast cancer in patients with type 2 DM, including increased circulating insulin level. Because certain types of treatment for type 2 DM are associated with increased circulating insulin levels, the choice of treatment for type 2 DM could have an effect on the development and characteristics of breast cancer. The aim of our study was to establish whether pathohistological tumor characteristics and cancer stage in breast cancer patients with type 2 DM differ with respect to the different types of treatment received for type 2 DM. We hypothesised that the use of circulating insulin raising anti-diabetic drugs is associated with prognostically unfavorable pathohistological tumor characteristics and higher cancer stage in breast cancer patients. **METHODS.** 135 female breast cancer patients with type 2 DM were included in our study. The average age of patients was 66.6 years and their average body mass index was 30.4 kg/m². All of the patients were surgically treated between the years 2005 and 2011 at the Department of Surgical Oncology at the Institute of Oncology Ljubljana. The data was collected on the type of treatment for type 2 DM, pathohistological tumor characteristics and cancer stage from the patients' medical records. We assigned the patients to different groups depending on the type of treatment for type 2 DM. We compared the mean patient age and body mass index between groups using one-way analysis of variance. Pathohistological tumor characteristics and cancer stage were compared using Fisher's exact test. **RESULTS.** Breast cancer patients with type 2 DM treated with human insulin and insulin analogues had higher regional lymph nodes stage ($p = 0.037$) and borderline statistically significant higher tumor stage ($p = 0.089$) than patients treated only with diet or oral anti-diabetic drugs. There was no difference in pathohistological tumor characteristics or cancer stage between patients treated with circulating insulin raising anti-diabetic drugs and patients treated with diet or metformin only. **CONCLUSIONS.** Use of human insulin and insulin analogues is associated with higher regional lymph node and tumor stage in breast cancer patients with type 2 DM.

UVOD

Z imenom sladkorna bolezen (SB) označujemo skupino bolezni presnove, katerih skupna lastnost je povišana koncentracije glukoze v krvi oz. hiperglikemija zaradi nepravilnosti v izločanju inzulina, delovanju inzulina ali kombinacije obeh (1). Pri bolnikih s SB tipa 2 je občutljivost tkiv za inzulin zmanjšana (t. i. inzulinska rezistenca), kar ob kompenzatorno nezadostnem povečanju izločanja inzulina iz celic β trebušne slinavke povzroči njegovo relativno pomanjkanje (1, 2). Kljub relativnemu pomanjkanju inzulina je njegova absolutna koncentracija v začetni fazi SB tipa 2 približno dvakrat višja kot pri zdravih ljudeh (2, 3).

SB tipa 2 poveča tveganje za smrt zaradi bolezni srca in ožilja, možgansko kap, kronično ledvično bolezen in je vodilni razlog za izgubo vida pri odraslih ter amputacije spodnjih okončin v razvitem svetu (4). Zdravimo jo s spremembo načina življenja in različnimi zdravili, med katerimi se v Sloveniji najpogosteje uporabljajo metformin, sulfonilsečnine in humani inzulin ter njegovi analogi (2, 4, 5). Poleg že naštetih zapletov so nedavne epidemiološke študije pokazale še povezavo med SB tipa 2 in povečanim tveganjem za nastanek raka debelega črevesa, trebušne slinavke, jeter in dojk (6, 7).

Rak dojk je v svetovnem merilu najpogostejši vzrok smrti žensk zaradi rakavega obolenja (8, 9). Po podatkih iz Registra raka je bilo v Sloveniji med letoma 2006 in 2010 v povprečju vsako leto zabeleženih 1.170 novih primerov raka dojk, kar pomeni, da je bil rak dojk v tem časovnem obdobju po pogostosti malignih obolenj pri ženskah na prvem mestu (20,6 % vseh rakov). Tveganje za nastanek raka dojk pred 75. letom starosti je pri ženskah v Sloveniji 7,1 %. Povprečna umrljivost za rakom dojk v Sloveniji med letoma 2006 in 2010 je bila 419 smrti v enem letu (10). Znani so številni dejavniki tveganja za nastanek raka dojk, kot so npr. višja starost bolnice, zgodnja menarha, pozna menopavza, družinska anamne-

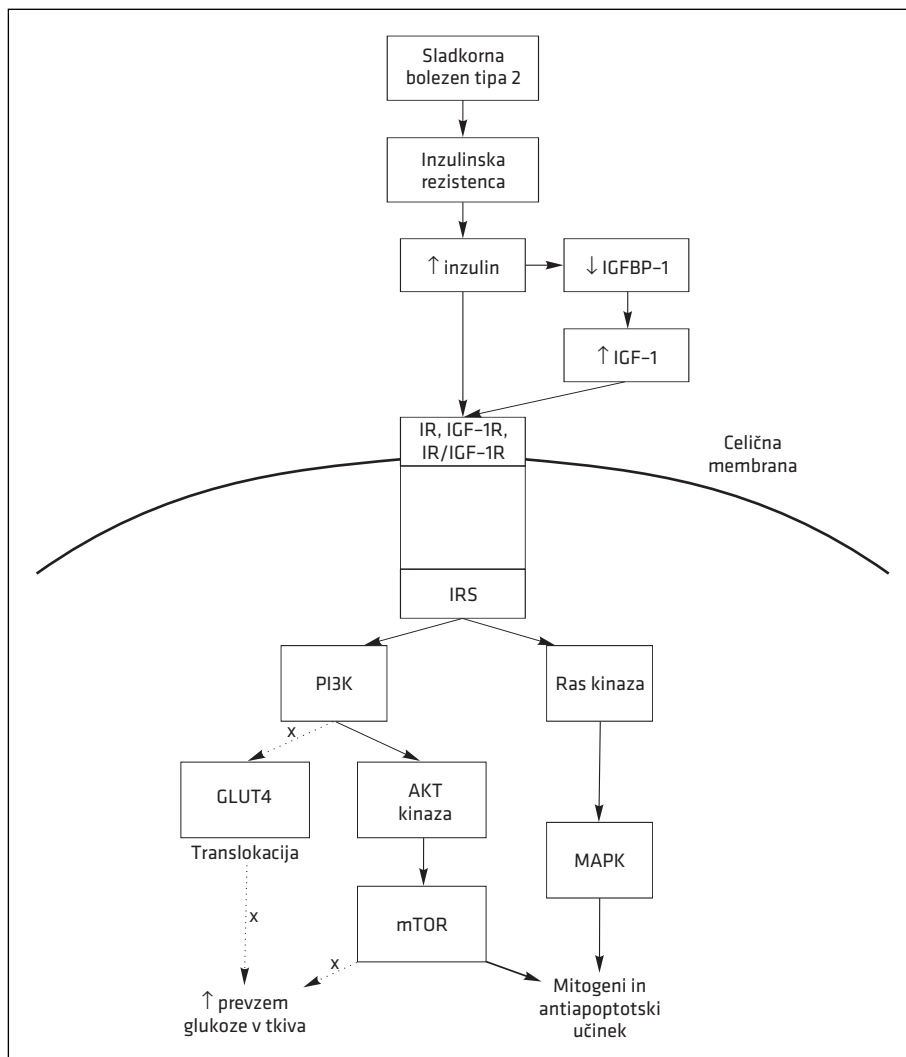
za raka dojk, atipična duktalna ali lobularna hiperplazija, rak druge dojke in visok indeks telesne mase (ITM). Nosečnost in dojenje pa tveganje za raka dojk zmanjšata (11).

V zadnjih letih je več raziskav ugotavljalo povezavo med SB tipa 2 in povečanim tveganjem za nastanek raka dojk. Ker imata bolezen nekatere skupne dejavnike tveganja, kot sta starost in visok ITM, vloga SB tipa 2 kot neodvisnega dejavnika tveganja za nastanek raka dojk še ni popolnoma jasna. Podatki epidemioloških študij, standardiziranih za vpliv starosti in ITM, kažejo, da SB tipa 2 poveča relativno tveganje za raka dojk za 10–20 % (12–15). Manj jasna je povezava med SB tipa 2 in smrtnostjo zaradi raka dojk (15). Rezultati metaanalize, ki so jo v preglednem članku objavili Peairs in sodelavci, niso potrdili ali ovrgli hipoteze, da SB poveča smrtnost zaradi raka dojk (angl. *cancer-specific mortality*) zaradi višjega stadija bolezni ob diagnozi, prognostično in prediktivno bolj neugodnih patohistoloških značilnosti tumorjev ali manj agresivnega zdravljenja zaradi spremljajočih bolezni pri bolnicah (16). Wolf in sodelavci so primerjali 79 bolnic, ki so imele raka dojk in SB tipa 2, s 158 bolnicami z rakom dojk, ki SB tipa 2 niso imele. Ugotovili so, da so imele bolnice s SB tipa 2 ob postavitvi diagnoze raka dojk večje tumorje in bolj napredovalo bolezen (17).

V literaturi je za pojasnitev možne biološke povezave med SB tipa 2 in rakom dojk predlaganih več patofizioloških mehanizmov. Inzulin in inzulinu podobni rastni faktor (angl. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1) ob vezavi na receptorje za inzulin, IGF-1 in hibridni inzulinski/IGF-1 receptor aktivirata znotrajcelične signalne poti, kot sta npr. z mitogenom aktivirana protein kinaza (angl. *mitogen-activated protein kinase*, MAPK) in fosfatidilinozitol-3-kinaza (angl. *phosphatidylinositol-3-kinase*, PI3K) pot, ki imajo mitogeni in antiapoptotski učinek na celice (slika 1) (7, 15, 18). Inzulin zmanjša tvorbo vezalne beljakovine za IGF-1 in tako poveča količino

prostega, biološko aktivnega IGF-1, ki ima močnejši mitogeni in antiapoptotski učinek kot inzulin (12, 19). Poleg že opisanih mehanizmov vpliva na proliferacijo raka celic in njihovo odpornost na apoptozo, hiperinzulinemija in povišan ITM pri

bolnicah s SB tipa 2 povečata tvorbo estradiola in androgenov ter zmanjšata tvorbo vezalne beljakovine za spolne hormone, kar prav tako poveča tveganje za raka dojk pri postmenopavzalnih ženskah (15, 20, 21). Na karcinogenezo bi lahko vplivali tudi



Slika 1. Povzetek patofizioloških povezav med sladkorno boleznijo tipa 2, hiperinzulinemijo in rakom dojk (7, 12, 25). IGF-1 – inzulinu podobni rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*), IGFBP-1 – vezalna beljakovina za IGF1 (angl. *insulin-like growth factor-binding protein 1*), IR – inzulinski receptor, IGF-1R – receptor za IGF-1 (angl. *insulin-like growth factor 1 receptor*), IR/IGF-1R – hibridni IR/IGF-1 receptor, IRS – substrat receptorja za insulin (angl. *insulin receptor substrate*), PI3K – fosfatidilinozitol-3-kinaza (angl. *phosphatidylinositol-3-kinase*, PI3K), GLUT4 – glukozni transporter tipa 4, MAPK – z mitogenom aktivirana protein kinaza (angl. *mitogen-activated protein kinase*), mTOR – vezavna beljakovina za rapamicin (angl. *mammalian target of rapamycin*).

citokini, ki se izločajo iz maščobnega tkiva, manj verjetno pa tudi neposredno sama hiperglikemija, saj rakave celice zaradi odvisnosti od manj učinkovite glikolize porabijo več glukoze (22–24).

Čeprav inzulininska rezistenca in posledična hiperinzulinemija predstavljata verjetno povezavo med SB tipa 2 in rakom dojk, obstaja zelo malo podatkov o vplivu zdravljenja SB tipa 2 na rakave bolezni. Nekatere vrste zdravil za SB tipa 2 (npr. sulfonilsečnine, humani inzulin in njegovi analogi) zvišujejo koncentracijo inzulina v krvi, nekateri (npr. metformin) pa znižujejo inzulinisko rezistenco in zavirajo glukoneogenezo. Tako bi način zdravljenja SB tipa 2 in z njim povezana koncentracija inzulina v krvi lahko pomembno vplivala na nastanek in lastnosti raka dojk. Rezultati kohortne raziskave na več kot 10.000 bolnikih, ki so jo objavili Bowker in sodelavci, kažejo, da imajo bolniki s SB tipa 2, ki so bili zdravljeni s sulfonilsečninami ali eksogenim inzulinom značilno povečano tveganje smrti zaradi rakavega obolenja v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni z metforminom (26). Rezultati več epidemioloških raziskav so pokazali, da bi uporaba metformina v primerjavi z drugimi zdravili za hiperglikemijo lahko pomenila manjše tveganje za nastanek in smrt zaradi raka dojk ter izboljšala učinek zdravljenja bolnic z neoadjuvantno kemoterapijo (27, 28).

Namen naše raziskave je bil ugotoviti, ali se patohistološke značilnosti tumorjev in patološki stadij (pTNM) pri bolnicah s SB tipa 2 in rakom dojk razlikujejo glede na vrsto zdravljenja za SB tipa 2, ki so ga te bolnice prejemale. Naša hipoteza je, da imajo bolnice, zdravljene z zdravili za SB tipa 2, ki zvišujejo koncentracijo inzulina v krvi (sulfonilsečnine, humani inzulin in vse vrste njegovih analogov), prognoistično bolj neugodne patohistološke značilnosti tumorjev in višji pTNM-stadij kot bolnice, ki so zdravljene samo z dieto ali metforminom.

METODE

Retrospektivna opazovalna raziskava je potekala na Oddelku za kirurško onkologijo Onkološkega inštituta v Ljubljani (OI). Raziskava je bila izvedena v skladu z etičnimi načeli Helsinške deklaracije o biomedicinskih raziskavah na človeku. Nastala je na osnovi podatkov, pridobljenih za obsežnejšo klinično študijo z naslovom Retrospektivna primerjava patohistoloških značilnosti raka dojk pri skupini bolnic s sladkorno boleznijo in tistih brez sladkorne bolezni, ki na OI poteka od leta 2011. Izvedbo klinične študije je odobrila Komisija za oceno kliničnih protokolov OI na 7. seji v letu 2010 (datum odobritve 23. december 2010, številka dokumenta 03-Z/KSOPKR-49). Rezultati in ugotovitve, objavljeni v tem prispevku, so bili v daljši obliki prvič objavljeni avgusta leta 2012 v Prešernovi raziskovalni nalogi z naslovom Primerjava patohistoloških značilnosti raka dojk pri bolnicah s sladkorno boleznijo glede na vrsto zdravljenja sladkorne bolezni.

Za izvedbo raziskave smo iz dokumentacije OI zbrali podatke o vseh bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so bili zaradi raka dojk kirurško zdravljeni na Oddelku za kirurško onkologijo OI med letoma 2005 in 2011. Teh bolnikov je bilo skupaj 260. Kriterije za vključitev v raziskavo so izpolnjevale ženske s SB tipa 2, ki so bile kirurško zdravljene zaradi invazivnega duktalnega karcinoma (IDK) ali invazivnega lobularnega karcinoma (ILK) dojk. Kriteriji za izključitev bolnikov iz raziskave so bili:

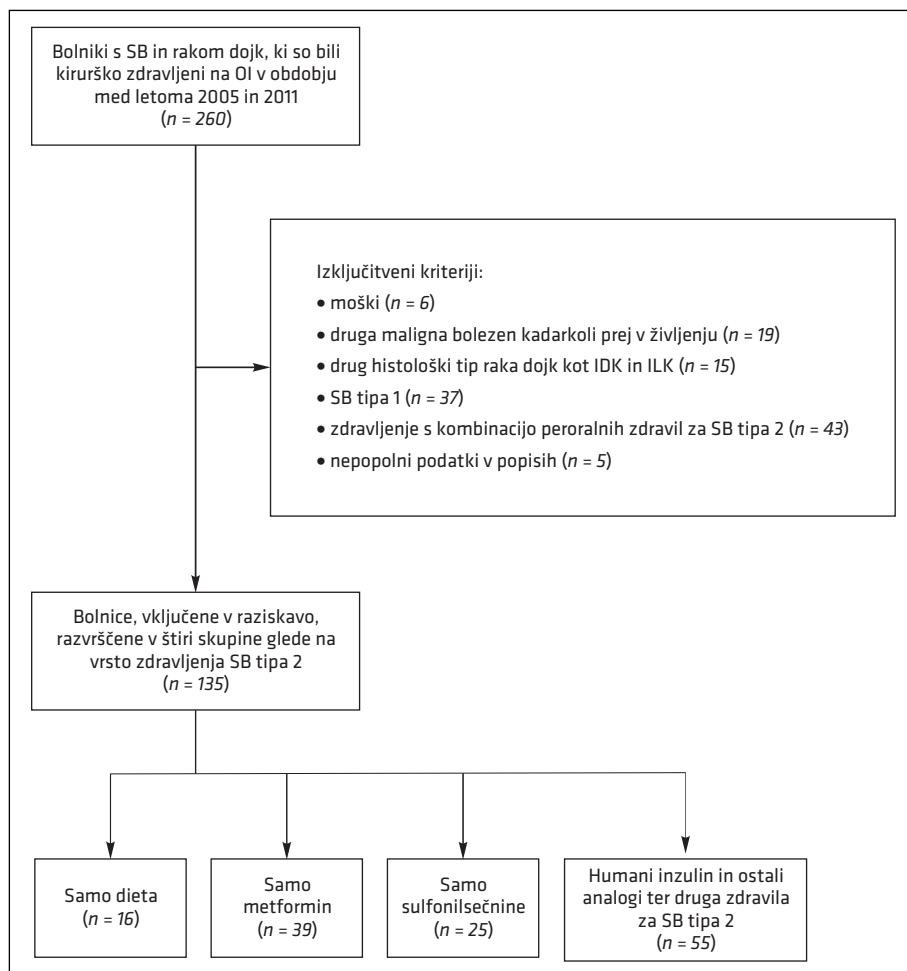
- moški spol,
- druga maligna bolezen kadarkoli prej v življenju,
- drug histološki tip raka dojk kot IDK in ILK,
- SB tipa 1 in
- zdravljenje s kombinacijo peroralnih zdravil za SB tipa 2.

Naknadno smo iz raziskave izločili še tiste bolnice, katerih popisi niso vsebovali vseh

potrebnih podatkov. V raziskavo smo vključili 135 bolnic s SB tipa 2 in rakom dojk. Iz popisov bolezni smo zbrali podatke o njihovi starosti, telesni višini in telesni teži, iz katerih smo izračunali ITM. Iz popisov bolezni smo pridobili tudi podatke o vrsti zdravljenja za SB tipa 2, ki so ga bolnice prejemale, in jih na osnovi teh podatkov razvrstili v štiri skupine. V raziskavo smo vključili samo tiste bolnice, ki so jemale samo eno vrsto peroralnih zdravil (samo sulfonilsečnino ali samo metformin) oz. so bile zdrav-

ljene samo z dieto. V četrto skupino smo razvrstili bolnice, ki so bile zdravljene s humanim inzulinom in z njegovimi analogi ter s katerikoli drugimi zdravili za SB tipa 2, saj je večina bolnic, zdravljenih z inzulinom ali analogi, hkrati prejemala več različnih zdravil za SB tipa 2 (slika 2).

Iz dokončnih patoloških izvidov smo zbrali podatke o patohistoloških značilnostih tumorjev (histološkem tipu raka dojk, stopnji malignostni tumorja, izražanju estrogenskih receptorjev (ER) in progeste-



Slika 2. Kriteriji za vključitev bolnikov v raziskavo in razdelitev po skupinah glede na vrsto zdravljenja SB tipa 2. SB – sladkorna bolezen, OI – Onkološki inštitut Ljubljana, IDK – invazivni duktalni karcinom, ILK – invazivni lobularni karcinom, n – število bolnikov.

ronskih receptorjev (PR) ter prekomernem izražanju ali pomnožitvi gena za receptor za humani epidermalni faktor 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) in pTNM-stadiju pri bolnicah z rakom dojke. Dokončni patološki izvidi so bili napisani po rutinskem makroskopskem in histološkem pregledu kirurško odstranjenih vzorcev tkiva. Vzorce tkiva je pregledovalo šest različnih specialistov patologije, izkušenih na področju patologije dojke. Za določanje histološkega tipa raka dojke je bila uporabljena klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 2003 (29). V raziskavo smo vključili samo bolnike z IDK in ILK, ki sta najpogostejša histološka tipa invazivnega raka dojke, saj je naš izbor preiskovancev zajel zelo malo bolnikov z drugimi histološkimi tipa invazivnega ali z neinvazivnim rakom dojke, prav tako pri nekaterih redkejših histoloških tipih raka dojke ne moremo določiti stopnje malignosti (30). Histološki tip raka dojke je bil IDK pri 118 bolnicah (87,4 % vseh vključenih bolnic) in ILK pri 17 bolnicah (12,6 % vseh vključenih bolnic).

Za določitev malignostne stopnje tumorjev je bila uporabljena tristopenjska Nottinghamska modifikacija Scarff-Richardson-Bloomovega sistema. Za določanje statusa hormonskih receptorjev so bile na parafinskih histoloških rezinah uporabljene imunohistokemijske tehnike. Glede na priporočila iz literature smo za potrebe te raziskave tumor vrednotili kot ER- oz. PR-pozitiven, če je bil delež celic v histoloških rezinah, ki so izražale ER oz. PR, imunohistokemijsko določen na 10 % ali več (31). Stopnja izražanja HER2 na celični membrani je bila določena imunohistokemijsko. Glede na odstotek celic, ki izražajo HER2, določimo štiri stopnje izražanja (0 = negativno, 1+ = negativno, 2+ = mejno pozitivno in 3+ = močno pozitivno). Pri tumorjih s stopnjami izražanja HER2 2+ in 3+ je bila z metodo fluorescentne hibridizacije *in situ* določena tudi pomnožitev gena za HER2 (30). Tumor smo vrednotili kot HER2-pozitiven,

če je bila stopnja izražanja HER2 3+ in če je bila ugotovljena pomnožitev gena za HER2.

Za določitev stadija pTNM, ki ga določi patolog po makroskopskem in histološkem pregledu kirurško odstranjenega vzorca tkiva, je bila uporabljena TNM-klasifikacija, ki jo je razvila Mednarodna unija za boj proti raku (angl. *International Union Against Cancer*). TNM-klasifikacija določi stadij bolezni glede na velikost tumorja in njegovo vrašcanje v sosednje strukture, prisotnost zasevkov v področnih bezgavkah in prisotnost oddaljenih zasevkov, katerih prisotnost smo predoperativno ugotavljali s preiskavami, kot so rentgensko slikanje prsnega koša, krvne in biokemične preiskave, ultrazvočna preiskava trebuha, scintigrafija skeleta itd. (30, 32).

Podatke smo vnašali v tabelo, narejeno s programom Microsoft Excel 2010. Statistična analiza je bila napravljena s programom IBM® SPSS® Statistics 20 (International Business Machines Corp., Armonk, NY) za programsko okolje Windows. Za testiranje primerljivosti skupin bolnic po starosti in ITM smo uporabili enofaktorsko analizo variance (ANOVA). Za primerjavo patohistoloških značilnosti tumorjev (stopnja malignosti tumorja, status ER, PR in HER2) in pTNM-stadijem med skupinami bolnic z različnim zdravljenjem SB tipa 2 smo uporabili Fisherjev test (angl. *Fisher's exact test*). Pri vseh testih je bil rezultat statistično pomemben, če je bila *p*-vrednost manjša od 0,05, in mejno statistično pomemben, če je bila *p*-vrednost med 0,05 in 0,1.

REZULTATI

Povprečna starost bolnic ob vključitvi v raziskavo je bila 66,6 let (standardni odklon (angl. *standard deviation*, SD) = 9,1 let; največja vrednost = 87 let; najmanjša vrednost = 37 let). Povprečni ITM bolnic je znašal 30,4 kg/m² (SD = 5,2 kg/m²; največja vrednost = 41,7 kg/m²; najmanjša vrednost = 20,4 kg/m²). Bolnice so bile razdeljene v štiri skupine glede na vrsto zdravljenja za

Tabela 1. Opisna statistika za povprečno starost in ITM skupin bolnic, SD in p-vrednost. ITM – indeks telesne mase, SD – standardni odklon, n – število bolnic v skupini, p – statistična značilnost, izračunana z enofaktorsko analizo variance (ANOVA).

	Samo dieta (n = 16)	Samo metformin (n = 39)	Samo sulfonilsečnine (n = 25)	Humani inzulin in ostali analogi ter druga zdravila (n = 55)	p-vrednost
Delež bolnic med vsemi vključenimi	11,9 %	28,9 %	18,5 %	40,7 %	
Povprečna starost v letih ± SD	66,8 ± 10,8	65,6 ± 8,2	67 ± 9,4	67 ± 9,2	0,900
Povprečni ITM v kg/m ² ± SD	30 ± 5,5	31,4 ± 5	29,6 ± 4,7	30 ± 5,4	0,461

Tabela 2. Primerjava patohistoloških značilnosti tumorjev bolnic, razdeljenih v skupini glede na to, ali so prejemale zdravila, ki zvišujejo koncentracijo inzulina v krvi. n – število bolnic, ER – estrogenski receptorji, PR – progesteronski receptorji, HER2 – receptor za humani epidermalni faktor 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*), p – statistična značilnost, izračunana s Fisherjevim testom.

		Samo dieta ali samo metformin (n = 55)	Samo sulfonilsečnine ali humani inzulin in vse vrste analogov ter druga zdravila (n = 80)	p-vrednost
Stopnja malignosti				
1	n	4	4	0,780
	delež	7,3 %	5 %	
2	n	30	42	
	delež	54,5 %	52,5 %	
3	n	21	34	
	delež	38,2 %	42,5 %	
Status ER				
negativen	n	6	7	0,770
	delež	10,9 %	8,8 %	
pozitiven	n	49	73	
	delež	89,1 %	91,2 %	
Status PR				
negativen	n	14	23	0,700
	delež	25,5 %	28,7 %	
pozitiven	n	41	57	
	delež	74,5 %	71,2 %	
Status HER2				
negativen	n	46	71	0,445
	delež	83,6 %	88,8 %	
pozitiven	n	9	9	
	delež	16,4 %	11,2 %	

Tabela 3. Primerjava pTNM bolnic, razdeljenih v skupini glede na to, ali so prejemale zdravila, ki zvišujejo koncentracijo inzulina v krvi. pTNM – patološki stadij bolezni, n – število bolnic, ER – estrogenski receptorji, PR – progesteronski receptorji, HER2 – receptor za humani epidermalni faktor 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*), pT – patološki stadij tumorja, pN – patološki stadij področnih bezgavk, M – prisotnost oddaljenih zasevkov, p – statistična značilnost, izračunana s Fisherjevim testom.

		Samo dieta ali samo metformin (n = 55)	Samo sulfonilsečnine ali humani inzulin in vse vrste analogov ter druga zdravila (n = 80)	p-vrednost
pT				
1	n	32	38	0,191
	delež	58,2 %	47,5 %	
2	n	14	21	
	delež	25,5 %	26,2 %	
3	n	5	5	0,599
	delež	9,1 %	6,2 %	
4	n	4	16	
	delež	7,3 %	20 %	
pN				
0	n	28	36	0,599
	delež	50,9 %	45 %	
1 ali 2	n	27	44	
	delež	49,1 %	55 %	
M				
ne	n	54	76	0,648
	delež	98,2 %	95 %	
da	n	1	4	
	delež	1,8 %	5 %	

SB tipa 2, ki so ga prejemale. Ker bi statistično pomembne razlike med skupinami bolnic v povprečni starosti in ITM lahko vplivale na patohistološke značilnosti tumorjev in pTNM-stadij, smo za testiranje primerljivosti skupin bolnic po starosti in ITM uporabili test ANOVA. Ker med skupinami bolnic ni bilo nobene statistično pomembne razlike v povprečni starosti ali ITM, predikcijskega modela ni bilo treba prilagajati za vpliv starosti in ITM (tabela 1).

Da bi potrdili ali ovrgli našo hipotezo, da so zdravila za zdravljenje SB tipa 2, ki zvišujejo koncentracijo inzulina v krvi, povezana s prognostično in prediktivno manj ugodnimi patohistološkimi značilnostmi tumorjev in višjim pTNM-stadijem, smo bolnice razdelili v dve skupini. V prvi skupini so bile zbrane bolnice, ki so bile zdrav-

ljene samo z dieto oz. samo z metforminom, v drugi skupini so bile bolnice, zdravljene z zdravili, ki povišajo koncentracijo inzulina v krvi (sulfonilsečnine, humani inzulin in vse vrste inzulinskih analogov). Obe skupini smo med seboj primerjali z uporabo Fisherjevega testa. Ugotovili smo, da med skupinama ni nobene statistično pomembne razlike v patohistoloških značilnostih tumorjev ali pTNM (tabela 2, tabela 3).

Če smo bolnice v skupine razdelili tako, da smo v eno skupino zajeli bolnice, ki so bile zaradi SB tipa 2 zdravljene samo z dieto ali samo s peroralnimi zdravili (metformin in sulfonilsečnine), in v drugo bolnice, ki so bile zdravljene tudi s humanim inzulinom in z inzulinskimi analogi, smo z uporabo Fisherjevega testa dokazali statistično pomembno povezavo med uporabo

humanega inzulina in njegovih analogov in višjim patološkim stadijem področnih bezgavk, ter mejno statistično pomembno povezavo z višjim patološkim stadijem tumorja (tabela 4). Statistično pomembnih razlik v patohistoloških značilnostih tumorja z uporabo Fisherjevega testa pri teh dveh skupinah nismo dokazali (tabela 5).

RAZPRAVA

Da bi ugotovili, ali se patohistološke značilnosti tumorjev in pTNM-stadij pri bolnicah s SB tipa 2 in rakom dojk razlikujejo glede na vrsto zdravljenja za SB tipa 2, ki so ga te bolnice prejemale, smo med seboj najprej primerjali dve skupini bolnic. V prvi so bile bolnice, ki so bile zdravljene z zdravlili, ki zvišujejo koncentracijo inzulina v krvi (sulfonilsečnine, humani inzulin in vse vrste

inzulinskih analogov), v drugi pa bolnice, ki so bile zdravljene samo z dieto ali metforminom. Čeprav smo med skupinama lahko opazili razlike v pTNM, ki so bile v skladu z našimi predvidevanji, da je uporaba zdravil, ki povišajo koncentracijo inzulina v krvi povezana z višjim stadijem bolezni, te razlike niso bile statistično pomembne. Možno je, da se statistično pomembne razlike niso pokazale zaradi relativno majhnega števila bolnic, vključenih v našo raziskavo. Prav tako nismo ugotovili statistično pomembnih razlik v patohistoloških značilnostih tumorjev med obema skupinama. Našo osnovno hipotezo, da imajo bolnice, zdravljene z zdravlili za SB tipa 2, ki zvišujejo koncentracijo inzulina v krvi, prognozično bolj neugodne patohistološke značilnosti tumorjev in višji pTNM-stadij, smo tako zavrnili.

Tabela 4. Primerjava pTNM bolnic, ki so bile razdeljene v skupini glede na to, ali so bile zdravljene s humanim inzulinom in njegovimi analogi ali ne. n – število bolnic, ER – estrogenski receptorji, PR – progesteronski receptorji, HER2 – receptor za humani epidermalni faktor 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*), pT – patološki stadij tumorja, pN – patološki stadij področnih bezgavk, M – prisotnost oddaljenih zasevkov, p – statistična značilnost, izračunana s Fisherjevim testom.

		Samo dieta ali samo metformin ali samo sulfonilsečnine (n = 80)	Humani inzulin in vse vrste analogov (n = 55)	p-vrednost
pT				
1	n	45	25	0,089
	delež	56,2 %	45,5 %	
2	n	23	12	
	delež	28,7 %	21,8 %	
3	n	5	5	
	delež	6,2 %	9,1 %	
4	n	7	13	
	delež	8,8 %	23,6 %	
pN				
0	n	44	20	0,037
	delež	55 %	36,4 %	
1 ali 2	n	36	35	
	delež	45 %	63,6 %	
M				
ne	n	79	51	0,158
	delež	98,8 %	92,7 %	
da	n	1	4	
	delež	1,2 %	7,3 %	

Ugotovili pa smo statistično pomembne razlike v stadiju področnih bezgavk in mejno statistično pomembne razlike v stadiju tumorja med skupinama bolnic, ki so bile zdravljene s humanim inzulinom in z inzulinskimi analogi oz. samo z dieto ali s peroralnimi antidiabetiki (metformin in sulfonilsečnine). Tako smo kljub zavrnitvi naše osnovne hipoteze ugotovili, da obstajajo razlike v ugotovljenem pTNM-stadiju pri bolnicah z rakom dojk, ki so bile zaradi SB tipa 2 zdravljene na različne načine. Višji stadij področnih bezgavk pomeni večjo prisotnost zasevkov v teh bezgavkah, kar je najpomembnejši dejavnik, povezan z neugodnim potekom in izidom bolezni pri bolnicah z rakom dojk. To se ujema z ugotovitvami razi-

skave, ki so jo objavili Bowker in sodelavci (26). Čeprav so v tej raziskavi ugotovili večjo smrtnost zaradi rakavih obolenj tako pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z eksogenim inzulinom, kot pri tistih, ki so bili zdravljeni s sulfonilsečninami, je bilo razmerje ogroženosti (angl. *hazard ratio*, HR) za smrt zaradi raka pri bolnikih, zdravljenih z eksogenim inzulinom, večje (HR = 1,9) kot pri tistih, zdravljenih s sulfonilsečninami (HR = 1,3). Vendar pa se je treba zavedati, da je smrtnost zaradi rakavih obolenj poleg histološkega tipa in drugih patohistoloških značilnosti tumorjev odvisna tudi od uspešnosti zdravljenja rakavih obolenj. Različne vrste zdravljenja SB tipa 2 bi tako, poleg vpliva na patohistološke značilnosti tumorjev

Tabela 5. Primerjava patohistoloških značilnosti tumorjev bolnic, ki so bile razdeljene v skupini glede na to, ali so bile zdravljene s humanim inzulinom in z njegovimi analogi ali ne. n – število bolnic, ER – estrogenski receptorji, PR – progesteronski receptorji, HER2 – receptor za human epidermalni faktor 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*), p – statistična značilnost, izračunana s Fisherjevim testom.

		Samo dieta ali samo metformin ali samo sulfonilsečnine (n = 80)	Humani inzulin in vse vrste analogov (n = 55)	p-vrednost
Stopnja malignosti				
1	n	5	3	0,452
	delež	6,2 %	5,5 %	
2	n	46	26	
	delež	57,5 %	47,3 %	
3	n	29	26	
	delež	36,2 %	47,3 %	
Status ER				
negativen	n	8	5	1,000
	delež	10 %	9,1 %	
pozitiven	n	72	50	
	delež	90 %	90,9 %	
Status PR				
negativen	n	20	17	0,556
	delež	25 %	30,9 %	
pozitiven	n	60	38	
	delež	75 %	69,1 %	
Status HER2				
negativen	n	66	51	0,122
	delež	82,5 %	92,7 %	
pozitiven	n	14	4	
	delež	17,5 %	7,3 %	

in pTNM, lahko vplivale tudi na pogostost ponovitve bolezni pri istem bolniku ali na učinkovitost in odzivnost na različne vrste zdravljenja rakavih obolenj (26).

Opažanje, da smo v naši raziskavi dokazali statistično pomembno razliko v stadiju področnih bezgavk samo pri primerjavi bolnic, zdravljenih s humanim inzulinom in analogi (eksogenim inzulinom), z bolnicami, ki niso bile zdravljene z eksogenim inzulinom, bi lahko pojasnili z možnostjo, da sulfonilsečnine, ki samo povečujejo sproščanje inzulina iz nezadostno delujočih celic β , po dolgotrajnejšem zdravljenju koncentracije inzulina v krvi ne zvišajo več tako močno kot zdravljenje z eksogenim inzulinom. Koncentracija inzulina, izločenega iz celic β , se zaradi njihovega postopnega odpovedovanja namreč sčasoma zmanjšuje, zato približno polovica bolnikov, zdravljenih z drugimi zdravili za SB tipa 2, sčasoma potrebuje tudi zdravljenje z eksogenim inzulinom ali analogi (15). Če je hiperinzulinemija resnično patofiziološki dejavnik, ki povezuje SB tipa 2 z rakom dojke, bi to lahko pojasnilo tudi višjo smrtnost zaradi raka pri bolnikih, zdravljenih z eksogenim inzulinom, od smrtnosti bolnikov zdravljenih s sulfonilsečninami in z metforminom, opaženo v raziskavi Bowkerja in sodelavcev. V literaturi nismo našli nobenih podatkov o povprečni koncentraciji inzulina v krvi bolnikov, ki so bili dalj časa zdravljeni z različnimi zdravili za SB tipa 2, zato težko sklepamo, kakšno stopnjo hiperinzulinemije povzroča zdravljenje s sulfonilsečninami oz. eksogenim inzulinom. Izključena ni niti možnost, da za ta opažanja ni kriva hiperinzulinemija, temveč neposreden vpliv zdravil na rakave in predrakave celice prek do zdaj še neodkritih mehanizmov (15).

Zaradi sočasnega vpliva skupnih dejavnikov tveganja, razlik v odkrivanju bolezni in spremljajočih bolezni bolnic, ki vplivajo na izbiro načina zdravljenja in vpliva različnih načinov zdravljenja je dokazovanje neposredne patofiziološke povezanosti

SB tipa 2 z rakom dojke na osnovi epidemioloških podatkov težavno. Kljub temu da gre za pogosti bolezni, obstaja v objavljeni literaturi zelo malo raziskav, ki so preučevale vpliv SB tipa 2 na patohistološke značilnosti tumorjev in obseg bolezni pri bolnikih z rakom. Podatki in ugotovitve iz teh raziskav so si tudi velikokrat nasprotujoči. Raziskava, katere rezultate so v članku objavili Wolf in sodelavci, je primerjala 79 bolnic, ki so imele raka dojke in SB tipa 2, s 158 enako starimi bolnicami z rakom dojke in brez SB tipa 2. Ugotovili so, da so imele bolnice s SB tipa 2 ob postavitvi diagnoze raka dojke večji tumor in bolj napredovalo bolezen. Ko so analizo podatkov prilagodili za vpliv ITM, so ugotovili, da so tumorji bolnic s SB tipa 2 redkeje izražali ER in PR (17). Nasprotno v raziskavi, ki so jo objavili Guastamacchia in sodelavci, primerjava 77 pomenopavzalnih bolnic s SB tipa 2 in rakom dojke s 578 pomenopavzalnimi bolnicami z rakom dojke in brez SB tipa 2 ni ugotovila nobenih razlik v izražanju ER in PR med bolnicami, ugotovila pa je manjšo proliferacijsko aktivnost tumorjev pri bolnicah s SB tipa 2 (33). Vendar pa ti raziskavi nista upoštevali vpliva različnih načinov zdravljenja SB tipa 2 (vse bolnice s SB tipa 2 in rakom dojke so bile združene v eno skupino, ne glede na vrsto zdravljenja). Nasprotujoči si rezultati bi morda lahko bili posledica tega, da na patohistološke značilnosti tumorjev in p-TNM vrsta zdravljenja vpliva močneje kot sama prisotnost SB tipa 2.

Naša raziskava in njene ugotovitve imajo seveda številne omejitve in pomanjkljivosti. Raziskava je retrospektivna, samo opazovalna in ni randomizirana. Zaradi majhnega števila bolnikov je njena statistična moč moč majhna (okoli 40 %). Da bi dosegli zadovoljivo statistično moč raziskave (80 %), bi morali vanjo vključiti okoli 200 bolnic. Zaradi majhnega števila bolnic in slabe dostopnosti podatkov tudi nismo mogli upoštevati vpliva dnevnega odmerka eksogenega inzulina in ostalih zdravil

ter časa zdravljenja z njimi. Ob tem smo se zavedali dejstva, da podatki iz raziskave o povezavi med rakavimi obolenji in višino odmerka inzulinskega analoga glargina, ki so jo objavili Mannucci in sodelavci, kažejo, da bi višino odmerka inzulina morali upoštevati vedno, ko raziskujemo povezavo med rakavimi obolenji in zdravljenjem s humanim inzulinom ali njegovimi analogi (34). Bolnice, vključene v raziskavo, ki so bile zdravljene z eksogenim inzulinom, so v večini primerov bile zdravljene tudi s kombinacijo različnih pripravkov humanega inzulina in inzulinskih analogov. Prav tako smo se v raziskavi omejili le na vpliv najpogostejše predpisovanih zdravil za SB tipa 2 (metformin, sulfonilsečnine, humani inzulin in inzulinski analogi) na raka dojk, medtem ko vpliva drugih vrst zdravil za SB tipa 2, kot so tiazolidinedioni, zaviralci glukoze, α, glinidi, inhibitorji dipeptidil peptidaze 4 in analogi inkretinov, nismo upoštevali. Podatke o prisotnosti SB tipa 2 smo pridobili iz že obstoječe medicinske dokumentacije, v kateri ni bilo podatka o tem, kdaj je bila diagnoza postavljena. Prav tako smo se zaradi premajhnega števila bolnic v naši raziskavi omejili samo na tiste, pri katerih je bil histološki tip raka dojk IDK ali ILK. Tako z našo raziskavo nismo mogli ugotoviti, ali so določene vrste zdravljenja SB tipa 2 morda povezane z večjo verjetnostjo nastanka določenega histološkega tipa raka dojk. Ker je histološki tip raka dojk

prognostično pomemben dejavnik, bi tudi tako lahko pojasnili razliko v smrtnosti glede na vrsto zdravljenja, opaženo v raziskavi Bowkerja in sodelavcev (26).

Kljub naštetim omejitvam in pomanjkljivostim bi ugotovitve naše raziskave, da je zdravljenje SB tipa 2 z eksogenim humanim inzulinom in njegovimi analogi povezano z višjim stadijem bolezni pri bolnicah z rakom dojk, lahko bile osnova za nadaljnje hipoteze in raziskave na tem področju. Omejitve, ki jih prinaša majhno število bolnic v Sloveniji, ki jih lahko vključimo v tovrstne raziskave, bi lahko premostili z izvedbo multicentrične študije v povezavi s kakšnim od podobnih centrov za obravnavo raka dojk v tujini. Vendar pa v tem primeru študija ne bi bila več reprezentativna za slovensko populacijo bolnic s SB tipa 2 in rakom dojk. Dokončen odgovor na vprašanje, ali obstaja pomembna povezava med hiperinzulinemijo, SB tipa 2, različnimi načini njenega zdravljenja in rakom dojk bi verjetno dala večletna prospektivna študija, pri kateri bi spremljali bolnike s SB tipa 2 in jim, poleg ostalih parametrov, pomembnih za glikemčno kontrolo, redno merili tudi koncentracijo inzulina v krvi. Tako bi sčasoma pridobili podatke o incidenci in smrtnosti zaradi rakavih obolenj bolnikov s SB tipa 2, ki bi jih primerjali s podatki zdravih bolnikov ter tako potrdili ali ovrgli pomembnost *in vitro* dokazanih patofizioloških povezav med hiperinzulinemijo in rakom.

LITERATURA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012; 35 Suppl 1: S64–71.
2. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005; 365 (9467): 1333–46.
3. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell*. 2001; 104 (4): 517–29.
4. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011; 378 (9786): 169–81.
5. Mejač J. Ambulantno predpisovanje zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni v Sloveniji v obdobju 2002–2008 [diplomska naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2011.
6. Pandey A, Forte V, Abdallah M, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer. *Minerva Endocrinol*. 2011; 36 (3): 187–209.
7. Sun G, Kashyap SR. Cancer risk in type 2 diabetes mellitus: metabolic links and therapeutic considerations. *J Nutr Metab*. 2011; 2011: 708183.
8. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349 (9061): 1269–76.
9. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*. 2001; 2 (3): 133–40.
10. Register raka Republike Slovenije. Osnovni epidemiološki podatki o raku DOJKA (C50) [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2013 [citirano 2014 Nov 26]. Dosegljivo na: http://www.slora.si/c/document_library/get_file?uuid=4e2f0c00-dfd0-4400-b2cd-f261c9b181c9&groupId=11561
11. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, et al. Breast cancer. *Lancet*. 2005; 365 (9472): 1727–41.
12. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, et al. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol*. 2005; 6 (2): 103–11.
13. Michels KB, Solomon CG, Hu FB, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2003; 26 (6): 1752–8.
14. Liao S, Li J, Wei W, et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12 (4): 1061–5.
15. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1674–85.
16. Pears KS, Barone BB, Snyder CF, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (1): 40–6.
17. Wolf I, Sadetzki S, Gluck I, et al. Association between diabetes mellitus and adverse characteristics of breast cancer at presentation. *Eur J Cancer*. 2006; 42 (8): 1077–82.
18. Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, et al. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev*. 2004; 30 (2): 193–204.
19. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, et al. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009; 25 (1): 41–9.
20. Key T, Appleby P, Barnes I, et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94 (8): 606–16.
21. Nyholm H, Djursing H, Hagen C, et al. Androgens and estrogens in postmenopausal insulin-treated diabetic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989; 69 (5): 946–9.
22. Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. An epigenetic switch involving NF- κ B, Lin28, Let-7 MicroRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation. *Cell*. 2009; 139 (4): 693–706.
23. Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9 (11): 798–809.
24. Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia*. 2011; 54 (1): 25–31.
25. Krebs M, Brunmair B, Brehm A, et al. The Mammalian target of rapamycin pathway regulates nutrient-sensitive glucose uptake in man. *Diabetes*. 2007; 56 (6): 1600–7.
26. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. 2006; 29 (2): 254–8.
27. Dowling RJ, Goodwin PJ, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Med*. 2011; 9: 33.

28. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (20): 3297–302.
29. Tavassoli FA, Devilee P, eds. *Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. 3rd ed. Lyon: IARC press; 2003.
30. Pogačnik A, Gazić B, Vidregar B, et al. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011 [citirano 2012 Aug 8]. Dosegljivo na: http://www.onko-i.si/uploads/media/Smernice_zdravljenja_raka_dojk_2011.pdf
31. Diaz LK, Sneige N. Estrogen receptor analysis for breast cancer: current issues and keys to increasing testing accuracy. *Adv Anat Pathol*. 2005; 12 (1): 10–9.
32. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.
33. Guastamacchia E, Resta F, Mangia A, et al. Breast cancer: biological characteristics in postmenopausal type 2 diabetic women. Identification of therapeutic targets. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2003; 3 (3): 205–9.
34. Mannucci E, Monami M, Balzi D, et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010; 33 (9): 1997–2003.

Prispelo 20. 8. 2014

Matjaž Deželak¹, Aljoša Bavec², Miomir Knežević³

Uporaba poliHIPE-biokompatibilnih akrilnih polimerov v tkivnem inženirstvu kostnih nadomestkov

The Use of Biocompatible PolyHIPE Acrylates for Bone Tissue Engineering

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: poliHIPE-materiali, tkivno inženirstvo, kostni nadomestki, kostno tkivo, 3D-porozni materiali, predklinične študije, regenerativna medicina

Tkivno inženirstvo je relativno novo področje regenerativne medicine, ki je v zadnjih desetletjih bolj ali manj prešlo zgodnje razvojne faze in že daje klinične rezultate. Njegovo bistvo je z inženirskim pristopom, ob uporabi celic, neživih materialov ter biokemijskih in fizikalno-kemijskih dejavnikov izboljšati oziroma nadomestiti prizadeto biološko funkcijo. Ker ima kostno tkivo ključno oporno in integracijsko vlogo za celoten organizem, poleg tega pa se relativno počasi regenerira, je uporaba primernih neživih materialov še posebej pomembna. Kostno tkivo vsebuje relativno veliko zunajceličnega matriksa in je hkrati mehansko trdno in prožno, a ne glede na to biološko zelo dinamično. Njegova tvorba in razgradnja potekata v odvisnosti tako od okolja kot od celic samih. Poleg tega predstavlja tudi ustrezno bioinformacijsko okolje za rast in razvoj kostnih celic. 3D-porozni material mora zato imeti ustrezne mehanske, kemijske in biološke lastnosti, zaradi česar je iskanje primernih materialov in tehnologij zahtevno. Akrilni polimeri so se že izkazali kot zelo obetajoči, predvsem v izvedbi emulzij z visokim deležem notranje faze. Njihove prednosti so predvsem tehnološke, kar pomeni enostavno in prilagodljivo pripravo ter reproducibilnost, slabosti pa so predvsem biološke, med drugim neustrezno bioinformacijsko okolje, (neustrezna) biorazgradljivost in toksičnost monomerov.

ABSTRACT

KEY WORDS: polyHIPE materials, tissue engineering, bone substitute, bone tissue, 3D scaffolds, pre-clinical studies, regenerative medicine

Tissue engineering as a relatively new field of regenerative medicine has already gone through early developmental stages in a way that it already gives some clinical results. In essence, tissue engineering includes the use of a combination of cells, engineering, materials methods, and suitable biochemical and physio-chemical factors to improve or

¹ Dr. Matjaž Deželak, univ. dipl. biol., Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; matjaz.dezelak@um.si

² Izr. prof. dr. Aljoša Bavec, univ. dipl. biol., Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; aljosa.bavec@mf.uni-lj.si

³ Doc. dr. Miomir Knežević, univ. dipl. biol., Educell d. o. o., Letališka cesta 33, 1000 Ljubljana; miomir.knezevic@educell.si

replace biological functions. Because bone tissue provides the main mechanical and integrating support to the whole organism and because it also regenerates relatively slowly, it is of great importance to use appropriate inanimate materials during wound healing. The principal component of bone tissue is extracellular matrix which is mechanically both firm and flexible but still biologically dynamic structure that is synthesized and degraded as a result of extra- and intracellular signaling. Apart from that, it also represents a suitable bioinformational environment for bone cell growth and development. That is why it is necessary for a 3D scaffold to have proper mechanical, chemical, and biological characteristics. Acrylate polymers have already proved as a promising material for 3D scaffold engineering especially in the form of high internal phase emulsion. Their advantages are mainly technological, i.e. simple and adaptable production and reproducibility, but they lack some biological qualities such as suitable bioinformational environment, biodegradability, and monomere toxicity.

UVOD

Odpoved oziroma zmanjšano delovanje človeških tkiv in organov kot posledica fizioloških okvar ter mehanskih in drugih poškodb je eden izmed najbolj dragih in zapletenih izzivov zdravstvenega varstva (1). Razvite so bile različne kirurške strategije, med drugim uporaba povsem umetnih nadomestkov (protez), neživih procesiranih tkiv ter živih avto- oziroma alogenskih tkiv (2).

Kljub uspehom ima vsaka od uveljavljenih metod zdravljenja negativne plati (1):

- pomanjkanje primernih tkiv ali organov za presaditev,
- pogosto dosmrtna imunosupresija v primeru alogenske presaditve,
- nezadostna oziroma neustrezna funkcionalnost vsadkov in presadkov,
- njihova predhodna odpoved,
- okužbe s patogenimi mikrobi in
- druge.

Zaradi omenjenih problemov trenutnih načinov nadomeščanja izgubljenih funkcionalnosti tkiv ali organov se že nekaj časa v znanstvenem raziskovanju pozornost posveča predvsem matičnim celicam, tkivnemu inženirstvu (angl. *tissue engineering*, TE) in *de novo* organogenezi, in sicer ne samo kot novemu viru tkiv in organov za presaditev,

ampak tudi kot možnosti neposrednega zdravljenja poškodb ali bolezni (3).

Principi in tehnologije TE so trenutno še v fazi razvoja, čeprav v nekaterih primerih že dajejo klinične rezultate (1). Eden izmed večjih preskokov v razvoju je bil zamenjava procesiranega biološkega materiala s tridimenzionalnimi poroznimi materiali (3D-nosilci), v katere pred presaditvijo naselimo celice in jim s tem omogočimo organizirano tvorbo ciljnega tkiva (3). Ta članek obravnava izključno regeneracijo kostnega tkiva, zato se v nadaljevanju osredotoča predvsem nanj.

Pri iskanju novih terapevtskih strategij za poškodbe kostnega tkiva s pomočjo TE je potreben interdisciplinaren in večkomponenten pristop (4). Potrebno je medsebojno dopolnjevanje poglobljenega znanja določenih znanstvenih disciplin s področja biologije, kemije, medicine, ved o materialih in medicinskega inženirstva (slika 1). Le na tak način lahko korak za korakom dosežemo optimizacijo postopkov in pripomočkov (4).

KOSTNO TKIVO

Zgradba kostnega tkiva

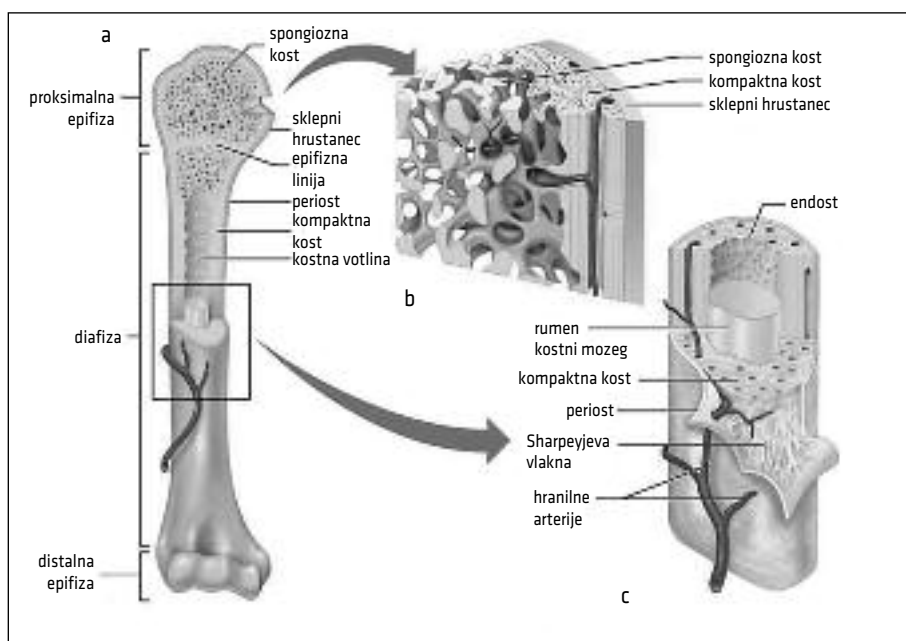
Podrobno razumevanje bioloških in biomehanskih značilnosti kosti je seveda ključnega pomena za uspešno TE. Kostno tkivo je

kompleksno, visoko organizirano in specializirano vezivno tkivo, ki je v primerjavi z mehкими tkivi fizično trdo, rigidno, se relativno dobro upira mehanskim poškodbam in je tudi delno prožno (5). Mikroskopska

slika razkrije manjši delež celic in obsežen medcelični matriks, ki ga sestavljajo pretežno kolagenska vlakna ter trdna, toga in mineralizirana anorganska snov, kalcijev hidroksiapatit $[(Ca)_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ (slika 2) (5).



Slika 1. Strategije regenerativne medicine temeljijo na dinamičnih in kompleksnih interakcijah različnih specialnosti in so potrebne, da ustvarimo uporabne umetne kostne nadomestke.



Slika 2. Shematska zgradba kostnega tkiva (6).

Osteoblasti se nahajajo na površini kostnega tkiva in so odgovorni za sintezo organskih sestavin zunajceličnega matriksa, njegovo organizacijo in končno mineralizacijo (7). Razvijejo se iz mezenhimske prekursorjske celice kostnega mozga, ki imajo sposobnost razvoja v celice maščobnega, hrustančnega in mišičnega tkiva (7). Glavni produkti zrelih osteoblastov so kolagen tipa I (90 % kostnih proteinov), osteokalcin, osteonektin, osteopontin, matriksni Gla-protein, fosforilirani glikoproteini (sialoproteini I in II), razni proteoglikani ter alkalna fosfataza (7).

Manjši delež osteoblastov ostane ujet v lakunah znotraj kostnega matriksa in te osteoblaste imenujemo osteociti (5). Verjetno opravljajo vlogo medcelične komunikacije, saj so njihova najopaznejša morfološka značilnost dolgi in tanki celični izrastki (filopodiji), ki se raztezajo po kanalih med lakunami (5). Med lakunami obstajajo še manjše povezave od kanalov filopodijev, kanalikul, ki med krvnimi žilami in osteociti omogočajo izmenjavo hranil, plinov, odpadnih produktov in signalnih molekul (5). Pomembna naloga osteocitov je razgradnja kostnega matriksa. Pri tem se sprostijo kalcijevi ioni Ca^{2+} , ki so pomemben sekundarni obveščevalci pri uravnavanju notranjega celičnega ravnovesja (8). Lakune so razporejene radialno okrog Haversianovega kanala, v katerem se nahajajo žile (5).

Osteoklasti so polarizirane celice z valovitim, nagubanim delom celične površine, pod katerim znotraj celice ni organelov (angl. *clear zone*), na zunanji površini tega področja pa so izraženi receptorji iz skupine integrinov, ki omogočajo stik s površino kostnega tkiva (9). Na mestu tega stika poteka regulirana, od sekrecije lizosomskih encimov in lokalnega kislega okolja odvisna resorpcija kostnega matriksa, začenši z demineralizacijo, ki ji sledi razgradnja organskega matriksa (10). Sinteza encimov in njihovo sproščanje iz celice (izključno na nagubanem predelu celice) sodita v običajno aktivnost osteoklastov. Najbolj tipični osteoklastni encimi so na tartrat (sol vinske kisline) odporni izoenzimi kisle fosfataze (služi kot označevalec osteoklastne fenotipa) in cisteinske proteinaze, ki razgrajujejo kolagen (11). Osteoklasti ontogenetsko izvirajo iz hematopoetskih celic, podobno kot makrofagi.

Zunajcelični matriks kostnega tkiva

Zunajcelični matriks (angl. *extracellular matrix*, ECM) igra pomembno vlogo pri funkciji rastnih dejavnikov (12). Ta kooperativen proces se kaže kot konvergenca znotrajceličnih signalnih poti, ki jih sprožijo tako proteini zunajceličnega matriksa kot rastni dejavniki iz ostalih predelov telesa. Takšno vzajemno delovanje je še posebej pomembno pri regeneraciji poškod-

Tabela 1. Proteini, ki sestavljajo kostno tkivo.

Tip proteina	Ime	Funkcija
Kolagen	kolagen tipa I	natezna trdnost
	kolagen tipa V	natezna trdnost
Nekolagenski proteini	osteokalcin	mineralizacija
	osteopontin	mineralizacija, adhezija celic
	kostni sialoprotein-2	mineralizacija
	osteonektin	adhezija celic, mineralizacija
	fibronektin	adhezija, diferenciacija in migracija celic

kodovanih tkiv (13). Poleg ogrodja za nalaaganje mineralov kalcijevega hidroksiapatita služi ECM tudi za adhezijo celic in vpliva na njihovo diferenciacijo, saj celice zaznavajo njegovo obliko in strukturo (13).

Kostno tkivo sestavlja več različnih proteinov (tabela 1). Kolagen tipa I je poglavitna sestavina mineraliziranega kostnega matriksa. Predstavlja 90–95 % organskega materiala in je osnova za začetek anorganske mineralizacije, v manjših količinah pa je prisoten tudi kolagen tipa V (14).

Prisotnih je tudi več nekolagenskih proteinov, ki imajo različne regulatorne in organizacijske vloge. Izražanje osteokalcina je omejeno na osteoblaste in predstavlja približno 15 % nekolagenskih proteinov. Osteokalcin je drugi najpogostejši protein v kostnem matriksu, njegova karakteristika pa so trije glutamatni ostanki, ki so mesto od vitamina K odvisne karboksilacije, nastali γ -karboksilglutamati pa omogočajo visokoafinitetno vezavo minerala hidroksiapatita (15–17).

Osteopontin je glikozilirani fosfoprotein in je običajna sestavina mineraliziranih tkivnih struktur (18). Odgovoren je za adhezijo celic preko Arg-Gly-Asp (RGD) motiva aminokislinskih ostankov, ki ga prepoznajo in vežejo integrini v plazmalemi kostnih celic (18). Lahko je močno glikozilirani, poleg tega pa je bogat z aspartatom. Prav ta kislina narava mu najverjetneje omogoča uravnavanje rasti kalcijevih kristalov (19). Sintetizirajo ga osteoblasti in lahko obstaja v več strukturnih oblikah, kar je odvisno od načina in stopnje posttranslacijskih modifikacij (20).

Kostni sialoprotein-2 (angl. *bone sialoprotein 2*, BSP-2) včasih imenujemo tudi integrin vezavni protein, kar nakazuje na njegovo vlogo pri adheziji celic, poleg tega pa sodeluje pri mineralizaciji (21). Je močno glikozilirani, kislo naravo z izoelektrično točko pri pH 3,9 pa mu daje relativno velik delež sialične kisline (21). Eksperimenti so pokazali, da lahko pride do medseboj-

nega vplivanja med BSP in kolagenom, hidroksiapatitom, matriksno metaloproteinazo-2 in faktorjem H (22–25). Kolagen veže ne samo iz kosti ekstrahirani, ampak tudi rekombinanti BSP, in sicer z evulucijsko ohranjeno N-terminalno regijo (aminokislinski ostanki 19–46) (21, 22). Slednja vsebuje pretežno hidrofobne aminokisline brez fosforilacij in glikozilacij, možne pa so tirozinske sulfatacije, vendar posttranslacijske modifikacije niso udeležene pri vezavi kolagena (21, 22). Zelo pomembno je C-terminalno integrin prepoznavno področje RGD, ki dokazano vpliva na celično signalizacijo in posledično diferenciacijo osteoblastov (26).

Osteonektin ali SPARC (angl. *secreted protein, acidic and rich in cysteine*) je kalcij vezavni glikoprotein z visoko afiniteto do hidroksiapatita, tudi v prisotnosti denaturantov, kot sta urea in gvanidin (27). Poleg tega močno veže kolagen tipa I, kar posledično vodi do *in vitro* mineralizacije kolagena tudi v odsotnosti kostnih celic (27). Ravno zaradi te lastnosti je osteonektin že bil preizkušen pri razvoju naprednih nanokompozitov za regeneracijo skeletnih tkiv (28).

Tudi fibronektin ima značilno integrin prepoznavno področje RGD in pomembno vpliva na adhezijo, rast, diferenciacijo in migracijo celic (29). Sodeluje v začetnih fazah osteogeneze, domnevno zaradi sposobnosti nukleacije hidroksiapatitnih kristalov (30). Zanj so značilne različne konformacijske oblike, ki so odvisne od njegovega okolja. Tako je pri vezavi fibronektina na hidroksiapatit molekularna oblika in s tem njegova aktivnost odvisna od električnega naboja in kemijskih lastnosti površine (31).

Pristop mimikrije zunajceličnega matriksa

Kostne celice bodo tvorile ECM, analogen nativnemu, le, če bodo v ustreznem okolju, zato je treba pripraviti 3D-nosilce s struk-

turo, sestavo in fizikalno-kemijskimi lastnostmi, čim bližjimi naravnemu zunajceličnemu matriksu kosti (32). Splošen pristop bi torej zajemal osnovno ogrodje iz biorazgradljive organske snovi z ustreznimi mehanskimi lastnostmi in veliko poroznostjo. Potreben bi bil tudi dodatek optimalnih količin kolagena (oziroma kolagenomimetika) in anorganskih kristalov hidroksiapatita. Upoštevati je treba tudi ostale proteine, opisane v tem poglavju, ki so ključni za uspešno adhezijo, migracijo, proliferacijo in diferenciacijo kostnih celic.

TKIVNO INŽENIRSTVO KOSTNIH NADOMESTKOV NA OSNOVI TRIDIMENZIONALNIH NOSILCEV

Tako kot pri TE ostalih tkiv, moramo biti tudi pri pripravi kostnih nadomestkov pozorni na tri področja oziroma sestavine, in sicer (5):

- *in vitro* pripravo viabilnih in vitalnih celic ciljnega tkiva,
- pripravo ustreznih 3D-nosilcev in
- identifikacijo ter pripravo osteoinduktivnih rastnih dejavnikov oziroma njihovih sintetičnih kemijskih nadomestkov.

Da dosežemo čim večjo uspešnost in učinkovitost, mora biti celotno načrtovanje posameznih sestavin že od samega začetka skladno s končnimi lastnostmi vseh ostalih sestavin, ravno zato je podrobno poznavanje biokemijsko-fizikalnih lastnosti kostnega tkiva in lastnosti uporabljenih materialov tako pomembno.

Kostne celice

V dosedanjih raziskavah so za namene TE že raziskovali osteoregenerativno sposobnost mezenhimske matične celice (angl. *mesenchymal stem cell*, MSC), stromalnih celic kostnega mozga, periostealnih celic in osteoblastov (33–36). Izbira celic je odvisna predvsem od tega, na kateri razvojni stopnji kostnega tkiva želimo začeti zdravljenje. Skladno s tem izberemo tiste

celice, ki jih je najlažje pridobiti in namnožiti *in vitro*, saj je za izvedbo posega potrebna relativno velika količina celic (4).

V praktične namene so se kot zelo uporabne izkazale odrasle MSC, saj jih z lahkoto izoliramo iz različnih tkiv, predvsem iz kostnega mozga, pa tudi iz maščobnega in mišičnega tkiva ter iz periferne krvi (37–41). Imajo sposobnost razvoja v hondrogeno, adipogeno ali osteogeno linijo, pri čemer za razvoj v osteogeno zadostuje dodatek deksametazona, askorbinske kisline in β -glicerolfosfata v gojišče celic (33). Delež MSC je v samem kostnem mozgu sicer zelo majhen (0,003–0,015 %), a jih je možno razmnoževati daljše obdobje, ne da bi izgubile zmožnost diferenciacije (33, 38). Pri večkratnih ponovitvah podvojitve celic sicer lahko pride do s starostjo povezane zaustavitve celičnega cikla, ki je povezana predvsem s skrajševanjem dolžine telomer po vsaki celični delitvi (42). Ta problem je možno rešiti z genskim inženirstvom, in sicer z ektopičnim izražanjem človeške telomerne reverzne transkriptaze (angl. *human telomerase reverse transcriptase*, hTERT), s čimer preprečimo krajšanje telomer in občutno podaljšamo življenjsko dobo celic (43).

Pri samem gojenju je treba popolnoma in v celoti izključiti kakršne koli potencialno toksične, imunogene ali kako drugače škodljive snovi. Na tem mestu naj izpostavimo rutinsko uporabo govejega fetalnega seruma (angl. *fetal bovine serum*, FBS) pri *in vitro* proliferaciji. Enake zahteve za odobritev kliničnih študij postavlja tudi ameriški vladni urad za prehrano in zdravila (FDA) (4, 44). Verjetnost prenosa patogenih mikrobov in prionov je zelo nizka, imunski odziv zaradi ksenogenih proteinov pa prav tako ni zelo verjeten, vendar tveganje za razvoj zapletov še vedno obstaja, zato bodo za klinično uporabo primerne samo celice, gojene brez prisotnosti živalskih proteinov, ali še bolje, v definiranih sintetičnih gojiščih (45, 46).

MSC so primerne za razvoj optimalnih tehnoloških postopkov pri pridobivanju potrebnih količin celic ustrezne kvalitete za TE kostnih nadomestkov. Neprecenljiva je tudi možnost individualnega pristopa pri zdravljenju, saj je priprava avtolognih celic enostavna, s tem pa se izognemo predvsem nevarnostim okužbe ali zavrnitvi kostnega nadomestka.

Tridimenzionalni porozni materiali

Ustrezni 3D-porozni materiali morajo biti v prvi vrsti biološko združljivi, neimunogeni, optimalno porozni in tehnološko ponovljivi (47). Pomembne lastnosti so tudi ustrezna trdnost in prožnost, čas biološke razgradljivosti (ustrezna sinhroniziranost med rastjo novega tkiva in sprotnim razpadom 3D-nosilca) ter bioesorpcija (4). Tudi elastičnost in rigidnost, ki sta povsem fizikalni lastnosti, imata vpliv na smer diferenciacije zarodnih celic (48).

Kot že omenjeno, morajo 3D-nosilci oponašati zunajcelični matriks, saj ta posreduje kemijske in fizikalne signale celicam, signaliziranje pa poteka v obeh smereh (47). Celice zaznavajo in organizirajo ECM preko integrinov, ki v odvisnosti od okolja sprožijo v celici signalne poti, ki vplivajo na migracijo, morfogenezo in homeostazo, v redkih primerih pa lahko pride tudi do tumorogeneze (47). Cukierman s sodelavci je glede na različne morfologije in molekularne označevalce predlagal štiri tipe povezav med celicami in ECM, pri čemer je vsaka prejšnja osnova za razvoj naslednje (49):

- fokalni kompleks (približno 1 μm velike točkaste adhezivne strukture na osnovi integrina),
- fokalna adhezija (močne povezave na osnovi aktina, najpogostejše in najočitnejše *in vitro* povezave kostnih celic z ECM),
- fibrilarna adhezija (centripetalna premestitev integrinov $\alpha_5\beta_1$, ki omogočajo fibrilogenezo fibronektina v odvisnosti od mehanske napetosti) in

- 3D-adhezija (prostorsko omrežje fibronektina s svojstvenima sestavo in fosforilacijskim vzorcem).

Sestavine ECM lahko vmešamo v samo zmes za pripravo 3D-nosilca, lahko jih naknadno kovalentno vežemo na 3D-nosilec ali pa nosilec impregniramo z njimi (nekovalentna vezava) (47). Za enakomerno porazdelitev celic sama porozna struktura 3D-nosilca ni dovolj, ključnega pomena je način inokulacije celic (47). Eden od načinov je umešanje celic med ostale sestavine med pripravo 3D-nosilca (47). Takšno zmes lahko vbrizgamo na mesto poškodbe, polimerizacija oziroma gelatinizacija 3D-nosilca pa potече *in situ*, vendar se zaradi nevarnosti poškodb celic ne zdi obetajoča. Primernejši način je rotacijska naprava, ki s pomočjo vakuum hitro in enakomerno porazdeli celice (50).

Ključnega pomena za to, da se iz posameznih celic razvije tkivo, je vsekakor zagotavljanje zadostnega in konstantnega dotoka hranil in kisika ter odtoka odpadnih snovi in ogljikovega dioksida (4). V *in vivo* pogojih zadostujejo difuzijski procesi, saj je razdalja med celicami in krvnimi kapilarami med 20 in 200 μm (51). Pri gojenju celičnih kultur v petrijevih posodah pa ti procesi ne zadostujejo in globlje ležeče celice hitro odmrejo zaradi omejene difuzije (52). Uporaba bioreaktorjev z dinamično perfuzijo problem v večji meri reši, vendar ga ne odpravi povsem, saj je ta pristop omejen s hitrostjo pretoka hranilne raztopine, ki še ne odplavi celic iz 3D-nosilca (52). Rešitev je v pripravi čim bolj mikroporozne strukture 3D-nosilca, pa tudi v pripravi 3D-nosilcev z notranjo površino, ki je visoko higroskopska, s čimer bi povečali kapilarni učinek in s tem dosegli enakomernejšo porazdelitev hranilnega medija.

Kot osnovno sestavino ECM so že raziskovali razne biološke molekule (kolagen, hialuronska kislina, laminin in druge), vendar se zaradi težavnega pridobivanja,

shranjevanja in ravnanja z njimi niso izkazali kot tehnološko in cenovno primerni za komercialno proizvodnjo (47). Sintetični organski polimeri pa so po drugi strani poceni, priprava je enostavna, prilagodljiva in ponovljiva.

Osteoinduktivni rastni dejavniki

Osteoinduktivni rastni dejavniki (angl. *osteoinductive growth factors*, OGF) v splošnem predstavljajo skupino proteinov, ki uravnavajo delovanje celic specifičnega tkiva (4). Nekatere od teh je prvi odkril Marshall Urist leta 1965 (53). Glavne skupine teh dejavnikov so transformirajoči rastni dejavnik β (angl. *transforming growth factor β* , TGF- β), inzulinu podobni rastni dejavnik (angl. *insulin-like growth factor*, IGF), iz trombocita izvirajoči rastni dejavnik (angl. *platelet-derived growth factor*, PDGF), bazični fibroblastni rastni dejavnik (angl. *basic fibroblast growth factor*, bFGF) in kostni morfogenetski proteini (angl. *bone morphogenetic proteins*, BMPs). V biološko aktivni obliki jih izločajo predvsem osteoklasti in delujejo stimulatorno tako na ostale kostne celice kot tudi na endotelne in žilne celice, s čimer se izboljšeno tkivo regenerira (4).

V praksi lahko uporabljamo dva enakovredna pristopa, vključitev bioaktivnih rekombinantnih OGF oziroma njihovih analogov v 3D-nosilec ali pa s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA kostne celice spremenimo tako, da čezmerno izražajo OGF (4). Slednje lahko dosežemo že z običajnimi metodami genskega inženirstva (54, 55). Možnost njihove uporabe nedvomno obstaja, vendar je zaradi kompleksnega (so)učinkovanja različnih OGF in njihove še ne povsem razumljene fiziologije omejena (4). Bolj kot za terapijo bodo ti pristopi ključni pri raziskovalnem delu.

MATERIALI POLIHIPE

Splošne značilnosti

Emulzije so mešanice vsaj dveh tekočin, ki se med sabo ne mešata, pri čemer je vsaj

ena tekočina (notranja ali diskontinuirna faza) dispergirana v eni izmed ostalih (zunanja ali kontinuirna faza) (56). Emulzije, ki imajo volumski delež notranje faze večji od 74,05 % (največji možni delež prostornine, ki ga lahko zavzamejo pravilno oblikovane enako velike kroglice, razporejene na najbolj učinkovit način), imenujemo poliHIPE (angl. *polymerised high internal phase emulsions*). Izraz poliHIPE je prvi definiral Lissant leta 1966 (57). Glede na to, da lahko pripravimo poliHIPE z deležem notranje faze do 99 %, je le-ta ali iz različno velikih kroglic ali pa iz geometrijskih struktur, imenovanih poliedri (58). Glede na naravo notranje in zunanje faze ločimo štiri tipe:

- voda v olju,
- olje v vodi,
- olje v olju, kjer uporabimo dve nepolarni topili, ki se v danih pogojih ne mešata, in
- ogljikov dioksid v vodi, kjer notranjo fazo predstavlja superkritični CO₂ (58).

Komercialno je najbolj zanimiv tip voda v olju, saj je pri tipu olje v vodi potrebnega veliko organskega porogena (snov, ki vpliva na velikost kroglic notranje faze), pri tipu ogljikov dioksid v vodi pa so uporabljeni fluorirani surfaktanti dragi in biološko nerazgradljivi, potrebna pa je tudi draga specialna oprema (59).

Priprava poliHIPE je relativno enostavna (58). Za pripravo tipa voda v olju zmešamo enega ali več monomerov, navadno tudi prečni povezovalc, začetnik polimerizacije in primeren surfaktant, medtem ko raztopino notranje faze dodajamo počasi med mešanjem. Nastalo emulzijo toplotno obdelamo, da zunanja faza polimerizira, notranjo speremo oziroma odstranimo s Soxhletovim ekstraktorjem ter posušimo (58). Tako dobimo trden porozen material, analogen peni. Morfološko ločimo tri vrste por, ki se med sabo ločijo po načinu nastanka:

- »vrzeli« nastanejo na mestu, kjer so v emulziji (pred toplotno obdelavo) bile kroglice oziroma poliedri notranje faze,

- »okna« so pore med sosednjima vrzelma in
- »pore«, ki so znatno manjše od vrzeli in oken, prisotne pa so znotraj kontinuirane faze (58).

Nastalo polimerno porozno strukturo lahko dalje kemijsko spreminjamo, če uporabimo monomere z reaktivnimi funkcionalnimi skupinami (58).

PoliHIPE-materiali so se izkazali kot uporabni pri pripravi hrane in kozmetike, kot kromatografski nosilci, za sintezo na trdni podlagi, imobilizacijo encimov in shranjevanje vodika ter kot 3D-nosilci za rast bioloških celic (58, 60).

Značilnosti, pomembne za tkivno inženirstvo kostnih nadomestkov, in dejavniki, ki vplivajo na njih

Velikost vrzeli se običajno giblje med 1 in več 100 μm , znani pa so tudi primeri z velikostmi pod 1 μm pa vse do 1 mm (58, 61). V splošnem vsakršno povečanje stabilnosti emulzije povzroči tvorbo manjših kroglic v emulziji in s tem tvorbo manjših vrzeli (62). Velikost oken je odvisna od deleža notranje faze (večji kot je njen volumen, bolj deformirane so kroglice) in od koncentracije surfaktanta, saj s povečanjem deleža surfaktanta stanjšamo plast monomernega filma med sosednjimi kroglicami (63). Odprtost strukture poliHIPE, ki je definirana kot razmerje premerov oken in vrzeli, povečamo z dodajanjem organskih spojin, ki so topne v obeh fazah, saj se s tem poveča difuzija vodnih molekul med kroglicami, z njo pa Ostwaldov efekt (64). Okna nastanejo zaradi krčenja zunanje faze med polimerizacijo, ko vmesna plast med sosednjima kroglicama izgine (58).

Dejavniki, ki povečajo stabilnost emulzije, so:

- povečanje polarnosti vodne faze,
- povečanje hidrofobnosti oljne faze,
- povečanje deleža surfaktanta,

- zvišanje hidrofilno-lipofilnega ravnotežja (angl. *hydrophile-lipophile balance*, HLB) surfaktanta in
- nižja temperatura notranje faze.

Relativno velik vpliv imata vrsta in količina surfaktanta, ki zmanjšuje površinsko napetost med obema fazama. Med sabo jih ločimo po HLB-vrednosti, ki je definirana kot dvajsetkratnik razmerja molske mase hidrofilnega dela molekule in molske mase celotne molekule in po tej definiciji lahko zavzame vrednosti od 0 do 20. Če uporabimo več različnih surfaktantov, je skupna vrednost HLB vsota zmnožkov vrednosti HLB posameznega surfaktanta in njegovega deleža v mešanici surfaktantov (60). Empirično je bilo ugotovljeno, da uporaba kombinacije surfaktantov, še posebej iz različnih skupin detergentov (neionski, kationski, anionski), učinkoviteje zmanjša površinsko napetost kot en sam (65). Namesto detergentov so v vlogi surfaktanta uporabni tudi delci nano- in mikrometrске velikosti, na primer ogljikove cevke, titan in silicij, s čimer dobimo tako imenovane Pickerjeve emulzije (59). Komercialno njihova uporaba ni zanimiva, saj so relativno dragi, vprašljiva pa je tudi njihova biokompatibilnost.

Povečevanje deleža prečnega povezovalca praviloma poveča specifično površino poliHIPE, merjeno v m^2/g (66). V primeru, da delež osnovnega monomera pade pod 10 %, pride pri zamreževanju do nehomogenosti in s tem do nastanka področij z manj mikroporami (67).

Odvisno od namena uporabe poliHIPE materiala želimo doseči ustrezno razmerje med trdnostjo in prožnostjo. Elastičnost povečamo z dodajanjem hidrofobnih monomerov, ki znižajo temperaturo steklastega prehoda (68).

Kemijske lastnosti notranje površine nimajo posebnih skupnih značilnosti. Odvisne so od kemijskih reagentov, ki jih uporabljamo, natančneje, od stranskih funkcionalnih skupin polimernega omrežja.

AKRILATNI MATERIALI poliHIPE KOT KOSTNI NADOMESTKI

Do sedaj je bilo opisanih relativno malo primerov uporabe poliHIPE-monolitov v TE, vendar imajo kar nekaj lastnosti, zaradi katerih bi jih lahko uporabili pri izdelavi kostnih nadomestkov (69). Obstaja kar nekaj monomerov, izpeljanih iz akrilne kisline, ki lahko tvorijo širok spekter polimerov, na primer metil akrilat, etil akrilat, n-butil akrilat, s-butil akrilat, i-butil akrilat, t-butil akrilat, 2-etilheksil akrilat in drugih, ki so dobra osnova za pripravo kostnih nadomestkov (slika 3).

Prednosti

Poliakrilati so biokompatibilni polimeri, ki se že uporabljajo v biomedicinski tehnologiji (70). Priprava akrilatnih poliHIPE je relativno enostavna, njihovo fizikalno in kemijsko strukturo pa je moč prilagajati širokemu spektru potreb s kontroliranjem vrste sestavin in njihovega deleža ter pogoji sinteze. Tako lahko dosežemo ustrezne mehanske lastnosti, poroznost in prepustnost, biokompatibilnost ter pritrditev in proliferacijo celic (71). Pomembna lastnost uporabnega 3D-nosilca je tudi ponovljivost in homogenost strukture, saj lahko že majhne razlike med 3D-nosilci vodijo v neenakomeren razvoj novega tkiva (59).

Slabosti

Poliakrilati sami so za človeški metabolizem zelo slabo razgradljivi, včasih celo popolnoma nerazgradljivi, zato je pri njihovi sintezi treba uporabiti kombinacijo različnih akri-

latnih monomerov, da povečamo razgradljivost *in vivo* (59). Celice imajo določeno sposobnost adhezije in proliferacije, vendar so potrebni dodatni vključki, da se njuna učinkovitost še poveča. Poleg tega poliakrilatni monomeri ne predstavljajo ustreznega okolja za diferenciacijo in aktivnost kostnih celic, zato so potrebni razni dodatki, na primer osteoinduktivni dejavniki.

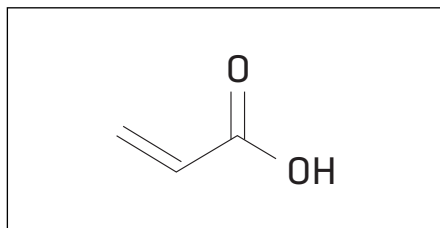
Predlagane izboljšave

Prožnost in rigidnost

Ustrezno razmerje med prožnostjo in rigidnostjo dosežemo z dodajanjem hidrofobnih monomerov, ki znižajo temperaturo steklastega prehoda, na primer z 2-etilheksil akrilatom (EHA) in n-butil akrilatom (nBA), vendar z dodatki ne smemo pretiravati, saj hidrofojni monomeri hkrati povečajo stabilnost emulzije, kar vodi v vrzeli manjšega premera, kar pa zmanjšuje proliferacijo celic (62, 68). Prevelika prožnost 3D-nosilca ima lahko tudi negativne posledice na diferenciacijo, saj mehkejši matriks favorizira diferenciacijo MSC v hondrogeno in adipogeno linijo (48). Pri izbiri polarnih oziroma hidrofobnih monomerov moramo biti še posebej pozorni v primeru, ko akrilatne monomere kombiniramo z neakrilatnimi.

Poroznost in odprtost

Zadostna poroznost in odprtost sta nujni za uspešno in učinkovito migracijo in proliferacijo celic. Teoretično morajo biti okna vsaj malo večja od celic, tj. velikosti 40–50 µm, kakršna je tudi povprečna širina Haversovega kanala, vendar se je v praksi izkazalo, da morajo biti odprtine velike več 100 µm oz. blizu 1 mm (5, 71). Odprtost 3D-nosilca povečamo z dodatkom spojin, ki so topne v obeh fazah, kot so polietilenglikol, tetrahidrofuran ali metanol (64). Na povečanje poroznosti vpliva poleg že naštetih dejavnikov tudi način dodajanja notranje faze, tako v primeru kontroliranega dodajanja z brizgalno črpalko dosežemo širši spekter premera vrzeli kot s kapljičnim dodajanjem (72).



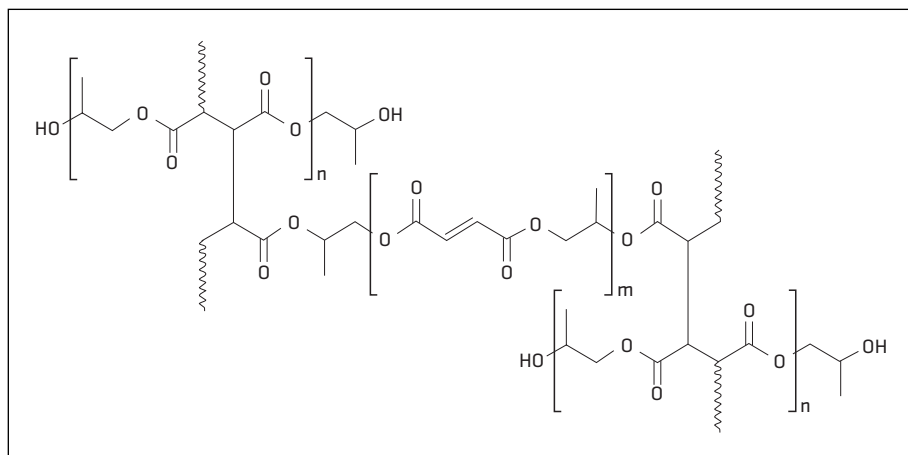
Slika 3. Akrilna ali propenojska kislina (monomer).

Biorazgradljivost

Priprava biorazgradljivih poliHIPE ni enostavna, saj prisotnost tako vodne kot organske faze omejuje nabor polimerizacijskih reakcij, hkrati pa je ravno popolna biorazgradljivost ključnega pomena pri načrtovanju *in situ* regeneracije kostnega tkiva s pomočjo 3D-nosilcev (71). Kot relativno uspešne so se že izkazale metode z uporabo razgradljivih oligomerov (73, 74). Nasprotno pa so se polimeri na osnovi izključno bioloških monomerov (poliglikolna kislina, polimlečna kislina in poli- ϵ -kaprolakton (PKL)) izkazali za zelo nestabilne, bodisi zaradi nizke temperature tališča bodisi zaradi hidrolitično nestabilne glavne verige, pri čemer še sami degradacijski produkti polimera delujejo avtokatalitično (71). Zato je smiselna kombinacija dveh monomerov, enega sintetičnega, ki bi dal 3D-strukturi trdnost, in enega biološkega, ki bi zagotavljal biorazgradljivost. Poskusi so že bili narejeni s kombinacijo EHA oziroma tBA in PKL, vendar rezultati niso preveč vzpodbudni (71). PoliHIPE na osnovi EHA ni strukturno stabilen, poleg tega pa ima zelo nehomogeno morfologijo in se zelo hitro razgradi (73). PoliHIPE na osnovi tBA in

dodanim PKL je sicer strukturno obstojnejši, vendar zaradi hidrolize t-butilne skupine pride do razpadanja strukture še pred razgradnjo (71).

Veliko bolj kot PKL je zanimiv propilen fumarat (PF) kot monomer za sintezo poliHIPE. PF se razgradi do dveh neškodljivih produktov, fumarata in propilen glikola (75). Prva spojina je telesu lastna, propilen glikol pa se metabolizira do piruvata, acetata, laktata in deloma do sicer škodljivega propionaldehida. Vendar so za zastrupitev potrebne izjemno velike doze propilen glikola (> 1 g/L v plazmi) (76). Zamreženi polimeri lahko nastanejo samo z uporabo PF, lahko pa uporabimo tudi ostale prečne povezovalce, kot so N-vinil pirolidinon, poli(etilen glikol)-di-metakrilat, poli(propilen fumarat)-diakrilat in dietil fumarat (77–80). Takšne mešanice (ob uporabi ustreznega začetnika) se lahko vbrizgajo in polimerizirajo *in situ*, so biokompatibilne, biorazgradljive in raziskave v biomedicinski namene na njih že potekajo (75). Sinteza pPF (poli(propilen fumarat)) je že znana, ni pa še konkretnih raziskav pri izdelavi poliHIPE-materialov (75). Vendar vsaj pri polimerih tipa poli(propilen fumarat)/poli(propilen fumarat)-diakrilat



Slika 4. Poli(propilen fumarat) (pPF) polimer, prečno povezan s pPF-diakrilatom. Monomerni ostanek v oglatem oklepaju se lahko poljubno ponovi n -krat oziroma m -krat. V praksi običajno velja, da je število n mnogo večje od števila m . (79)

(pPF/pPF-diakrilat) obstaja bolj majhna možnost njihove uporabe, čeprav so mehanske lastnosti obetajoče, so ti polimeri zelo šibko higroskopni (79), kar bi omejevalo impregnacijo monolita v začetnih fazah *in vitro* razvoja tkiva (slika 4).

Kemijske in biokemijske spremembe poliHIPE

Dodatek hidroksiapatita k poliHIPE nedvomno izboljša pritrditev in proliferacijo celic (61). Dodatek sintetičnega peptida Glu₇-Pro-Arg-Gly-Asp-Thr, ki vsebuje dve funkcionalni peptidni skupini iz BSP-2 (poli-Glu, ki omogoča vezavo na hidroksiapatit, in Arg-Gly-Asp, ki omogoča vezavo na celično površino vseh kostnih celic), bi pritrditev, migracijo in diferenciacijo celic še dodatno izboljšal (81). Za pravilno organizacijo nastajajočega tkiva izberemo pravilno razmerje posameznih sestavin OGF, ki jih dodajamo ob pravem času.

Uvajanje kemijskih skupin, ki jih na poliHIPE vežemo kovalentno, je bolj obstojno in bolj kontrolirano, vendar se s tem spremenijo fizikalno-kemijske lastnosti tako 3D-nosilca kot vezanih (makro)molekul, slednje še posebej velja za proteine z biološko aktivnostjo. V tem pogledu je primernejša nekovalentna vezava kemijskih skupin na poliHIPE s postopkom impregnacije.

KOMERCIALNA PROIZVODNJA AKRILATNIH poliHIPE MATERIALOV

Izdelavo samih poliHIPE-monolitov bi prevzela obstoječa podjetja, ki se ukvarjajo s proizvodnjo polimerov, gospodarsko zanimiva pa je tudi ustanovitev novih visoko tehnoloških »*spin-off*«¹ podjetij. Inženirski cilj je pripraviti 3D-nosilce po merah in potrebah vsakega bolnika posebej (4). Nove procesne tehnologije hitre izdelave prototipov že omogočajo pripravo 3D-nosilcev na osnovi bolnikovih kliničnih rezultatov in rezultatov CT (86, 87).

PREDKLINIČNE IN VIVO ŠTUDIJE NA ŽIVALIH

Prejšnja poglavja na široko obravnavajo TE kostnih nadomestkov ter poglobljeno predstavljajo zmožnost akrilatnih poliHIPE-materialov na osnovi *in vitro* raziskav. Živalski *in vivo* modeli predstavljajo vmesno stopnjo med *in vitro* in kliničnimi študijami (4). Uporabili so že živali različnih velikosti, od miši in podgane pa do psa, ovce, kože in svine (88). Ne glede na izbiro vrste živali delimo *in vivo* študije na živalih na ektopične (izven mesta poškodbe) in ortotopične (na mestu poškodbe) (4). Razlika med pristopoma je, da pri prvem dobimo pomembne podatke, ki se nanašajo na biokompatibilnost in osteoinduktivnost 3D-nosilca, pri čemer pa ne dobimo nobene informacije o biomehanski ustreznosti nadomestka, ocenitev slednje nam omogoča prav ortotopičen pristop (4).

Z *in vivo* študijami ugotavljamo tudi angiogenetsko sposobnost kostnega nadomestka. Razvoj funkcionalnega žilnega omrežja ni pomemben samo za transport hranil in celičnih metabolitov, ampak tudi za uspešno integracijo kostnega nadomestka v nastajajoče kostno tkivo (če je ta predvidena) ali odtok razgradnih produktov resorpcije 3D-nosilca (če popolna vključitev 3D-nosilca v kostno tkivo ni predvidena) (4). Od oblike kostnega nadomestka je odvisen način zagotavljanja zadostne vaskularizacije nastajajočega tkiva:

- če je razmerje površine proti prostornini relativno veliko, zadostuje z angiogenetskimi rastnimi dejavniki stimulirana rast krvnih žil iz okoliškega zdravega tkiva v kostni nadomestek,
- če pa je omenjeno razmerje majhno, je potrebna uporaba mikrokirurških tehnik za razvoj žilnega omrežja (4, 89).

Pozitiven učinek BMPs v tkivnem inženirstvu je že bil dokazan v predkliničnih *in vivo* študijah (90). Izboljšano regeneracijo kostnega tkiva so pokazale tako celice s čezmernim

izražanjem BMPs kot tudi neposredna per-kutana aplikacija adenovirusnega vektorja z zapisom za BMPs ali kompleksa BMP-prenašalec (91–94). Nadaljnje izboljšanje dosežemo s hkratno uporabo angioinduktivnih rastnih dejavnikov, kot je že bilo dokazano za žilni endotelijski rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) (94).

KLINIČNE ŠTUDIJE

Klinične študije z uporabo akrilatnih poliHIPE 3D-nosilcev kot kostnih nadomestkov za zdaj še niso bile opravljene. Razlog leži v tem, da se je raziskovanje akrilatnih poliHIPE-materialov začelo šele pred približno desetimi leti in da so bili začetni naporii vloženi predvsem v fizikalno-kemijsko izopolnjevanje materialov. Skladno s tem je tudi naš pregled usmerjen predvsem v opis lastnosti akrilatnih poliHIPE-materialov ter predstavitev njihovega potenciala v TE kostnih nadomestkov. Glede na do sedaj zbrane podatke si upamo trditi, da se bodo akrilatni poliHIPE-materiali izkazali kot ustrezni 3D-nosilci za regeneracijo kostnega tkiva, na konkretne rezultate kliničnih študij pa bo treba še počakati.

ZAKLJUČEK

V prejšnjih poglavjih smo podrobno, na osnovi dosedanjih raziskav, razpravljali o TE

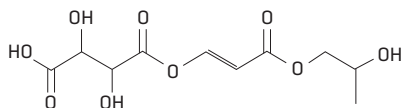
kostnih nadomestkov, s poudarkom na uporabnosti akrilatnih materialov poliHIPE pri iskanju novih rešitev.

Vsi do sedaj naštetii pristopi pri uporabi akrilnih materialov poliHIPE v TE kostnih nadomestkov so sicer daleč od popolnosti, vendar so že v fazi raziskovanja. Na osnovi zbranih podatkov iz literature in naše kritične presoje predlagamo predlog povsem novega materiala poliHIPE.

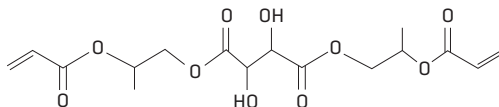
Polimer propilenglikol akrilotartarna kislina

Predlagamo izdelavo povsem novega poliHIPE-materiala s polimerizacijo tako imenovane propilenglikol akrilovinske kisline (PGAT) (sestavljene iz vinske kisline, akrilne kisline in propilen glikola) (slika 5), prečno povezane z dipropilen tartrat-diakrilatom (dPT-dA) oziroma poli(propilen tartrat)-diakrilatom (pPT-dA) (slika 6).

Pri teoretičnem razvoju predloga smo izhajali iz polimerizacije pPF/pPF-diakrilat, raziskava He s sodelavci pa predstavlja naše izhodišče (79). Ti polimeri so šibko higroskopi, kar je najverjetneje posledica pomanjkanja stranskih polarnih funkcionalnih skupin (slika 3). Zato namesto fumarata uporabimo tartrat, in sicer v L-stereokemijski obliki, ki je biološkega izvora. Z uporabo tartarata sicer pridobimo dve hidroksilni skupini,



Slika 5. Struktura predlaganega monomera, imenovanega propilenglikol akrilovinska kislina.



Slika 6. Struktura predlaganega prečnega povezovalca, imenovanega dipropilen tartrat-diakrilat.

nevtralnem pH ne moremo dodati (dobro je topen le v kislem). Nevtralen pH preparata je pred vbrizganjem pomemben zato, da se izognemo *ex situ* degradaciji polimera in možnim negativnim posledicam na bolnikovo zdravje. Poleg tega je znano, da nizek pH negativno vpliva na regeneracijo tkiva, kar še dodatno pogojuje uporabo nevtralnega pH (95). Če bi do padca pH med pripravo vseeno prišlo, je za korekcijo pH možna uporaba bazičnih soli, kot sta kalcijev karbonat in natrijev bikarbonat.

Ne glede na uporabljen material poliHIPE pa je za učinkovitejšo in uspešnejšo regeneracijo kostnega tkiva priporočljiva uporaba demineraliziranega kostnega matriksa, ki je osteoinduktiven in osteokonduktiven komercialni biomaterial. Odobren je s strani FDA, ki ga regulira s sekcijo 510(k). Komercialno je dostopen v različnih oblikah, primernih tudi za injiciranje, in veliko jih že ima opravljene klinične študije na ljudeh (96).

Po temeljitem pregledu aktualne literature uporabe propilenglikol akrilovinske kisline in dipropilen tartrat-diakrilata ter njenih polimerov v omenjene namene nismo

zasledili, zato sklepamo, da ta pristop še ni bil uporabljen. V prihodnje bi bilo treba izvesti obsežne in temeljite fizikalno-kemijske in tehnološke študije, vendar na osnovi do sedaj zbranih podatkov možnost priprave materialov poliHIPE ter njihova uporabnost pri pripravi TE-kostnih nadomestkov obstaja.

V tem kratkem pregledu biokompatibilnih akrilnih poliHIPE-materialov v tkivnem inženirstvu kostnih nadomestkov smo prikazali njihov potencial v regenerativni medicini. Iz relativno majhega števila enostavnih monomerov je moč sintetizirati številne različne polimerne strukture, funkcionalno pestrost pa lahko še povečamo z uporabo različnih kombinacij tehnoloških parametrov. Po našem prepričanju so tako fizikalno-kemijske in tehnološke osnove priprave akrilatnih poliHIPE-nosilcev kot tudi *in vitro* študije njihove uporabnosti v regenerativni medicini kostnega tkiva že dovolj poznane, da lahko v kratkem pričakujemo najprej množico *in vivo* in kliničnih študij, nato pa še širšo komercialno uporabo na različnih področjih, predvsem v športni in vojaški medicini.

LITERATURA

1. Puppi D, Chiellini F, Piras AM, et al. Polymeric materials for bone and cartilage repair. *Prog Polym Sci.* 2010; 35: 403–40.
2. Langer RS, Vacanti JP. Tissue engineering: the challenges ahead. *Sci Am.* 1999; 280: 86–9.
3. Cortesini R. Stem cells, tissue engineering and organogenesis in transplantation. *Transpl Immunol.* 2005; 15: 81–9.
4. Drosse I, Volkmer E, Capanna R, et al. Tissue engineering for bone defect healing: An update on a multi-component approach. *Injury.* 2008; 39 Suppl 2: S9–20.
5. Jang JH, Castano O, Kim HW. Electrospun materials as potential platforms for bone tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009; 61: 1065–83.
6. Health, Medicine and Anatomy Reference Pictures [internet]. HealthFavo.Com; 2013 [citirano 2013 Jun 14]. Dosegljivo na: <http://healthfavo.com/wp-content/uploads/2013/12/cancellous-bone-tissue.jpg>
7. Bab I, Ashton BA, Gazit D, et al. Kinetics and differentiation of marrow stromal cells in diffusion chambers *in vivo*. *J Cell Sci.* 1986; 84: 139–51.
8. Skerry TM, Bitensky L, Chayen J, et al. Early strain-related changes in enzyme activity in osteocytes following bone loading *in vivo*. *J Bone Miner Res.* 1989; 4: 783–8.
9. Vaes G. Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption. A review of recent developments on the formation, activation, and mode of action of osteoclasts. *Clin Orthop Relat Res.* 1988; 231: 239–71.
10. Baron R. Molecular mechanisms of bone resorption by the osteoclast. *Anat Rec.* 1989; 224: 317–24.
11. Baron R. Polarity and membrane transport in osteoclasts. *Connect Tissue Res.* 1989; 20: 109–20.
12. Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science.* 1999; 285: 1028–32.
13. Klein-Nulend J, Bacabac RG, Veldhuijzen JP, et al. Microgravity and bone cell mechanosensitivity. *Adv Space Res.* 2003; 32: 1551–9.
14. Shi S, Kirk M, Kahn AJ. The role of type I collagen in the regulation of the osteoblast phenotype. *J Bone Miner Res.* 1996; 11: 1139–45.
15. Price PA, Otsuka AA, Poser JW, et al. Characterization of a gamma-carboxyglutamic acid-containing protein from bone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1976; 73: 1447–51.
16. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, et al. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev.* 1989; 69: 990–47.
17. Hoang QQ, Sicheri F, Howard AJ, et al. Bone recognition mechanism of porcine osteocalcin from crystal structure. *Nature.* 2003; 425: 977–80.
18. Butler WT. The nature and significance of osteopontin. *Connect Tissue Res.* 1989; 23: 123–36.
19. Denhardt DT, Guo X. Osteopontin: a protein with diverse functions. *Faseb J.* 1993; 7: 1475–82.
20. Prater CA, Plotkin J, Jaye D, et al. The properdin-like type I repeats of human thrombospondin contain a cell attachment site. *J Cell Biol.* 1992; 112: 1031–40.
21. Baht GS, Hunter GK, Goldberg HA. Bone sialoprotein-collagen interaction promotes hydroxyapatite nucleation. *Matrix Biol.* 2008; 27: 600–8.
22. Tye CE, Hunter GK, Goldberg HA. Identification of the type I collagen-binding domain of bone sialoprotein and characterization of the mechanism of interaction. *J Biol Chem.* 2005; 280: 13487–92.
23. Goldberg HA, Warner KJ, Li MC, et al. Binding of bone sialoprotein, osteopontin and synthetic polypeptides to hydroxyapatite. *Connect Tissue Res.* 2001; 42: 25–37.
24. Karadag A, Ogbureke KU, Fedarko NS, et al. Bone sialoprotein, matrix metalloproteinase 2, and alpha(v)beta3 integrin in osteotropic cancer cell invasion. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 956–65.
25. Fedarko NS, Fohr B, Robey PG, et al. Factor H binding to bone sialoprotein and osteopontin enables tumor cell evasion of complement-mediated attack. *J Biol Chem.* 2000; 275: 1666–72.
26. Gordon J, Sampaio A, Underhill TM, et al. Bone sialoprotein expression affects osteoblast differentiation and matrix mineralization *in vitro*. *Bone.* 2007; 41: 462–73.
27. Termine JD, Kleinman HK, Whitson SW, et al. Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. *Cell.* 1982; 26: 99–105.
28. Sarvestani AS, He X, Jabbari E. Osteonectin-derived peptide increases the modulus of a bone-mimetic nanocomposite. *Eur Biophys J Biophys Lett.* 2008; 37: 229–34.

29. Geiger B, Bershadsky A, Pankov R, et al. Transmembrane crosstalk between the extracellular matrix-cytoskeleton crosstalk. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001; 2: 793–805.
30. Globus RK, Doty SB, Lull JC, et al. Fibronectin is a survival factor for differentiated osteoblasts. *J Cell Sci.* 1998; 111: 1385–93.
31. Dolatshahi-Pirouz A, Jensen T, Foss M, et al. Enhanced surface activation of fibronectin upon adsorption on hydroxyapatite. *Langmuir.* 2009; 25: 2971–8.
32. Ma PX. Biomimetic materials for tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008; 60: 184–98.
33. Wei X, Yang X, Han ZP, et al. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. *Acta Pharm Sinic.* 2013; 34: 747–54.
34. Ciapetti G, Ambrosio L, Marletta G, et al. Human bone marrow stromal cells: In vitro expansion and differentiation for bone engineering. *Biomaterials.* 2006; 27: 6150–60.
35. Vacanti CA, Bonassar LJ, Vacanti MP, et al. Replacement of an avulsed phalanx with tissueengineered bone. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1511–4.
36. Stangenberg L, Schaefer DJ, Buettner O, et al. Differentiation of osteoblasts in three-dimensional culture in processed cancellous bone matrix: quantitative analysis of gene expression based on realtime reverse transcription-polymerase chain reaction. *Tissue Eng.* 2005; 11: 855–64.
37. Marolt D, Knezevic M, Novakovic GV. Bone tissue engineering with human stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2010; 1: 10.
38. Mageed AS, Pietryga DW, DeHeer DH, et al. Isolation of large numbers of mesenchymal stem cells from the washings of bone marrow collection bags: characterization of fresh mesenchymal stem cells. *Transplantation.* 2007; 83: 1019–26.
39. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell.* 2002; 13: 4279–95.
40. Peng H, Huard J. Muscle-derived stem cells for musculoskeletal tissue regeneration and repair. *Transpl Immunol.* 2004; 12: 311–9.
41. Kuznetsov SA, Mankani MH, Gronthos S, et al. Circulating skeletal stem cells. *J Cell Biol.* 2001; 153: 1133–40.
42. Banfi A, Muraglia A, Dozin B, et al. Proliferation kinetics and differentiation potential of *ex vivo* expanded human bone marrow stromal cells: Implications for their use in cell therapy. *Exp Hematol.* 2000; 28: 707–15.
43. Bocker W, Yin Z, Drosse I, et al. Introducing a single-cell-derived human mesenchymal stem cell line expressing hTERT after lentiviral gene transfer. *J Cell Mol Med.* 2008; 12: 1347–59.
44. FDA: Clinical Trials and Human Subject Protection [internet]. Silver Spring: US food and drug administration [citirano 2013 Jun 14]. Dosegljivo na <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/default.htm>
45. Doerr HW, Cinatl J, Sturmer M, et al. Prions and orthopedic surgery. *Infection.* 2003; 31: 163–71.
46. Shahdadfar A, Frønsdal K, Haug T, et al. In vitro expansion of human mesenchymal stem cells: Choice of serum is a determinant of cell proliferation, differentiation, gene expression, and transcriptome stability. *Stem Cells.* 2005; 23: 1357–66.
47. Dutta RC, Dutta AK. Comprehension of ECM-Cell dynamics: A prerequisite for tissue regeneration. *Biotech Adv.* 2010; 28: 764–9.
48. Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, et al. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification *Cell.* 2006; 126: 677–89.
49. Cukierman E, Pankov R, Yamada KM. Cell interactions with three-dimensional matrices. *Curr Opin Cell Biol.* 2002; 14: 633–9.
50. Nieponice A, Soletti L, Guan J, et al. Development of a tissue-engineered vascular graft combining a biodegradable scaffold, muscle-derived stem cells and a rotational vacuum seeding technique. *Biomaterials.* 2008; 29: 825–33.
51. Muschler GF, Nakamoto C, Griffith LG. Engineering principles of clinical cell-based tissue engineering. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86-A: 1541–58.
52. Volkmer E, Drosse I, Otto S, et al. Hypoxia in static and dynamic 3D culture systems for tissue engineering of bone *Tissue Eng Part A.* 2008; 14: 1331–40.
53. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science.* 1965; 150: 893–9.
54. Jiang X, Gittens SA, Chang Q, et al. The use of tissueengineered bone with human bone morphogenetic protein-4-modified bone-marrow stromal cells in repairing mandibular defects in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 35: 1133–9.

55. Tu Q, Valverde P, Li S, et al. Osterix overexpression in mesenchymal stem cells stimulates healing of critical-sized defects in murine calvarial bone. *Tissue Eng.* 2007; 13: 2431–40.
56. Menner A, Powell R. Open porous polymer foams via inverse emulsion polymerisation: Should the definition of high internal phase (ratio) emulsions be extended?. *Macromol.* 2006; 39: 2034–5.
57. Lissant KJ. The geometry of high-internal-phase-ratio emulsions. *J Colloid Interface Sci.* 1966; 22: 462–8.
58. Cameron NR. High internal phase emulsions templating as a route to well-defined porous polymers. *Polymer.* 2005; 46: 1439–49.
59. Kimmins SD, Cameron NR. Functional porous polymers by emulsion templating: Recent advances. *Adv Funct Mater.* 2011; 21: 211–25.
60. Sušec M, Liska R, Pulko I, et al. Tiol-en klik polimerizacije v makro emulzijah. In: Kravanja Z, Brodnja-Vončina D, Bogataj M, eds. Slovenski kemijski dnevi 2012, Portorož, 12.–14. september 2012. Maribor: FKKT, 2012; 1: 1–6.
61. Akay G, Birch MA, Bokhari MA. Microcellular polyHIPE polymer supports osteoblast growth and bone formation in vitro. *Biomaterials.* 2004; 25: 3991–4000.
62. Williams JM, Gray AJ, Wilkerson MH. Emulsion stability and rigid foams from styrene or divinylbenzene water-in-oil emulsions. *Langmuir.* 1990; 6: 437–44.
63. Williams JM, Wroblewski DA. Spatial distribution of the phases in water-in-oil emulsions. Open and closed microcellular foams from cross-linked polystyrene. *Langmuir.* 1988; 4: 656–62.
64. Barbetta A, Cameron NR. Morphology and surface area of emulsion-derived (polyHIPE) solid foams prepared with oil-phase soluble porogenic solvents: span 80 as surfactant. *Macromolecules.* 2004; 37: 3188–201.
65. Patton CD, Schulman ES. Surfactant – clinical application. *Am Family Physician.* 1992; 46: 233–6.
66. Hainey P, Huxham IM, Rowatt B, et al. Synthesis and ultrastructural studies of styrene-divinylbenzene poly-HIPE polymers. *Macromolecules.* 1991; 24: 117–21.
67. Sevshek U, Krajnc P. Funkcionalizacije poliHIPov preko prostih vinilnih skupin. In: Kravanja Z, Brodnja - Vončina D, Bogataj M, eds. Slovenski kemijski dnevi 2012, 2012 Sep 12–14; Maribor: FKKT; 2012; 1. p. 1–5.
68. Edwards CJC, Gregory DP, Sharples M. Eur Pat Application 239360. 1987.
69. Krajnc P, Štefanec D, Pulko I. Acrylic acid »reversed« polyHIPEs. *Macromol Rapid Commun.* 2005; 26: 1289–93.
70. Webster I, West PJ. Adhesives for Medical Application. In: Dumitriu S, Dekker M, eds. *Polymeric Biomaterials.* 2nd ed. Marcel Dekker, Inc: New York; 2002. p. 703–38.
71. Lumelsky Y, Lalush-Michael I, Levenberg S, et al. A degradable, porous, emulsion-templated polyacrylate. *J Polym Sci A Polym Chem.* 2009; 47: 7043–53.
72. Bokhari M, Carnachan RJ, Przyborski SA, et al. Emulsion-templated porous polymers as scaffolds for three dimensional cell culture: effect of synthesis parameters on scaffold formation and homogeneity. *J Mater Chem.* 2007; 17: 4088–94.
73. Lumelsky J, Silverstein MS. Biodegradable porous polymers through emulsion templating. *Macromolecules.* 2009; 42: 1627–33.
74. David D, Silverstein MS. Porous polyurethanes synthesized within high internal phase emulsions. *J Polym Sci A: Polym Chem.* 2009; 47: 5806–14.
75. Kasper FK, Tanahashi K, Fisher JP, et al. Synthesis of poly(propylene fumarate). *Nat Protoc.* 2009; 4: 518–25.
76. Flanagan RJ, Braithwaite RA, Brown SS, et al. The International Programme on Chemical Safety: Basic Analytical Toxicology. Ženeva: WHO; 1995.
77. Peter SJ, Kim P, Yasko AW, et al. Crosslinking characteristics of an injectable poly(propylene fumarate)/beta-tricalcium phosphate paste and mechanical properties of the crosslinked composite for use as a biodegradable bone cement. *J Biomed Mater Res.* 1999; 44: 314–21.
78. He S, Yaszemski MJ, Yasko AW, et al. Injectable biodegradable polymer composites based on poly(propylene fumarate) crosslinked with poly(ethylene glycol)-dimethacrylate. *Biomaterials.* 2000; 21: 2389–94.
79. He S, Timmer MD, Yaszemski MJ, et al. Synthesis of biodegradable poly(propylene fumarate) networks with poly(propylene fumarate)-diacrylate macromers as crosslinking agents and characterization of their degradation products. *Polymer.* 2001; 42: 1251–60.
80. Fisher JP, Dean D, Mikos AG. Photocrosslinking characteristics and mechanical properties of diethyl fumarate/poly(propylene fumarate) biomaterials. *Biomaterials.* 2002; 23: 4333–43.
81. Fujisawa R, Mizuno M, Nodasaka Y, et al. Attachment of osteoblastic cells to hydroxyapatite crystals by a synthetic peptide (Glu7-Pro-Arg-Gly-Asp-Thr) containing two functional sequences of bone sialoprotein. *Matrix Biol.* 1997; 16: 21–8.

82. Fonseca KB, Granja PL, Barrias CC. Engineering proteolytically-degradable artificial extracellular matrices. *Prog Polym Sci.* 2014; 39: 2010–29
83. Kim S, Healy KE. Synthesis and characterization of injectable poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) hydrogels with proteolytically degradable cross-links. *Biomacromolecules.* 2003; 4: 1214–23.
84. Lee SH, Miller JS, Moon JJ, et al. Proteolytically degradable hydro-gels with a fluorogenic substrate for studies of cellular proteolytic activity and migration. *Biotechnol Prog.* 2005; 21: 1736–41.
85. Lee SH, Moon JJ, Miller JS, et al. Poly(ethylene glycol) hydrogels-conjugated with a collagenase-sensitive fluorogenic substrate to visualize collagenase activity during three-dimensional cell migration. *Biomaterials.* 2007; 28: 3163–70.
86. D'Urso PS, Atkinson RL, Lanigan MW, et al. Stereolithographic (SL) biomodelling in craniofacial surgery. *Br J Plast Surg.* 1998; 51: 522–30.
87. Seitz H, Rieder W, Irsen S, et al. Three-dimensional printing of porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005; 74: 782–8.
88. Cancedda R, Giannoni P, Mastrogiacomo M. A tissue engineering approach to bone repair in large animal models and in clinical practice. *Biomaterials.* 2007; 28: 4240–50.
89. Arkudas A, Beier JP, Heidner K, et al. Axial prevascularization of porous matrices using an arteriovenous loop promotes survival and differentiation of transplanted autologous osteoblasts. *Tissue Eng.* 2007; 13: 1549–60.
90. Regauer M, Jurgens I, Kotsianos D, et al. New-bone formation by osteogenic protein-1 and autogenic bone marrow in a critical tibial defect model in sheep. *Zentralbl Chir.* 2005; 130: 338–45.
91. Peterson B, Zhang J, Iglesias R, et al. Healing of critically sized femoral defects, using genetically modified mesenchymal stem cells from human adipose tissue. *Tissue Eng.* 2005; 11: 120–9.
92. Betz OB, Betz VM, Nazarian A, et al. Direct percutaneous gene delivery to enhance healing of segmental bone defects. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88: 355–65.
93. Fu YC, Nie H, Ho ML, et al. Optimized bone regeneration based on sustained release from threedimensional fibrous PLGA/HAp composite scaffolds loaded with BMP-2. *Biotechnol Bioeng.* 2008; 99: 996–1006.
94. Kanczler JM, Oreffo RO. Osteogenesis and angiogenesis: the potential for engineering bone. *Eur Cell Mater.* 2008; 15: 100–14.
95. Kohn DH, Sarmadi M, Helman JI, et al. Effects of pH on human bone marrow stromal cells in vitro: Implications for tissue engineering of bone. *J Biomed Mater Res.* 2002; 60: 292–9.
96. Gruskin E, Doll BA, Futrell FW, et al. Demineralized bone matrix in bone repair: History and use. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012; 64: 1063–77.

Jurij Dolenšek¹

Razumevanje elektroencefalografije s pomočjo prostorskega kota

Solid Angle Approach to Understanding Electroencephalography

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: EEG, elektroencefalografija, možganski valovi, mehanizem nastanka, prostorski kot

Razlaganje elektroencefalografskega zapisa je pogosto omejeno na to, da elektroda nad izvorom aktivnosti v možganih zazna največji potencial, bolj oddaljene elektrode pa manjši potencial. Takšna interpretacija je lahko napačna. Sodobni pristopi pojasnjujejo genezo elektroencefalografskega signala z dipolnimi generatorji, vendar lahko ta signal na lasišču zelo dobro razumemo s pomočjo koncepta prostorskega kota. Pristop je zelo intuitiven, saj je velikost potenciala sorazmerna prostorskemu kotu, pod katerim »vidimo« aktivirano površino možganske skorje iz točke merjenja na lasišču. Uporabljeni pristop dobro razloži razlike v elektroencefalografskem signalu v primeru aktivacij sulkusov in girusov možganske skorje, uporabimo pa ga lahko tako za monopolarne kot tudi bipolarne odvode v različnih montažah elektrod.

ABSTRACT

KEY WORDS: EEG, electroencephalography, brain waves, mechanism of formation, solid angle

The interpretation of the electroencephalographic signal is often limited to the assumption that the electrode placed directly above the source of the signal detects the largest potential, whereas more distant electrodes detect smaller potentials. However, in certain cases such interpretation can be misleading. The modern approach to interpreting the electroencephalographic signal makes use of dipole generators, whereas this signal recorded on the scalp can be understood much better with the help of the solid angle concept. The concept is very intuitive as the potential is proportional to the solid angle under which one 'views' the activated cortical surface from a certain point on the scalp. The solid angle concept is useful to explain the differences in the EEG signal when cerebral sulci or gyri are activated and can be applied to the monopolar as well as bipolar EEG records.

¹ Asist. dr. Jurij Dolenšek, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; jurij.dolensek@uni-mb.si

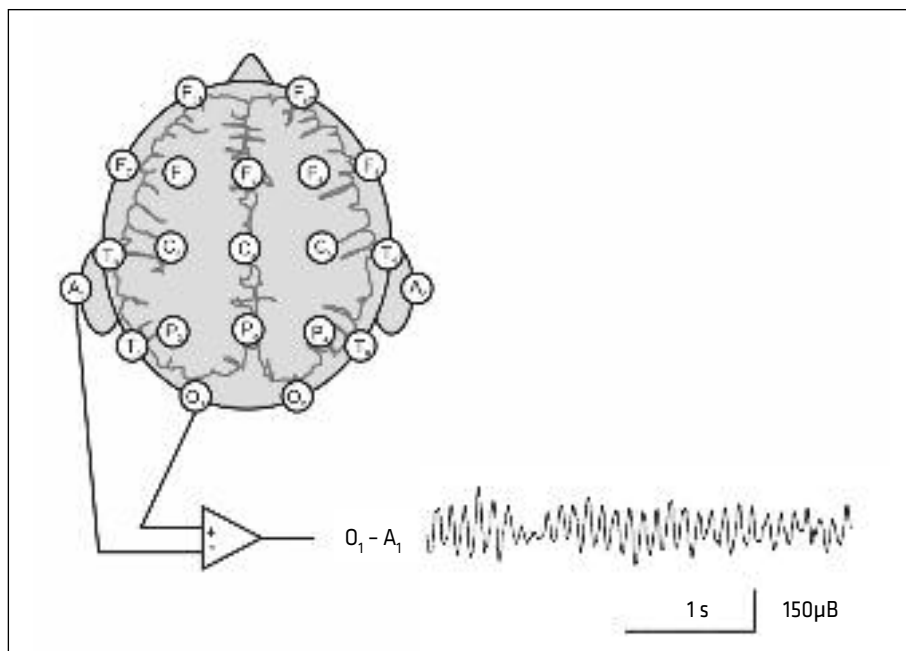
UVOD

Pri elektroencefalografu (EEG) gre za zapis aktivnosti možganov, pri katerem je sam postopek odvajanja signala EEG neinvaziven, saj signal EEG izmerimo z elektrodami na lasišču (slika 1). Običajno na EEG skušamo določiti specifične vzorce valovanja (možganske valove, ostre valove, trne, sklope trn-val) in določiti lokacijo predvsem epileptogenih generatorjev v možganih (1–3).

Zaradi na prvi pogled precej zapletenega fizikalnega in elektrofiziološkega ozadja je razumevanje zapisa EEG pogosto omejeno na to, da elektroda nad izvorom aktivnosti v možganih zazna največji potencial, bolj oddaljene elektrode pa manjšega. V splošnem sicer velja, da potencial upada z oddaljenostjo od generatorja, vendar to ne pomeni, da je potencial večji zmeraj, kadar je merilna elektroda bližje generatorju. Takšna interpretacija EEG je lahko napačna (2–5).

Razlog se skriva v tem, da generatorji signala EEG niso točke, v katerih bi se naboj akumuliral, temveč gre za razmaknjene naboje na uvihanih in izvihanih površinah.

Za razumevanje elektrogeneze EEG je treba razumeti, kako nastaja električno polje na lasišču kot posledica aktivnosti nevronov v možganih pod lasiščem. Literatura pogosto premalo pojasni lastnosti polja na lasišču ali pa razlago začini s fizikalnimi izpeljavami, ki presegajo običajno znanje srednješolske fizike (6–8). Statični model razlage, ki temelji na električnih poljih in na katerem temelji pristop s prostorskim kotom, in dinamični model razlage na drugi strani, ki uporabi ponore in izvore električnega polja in na katerem temeljijo dipolni generatorji, enakovredno razložita nastanka in oblike električnega polja na zapisu EKG in EEG (9). Slednji kvečjemu doda za študente po naših izkušnjah prezahtevno stopnjo kompleksnosti.



Slika 1. Merjenje EEG. Standardna postavitev elektrod 10–20 na lasišču, ki omogoča med seboj primerljive posnetke EEG. Na spodnji strani slike je prikazan odvod med eno izmed merilnih elektrod in referenčno elektrodo na ušesni mečici.

Sodobni raziskovalni pristopi razumevanja geneze signala EEG običajno vključujejo dipolne generatorje s svojimi tokovnimi izvori in ponori. Lokacija izvorov in ponorov ter prevajanje tokov določata razporeditev potencialov na površini skalpa (5, 10, 11). Vendar imajo te determinante svoje analogije v statičnem modelu v obliki smeri širjenja depolarizacije oziroma v lokaciji meje med depolariziranim in nedepolariziranim delom membrane. Depolarizirana membrana je namreč ponor toka pozitivnih ionov z vidika zunajceličnega prostora, mirujoči del celice pa izvor pozitivnega toka (saj v notranjosti celice pozitivni ioni tečejo od depolariziranega dela proti mirujočemu delu).

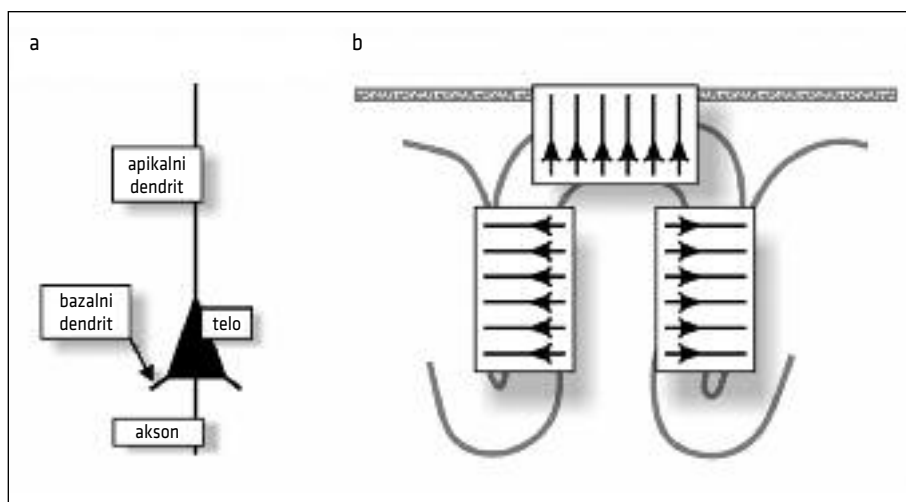
V pričujočem članku bo predstavljen pristop, za katerega avtor meni, da lahko pomaga poiskati srednjo pot med preslabo razlago v obliki na empiriji temelječega podajanja vzorcev (ki se jih je treba naučiti na pamet) in preveč kompleksno razlago dinamičnega modela. S takšnim pristopom lahko ocenimo potencial na površini lasišča-

ča glede na izvor signala: velikost potenciala je sorazmerna prostorskemu kotu, pod katerim 'vidimo' aktivirano površino možganske skorje. Odličen pregled pristopa s prostorskim kotom je predstavljen v Gloor (1985)¹ (3).

Najprej si bomo ogledali anatomsko fiziološko ozadje, ki je podlaga za nastanek električnih polj na površini lasišča, in določili, kako lahko ocenimo potencial v volumskem prevodniku. Nato bomo določali potencial v prostoru okoli posameznih piramidnih celic, v prostoru okoli skupine aktiviranih piramidnih celic in nazadnje na površini lasišča, to je v točno določenih točkah v okolici skupine piramidnih celic.

ANATOMSKO FIZIOLOŠKE OSNOVE

EEG-signal generirajo nevroni v možganih, in sicer piramidne celice v možganski skorji s svojo značilno organizacijo. Ta je nujen pogoj, da se prispevki aktivnosti posameznih celic seštevajo do velikosti, ki jo lahko zaznamo z elektrodo na lasišču. Vhod



Slika 2. Kortikalne piramidne celice. **a** Kortikalno piramidno celico sestavljajo apikalni in bazalni dendriti ter eferentni akson. **b** Shema organizacije piramidnih celic v možganski skorji. Apikalni dendriti so medsebojno vzporedni in orientirani pravokotno na površino možganske skorje, kar pomeni, da so glede na lasišče orientirani pravokotno na vrhu girusa in vzporedno v steni sulka.

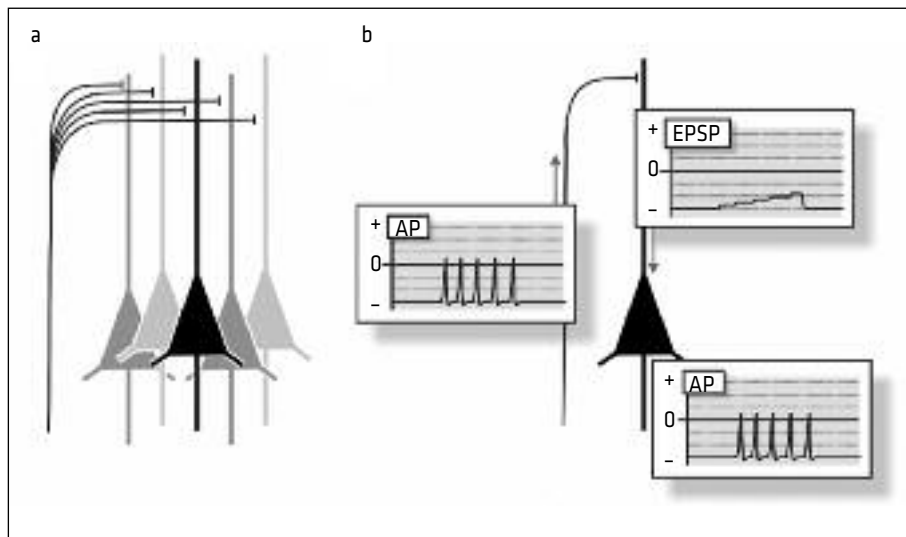
¹ Avtor priporoča omenjeni članek kot odličen zgled dobro strukturiranega prispevka.

v možgansko skorjo so aferentna vlakna talamokortikalne proge (12). Posamezno vlakno se ob vstopu v možgansko skorjo razveji v živčne končiče in preko njih tvori sinapse z dendriti več tisoč kortikalnih nevronov (13, 14). Glavni izhod iz korteksa predstavljajo velike piramidne celice v peti plasti možganske skorje, ki jo sestavljajo apikalni in bazalni dendriti ter eferentni aksoni (slika 2). Apikalni dendriti so organizirani med seboj vzporedno in orientirani pod pravim kotom glede na površino možganov (15). Ker možganska skorja tvori giruse in sulkuse, to pomeni, da so apikalni dendriti piramidnih celic sicer vedno pravokotni na površino možganske skorje, ne pa tudi na površino lasišča. Na robu girusov so apikalni dendriti vzporedni s površino lasišča, na vrhu girusov in dnu sulkusov pa pravokotni na površino lasišča (slika 2). Aktivacija posameznega talamokortikalnega vlakna zaradi svojih razvejitev aktivira več piramidnih celic, kar je odločilnega

pomena za zagotovitev sinhronizacije njihove aktivnosti.

Kako je informacija elektrofiziološko kodirana v možganski skorji (slika 3)? Informacija na talamokortikalnih vlaknih se prenaša v obliki hitrih sprememb membranskega potenciala, to je z akcijskimi potenciali (AP). Na akso-dendritski sinapsi niz AP sproži trajajočo depolarizacijo postsinaptične membrane dendrita, ki jo imenujemo ekscitatorni postsinaptični potencial (EPSP). Ta je po svoji naravi stopenjski in se elektrotonično prenaša vzdolž apikalnega dendrita v smeri some. Na začetku aksona se informacija prenese v istoznačni niz AP, ki se prenaša naprej vzdolž aksona.

Z elektrodo na lasišču aktivnosti posamezne celice v možganih ne moremo zaznati, saj je velikost zunajceličnega odvoda posamezne celice na lasišču premajhna zaradi upornosti tkiv med elektrodo in celico. Šibak signal na lasišču se zakrije v šumu, ki ga posname ojačevalec. Z večanjem šte-



Slika 3. Elektrofiziološke lastnosti kortikalnih piramidnih celic. **a** Piramidne celice so v možganski skorji organizirane tako, da telesa ležijo v eni ravnini, njihovi apikalni dendriti so pravokotni na površino možganske skorje. Posamezno talamokortikalno aferentno vlakno sinapsira z več kortikalnimi piramidni celicami. **b** Informacija je zakodirana v frekvenci akcijskih potencialov (AP) na aferentnih vlaknih in aksonih piramidnih celic, medtem ko je na področju dendritskega drevesa piramidnih celic zakodirana v velikost ekscitatornega postsinaptičnega potenciala (EPSP).

vila merilnih elektrod na lasišču ne pridobivamo informacij v enaki meri. Razlog se skriva v tem, da je signal na lasišču večji od šuma le v primeru, če je simultano aktivnih nekaj tisoč celic. Ocenili so, da se mora aktivirati vsaj 6 cm^2 možganske skorje, da je signal dovolj velik, da presega šum na merilni elektrodi in ga lahko zaznamo (16).

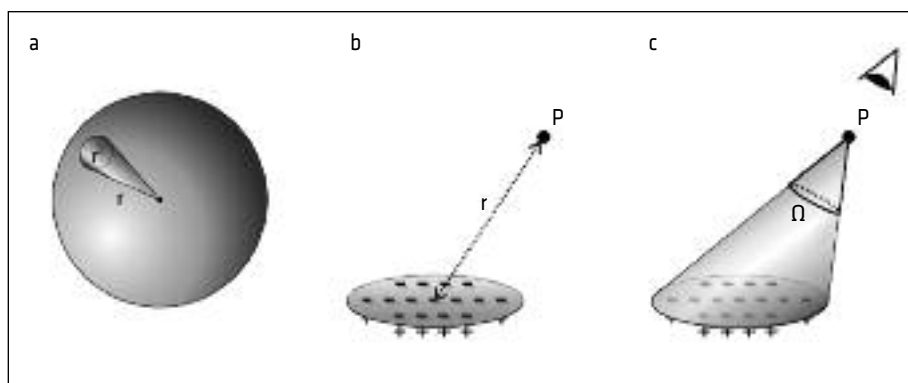
POTENCIAL V VOLUMSKEM PREVODNIKU

Da bi razumeli, kako lahko posnamemo električne potenciale na lasišču kot posledico aktivnosti piramidnih nevronov, uvedimo pojem prostorskega kota (slika 4). Kakšen je potencial v točki P, ki ga generira ploskev, na kateri so na eni strani negativni in na drugi strani pozitivni naboji? Ker par razmaknjenih nabojev tvori električni dipol, imenujmo to površino dipolna ploskev. Potential v točki P, ki ga generira dipolna ploskev v volumskem prevodniku, je proporcionalen prostorskemu kotu, ki se razteza nad dipolno ploskvijo v točki P. Povezavo lahko zapišemo v formuli:

$$P = \frac{\Omega}{4\pi} \cdot V \quad (1)$$

pri čemer je P potencial v točki P kjerkoli v prostoru, Ω prostorski kot, ki se razteza nad ploskvijo v točki P, in V potencial preko dipolne ploskve. Enačba (1) nam pove, da je v točki P potencial enak deležu celotnega potenciala na dipolni ploskvi, ki je enak deležu, ki ga zajeti prostorski kot Ω predstavlja glede na polni prostorski kot (ta je enak 4π). Da enačba velja, potencial v točki P ne sme vplivati na referenčni potencial, kar v praksi pomeni, da je referenčna elektroda zadosti oddaljena.

Pristop s prostorskim kotom je zelo intuitiven, saj je prostorski kot tisti kot, pod katerim vidimo neko ploskev v prostoru.² Navidezna velikost ploskve je odvisna od kota, pod katerim jo vidimo (slika 5). Tako ploskev vidimo največjo, ko je točka gledišča pravokotno na ploskev. Vsak odklon od te točke navidezno velikost ploskve zmanjša, v sami ravnini ploskve pa le-te celo ne vidimo več, saj jo gledamo 's strani'. Prostorski kot se dobro obnese tudi pri upoštevanju



Slika 4. Potential v merilni točki (točka P), ki ga ustvari električno polje polarizirane membrane, si lahko predstavljamo s pomočjo prostorskega kota. **a** Prostorski kot podamo v enotah steradian. 1 steradian je prostorski kot, pod katerim iz središča krogle s polmerom r vidimo okroglo ploskev ploščine r^2 , ki se nahaja na površini krogle. Celotno površino krogle vidimo pod prostorskim kotom 4π steradianov. **b** Izmeriti želimo potencial v točki P v volumskem prevodniku nad delom membrane, ki je negativno nabita, na strani, ki gleda proti P in je oddaljena od točke P za razdaljo r . **c** Potential v točki P je proporcionalen prostorskemu kotu, pod katerim v točki P vidimo površino membrane.

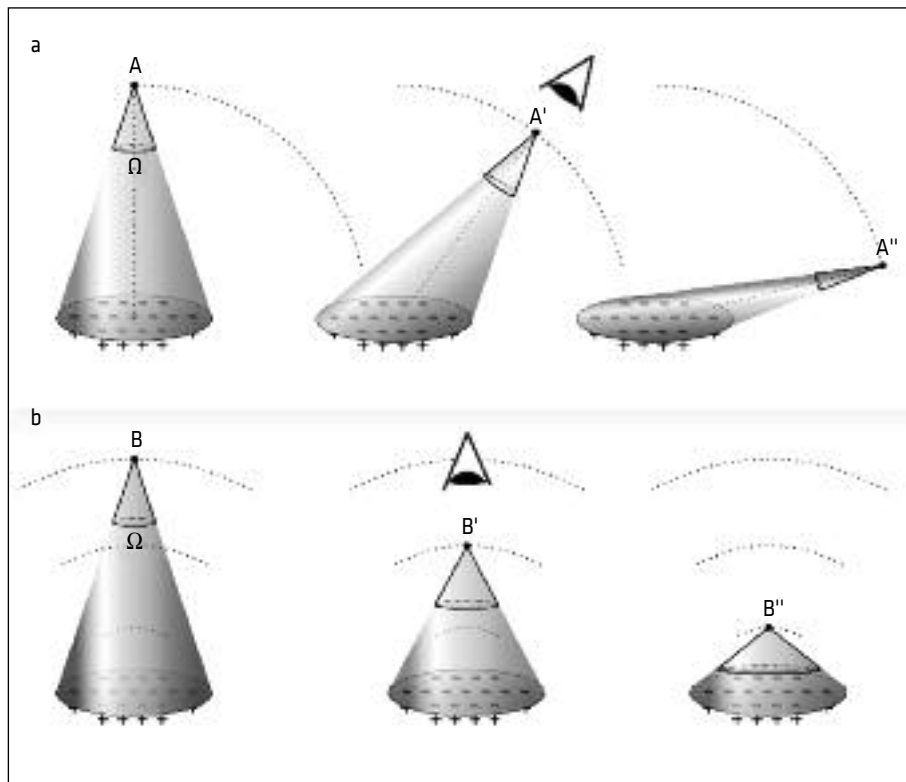
² Predpostavimo, da je debelina ploskve neskončno tanka in v nadaljevanju besedila to upoštevajmo.

razdalje od ploskve: približevanje ploskvi navidezno poveča njeno velikost. Seveda je pomembna tudi velikost ploskve – na isti razdalji bo večja ploskev dala večji prostorski kot. Potencial v točki P volumnskega prevodnika deluje na enak način: prostorski kot (in s tem potencial) je največji, ko je merilna točka pravokotna na dipolno ploskev in se manjša z odklikom od pravokotnice ali z oddaljevanjem od površine. Potencial v točkah, ki ležijo v isti ravnini kot dipolna ploskev, je enak nič. Predznak potenciala v točki P je odvisen od električnega naboja na dipolni ploskvi, ki gleda proti točki P. Tako je potencial v točki P na sliki 5 negativen, saj iz točke P 'vidimo' negativne naboje na

dipolni ploskvi. Potencial bi bil pozitiven v vseh točkah v prostoru pod ravnino dipolne ploskve, saj bi 'videli' pozitivne naboje.

POTENCIAL PIRAMIDNE CELICE V VOLUMSKEM PREVODNIKU

Povečajmo del apikalnega dendrita piramidne celice in uporabimo elektrofiziološke značilnosti prenosa informacije na piramidalni celici (slika 3). V mirovanju je membrana polarizirana, na zunajcelični strani membrane je presežek pozitivnega in na znotrajcelični strani membrane presežek negativnega naboja (mirovni membranski potencial, MMP). Med vzdraženjem (ekscitatorni post-



Slika 5. Prostorski kot, ki obsega ploskev, se spreminja glede na lokacijo v prostoru. **a** Pri enaki razdalji je prostorski kot največji v točki A, ki leži pravokotno na ploskev. Prostorski kot se zmanjšuje, ko se merilna točka približuje ravnini ploskve (točki A' in A''). **b** Pri nespremenjenem kotu glede na pravokotnico na ploskev je prostorski kot najmanjši v točki, ki je od ploskve najbolj oddaljena (točka B), in se povečuje, ko se približujemo ploskvi (točki B' in B'').

sinaptični potencial, EPSP) depolarizacija povzroči manjši presežek pozitivnega naboja (ali celo presežek negativnega naboja) na zunajcelični strani membrane.

Uporabimo zgoraj omenjeni princip prostorskega kota za električna polja, ki jih generira apikalni dendrit posamezne piramidne celice (kasneje bomo princip razširili na skupino sočasno aktivnih piramidnih celic). V prvem koraku si predstavimo, kakšen je potencial v volumnem prevodniku okoli nevzdražene celice, ki ima membranski potencial enak povsod po membrani. Ta potencial je enak nič, kljub temu da je transmembranski potencial okoli -90 mV. Kako lahko to razumemo? Predstavljajmo si membrano celice kot dipolno ploskev. Ker ima nevzdražena celica enak potencial po vsej membrani, iz točke P pod istim prostorskim kotom 'vidimo' dve zrcalni dipolni ploskvi: na proksimalni strani dendrita, ki gleda proti točki P, 'vidimo' dipolno ploskev s pozitivnim nabojem, na distalni strani dendrita pa zrcalno usmerjeno dipolno ploskev z negativnim nabojem. Obe ploskvi se raztezata pod istim prostorskim kotom in upoštevajmo, da je transmembranski potencial enak na obeh straneh dendrita (in enak MMP). Tako sta prispevka obeh strani dendrita k potencialu v točki P volumnskega prevodnika enake velikosti, razlikujeta se le v predznaku. Vpliv obeh strani dendrita se medsebojno algebraično odšteje.³

V naslednjem koraku si skušajmo postaviti električno polje v okolici ravnokar vzdražene celice, pri kateri je del membrane že depolariziran (EPSP), medtem ko je del membrane še nevzdražen (MMP) (slika 6). Predpostavimo, da je prehod med vzdraženim in nevzdraženim delom membrane takojšen. Iz točke P v volumnskem prevodniku 'vidimo' vzdraženo celico pod

prostorskim kotom, ki ga lahko razdelimo v tri dele: Ω_1 , Ω_2 in Ω_3 . Ω_1 in Ω_3 se raztezata zgolj nad v celoti vzdraženim in v celoti nevzdraženim delom membrane. Analogno zgornjemu razmisleku lahko pokažemo, da se tako v primeru Ω_1 kot v primeru Ω_3 prispevka proksimalne in distalne strani dendrita medsebojno izničita. Tako v celoti nevzdraženi del membrane kot tudi v celoti vzdražen del membrane ne prispevata k potencialu, izmerjenem v točki P. Po drugi strani pa se Ω_2 razteza nad delom dendrita, ki v smeri točke P kaže negativno stran tako na proksimalni kot na distalni strani. Tako je potencial v točki P negativen po svojem predznaku in soracionalen prostorskemu kotu Ω_2 . Na sliki lahko opazimo, da se enak prostorski kot Ω_2 razteza tudi nad presekom dendrita na meji med vzdraženim in nevzdraženim delom. Tako lahko poenostavimo: potencial v točki P je soracionalen prostorskemu kotu, ki se razteza nad presekom dendrita na meji med vzdraženim in nevzdraženim delom. Zapomnimo si zadnji stavek.

EPSP je po svoji naravi stopenjski potencial, ki se vzdolž apikalnega dendrita širi elektrotonično. Takšno širjenje EPSP si lahko predstavljamo, kot da bi 's pogledom sledili' premikanju navidezne ploskve, ki jo opiše presek dendrita na meji med aktivnim in neaktivnim delom dendrita (slika 7).

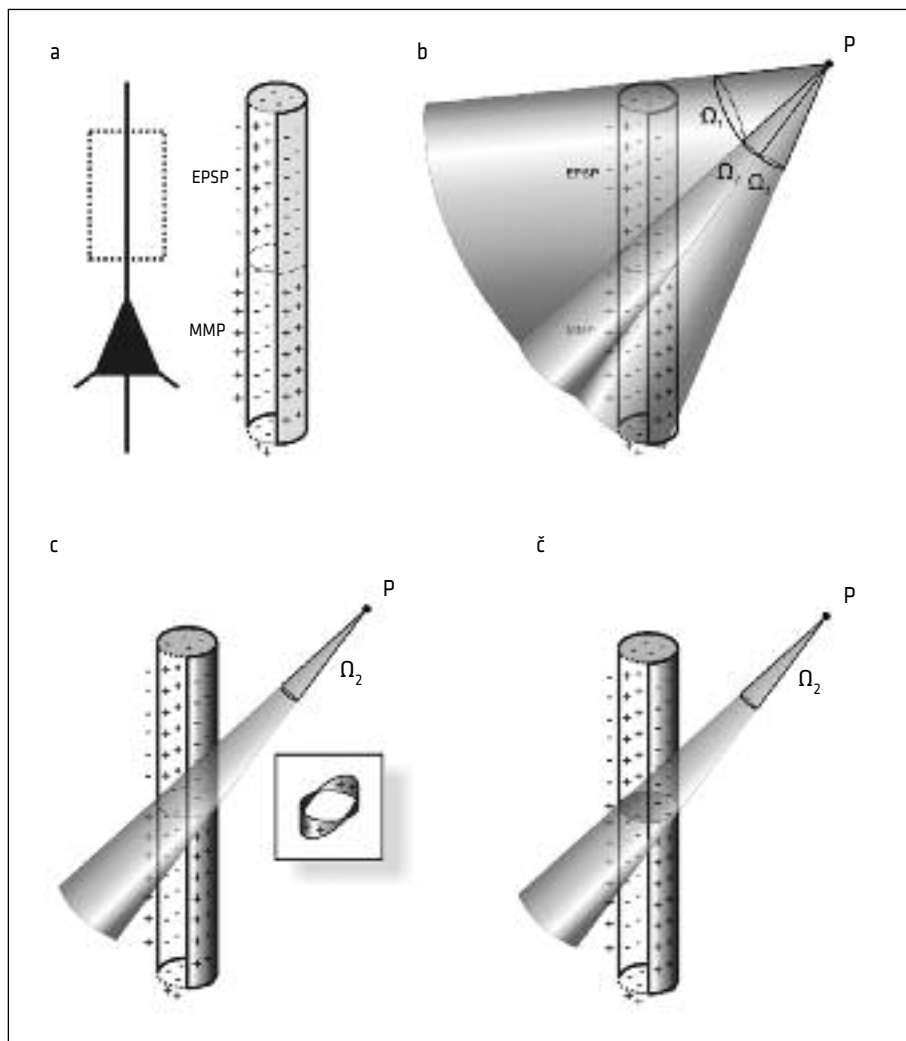
SEŠTEVANJE PRISPEVKOV VZPOREDNIH IN SOČASNO AKTIVNIH DENDRITOV

Spomnimo se na dve pomembni lastnosti organizacije kortikalnih piramidnih celic. Prvič, apikalni dendriti piramidnih celic so med seboj vzporedni in orientirani pravokotno na površino možganov (spomnimo se, da zaradi nagubane površine možganov

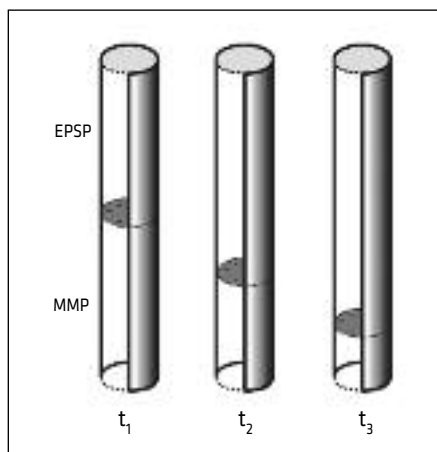
³ Meritev je drugačna, če z elektrodo predremo v celico. Takrat iz merilne točke plazmalem vidimo na vse strani, torej je prostorski kot Ω enak 4π steradianov. Enačba (1) nam pove, da je v tem primeru potencial v merilni točki kar enak transmembranskemu potencialu. Pristop s prostorskim kotom na razloži dejstvo, da zunajcelični odvod nevzdražene celice da potencial nič, znotrajcelični odvod pa transmembranski potencial.

niso vedno pod enakim kotom tudi glede na površino lasišča). In drugač, razmeroma velike skupine piramidnih celic se aktivirajo sočasno.

Uporabimo model, po katerem je potencial na lasišču proporcionalen prostorskemu kotu, ki se razteza nad dipolno ploskvijo. Potencial v točki P na lasišču, ki ga generira

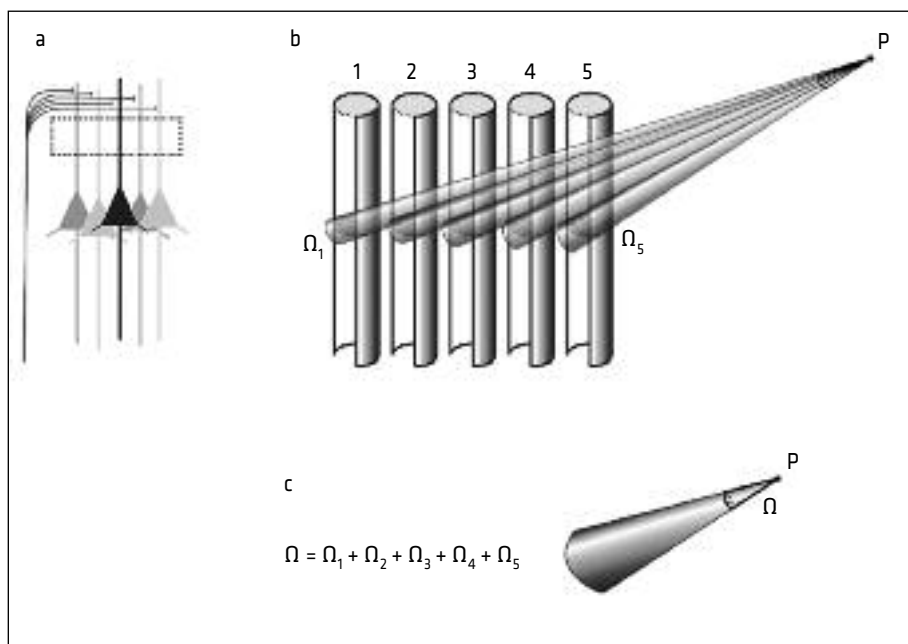


Slika 6. Potencial v točki P določa meja med aktivnim in neaktivnim delom dendrita. **a** Dendrit poenostavimo z zaprto cevjo in ga razdelimo na dva dela: del, ki je v mirovnem potencialu (neaktiven, MMP) in depolarizirani del (aktiven, EPSP). **b–c** Prostorski kot Ω , pod katerim iz točke P 'vidimo' cel dendrit, lahko razdelimo v prispevke treh kotov Ω_1 , Ω_2 in Ω_3 . Tako v primeru Ω_1 kot v primeru Ω_3 se prispevka proksimalnega in distalnega dela dendrita medsebojno izničita, saj sta po velikosti enaka, a nasprotnega predznaka. Ω_2 se razteza nad delom dendrita, ki v smeri točke P kaže negativno stran tako v proksimalnem kot distalnem delu. Tako je potencial v točki P, kot posledica aktivacije apikalnega dendrita, negativen po svojem predznaku in proporcionalen prostorskemu kotu Ω_2 . Enak prostorski kot Ω_2 se razteza tudi nad presekom dendrita na meji med vzdraženim in nevzdraženim delom. Tako lahko poenostavimo: potencial v točki P je proporcionalen prostorskemu kotu, ki se razteza nad presekom dendrita na meji med vzdraženim in nevzdraženim delom.



Slika 7. EPSP se širi vzdolž dendrita elektronično. K zunajceličnemu odvodu prispeva potencial, ki je proporcionalen prostorskemu kotu, ki ga obsega presek dendrita na meji med EPSP in MMP. Z elektroničnim širjenjem EPSP vzdolž dendrita se premika tudi navidezna ploskev, ki jo opiše presek dendrita na meji med EPSP in MMP.

skupina sočasno aktivnih apikalnih dendritov piramidnih celic v volumnem prevodniku, je enaka seštevku prispevkov posameznih majhnih prostorskih kotov $\Omega_1 + \Omega_2 + \Omega_3 + \dots + \Omega_n$ (slika 8). Slednji predstavljajo kote, ki se raztezajo nad posameznimi preseki na meji med aktivnimi in neaktivnimi deli sočasno vzdraženih piramidnih celic, ki so med seboj vzporedne. V primeru na sliki 8 je ta prispevek enak prispevku petih dendritov. Seštevek posameznih prostorskih kotov $\Omega_1, \Omega_2, \Omega_3, \dots, \Omega_n$ je velik prostorski kot Ω , ki se razteza nad znatnim delom površine možganov in je makroskopske narave. Tudi predznak potenciala v točki P je vedno negativen, saj 'vidimo' negativne naboje dipolnih ploskev posameznih apikalnih dendritov.



Slika 8. Prispevki vzporednih in sočasno aktivnih dendritov se v volumnem prevodniku seštevajo. **a** Apikalni dendriti kortikalnih piramidnih celic ležijo medsebojno vzporedno. **b** Poglejmo podrobneje apikalne dendrite, kot je označeno v a s črtkanim pravokotnikom. V točki P prispevke posameznih dendritov opisujejo prostorski koti od Ω_1 do Ω_5 . **c** Prostorske kote od Ω_1 do Ω_5 , ki jih prispevajo posamezni dendriti, seštevamo v enoten prostorski kot Ω . Več kot je sočasno aktiviranih dendritov, večji je neto prostorski kot in s tem potencial v točki P.

Nekaj lastnosti, ki jih lahko razložimo z uporabo zgornjih modelov

Akcijski potencial (AP), ki je največji potencial, ki ga generirajo nevroni, k signalu EEG ne prispeva nič, medtem ko se po velikosti desetkrat manjši EPSP-ji seštevajo v zapis EEG. Kako si lahko pojasnimo ta očiten paradoks? Z uporabo prostorskega kota je razlaga zelo preprosta: da se lahko potenciali seštevajo v velik prostorski kot (oz. v velik integralni električni dipol), morajo biti električni dipoli na posameznih dendritih sočasni. To postavi precej stroge zahteve po sinhronizaciji aktivnosti potencialov, ki po svoji naravi trajajo kratek čas: krajše kot je trajanje, bolj natančna mora biti sinhronizacija, da potencial sploh zaznamo na lasišču. Diagnostični epileptogeni potenciali so kratkotrajni, zato morajo biti zelo natančno sinhronizirani na razmeroma veliki površini korteksa; v nasprotnem primeru jih bomo na zapisu EEG zgrešili. Za počasnejše valove je zahteva po sinhronizaciji manj stroga. Poglejmo primer možganskega vala delta, katerega trajanje je 400 ms. Če je največji zamik med začetki sprememb v potencialih med nevroni, ki generirajo tak val, enak 50 ms, je skupen aktivni čas vsaj 300 ms. Torej lahko takšna hipotetična skupina nevronov producira možganske valove delta v trajanju 300 ms. Če pa potencial traja 50 ms (ali celo manj, kot je v primeru AP), potem enaka stopnja sinhronizacije povzroči, da potenciala sploh ne zaznamo. Razlog je v tem, da v tem primeru potenciali niso sočasni in se zato ne morejo seštevati. Pomembno se je zavedati, da pri teh zahtevah po sinhronizaciji aktivnosti dejanska velikost spremembe potenciala na zapis EEG v praksi ne vpliva. Enak razmislek tudi pojasni, zakaj je v zapisu EEG obratna odvisnost med frekvenco in amplitudo valovanj. Naj-

večji potencial imajo valovi delta, medtem ko imajo najmanjši potencial visokofrekvenčna valovanja beta.

POTENCIALI NA LASIŠČU – HORIZONTALNI IN VERTIKALNI DIPOL

Povzemimo zgoraj omenjene principe: sočasna aktivnost skupine piramidnih celic povzroči, da se na delu površine korteksa pojavi dipolna ploskev z negativnim nabojem, obrnjenim proti lasišču, in pozitivnim nabojem na strani, ki gleda proti beli možganovini. Monopolarni odvod v točki P v volumskem prevodniku je proporcionalen potencialu preko ploskve in prostorskega kotu, ki obsega dipolno ploskev.

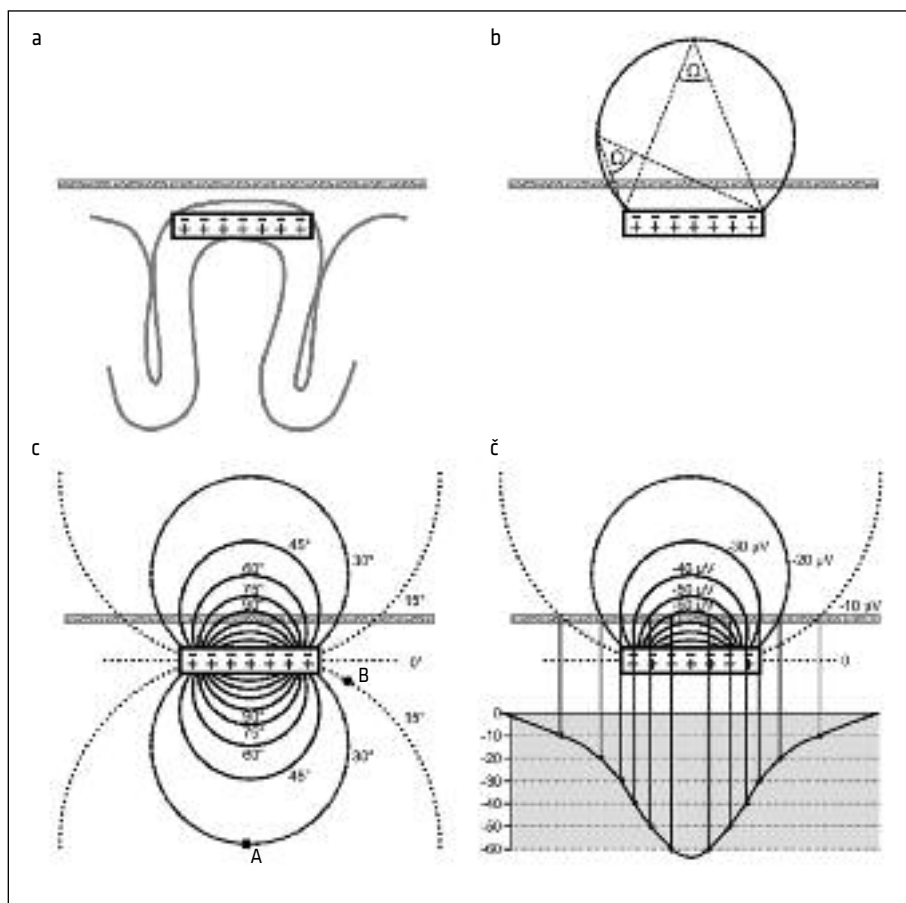
Upoštevajmo, da je površina možganske skorje nagubana in zatorej mestoma vzporedna in mestoma pravokotna na površino lasišča. Najprej pogledajmo primer, ko je dipolna ploskev vzporedna s površino lasišča, kot se zgodi v primeru, da je aktiviran vrh girusa ali dno sulkusa (slika 9). Zdaj v prostoru okoli površine poiščimo vse točke, iz katerih 'vidimo' to površino pod izbranim kotom (zaradi didaktičnih razlogov je na dvodimenzionalnem prikazu slike 9 izbrani kot v stopinjah namesto steradianih). Vse točke na tej krivulji imajo enak potencial, saj 'vidijo' površino pod istim prostorskim kotom (na sliki je izbrano, da 15° predstavlja $10 \mu V$), pravimo, da ležijo na izopotencialni krivulji.⁴ Izrišimo zdaj izopotencialne ploskve za različne kote (na sliki se velikost kota spreminja za 15°). Opazimo lahko, da je velikost potenciala bolj odvisna od relativne pozicije merilne točke kot od oddaljenosti. Tako je potencial v točki A večji kot v točki B, čeprav ima točka A manjšo evklidsko razdaljo do ploskve kot točka B. Potenciale, ki jih izmerimo z elektrodami na lasišču, lahko preprosto odčitamo tako,

⁴ V resnici električno polje tvori izopotencialne ploskve, ki pa jih iz didaktičnih razlogov na sliki 9 in 10 prikazujemo dvodimenzionalno.

da poiščemo presečišča izopotencialnih ploskev s površino lasišča in odčitamo vrednosti potenciala na izbrani izopotencialni krivulji. Krivulja odvisnosti potenciala na površini lasišča od lokacije na lasišču ima zvonasto obliko: največji potencial odvaja monopolarni odvod iz elektrode, ki leži nad središčem dipolne ploskve, če je ta vzporedna s površino lasišča. Manjši signal EEG

zaznajo elektrode, ki so oddaljene od središča dipolne ploskve. Takšno postavitve dipolne ploskve v prostoru imenujemo vertikalni dipol.

V naslednjem koraku pogledajmo primer, ko je aktivna le stena sulkusa (slika 10). Tudi sedaj je dipolna površina sicer vzporedna s površino možganske skorje, a v tem primeru pravokotna na površino lasišča. Uporabimo



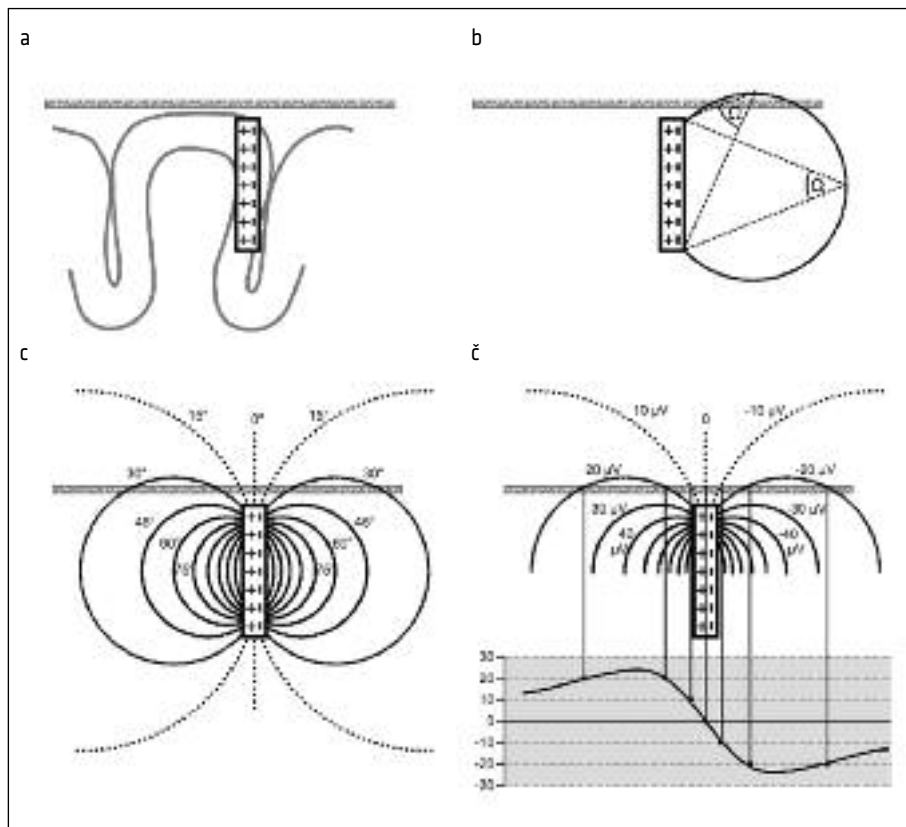
Slika 9. V primeru vertikalnega dipola je vrednost odvoda iz površine lasišča največja nad izvorom potenciala. **a** V primeru, da je aktiven le vrh možganskega girusa, je dipolna ploskev omejena le na vrh možganskega girusa. **b** Za vsak kot Ω lahko narišemo skupino točk, iz katerih 'vidimo' dipolno ploskev pod izbranim kotom. Ker je potencial v teh točkah enak, te točke tvorijo izopotencialno krivuljo. **c** Z izbiranjem kotov dobimo skupine krivulj, ki predstavljajo izopotencialne krivulje v volumnem prevodniku. Velikost potenciala je bolj odvisna od relativne pozicije merilne točke kot od oddaljenosti. Tako je potencial v točki A večji kot v točki B, čeprav ima točka A manjšo evklidsko razdaljo do ploskve kot točka B. **č** Potenciala, ki jih izmerimo z elektrodami na lasišču, lahko preprosto odčitamo tako, da poiščemo presečišča izopotencialnih krivulj s površino lasišča in odčitamo vrednosti potenciala na izbrani izopotencialni krivulji.

enak pristop kot zgoraj in poiščimo vse izopotencialne točke v prostoru. Opazimo lahko, da je orientacija izopotencialnih ploskev drugačna kot v primeru vertikalnega dipola. Poiščimo sedaj presečišča izopotencialnih ploskev s površino lasišča in odčitajmo vrednosti potenciala. Krivulja ima zelo drugačno obliko od krivulje zgoraj: potencial v točki na lasišču, ki leži nad generatorjem, je enak nič, saj 'gledamo' dipolno ploskev s strani. Potential nato narašča v eno in upada v drugo stran. Pri bolj oddaljenih elektrodah absolutna vrednost potenciala ponovno upade. Takšno postavitev

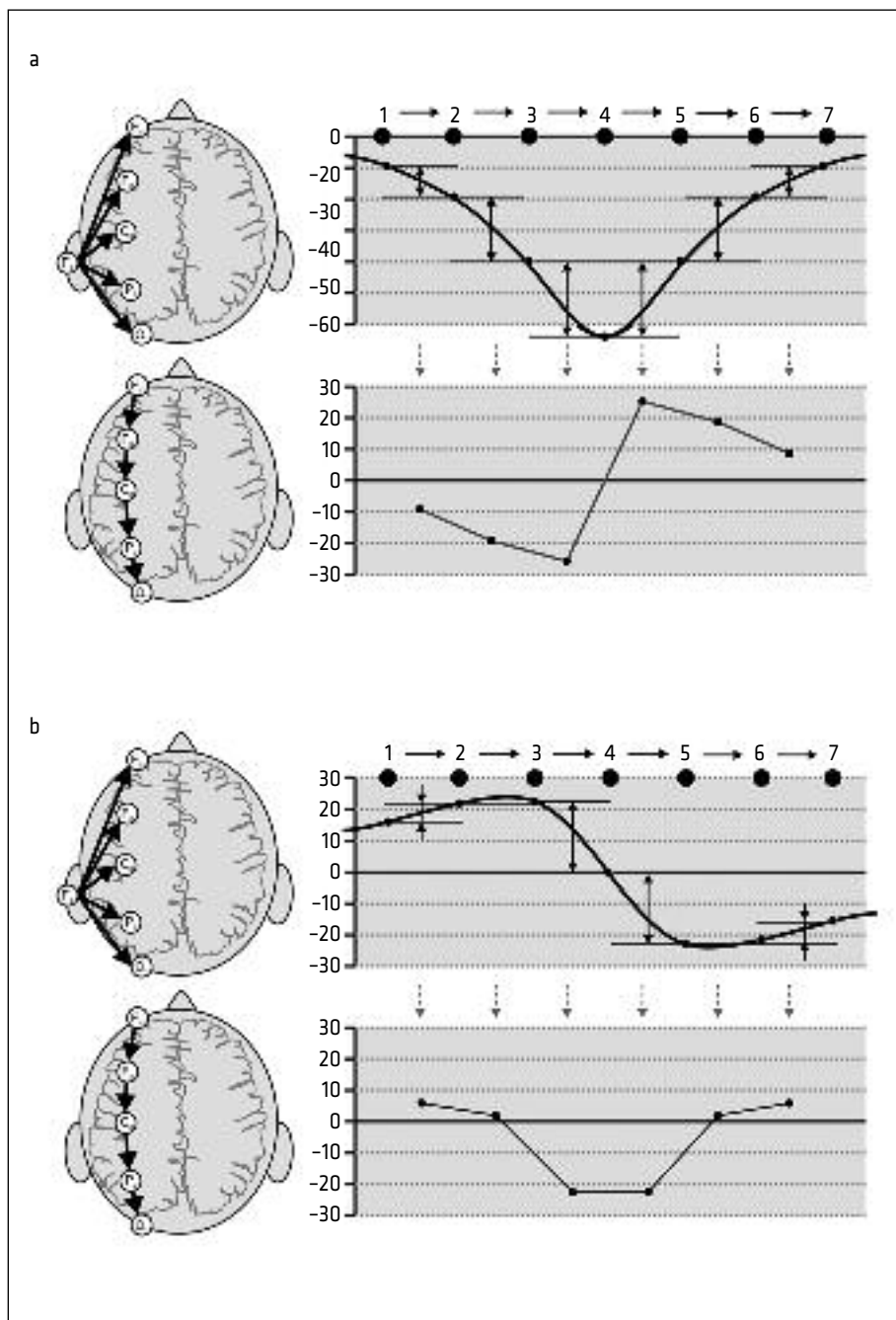
dipolne ploskve v prostoru imenujemo horizontalni dipol. Če nismo pazljivi, lahko takšno razporeditev potenciala na lasišču napačno interpretiramo kot posledico dveh ločenih generatorjev.

Monopolarni in bipolarni odvodi potencialov na lasišču

V praksi se pogosto uporabljajo bipolarni odvodi, kjer potencial elektrode primerjamo s potencialom druge elektrode. Vrednosti mono- in bipolarnih odvodov se med seboj pomembno razlikujejo. Tudi monopolarni odvod je v svojem bistvu 'bipolarni',



Slika 10. V primeru horizontalnega dipola je vrednost potenciala najmanjša nad izvorom potenciala. **a** V primeru, da je aktiven le rob možganskega sulkusa, je dipolna ploskev omejena le na rob sulkusa. **b** Kot zgoraj za izbrani kot poiščimo izopotencialno krivuljo. **c** Z izbiranjem kotov poiščimo izopotencialne krivulje. **d** Potenciale, ki jih izmerimo z elektrodami na lasišču, odčitamo na presečiščih izopotencialnih ploskev s površino lasišča. Dobljena razporeditev potenciala po površini lasišča je zelo drugačna kot v primeru vertikalnega dipola na sliki 9.



Slika 11. Monopolarni in bipolarni odvodi pri postavitvah elektrod na lasišču, katerih zaporedje tvori črto. **a** V primeru vertikalnega dipola pri monopolarnih odvodih (slika zgoraj) ne opazimo obrata predznaka, saj so vsi potenciali negativni. Pri bipolarnih odvodih (slika spodaj) pa so odvodi na levi strani negativni, na desni pa pozitivni. **b** V primeru horizontalnega dipola se predznak potencialov spremeni že pri monopolarnih odvodih (slika zgoraj), pri bipolarnih odvodih (slika spodaj) pa opazimo celo dve spremembi predznaka potencialov na v črto razporejenih elektrodah.

saj od vrednosti potenciala na merilni elektrodi prav tako odštevamo, le da v tem primeru (nespremenljivi) referenčni potencial, pri pravem bipolarnem odvodu pa vrednost potenciala druge elektrode. Princip prostorskih kotov lahko uporabimo posredno tudi za bipolarne odvode, pri čemer vrednost bipolarnega odvoda izračunamo kot algebraično razliko med obema monopolar-nima odvodoma. V primeru vertikalnega dipola, če opazujemo neprekinjeno verigo zaporednih bipolarnih odvodov v neki razporeditvi elektrod po lasišču, opazimo obrat predznaka med odvodoma, ki imata skupno elektrodo, ki je najbližja vrhu zvonaste krivulje (slika 11). Ker je bipolarni odvod enak naklonu krivulje, je v levem delu krivulje naklon (bipolarni odvod) pozitiven, v desnem delu pa negativen. V primeru horizontalnega dipola pa bi pri bipolarnih odvodih opazili dva obrata predznaka: levi in desni del imata negativen naklon in takšen tudi predznak bipolarnega odvoda, medtem ko ima srednji del krivulje pozitiven naklon in takšen tudi predznak bipolarnega odvoda (slika 11). Povzemimo: če opazujemo v zaporedno črto razporejene elektrode in opazimo obrat predznaka v monopolar-nem odvodu in dva obrata predznaka v bipolarnih odvodih, gre za horizontalni dipol, ki je zelo verjetno lociran v eni izmed sten sulkusov možganskih vijug. Če pa

v prejšnjem primeru opazimo obrat predznaka le v bipolarnih odvodih, gre za vertikalni dipol, ki je zelo verjetno lociran na vrhu girusa, po celotnem girusu (v tem primeru se stranska prispevka izničujeta) ali na dnu sulkusa.

ZAKLJUČEK

Prostorski kot, kot alternativa sodobni razlagi signala EEG z dipolnimi generatorji, lahko pomaga bralcu, ki bi rad razumel razporeditev potenciala v volumnskem prevodniku po aktivaciji piramidnih celic. Pristop ima svoje prednosti in slabosti. Največja prednost pristopa s prostorskim kotom je v tem, da je intuitiven, vendar deluje zgolj za monopolarne odvode. Bipolarne odvode moramo rekonstruirati z algebraičnim odštevanjem monopolar-nih odvodov. Zaradi izredne uporabnosti pri monopolar-nih odvodih je pristop s prostorskim kotom primer-no orodje pri razumevanju zapisa EEG. Pri klinično zelo pomembnem zapisu električne aktivnosti srca, ki iz historičnih razlogov temelji tudi na bipolarnih odvodih, pa je pristop s prostorskim kotom manj uporaben. Pri zapisu EKG je primernejši vektorski pristop, ki omogoča neposredno predstavo tudi bipolarnih odvodov. Vektorski pristop presega namen tega prispevka in bo obravnavan ločeno.

LITERATURA

1. Kolnik L, Neubauer D. Izbrana poglavja iz elektroencefalografije. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2006.
2. Gloor P. Contributions of electroencephalography and electrocorticography to the neurosurgical treatment of the epilepsies. *Adv Neurol.* 1975; 8: 59–105.
3. Gloor P. Neuronal generators and the problem of localization in electroencephalography: application of volume conductor theory to electroencephalography. *J Clin Neurophysiol.* 1975; 2: 327–54.
4. Abraham K, Marsan CA. Patterns of cortical discharges and their relation to routine scalp electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1958; 10: 447–61.
5. Michel CM, Murray MM, Lantz G, et al. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115: 2195–222.
6. Silva FHL. The Generation of Electric and Magnetic Signals of the Brain by Local Networks. In: Greger R, Windhorst U, eds. *Comprehensive Human Physiology.* Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 1996. p. 509–31.
7. Nunez PL, Srinivasan R. *Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG.* Oxford; New York: Oxford University Press; 2006.
8. Niedermeyer E, Lopes da Silva FH. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1993.
9. Hobbie RK, Roth BJ. *Intermediate Physics for Medicine and Biology.* New York: Springer; 2007.
10. Tenke CE, Kayser J. Generator localization by current source density (CSD): Implications of volume conduction and field closure at intracranial and scalp resolutions. *Clin Neurophysiol.* 2012; 123: 2328–45.
11. Krings T, Chiappa KH, Neil Cuffin B, et al. Accuracy of EEG dipole source localization using implanted sources in the human brain. *Clin Neurophysiol.* 1999; 110: 106–14.
12. DeFelipe J, Farinas I. The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Prog Neurobiol.* 1992; 39: 563–607.
13. Landry P, Deschenes M. Intracortical arborizations and receptive fields of identified ventrobasal thalamocortical afferents to the primary somatic sensory cortex in the cat. *J Comp Neurol.* 1981; 199: 345–71.
14. Landry P, Villemure J, Deschenes M. Geometry and orientation of thalamocortical arborizations in the cat somatosensory cortex as revealed by computer reconstruction. *Brain Res.* 1982; 237: 222–6.
15. Megias M, Emri Z, Freund TF, et al. Total number and distribution of inhibitory and excitatory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells. *Neuroscience.* 2001; 102: 527–40.
16. Cooper R, Winter AL, Crow HJ, et al. Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1965; 18: 217–28.

Prispelo 22. 11. 2013

Liana Trampuž¹, Maja Rus Makovec²

Od posameznika do družine: razumevanje in uporabnost medicinske družinske terapije v somatski medicini

From the Individual to the Family: Understanding and Applicability of Medical Family Therapy in Somatic Medicine

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: navezanost, družina, somatska bolezen, medicinska družinska terapija

Sodobna medicina razume somatsko bolezen in zdravje kot biopsihosocialno celoto, medtem ko sistemski način razmišljanja dodatno vnese še družinski kontekst somatske bolezni in zdravja. Navezanost v družini razumemo kot evolucijsko pomembno, hkrati pa v odrasli dobi ponovno pridobi na pomenu ob nemoči in strahu zaradi somatske bolezni. Navezanost v družini se na telesnem nivoju procesira po stresni – endokrini in imunski – citokin-ski ravni in tako tudi biološko poveže raven somatskega zdravljenja in medosebnih odnosov. V prispevku so prikazane z dokazi podprte informacije o medsebojni povezanosti somatskih bolezni in družinskega delovanja. Vpliv somatskih bolezni na družinsko delovanje je prikazan na primerih rakavega obolenja, koronarne bolezni in neplodnosti. Posebnosti procesiranja somatske bolezni glede na generacijo oziroma družinsko vlogo so prikazane na primeru bolnega otroka, bolnega partnerja in bolnega starša. V slednjem primeru so posebej pogosto spregledane potrebe otrok kronično bolnih staršev. Prikazane so tudi možnosti ukrepanja v smislu izboljšanja družinske podpore pri zdravljenju somatskih stanj, saj medicinska družinska terapija vsebuje tudi posamezne ukrepe, ki jih lahko izvaja osebe v somatski medicini in z ustreznim vključevanjem družine poveča učinkovitost somatskega zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: attachment, family, somatic illness, medical family therapy

Modern medicine considers somatic illness and health as two parts of a biopsychosocial whole, while the systemic paradigm also includes the family context of the somatic illness and health. Attachment is considered an important evolutionary tool, which in adulthood becomes increasingly important in terms of fear and incompetence that accompany somatic illness. Family attachment is physically processed alongside endocrine and immunological cytokine levels and biologically connects somatic treatment and interpersonal relationships. This article presents evidence-based information on the connection between

¹ Liana Trampuž, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana; liana.trampuz@gmail.com

² Doc. dr. Maja Rus Makovec, dr. med., svetnica, Enota za zdravljenje odvisnosti od alkohola, Center za mentalno zdravje, Psihiatrična klinika Ljubljana, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

somatic treatment and family functioning. The influence of somatic illness on family functioning is represented through the examples of cancer, coronary illness and infertility. The differences in dealing with somatic illness arising from different age or family role are shown through the examples of an ill child, ill partner and ill parent. Special attention is given to the latter, which is when the needs of children with chronically ill parents are often overlooked. Some ideas on how to increase family support during the course of treatment of somatic illness are given. These are based on medical family therapy, as some interventions used by the family therapist can be adapted for the use of staff involved in somatic treatments to increase the involvement of the family and thus increase the efficiency of somatic treatment.

UVOD

Zdravniki družinske medicine, ginekologi, psihiatri in pediatri se z družino kot celoto srečujejo pogosteje v primerjavi z ostalimi vejami medicine. Pa vendar družina nikoli ni daleč stran od bolnika, bodisi s svojo podporo in pomočjo ali z odsotnostjo le-te. Verjetno vsem znan primer je urgentna ambulanta, kjer se je vsak med nami že srečal s primeri bolnikov, ki so bili preveč prizadeti ali prestrašeni, da bi sodelovali z nami pri oblikovanju zdravnikovega najboljšega orodja – anamneze. Nič kolikokrat smo se ob tem oprli na svojce, ki so bolnika spremljali ali pa se tiho jezili na dejstvo, da je bolnik prišel sam. Veliko je še podobnih primerov, kjer se zdravnik, pogosto tudi nevede, opira na svojce za pomoč ali informacije.

Tako sta se poleg biomedicinskega modela zdravja, ki je prevladujoč sodoben način razmišljanja o zdravju in temelji na z dokazi podprti medicinski teoriji ter definira zdravje kot odsotnost bolezni in/ali invalidnosti, razvila še biopsihosocialni in sistemski model zdravja. Biopsihosocialni model zdravje opredeljuje z notranjimi, telesnimi in duševnimi, ter zunanjimi viri zdravja, ki jih predstavljajo elementi naravnega in družbenega okolja. Po tem modelu na zdravje torej poleg telesnega in duševnega zdravja vplivajo še kvaliteta življenja in socialni odnosi. Sistemski model zdravja pa temelji na splošni teoriji sistemov; zdravje se opredeli kot sposobnost sistema, da na

različnih ravneh svoje organiziranosti vzdržuje ravnotežje, s tem da z mehanizmi prilagajanja odgovarja na različne zahteve iz naravnega in družbenega okolja in na spremembe v njiju. Zdravje je torej dinamična značilnost sistema posameznika in skupnosti ter naravnega in družbenega okolja (1). Našteti modeli zdravja si niso v nasprotju, ampak se dopolnjujejo. Vendar tudi sistemski in iz njega izhajajoči modeli zdravljenja vedno bolj temeljijo na dokazih o pomembnosti družine in okolja za zdravje posameznikov (2, 3).

Obravnava svojcev in bolnika skupaj je pokazala tudi pozitivne učinke na finančnem področju, ki je v današnjih časih še kako pomemben. Opravljene raziskave so se osredotočile predvsem na primarno zdravstvo in oceno števila ambulantnih obiskov pri družinskih zdravnikih. Izkazalo se je, da je po ukrepih, ki so zajemali celotno družino, upadlo število obiskov med bolniki. Upad je zajemal tudi tiste bolnike, ki so bili znani po tem, da so ambulate obiskovali nadpovprečno veliko (angl. *high utilizer*). Dodatno finančno razbremenitev pa je prineslo dejstvo, da se je zmanjšalo tudi število obiskov svojcev, ki so v obravnavi sodelovali. Dodatna vrednost obravnave družine kot celote je torej, da se hkrati posveča večjemu številu posameznikov (4).

V prispevku bomo v nadaljevanju predstavili informacije o modelu sistemske družinske psihoterapije, iz katerega izhajajo

druge pomembne informacije, o povezanosti med somatsko boleznijo oz. zdravjem in navezovalnimi družinskimi odnosi, o delovanju družine ob različnih somatskih boleznih svojih članov, o vplivanju nedelujočih družin na somatsko bolezen, o posebnostih procesiranja somatske bolezni glede na generacijo oziroma družinsko vlogo in o možnosti ukrepanja v smislu izboljšanja družinske podpore pri zdravljenju somatskih stanj.

MODEL SISTEMSKE DRUŽINSKE PSIHOTERAPIJE

V prispevku izhajamo iz razumevanja odnosa do družine in njenih članov v smislu systemske družinske psihoterapije. Ta je pomenila bistveno spremembo najprej v psihoterapiji, nato pa je postopoma prehajala tudi na področje medicine, najprej v tako imenovano systemsko prakso britanskih družinskih zdravnikov. Med drugim gre za zavedanje, da so zdravniki seveda strokovnjaki na področju bolezni, ne morejo pa družini določati njene vrednosti, prepričanj ipd. (5).

Izvor družinske psihoterapije, ki je v svojem razvoju izzivala prepričanja o družini in o zdravnikovem odnosu do družine, sledimo v pozna 40. in zgodnja 50. leta 20. stoletja (6). V povojnem obdobju so nosilci teh idej začeli posvečati več pozornosti družinski vlogi pri psiholoških motnjah posameznikov. Obdobje po drugi svetovni vojni je namreč pomenilo izjemno prelomnico v pojmovanju družine in avtonomnosti posameznika v smislu odpora do pretirano avtoritativne patriarhalne družinske kulture. Otroci so na primer pridobili na vrednosti, ki je prej niso imeli. Od sredine 70. do sredine 80. let 20. stoletja je prišlo tudi do izziva glede definicije tako imenovane normalne družine, saj naj ne bi bilo več sprejemljivo, da je primeren model družine le bela družina srednjega razreda zahodne hemisfere. V začetku 90. let 20. stoletja je pozornost tega modela psihoterapije usmerjena v odrekanje strokovnjakove moči nad

družino; strokovnjak je odgovoren za strokovno znanje, ni pa on tisti, ki določa model družine ali smer njene spremembe. Systemski družinski terapevt je odgovoren za strokovno znanje, se pa vede do družine kot gost – po tem modelu je družina »več, kot le njen simptom« oziroma je naš bolnik »več, kot le njegova bolezen« (7). Razen za simptom oziroma bolezen se torej zdravnik skozi systemsko perspektivo zanima tudi za druge pomembne informacije, ki določajo družino oziroma bolnika. S tem izhodiščem nehierarhičnega odnosa krepi bolnikovo samospoštovanje in odgovornost v zdravljenju.

Systemski družinski model ne predpisuje, kakšna mora biti sestava družine, da bi veljala za smiselno organizirano družino. Zaradi zelo spreminjajočih se socialnih, kulturnih in etničnih okoliščin sodobnega sveta soobstajajo tako tradicionalne kot netradicionalne družine – družine dveh staršev z otroki, enostarševske družine, večgeneracijske, medrasne. Vendarle pa obstajajo neke univerzalne značilnosti družine, ne glede na njeno obliko (8–10). Splošna je lastnost, da je ta skupina organizirana na starševskih odnosih, ki slonijo na razliki glede generacij. Ta skupina naj bi poskrbela za otroke, da lahko dozori, in za potrebe po intimni podpori med odraslimi člani. Družine so organizacijsko kompleksni socialni sistemi, ki lahko vsebujejo dve do štiri generacije. Za ta socialni sistem so značilni čustvena povezanost, lojalnost in trajnost članstva. Čeprav je systemski družinski model na prvi pogled zelo relativističen, pa kot osnovo smislene funkcije družine vidi odgovornost odraslih do šibkejših članov družine – do otrok in drugih ranljivih članov družine, na primer zaradi bolezni.

POMEN NAVEZANOSTI IN SKRBNIŠKIH ODNOSOV NA DOŽIVLJANJE BOLEZNI

Razmišljanje o povezanosti med zdravljenjem somatskih bolezni in medsebojne družinske navezanosti je bilo nekdanj domena

strokovnjakov s področja duševnega zdravlja, pediatri pa so zaradi svojih malih bolnikov prepoznavali pomen družinskih vezi veliko pred ostalim delom somatske medicine. Aktualno se z odnosi med ljudmi, ki živijo skupaj, in z njihovo povezanostjo z zdravjem in boleznijo vse bolj ukvarja tudi specialnost družinske medicine. Bowlby in Robertson sta prva v pediatričnem kontekstu opozorila na stadije odziva majhnega otroka na bolnišnično zdravljenje brez stika s starši. Otrok najprej protestira, nato obupuje, v končni meri pa daje vtis pomirjenosti s situacijo, medtem ko je, zaradi izgube zaupanja v povezanost s starši, pravzaprav čustveno odtujen (11). Definicija pomena navezanosti (angl. *attachment*) med drugim govori tudi o tem, da v odrasli dobi sicer izkazujemo mnogo več osebne avtonomnosti, vendar se potreba po varni navezanosti izrazito reaktivira takrat, ko smo pod stresom, bolni in prestrašeni (12). Bolniki so zaradi svoje bolezni ali poškodbe natančno v takem čustvenem stanju – pod stresom zaradi psihosomatskega neugodja in bolečine ter prestrašeni.

Navezanost je pravzaprav evolucijski, torej v osnovi biološki proces, saj mladiči (in druga nemočna bitja) ne bi mogli preživeti, če skrbniki na njih ne bi bili navezani. Naši možgani so torej z evolucijske plati socialni organ, saj je povezanost pomnila preživetje (13). Neuropeptid oksitocin modulira funkcijo možganskega jedra amigdale, ki sicer procesira strah in ugodje. V živalskih študijah se je oksitocin izkazal za glavnega posrednika navezanosti in zmanjševanja anksioznosti, medtem ko se je v človeških študijah izkazal povezanega z zaupanjem in prav tako z nižanjem strahu (14, 15). Povezovalno, skrbniško vedenje, ki ga izkazujejo svojci somatskemu bolniku, mu torej tudi na nevrobiološki ravni lajša stres in strah. Po navadi smo vajeni razmišljati o odgovoru na občutja ogroženosti v smislu »boj ali beg«, vendar so raziskovalci pri primatih in ljudeh prepoznali tudi

strategijo »poskrbi in se poveži« (16). Družbena podpora (poleg pozitivnega razpoloženja in samospoštovanja) kaže dolgotrajne pozitivne učinke na zdravje v smislu nižje produkcije kortizola, večje variabilnosti srčne frekvence (višja aktivnost parasimpatičnega živčnega sistema) in manjšega fibrinogenskega odgovora (17).

Skrbniški odnosi se povezujejo z bolj pozitivnim psihosomatskim zdravjem, zavračanje v odnosu pa lahko sproža izkušnjo telesne bolečine (18). Izključenost iz socialnih odnosov je bila v davni smrtne obsodba, saj je bila skupina tako zelo pomembna za preživetje. Kot vemo, so naši psihosomatski procesi ostali zelo podobni tistim davnim, zato se še sedaj prekriva procesiranje socialne in telesne bolečine, kar naj bi bilo zopet evolucijsko smiselno – s tako bolečino naj bi bila kaznovana socialna žival, ki se ne bi odzvala na informacije o izključenosti in se ne bi potrudila za ponovno vključitev (19).

Družine niso samo vir pomoči, iz katere resno bolni družinski član jemlje toliko podpore, kot si jo želi. Družbena podpora s strani družine se na prvi pogled povezuje s samimi blagodejnimi učinki na zdravje, vendar je to pretirano poenostavljen pogled. Družinski odnosi v bolezni tudi niso vedno spodbudni, včasih se ostali člani družine odzovejo na bolnega človeka tudi z izključevanjem in morda tudi na somatski ravni otežujejo okrevanje s pomanjkanjem podpornega vedenja. Optimalna podpora potrebuje jasno komunikacijo o potrebah in možnostih skrbnika za izvajanje podpore. V družini se namreč lahko pojavijo nerealistična pričakovanja o količini in intenziteti podpore s strani drugih članov. Tudi intenzivna podpora ni vedno koristna; pretirano zaščitniško vedenje s strani partnerja se povezuje s slabšim izhodom po miokardnem infarktu. Pretirano zaščitniško vedenje lahko bolnik doživlja kot izraz sovravnosti ali ljubezni, in v prvem primeru se povezuje s slabšim izhodom zdravljenja (20).

POVEZANOST MED SOMATSKIM STANJEM IN DUŠEVNOSTJO

Ko govorimo o škodljivosti stresa v zvezi s psihosomatskim zdravjem, mislimo na distres in z njim povezano pretirano raven anksioznosti oziroma prevelike nevrovegetativne vzdraženosti. V zdravem organizmu prihaja ob obremenitvah do alostaze, aktivnih procesov, s katerimi telo odgovarja na dnevne obremenitve in vzdržuje homeostazo (21). Pretirana alostatska obremenitev nastane, ko je obremenitev za organizem prevelika oziroma ko se alostaza neučinkovito obravnava (stresni odgovor se ne izključi, ko ni več potreben). Intenzivna in dlje časa trajajoča zaskrbljenost v zvezi s somatsko boleznijo ima potencial za dvig ravni anksioznosti pri bolniku (in pri z njim povezanimi pomembnimi bližnjimi).

Povezanost med somatskimi boleznimi in duševnim počutjem oziroma stresom razloži tudi koncept vnetja. Zadnja leta se namreč razmišlja o patogenezi modernih bolezni, kot so bolezni srca in ožilja, sladkorna bolezen, rak, tudi skozi vzorec vnetja (22, 23). Periferno sproščeni vnetni citokini dosežejo možgane, kjer vplivajo na nevrotansmitterje in kortikoliberin. Citokinski učinek lahko prispeva k hiperaktivaciji kortikoliberina preko povišanih glukokortikoidov. Citokinski odgovor torej lahko razumemo tudi kot most med duševno in somatsko komponento odziva organizma. Opazuje se namreč tudi druga smer vplivanja: duševna stanja, kot so utrujenost, nespečnost ali jeza oz. sovražnost lahko sprožijo vnetno aktivacijo (24). Tako psihološki stresorji, kot so somatska vnetna stanja, lahko povečajo proizvodnjo provnetnih citokinov (25). Videti je tudi, da se lahko intenzivnejši vnetni odgovor povezuje z zgodnjimi življenjskimi stresorji. Ljudje, ki imajo proces kroničnega vnetja, se bolj nagibajo k depresivnosti, verjetno pa gre za dvosmerno pot. Tako lahko tudi depresivno razpoloženje sodeluje pri spodbujanju vnetja (26). Logično sledi, da je v pomembno podporo zdravljenju

somatskega stanja, kjer lahko upoštevamo tudi koncept vnetja, če zmanjšujemo tveganje za znižanje bolnikovega razpoloženja s spodbudnimi navezovalnimi družinskimi odnosi. Posredno bi lahko šteli družinsko podporo ne samo kot lajšanje reaktivnega (»psihološkega«) vidika stresa ob kronični bolezni, ampak tudi kot dejavnik psihonevroimunološke zaščite.

Seveda pa povezanost med člani družine ni samo potencialen vir lajšanja bolnikovega stresa, ampak bolnik s svojim trpljenjem vzbuja v svojih stresno stanje. Izjave mater, da »jih boli, ko gledajo otroka trpeti, enako kot otroka«, niso neutemeljene. Zrcalni nevronskega sistem v motorični skorji se odziva podobno, ko določeno vedenje izkušamo, ga opazujemo ali o njem poslušamo. Seveda pa je nevronskega proženje manj intenzivno, če nekega stanja ne izkušamo neposredno, saj bi nas sicer duševna stanja drugih ljudi preplavila in ogrozila našo avtonomnost (27). Ta možganski sistem nam omogoča, da se lahko vživimo v trpljenje bolnika, je torej temelj visceralnega vidika resonance v medosebni povezanosti in empatiji (13). Empatije ne potrebuje samo bolnik, ampak tudi njegova zaskrbljena družina, saj je empatija eden najboljših zmanjševalcev napetosti v ljudeh (28).

Velja tudi obraten vpliv, in sicer stresa zaradi družinskih odnosov na zdravstveno stanje. Posrednik takega vpliva je (poleg imunskega) tudi fiziološki aspekt anksioznosti. V družinskih odnosih smo vpleteni dolga obdobja, zato gre pri družinski konfliktnosti za dolgo trajajoči stres. Pri uravnavanju stresa je potrebno učinkovito delovanje parasimpatičnega živčevja. Posamezniki z genetsko nagnjenostjo k manjši aktivnosti parasimpatičnega živčevja so dovzetnejši za negativne učinke zakonskih konfliktov. V družini, kjer je prisoten stalen stres zaradi negativnih sporočil (kritiziranje, obtoževanje, ignoriranje itd.), se poveča fiziološka reaktivnost imunskega, endokrinega (znižanje nivoja prolaktina in povečanje nivoja

adrenalina, ravnega hormona ter adreno-kortikalnih hormonov) in srčno-žilnega sistema (zvišan krvni pritisk, višja frekvenca bitja srca) (29).

DRUŽINA, ZDRAVJE IN BOLEZEN

Družbena podpora se že dolgo izkazuje kot dejavnik pri nižji smrtnosti številnih bolezni (30). Družbena podpora se opredeli kot izvajanje nekaterih izmed treh naštetih funkcij za nekega posameznika s strani pomembnega bližnjega: čustvena podpora (izkazovanje skrbi, spoštovanja, opogumljanja, simpatije, vzbujanje občutka, da je posameznik ljubljen in da se mu prisluhne), informacijska podpora (priskrbeti dejstva, nasvet, kako naj posameznik reši problem oz. kam naj usmeri svojo aktivnost) ter instrumentalna podpora (priskrbeti pomoč glede materialne pomoči, praktičnih nalog oziroma vsakodnevnih problemov) (31).

Metaanaliza 178 raziskav s področja povezanosti med zmanjšanjem tveganja smrtnosti in družbene podpore je pokazala, da podpora s strani družinskih članov jasno zmanjša tveganje smrtnosti, medtem ko podpora s strani prijateljev ni imela pomembnega učinka. Ista raziskava je pokazala tudi, da pravzaprav ni potrebna izjemna količina družinske podpore; že nizka raven podpore je bila dovolj za zaščitni učinek in ni bilo pomembne razlike v tem, ali je podpora nižja ali zelo izrazita. Za dovolj dobro zaščito s strani družinske povezanosti je torej bistveno že to, da se posameznik ne počuti izločenega iz pomembnih navezanosti, posebej so bili za ta vidik občutljivi starejši. Raziskava je pokazala tudi, da so moški in ženske enako občutljivi na pomanjkanje podpore (32).

Dobro počutje (bolnega) posameznika je odvisno od številnih dejavnikov. V grobem jih lahko delimo v tri skupine (33):

- dobro emocionalno in psihološko funkcioniranje,
- dobro telesno počutje (obvladovanje bolezni) in
- delovanje družbenega okolja.

Družbeno okolje se za večino posameznikov začne pri družini. Že dalj časa je znano, da imajo poleg psihičnih tudi kronične somatske bolezni velik vpliv na bolnikove družinske člane in njegovo družino kot celoto. Družina kot entiteta lahko predstavlja tako pozitiven kot negativen vpliv na zdravje posameznika in je tako dejavnik tveganja povsem primerljiv z medicinsko bolj klasičnimi dejavniki tveganja (34). Hkrati pa je družina tista »ustanova«, ki nosi največji delež bremena bolezni, saj skupaj z bolnikom doživlja vse negativne in pozitivne vidike njegovega stanja (35). S počasnimi, a vztrajnimi spremembami zdravstvenega sistema vse večje breme bolezni pada na ramena svojcev, saj se čas bivanja v bolnišnici krajša, mest in denarja za negovalne ustanove pa je vse manj (36).

Pomen družine se pokaže že zelo zgodaj, saj je življenjski slog posameznika v veliki meri odvisen od družine, v kateri se posameznik nahaja, od njenih navad in prepričanj. Sodobna dognanja v epigenetiki kažejo, da družinski življenjski slog, ki ga izkuša otrok v zgodnjem razvojnem obdobju, lahko pomembno vpliva na njegovo dolgoročno somatsko zdravje. Primera takih vplivov sta prehranjevalne navade in izpostavljenost stresu v zgodnjem obdobju na tveganje bolezni presnove (sladkorna bolezen tipa 2 in bolezni srca in ožilja) v odraslosti. Ti vplivi okolja lahko povzročijo spremembe v genomski aktivnosti; kljub nespremenjenim sekvencam DNA epigenetske spremembe povzročajo transgeneracijske spremembe v fenotipu. Videti je, da bi bilo smiselno načrtovati preventivo bolezni presnove že v zgodnjem razvojnem obdobju, se pravi na ravni družinskega življenjskega sloga (37).

Iz domene preventivne medicine se pomen družine širi v domeno zdravljenja. Družinski življenjski slog in prepričanja v družini narekujejo tudi uspehe začetnih oblik zdravljenja. V kakšni meri bolnik jemlje predpisana zdravila in v kolikšni meri je zmožen spremeniti svoj življenjski slog,

je tesno povezano s stopnjo podpore, ki jo ima v družini (36). Številne raziskave so pokazale tesno povezanost med družinskimi odnosi in prenehanjem kajenja, vzdrževanjem nove telesne teže po zaključenem programu hujšanja in vzdrževanjem ustrezne diete pri bolnikih s sladkorno boleznijo ter povišanimi vrednostmi holesterola (34). Vendar pa ni le življenjski slog tisti, preko katerega se kaže vpliv družine na bolnega posameznika. Pomembna je tudi kvaliteta odnosov v družini. O tem pričajo številne raziskave, ki so raziskovale vpliv družinskih vezi na končni izhod kronične bolezni pri posamezniku. Vključene so bile predvsem bolezni, kot so sladkorna bolezen tipa 1, cistična fibroza in astma pri otrocih, ter miokardni infarkt, hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 pri odraslih. Rezultati kažejo, da je za dolgoročno sodelovanje bolnika pri zdravljenju ter izid boljše, če so svojci vključeni v zdravljenje (34).

Tudi družina, v kateri so odnosi med člani »zdravi«, lahko v primeru bolezni enega izmed članov negativno vpliva na izid zdravljenja. Povezanost in dobri odnosi namreč svojcem ne zagotavljajo znanja o tem, kako pomagati prizadetemu članu (38). Primer tovrstnega razmišljanja je vključitev izobraževanja o bolezni, ki pa naj ne bo namenjena le bolniku, temveč hkrati tudi njegovim svojcem. Svojci in bolniki lahko zelo različno razumejo, kakšna in koliko aktivnosti je potrebno s strani bolnika samega pri zdravljenju in okrevanju. Nepoznavanje oziroma različno razumevanje informacij povzroča enega najpogostejših stresorjev s strani somatske bolezni v partnerski zvezi (21). Družina je namreč organiziran sistem, ki mu vladajo določene norme in prepričanja. V grobem je njen namen, da zadosti potrebam svojih članov. Potrebe posameznikov pa se skozi čas spreminjajo, z njimi pa tudi družina. Pravimo, da družina prehaja skozi različne faze. Te so opredeljene različno, glede na različne avtorje, pomen pa je vedno enak. Družina se mora s časom spre-

meniti, če hoče dobro opravljati svojo nalogo. Zato se tudi družine v različnih obdobjih različno odzivajo na dogodke, kot je bolezen enega izmed članov (33).

Za reakcijo in odziv družine na bolezen ter uspešno delovanje družine z boleznijo so pomembne tudi razporeditve vlog v družini. Vsak posameznik ima svojo vlogo oz. celo več teh. Vloge zajemajo vse vidike življenja in so vezane na spol, starost, zaposlitev itd. Spremembe v družini, npr. dolgotrajna bolezen, zahtevajo spremembe vlog v družini. Tako mora npr. mati, katere vloga je bila skrb za otroke, ob moževi bolezni prevzeti tudi vlogo preskrbovalca družine, ki je poprej pripadala možu (33).

V nadaljevanju bomo prikazali pomembne družinske teme ob dveh pogostih skupinah somatskih bolezni in ob tematiki neplodnosti, ki je izrazito povezana s partnersko dinamiko.

Družina in bolnik z rakavim obolenjem

Rakava obolenja so pogosta bolezen v današnjem času in se med seboj močno razlikujejo glede na svoj potek, zdravljenje in izid. Kljub temu pa se družina na diagnozo rakavega obolenja pogosto odzove zelo podobno, ne glede na to, za katero obliko obolenja gre (33). V akutni fazi bolezni je družina soočena z diagnozo. Odziv je različen od družine do družine in je odvisen od njenega dotedanjega vzorca delovanja. Pogosto pa pride do pojava »zarote tišine«, ko molk postane način, kako zmanjšati strah in napetost v družini. Pomanjkanje komunikacije vzdržujejo tako bolnik kot svojci v želji, da bi obvarovali ljubljene osebe pred bolečino. Strah pred smrtjo oz. pred izgubo ljubljenega tli pod površjem in v bolniku ter svojcih vzbuja občutke krivde, žalosti in osamljenosti, strategija »neizrečenosti« pa povečuje tesnobo cele družine (33).

V kronični fazi bolezni se družina poskuša prilagoditi na dolgotrajno zdravljenje in posledice, ki jih prinaša s seboj. Vloge

v družini se spremenijo, saj bolniki običajno postanejo manj aktivni. Finančno breme se prenese na svojce, bodisi partnerja, starše ali otroke. Bolnik se pogosto izogiba socialnim stikom, kar izolira tudi celotno družino. Otroci se bolj vključijo v družinsko življenje, tudi kadar so bili pred boleznijo starša že osamosvojeni. Svojci se spopadajo z občutki nemoči, pa tudi jeze na bolnega člana, ki »grozi«, da jih bo zapustil (33). Končna faza bolezni je različna pri družinah, kjer bolnik ozdravi, in pri družinah, kjer se bolezen zaključi s smrtjo svojca. Ob smrti svojca družina prične z žalovanjem. Potrebna je prilagoditev na nadaljnje življenje brez enega izmed družinskih članov. Pogosta so vprašanja v smislu, ali smo res naredili vse, kar smo lahko (33). Kadar bolnik preživi rakavo obolenje, se pogosto pojavi strah pred ponovitvijo. Strah si delijo tako bolnik kot svojci (33). Bolnik se lahko sooča s posledicami, ki jih je zdravljenje imelo na njegovo telo. Dober in verjetno najboljše raziskan primer tega je rak dojke pri ženskah. Ne le, da se morajo bolnice soočiti z lastno smrtnostjo, temveč tudi s spremembo svojega videza in spolne identitete. Rak dojke vpliva na del ženskega telesa, ki je v veliki meri povezan z ženskostjo in s seksualnostjo. Možnost rekonstruktivne kirurgije dileme glede lastne ženske identitete le še poveča (35, 38).

Partner bolnice je pri soočanju in reševanju stiske eden izmed ključnih dejavnikov, čeprav se tega pogosto ne zaveda. Velikokrat namreč verjame, da je zdravje in preživetje življenjske sopotnice najpomembnejše, zaradi česar ne opazi notranjega boja, ki ga bolnica preživlja. Svojih želja glede partneričinega izgleda ne izraža, saj je mnenja, da bi bila vsaka diskusija o njegovih željah v danih okoliščinah sebična. Ženska pa hrepeni po podpori, ki med drugim zahteva tudi to, da jo partner še vedno vidi kot žensko (35, 38). Nasploh je bilo pri številnih rakavih obolenjih prikazano, da je za bolnike po akutni fazi zdravljenja večjega

pomena slišati partnerjevo zgodbo kot imeti možnost povedati svojo. Vedenje o partnerjevih mislih doživljajo kot znak intimnosti, kar vodi v občutek povezanosti (39). Tovrstna podpora zahteva odprto komunikacijo, ki je zaradi bolezni otežena. Partnerška terapija, ki se osredotoča na povečanje komunikacije o bolezni med partnerjema in na skupno odločanje o nadaljnjih potekih zdravljenja, ima pozitivne učinke. Ti se kažejo predvsem v obliki nižje stopnje depresije pri bolnicah, ki so ob tem kazale tudi večjo samozavest v povezavi s svojo seksualnostjo (35, 38). Podoben primer je rak prostate pri moških, saj operativno zdravljenje s seboj v večini primerov prinese erektilno disfunkcijo. Ponovno je bolnik, moški, tisti, ki se sooča z izgubo enega izmed virov svoje moškosti, partnerka pa tista, ki tega pogosto ne opazi, saj je zanjo življenje partnerja v ospredju (33).

Družina in bolnik s srčno-žilno boleznijo

Družbena podpora velja za pomemben dejavnik, tako v preventivi kot v zdravljenju bolezni srca in ožilja. Intimni odnosi so potencialno bistven vir podpore, saj nudijo čustveno podporo, podporo pri spremembi življenjskega sloga, npr. opuščanju kajenja in redni telesni aktivnosti, ter podporo pri jemanju zdravil. Hkrati konfliktov partnerski odnos pomeni tveganje pri rehabilitaciji srčnega bolnika zaradi socialne izolacije in visoke konfliktnosti (40). Za doseganje kar najboljših učinkov zdravljenja srčnega bolnika je torej umestno zanimanje zdravnika, kakšno pomoč ali oviro pri zdravljenju lahko pričakuje glede na partnerski odnos. Prav tako je pomembno zanimanje za povišano stopnjo stresa pri partnerkah srčno-žilnih bolnikov. V raziskavi 213 partnerk bolnikov po miokardnem infarktu jih je 66 % doseglo kriterije distresa, ki je bil intenzivnejši pri mlajših, v primerjavi s starejšimi partnerkami. Partnerke z znaki distresa so se pogosteje lotile obvla-

dovanja težav tako, da so se odmaknile iz intimnega odnosa. Najpomembnejši stresorji za partnerke so bili skrbi zaradi zdravljenja in prognoze, bolnikova slabovoljnost ali njegovo izražanje nemoči in/ali apatije, finančne skrbi, vezane na partnerjevo nadaljnjo delazmožnost, skrbi, vezane na spolnost, ter povečan občutek odgovornosti za partnerja – bolnika (41). Partnerke bi potrebovale identifikacijo svojega stresa in čustvenega odmika od bolnika ter pomoč pri uravnavanju partnerskega odnosa po infarktu.

Vse pogostejše raziskave ugotavljajo, da obstaja med partnerji tudi neka vrsta složnosti, istosmiselno zdravstveno stanje, posebej na ravni bolezni srca. Na to povezanost verjetno pomembno vpliva skupno okolje z identičnimi dejavniki tveganja. Tveganje za hipertenzijo se podvoji ne glede na leta, sladkorno bolezen ali indeks telesne mase, če je hipertenzija ugotovljena pri partnerju. Videti pa je, da se ta istosmiselnost manjša ob večji izobrazbenosti partnerjev (kar morda pomeni večji spekter vedenjskih stilov, ki so na razpolago bolj izobraženim partnerjem) (42).

Partnerski odnos in neplodnost

Somatsko stanje neplodnosti je primer zelo tesne povezave somatike in intimnega odnosa. Večina parov vidi nosečnost in rojstvo otroka kot normalen del skupne poti skozi življenje. Nezmožnost zaploditve otroka tako predstavlja velik nepričakovan stres za partnerja. Neplodnost vpliva tako na moškega in žensko kot posameznika, kot na njun odnos kot celoto (33). Ženske so običajno bolj prizadete zaradi neplodnosti. Njihov psihični odziv je običajno enak, ne glede na to, ali je vzrok neplodnosti pri njej ali pri partnerju. Moški isto stopnjo prizadetosti občutijo po približno tri leta trajajoči neplodnosti. Zelo dolgo namreč ohranjajo optimizem naslednjega meseca in skušajo biti trdna opora svoji partnerki. Zelo različno tudi doživljajo neplodnost glede na to,

kje je vzrok zanjo. Če so vzrok oni, občutijo več sramu kot ženske, če je vzrok v njih samih, ter več jeze, kot bi jo partnerke ob neplodnosti moškega (33).

Ob prihodu v ambulantno za neplodnost je par običajno že pod kroničnim stresom zaradi razočaranja, ki ga doživlja vsak mesec, ko ne pride do oploditve. Tovrsten stres lahko poveča bližino med partnerjema zaradi empatije in podpore, ki jo ima ta drug za drugega, ali pa poveča konflikte med njima. Večina parov ima neplodnost za zasebno zadevo, zato se umaknejo pred pomembnimi drugimi, kar ima za posledico, da niso deležni podpore iz okolja. Skupaj z neplodnostjo se pogosto pojavijo tudi težave v spolnosti. Te so običajno vezane na izgubo spontanosti in s tem zmanjšanje užitka v spolnosti, ker se vzpostavi urnik plodnih in neplodnih dni. Kadar pa vzrok neplodnosti ni znan, lahko težave postanejo še hujše. Takrat se pogostejše pojavijo težave, kot so erektilna disfunkcija, zmanjšanje libida ali disparvenija. Pojav tovrstnih težav še poveča težave, povezane z neplodnostjo (33).

ODNOSI V DRUŽINI OB BOLEZNI OTROKA, PARTNERJA ALI STARŠA Ko je bolan otrok

Povezavo biomedicinskega in psihosocialnega dogajanja je morebiti najlažje razumeti na primeru bolnega otroka. Bolan otrok za starše oz. skrbnike pomeni vir stresa, saj je težko sprejeti dejstvo, da je otrok soočen s skrbmi, povezanimi z življenjem in smrtjo, ravno v času, ko bi moral biti najbolj brezskrben. Poleg tega pa to pomeni tudi časovno, finančno in čustveno obremenitev družine. Stopnja stresa, ki ga starši oz. skrbniki občutijo, in kako se s tem stresom spopadejo, pa vzajemno vpliva na uporabo zdravstvenih storitev in na zdravje otroka (33, 43). Kronična ali huda akutna bolezen otroka zahteva tudi spremembo v družini in socialni strukturi, da se zadosti potrebam boleznih. Slabi prilagoditveni vzorci v družini oz.

pri skrbnikih namreč onemogočajo ustrezno obvladovanje (kronične) bolezni, bodisi zaradi slabe koordinacije z medicinskim osebjem, bodisi zaradi povzročanja visoko stresnega okolja za bolnega otroka (33).

Koliko odgovornosti naložiti otroku, je verjetno eno najpogostejših vprašanj v primeru kronične bolezni. Odgovor nikakor ni univerzalen, saj je odvisen tako od bolezni kot od družine in bolnega otroka. Vsekakor pa že predšolski otrok lahko prevzame nekaj odgovornosti nase, npr. otrok z astmo lahko sam oceni svoje dihanje in vzame ustrezna zdravila pod nadzorom svojih staršev. Prepuščanje odgovornosti je stopnjski proces, vendar se moramo zavedati, da mora biti otrok ob vstopu v šolo dovolj avtonomen, da zna oceniti poslabšanje svoje bolezni in izraziti svoje potrebe ob tem (33). Primer, kako bolezen lahko vpliva na težavno iskanje prave mere otrokove avtonomnosti, je pogostost merjenja glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 1. Pogoste meritve pomenijo dober nadzor nad boleznijo (dobro fizično počutje), vendar lahko pomenijo oviro pri druženju z vrstniki (slabše socialno funkcioniranje). Posledice so za otroka ravno tako pomembne kot v primeru, da se ustrezen nadzor nad boleznijo ne izvaja, ker se več pozornosti usmerja v akademske dosežke ali socialno delovanje (33).

Avtonomnost postane še toliko bolj pomembna, ko otrok vstopi v adolescenco. Adolescenti pogosto zahtevajo nadzor nad svojo boleznijo kot del normalnega razvoja in želje po nadzoru lastne usode. Družini, ki je navajena biti tesno povezana z otrokom in njegovo boleznijo, je težko predati zaupanje najstniku, da bo sam zmozel to breme. Ključno je, da otrok z dejanji pokaže, da je zmožen sam prevzeti vso odgovornost. Prehitra predaja prevelikega bremena lahko vodi v težave ravno tako, kot če starši ali medicinsko osebje odgovornosti ne želijo predati. Pri bolezni otroka ne vpliva le družina na otroka in njegovo bolezen,

temveč je vpliv tudi obraten. Zaradi velikega časovnega vložka, ki ga bolezen zahteva, se zakonci pogosto odtujijo. Medtem ko eden prevzame skrb za otroka, drugi nosi finančno breme. Tisti, ki nosi finančno breme, se lahko počuti odtujenega tako od otroka kot od partnerja. Zadnji in običajno najbolj zanemarjeni pri bolezni otroka pa so otrokovi sorojenci. Pogosto trpijo zaradi pomanjkanja pozornosti staršev, ker ti potrebujejo čas, da se posvetijo bolnemu otroku. Neredko se sorojenci srečujejo z občutki krivde, da so zdravi, in hkrati jeze, ker so zanemarjeni. Sorojenci lahko v želji, da bi pomagali, prevzamejo vlogo staršev. To sicer razbremeni starše, vendar prikrajša otroke za normalen odnos med sorojenci in hkrati pomeni, da je sorojenec prevzel vlogo, ki je za njegovo starost prezahtevna in vpliva na njegov lastni razvoj (33).

Ko je bolan partner

Kronična bolezen vedno prizadene tako bolnika kot partnerja, saj morata oba bolezen vključiti v svoj vsakdanjik. Bolezen s seboj prinese spremembo v poziciji moči med partnerjema, vpliva na intimnost ter občutek kontrole, ki jo imata partnerja nad življenjem. Neredko kronična bolezen vpliva na izgubo pričakovanj v zvezi s samim seboj in partnerjem, zato ni nič nenavadnega, da je bolezen težko umestiti v partnerski odnos (39). Bolnik se sooča z izgubo samega sebe, saj bolezen pogosto omeji njegovo dejavnost, na katero je vezan velik del tega, kako vidimo samega sebe. Omejitev dejavnosti hkrati tudi zmanjša življenjski prostor bolnika, kar posledično zmanjša tudi življenjski prostor partnerja in krog negativnih občutkov se ponovno zavrti. Tovrstno dogajanje lahko partnerja zbliža, vendar pogosto vpliva na počasno oddaljevanje partnerjev, ko stvari, ki so ju včasih držale skupaj, postopno izginjajo (39).

Tudi partnerji se soočajo z izgubo. Najočitnejša je seveda izguba ljubljene osebe take, kot je bila nekoč. Manj opazna je izguba

samega sebe, ki je vezana na občutke nemoči in nezadostnosti. Partnerji bolnika pogosto izkušajo čustven stres, ker ne morejo doseči svojih idealov glede tega, kakšen naj bi bil kot idealen partner, ki je v podporo bolnemu. Negativna čustvena stanja se stopnjujejo s časom trajanja bolezni, ko skrbnik postaja vse bolj utrujen, zaradi česar je med partnerjema vse več negativne komunikacije in nepodpornega vedenja, kot sta nadzor in nagnjenost h kritiziranju (39).

Za zmanjševanje stresa in bremena bolezni je, poleg ustrezne terapije, najpomembnejša pozitivna podpora partnerja. Varovanje skrivnosti z namenom, da partnerja ne bi še bolj bremenili, običajno povzroči oddaljevanje med partnerjema. Pomembna je odkrita komunikacija, saj ta ne glede na bolečnost teme povzroči občutek povezanosti. Ob velikem številu negativnih občutkov je pomembno, da partnerja slišita drug drugega, ko si razlagata vsak svojo zgodbo o bolezni. Deljenje teh zgodb okrepi partnerski odnos in zmanjšuje možnost za nastanek nesporazumov. Primer je, ko zdravi partner bolnemu, ki je včasih veljal za močnega v družini, prepereči, da bi sam nosil svoj kovček. Gesta, ki je bila mišljena dobronamerno, je hitro lahko sprejeta kot diskreditacija in dokaz izgube pozicije v družini. S podporo odprti komunikaciji se v družini prepereči oddaljevanje in manjšanje podpore ter se oblikujejo strategije za ohranjanje čim več »normalnosti« v življenju. V ta sklop sodi tudi v čim večji meri obravnavanje bolnika v enaki vlogi, kot jo je imel pred boleznijo (33, 39).

Ko so bolni starši

Bolniki s kronično boleznijo predstavljajo kar pomemben delež svetovne populacije; ocene so med štiri in dvanajst odstotki (44). Zdravstveni sistem se v skrbi za te bolnike poleg bolniku posveti tudi partnerju (kot viru informacij, nege). Otroci teh bolnikov pa ostajajo v ozadju, čeprav bolezen staršev pomembno vpliva na otrokovo življenje,

bodisi skozi spremembe v navezovalnem odnosu, prenašanju stresa ali v prevzemanju vloge skrbnika s strani otroka. Otroci kronično bolnih staršev se počutijo prikrajšane v dnevnih aktivnostih, pogosto se izolirajo od vrstnikov ali razvijejo različne zdravstvene probleme tudi sami. Zaskrbljenost zaradi slabega izhoda bolezni lahko vodi k psihosomatskim simptomom pri otrocih in oslavljenemu imunskemu odgovoru. Otroci, ki imajo kronično bolne starše, se bolj občutljivo odzovejo, če je bolnik roditelj istega spola, ker se z njim bolj identificirajo. Posebej ranljivi so otroci bolnih staršev z materialnimi težavami oziroma v enoroditeljski družini, ker imajo na razpolago manj drugih virov podpore. Metaanaliza delovanja otrok s kronično bolnimi starši je pri tej skupini pokazala statistično pomembno večjo pojavnost tako imenovane internalizirane vedenjske problematike (anksioznost, depresivnost, somatizacija) kot pri kontrolni skupini. Ranljivost se je pokazala enaka za deklice in fantke, čeprav je za slednje do sedaj veljalo, da svojo problematiko kažejo predvsem na ravni slabo obvladljivega vedenja (45).

Otroci bolnih staršev doživljajo spekter praktičnih, finančnih in čustvenih stresorjev, ki so odvisni od tipa (npr. rak ali sladkorna bolezen) in faze (začetna diagnoza, remisija) staršev bolezni. Simptomi bolnega starša (bolečina, utrujenost, depresija) povzročijo, da so starši otroku nedostopni oziroma da ne zmorejo biti pozorni na otrokove potrebe. Tako bolni starši na primer ne morejo potolažiti otroka, ki je zaradi njihove bolezni v stresu (46).

Glede na otrokovo razvojno obdobje je glede na starševo somatsko bolezen potrebna pozornost na naslednje doživljanje in vedenjsko problematiko. Pri malčkih obstaja tveganje v ločitvi od staršev in v nestalnosti somatske in čustvene oskrbe s strani staršev, pri tem sta pozornost do otroka in postavljanje meja prav tako nestalni. Otroci ločitev od staršev med bolnišničnim

zdravljenjem razume kot zapustitev ali kaznovanje. Ta čustveni stres lahko pri malčkih sproža bodisi hujše izpade jeze (angl. *tantrum*) ali nesodelovanje z odraslim. Predšolski otrok razmišlja na egocentričen in magičen način, zato lahko verjamejo, da so povzročili bolezen pri staršu, ker so se grdo vedli, bili jezni ali grdo mislili o staršu. Mislijo lahko, da je igranje in imeti se dobro neprimerno v tej situaciji; staršev bolezen poskušajo pozdraviti tako, da so čim bolj pridni, nekateri pa izkazujejo regresivno (npr. močenje postelje) ali agresivno vedenje. Otroci v latenci (obdobje od začetka šole do adolescence) bolje razumejo značilnosti starševske bolezni, pa vendar so še vedno lahko prisotne fantazije, da so zaradi svojega »grdega« vedenja krivi za bolezen. Intenzivnost starševske bolezni se lahko začne kazati v otrokovih psihosomatskih simptomih. Bojijo se, kaj bo z zdravim strašem, pogosto se počutijo nepomembne. Vendar so lahko otroci v tem obdobju bolj psihološko odporni, kot so adolescenti (ki jih imamo lahko že za bolj psihološko odporne, kot dejansko so). Adolescenti sicer razumejo koncept bolezni tudi na abstraktni ravni, vendar kažejo več prilagoditvenih težav kot otroci v latenci, posebej se stres kronične straševske bolezni kaže na dekletih. Normalna težnja po avtonomiji, neodvisnosti sproža veliko razdvojenosti in krivde, ker so jezni na bolnega starša. Adolescent lahko bolnega starša idealizira in je nerealistično sovražen do zdravega straša. Postanejo lahko zelo zaskrbljeni za svoje lastno zdravje. Zaradi potrebe, da bi bili pozitivno sprejeti med vrstniki, lahko občutijo sram zaradi bolnega starša, čutijo hude odpore do povečanih obveznosti, ali pa se pretirano odrečejo svoji potrebi po stikih in dejavnostih izven družine (47).

Otroci potrebujejo pogovor o svojem doživljanju straševske bolezni, seveda na tisti ravni, ki je primerna za njihovo razvojno obdobje. Otroke je treba aktivno spodbujati, da sprašujejo, kar jih zanima. Včasih

o boleznih strašev ne govorimo z otroki, da bi jim prihranili bolečino, v bistvu pa jih tako pustimo same z njihovimi strahovi in fantazijami (46).

MEDICINSKA DRUŽINSKA TERAPIJA IN DRUGI UKREPI NA RAVNI DRUŽINE V SOMATSKI MEDICINI

Zaradi naštetih dognanj se je pričela razvijati t. i. medicinska družinska terapija, ki zajema sodelovanje družinskih terapevtov v okviru biološkega zdravljenja posameznika (36). Njena osnovna ideja je, da vsako biomedicinsko dogajanje spremljajo psihosocialne posledice, prav tako kor vsak psihosocialni dogodek nikoli ne mine brez biološkega odziva. Posledica tega načina razmišljanja je osredotočenost na vlogo telesne bolezni na čustveno življenje bolnika in na medosebne odnose v družini (48).

Možnosti, kako svojce vključiti v zdravljenje, so številne. Med najpogostejšimi načini vključevanja so skupine svojcev, parov ali družin, individualne družinske ali partnerske terapije ter psihoedukacijske delavnice (35, 49). Vse naštetu so terapije kot vsake druge in lahko različno učinkovite (50). Ne moremo jih torej jemati kot čudežno sredstvo, ki bo rešilo vse težave bolnika in svojcev. Načeloma pa velja, da slabše je zdravstveno stanje bolnika, večji je učinek ukrepov na ravni družine (34). Večina družin z bolnim članom ne potrebuje zdravljenja z družinsko psihoterapijo, ampak le ustrezen nasvet o smiselni akciji in čustveno razbremenitev. Ko pa gre za zelo obremenilen vpliv bolezni na družinsko funkcioniranje ali če družina ne zmore spoprijemanja z boleznijo, je v pomembno pomoč medicinska družinska terapija.

Medicinska družinska terapija je praktična uporaba biopsihosocialnega modela in družinske sistemske teorije. Vsebuje zelo različen razpon ukrepov, za izvajanje katerih ni nujno sodelovanje specifično izobraženega terapevta, saj lahko vsaj prve dve ravni ukrepov na ravni družine izvaja oseb-

je, ki se ukvarja s somatsko medicino, sodelujejo pa lahko tudi izobraženi laiki, ki so tako bolezen preboleli (34):

- Družinsko izobraževanje in podpora – družinske člane poučimo o bolezni in kako ravnati z njo. Poleg informacijske podpore dobijo družinski člani tudi instrumentalno in čustveno podporo. Pri takem ukrepanju predpostavljamo, da je družina zdrava in dobro delujoča, zato ne naslavljamo družinskih odnosov.
- Družinska psihoedukacija – družinskim članom nudi več kot informacijo in podporo, ker poleg tega dvojega tak program še dodatno pomaga družini izboljšati spoprijemanje z boleznijo, in pri tem nauči svojce tudi določene spretnosti. Družinskih odnosov se tako ukrepanje loti le do te mere, da se zanima, kako je bolezen vplivala na odnose, zaradi česar se težje spoprijemajo z boleznijo. Psihoedukacija predpostavlja, da je družina zdrava in da so problemi v družini nastali le zaradi tega, ker se družina ni znala dovolj učinkovito spoprijeti s somatsko boleznijo.
- Družinska terapija (lahko jo imenujemo tudi medicinska družinska terapija v ožjem pomenu) – samega izobraževanja glede somatske bolezni je relativno malo. Ta raven predvideva, da v družini primarno obstajajo neke disfunkcionalnosti v odnosih, ki otežujejo spoprijemanje s somatsko boleznijo, ali pa zelo nezdravi odnosi v družini celo prispevajo k razvoju somatske bolezni.

Medicinska družinska terapija poveže bolnika z družino in s somatskim osebjem (36). Terapevt s področja medicinske družinske terapije je strokovnjak na ravni medosebnih družinskih odnosov, ki na klinični ravni razume vpliv odnosov na zdravje in bolezen in bolezni na primarne družinske odnose, pri tem pa tesno sodeluje z drugimi zdravstvenimi strokovnjaki. Gre torej za psihoterapevtsko obliko zdravljenja, ki je posebej prilagojena delu s somatsko (in ne

duševno) boleznijo. Pomembna je večšina, kako napotiti somatskega bolnika z družino v tako vrsto pomoči, da se ne bi počutili stigmatizirane ali prestrašene. Zato je najbolje, če možnost takega ukrepanja obstaja v kontekstu somatskega zdravljenja. Kot primer navedimo presaditev krvotvornih matičnih celic. Zdravnik pojasni, da glede na pretekle izkušnje taka vrsta zdravljenja povzroča v družini velik stres, ki lahko zaplete pooperativno okrevanje. Z namenom povečati možnosti dobrega izhoda napoti družino na posvet z družinskim terapevtom. Na ta način zdravnik sporoči, da ta družina ni ne duševno bolna ne »slaba«, ampak da je običajno pričakovati določene težave pri tako resni zdravstveni situaciji (51).

Medicinska družinska terapija se v začetku posveti razumevanju bolezni s strani družinskih članov oziroma se zanima za njihovo spoprijemanje s somatskimi boleznimi tudi transgeneracijsko in jim da priložnost, da prvič skupaj spregovorijo o izkušnji z boleznijo. Terapevt skozi oblikovanje skupne družinske zgodbe o družini prepoznava in podpre mehanizme psihološke odpornosti, pri tem se izogiba interpretacijam, ki bi bile družini tuje in odbijajoče. Terapevt v tej obliki terapije spoštuje psihološke obrambe, pomaga manjšati občutke krivde in sprejeti nesprejemljiva čustva. Spodbuja odkrito komunikacijo o bolezni, ki je zaščitni dejavnik v zdravljenju somatske bolezni. Terapevt je pozoren tudi na način komunikacije med somatskim zdravstvenim osebjem in družino, posebej v tem smislu, da družina ne selekcioniira le tistih informacij, ki vodijo k obupu. Bolniku, ki meni, da so medicinski podatki zasebna zadeva, pomaga razumeti razliko med zasebnostjo in skrivnostjo. Slednja je namreč moteča za družinsko podporo. V terapiji se podprejo mehanizmi zdrave povezanosti, da se družinski člani ne odmaknejo od bolnika. Terapevt se izogne tako imenovani triangulaciji – ko se družina želi pogovarjati s somatskim osebjem preko

terapevta. Ta pomaga družini oblikovati pristop k neposredni komunikaciji s somatskim zdravnikom. V sami družini se spodbuja iskanje prave mere med družinsko povezanostjo, ki je v pomoč pri bolezni, in pri zadržanju osebne avtonomnosti. Družino je pomembno tudi usmeriti v to, da obdrži čim več drugih življenjskih aktivnosti, ki niso povezane z boleznijo.

Predvsem pa se že na začetku terapije napravi z družino informiran pristanek na podelitev zaupnosti s somatskimi zdravniki. Psihoterapija prav posebej sloni na zaupnosti in ta občutek zaupnosti bolniku omogoča varen kontekst za raziskovanje najbolj delikatnih in zasebnih vsebin. Za somatskega zdravnika, ki je bolnika napotil v medicinsko družinsko terapijo, bi lahko trdna meja psihoterapevtske zaupnosti delovala neodgovorno ob vseh nevarnostih somatske bolezni. Zato v tej tehniki psihoterapije že na samem začetku prosimo družino za dovoljenje, da se pozanimamo za zdravstveno stanje pri njihovem somatskem zdravniku, in za dovoljenje, da določene informacije o družini sporočimo somatskemu zdravniku, da jih bo bolje razumel. Zavežemo se tudi, da somatskemu zdravniku ne bomo sporočali informacij, ki niso v zvezi s somatsko boleznijo, če tega ne želijo. Večina družin tako sodelovanje med strokovnjaki doživljajo kot zelo pozitivno.

KAJ LAHKO NAPRAVI VSAK SOMATSKI ZDRAVNIK?

Žal v našem okolju delo z družinami in s svojci še ni tako zelo razširjeno, kot bi lahko bilo. Večji del bremena tako pade na zdravnike, ki se srečujejo s kroničnimi bolniki. Od somatskega zdravnika se nikakor ne pričakuje, da bo mojster družinske terapije. Somatski zdravnik pa bo izjemno koristil bolnikovemu zdravljenju že s tem, da se bo zavedal, kako somatska bolezen vpliva na družino in da je možno obravnavati nezaželeno vedenje in čustva družinskih članov oziroma podpreti pozitivne družinske vplive (52).

Zdravnik pa lahko v svoje delo vnese način komunikacije z bolnikom in razmišljanje, ki mu bo v pomoč pri diagnostiki in zdravljenju, saj bo lahko računal na boljše sodelovanje bolnika. Ko so na primer bolni otroci, se lahko somatskemu osebjemu zdi, da starši ne sodelujejo na pravi način. Pediatri se še toliko bolj kot druge stroke pravzaprav ne morejo izogniti sodelovanju s starši oziroma z družino. Če hočejo biti otrokovi dobri zavezniki, je pomembno vzpostaviti čim boljši stik s starši, ki se lahko v stresu zaradi otrokove bolezni vedejo na videz težavno ali ne zmorejo učinkovito sodelovati pri zdravljenju (53). Spodbujamo jih v njihovi kompetentnosti in s tem najbolj koristimo otroku. Če staršem vzbudimo občutek, da jih obsojamo, smo krepko zapletli zdravljenje svojega malega bolnika, ker se moramo ubadati še z dodatnimi odpori staršev. Ko so bolni straši, pa nikar ne spreglejmo vprašanja, kako gre otrokom in ali bi družini prišla prav dodatna pomoč glede skrbi za otrokove potrebe.

Nič škode ne bomo naredili, ampak samo pridobili pomembno informacijo, če preprosto vprašamo, kako somatska bolezen vpliva na druge družinske člane, kje imajo izkušnjo, da zmorejo obvladovati stres zaradi bolezni, in kje bi si želeli več informacij ali pomoči. Bolnikom in njihovim družinam pa s tem vprašanjem pokažemo, da nam je mar za njih in hkrati usmerimo njihovo razmišljanje o tem, kako se prilagoditi novi stvarnosti zaradi bolezni.

ZAKLJUČEK

Izhodiščni način razmišljanja, kako povezati različne ravni človekovega delovanja v bolezni in zdravju, usmeri našo aktivnost. Zdravniki s svojo odgovorno vlogo nosilca zdravljenja pomembno določamo, kakšni načini zdravljenja bodo podprti v medicinskih ustanovah. Zato še zdaleč ni vseeno, ali si ob bolnem posamezniku lahko zamislimo pomembnost družinskih vezi za našega bolnika ali ne. Prispevek je poskušal pomagati

somatskemu zdravniku »misliti na družino« in potenciala, ki jih ima ta način razmišljanja pri zdravljenju. Ta način razmišljanja za somatskega zdravnika ni večja obremenitev, kvečjemu nasprotno. Razumevanje vloge družine pri zdravljenju somatske bolezni

mu bo v pomoč, saj bo lažje razumel ovire pri zdravljenju, ki so lahko na strani družine, in podelil del odgovornosti za boljši izhod z družino in s tistim medicinskim in nemedicinskim osebjem, ki bolj usmerjeno ukrepa na psihosocialni ravni pomoči.

LITERATURA

1. Zaletel - Kragelj L, Eržen I, Premik M. Uvod v javno zdravje. Ljubljana: Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 2007.
2. von Sydow K, Behr S, Schweitzer J, et al. The efficacy of systemic therapy with adult patients: a meta-content analysis of 38 randomized controlled trials. *Fam Process*. 2010; 49 (4): 457–85.
3. Retzlaff R, von Sydow K, Behr S, et al. The efficacy of systemic therapy for internalizing and other disorders of childhood and adolescence: a systematic review of 38 randomized trials. *Fam Process*. 2013; 52 (4): 619–52.
4. Law DD, Crane DR, Berge JM. The influence of individual, marital and family therapy on high utilizers of health care. *J Marital Fam Ther*. 2003; 29 (3): 353–63.
5. Launer J, Lindsey C. Training for systemic general practice: a new approach from the Tavistock Clinic. *Brit J Gen Pract*. 1997; 47 (420): 453–6.
6. Dallos R, Draper R. An introduction to family therapy: systemic theory and practice. Buckingham, PA: Open University Press; 2000. p. 17–62.
7. Anderson H, Goolishian H. The client is the expert: a not-knowing approach to therapy. In: McNamee S, Gergen KJ, eds. *Therapy as Social Construction*. London: Sage; 1992. p. 25–39.
8. Rus Makovec M. Družina in duševno zdravje otrok in mladostnikov. In: Pucelj V, Bevc Stankovič M, Stergar E, eds. *Zdrava šola – Bilten Slovenske mreže zdravih šol*, številka 1/2002. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2002. p. 18–24.
9. Tomori M. Družinski zdravnik in odnosi v družini. In: Rotar-Pavlič D, Kopčavar Guček N, Petek D, eds. *Kakovostna obravnava bolnika v družinski medicini: izbrana poglavja s področja vodenja bolnika z rakom, bolečino, psihiatrijo, ginekologijo, angiologijo, gastroenterologijo in delavnice: 31. srečanje*; 2005 May 27–28; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine; 2005. p. 36–8.
10. Rotar-Pavlič D, Pesjak K. Družina. In: Švab I, Rotar-Pavlič D, eds. *Družinska medicina: učbenik*. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine; 2012. p. 299–310.
11. van der Horst FC, van der Veer R. Changing attitudes towards the care of children in hospital: a new assessment of the influence of the work of Bowlby and Robertson in the UK, 1940–1970. *Attach Hum Dev*. 2009; 11 (2): 119–42.
12. Bowlby J. A secure base: Clinical applications of attachment theory. London: Routledge; 1998.
13. Cozolino LJ. The neuroscience of relationship: Attachment and the developing social brain. New York: Norton; 2006. p. 12.
14. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci*. 2005; 25 (49): 11489–93.
15. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, et al. Oxytocin increases trust in humans. *Nature*. 2005; 435 (7042): 673–6.
16. Taylor SE. The tending instinct: Women, men, and the biology of our relationships. New York: Henry Holt; 2002.
17. Pressman SD, Cohen S. Does positive affect influence health? *Psychol Bull*. 2005; 131 (6): 925–71.
18. Goleman D. Social intelligence: The new science of human relationships. New York: Bantam Books; 2006.
19. Macdonald G, Leary MR. Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychol Bull*. 2005; 131 (2): 202–23.

20. Ell K. Social networks, social support and coping with serious illness: the family connection. *Soc Sci Med.* 1996; 42 (8): 173–83.
21. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher S, Reason J, eds. *Handbook of Life Stress, Cognition and Health.* New York: John Wiley & Sons; 1988.
22. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005; 115 (5): 1111–9.
23. Ridker PM. Inflammation in atherothrombosis: how to use high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in clinical practice. *Am Heart Hosp J.* 2004; 2 (4 Suppl 1): 4–9.
24. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006; 27 (1): 24–31.
25. Euteneuer F, Schwarz MJ, Hennings A, et al. Depression, cytokines and experimental pain: evidence for sex-related association patterns. *J Affect Disorders.* 2011; 131 (1–3): 143–9.
26. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, et al. Depression and pain comorbidity. *Arch Intern Med.* 2003; 163 (29): 2433–45.
27. Siegel DJ. *The Mindful Brain: Reflection and Attunement in the Cultivation of Well-Being.* New York: Norton; 2007.
28. Fishbane MD. Wired to connect: neuroscience, relationships, and therapy. *Fam Process.* 2007; 46 (3): 395–412.
29. Whitson S, El-Sheikh M. Marital conflict and health: Processes and protective factors. *Aggression and Violent Behavior.* 2003; 8: 283–312.
30. Lyrra TM, Heikkinen RL. Perceived social support and mortality in older people. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences.* 2006; 61: S147–52.
31. Umberson D, Montez JK. Social relationships and health: a flashpoint for health policy. *J Health Soc Behav.* 2010; 51 Suppl: S54–66.
32. Shor E, Roelfs DJ, Yogev T. The strength of family ties: A meta-analysis and meta-regression of self-reported social support and mortality. *Population Association of America 2013 Annual Meeting Program*; 2013 Apr 11–13; New Orleans, LA. Silver Spring, MD: Population Association of America; 2013. p. 37. Dosegljivo na: <http://paa2013.princeton.edu/abstracts/130019>
33. Mikesell RH, Lusteran D, McDaniel SH. *Integrating Family Therapy: Handbook of Family Psychology and System Theory.* Washington: American Psychological Association; 2002.
34. Campbell TL. The effectiveness of family interventions for physical disorders. *J Marital Fam Ther.* 2003; 29 (2): 263–81.
35. Shields CG, Finley MA, Chawla N, et al. Couple and family interventions in health problems. *J Marital Fam Ther.* 2012; 38 (1): 265–80.
36. Bischof GH, Mohr LA, Lieser ML. Family therapy meets internal medicine: innovations in medical family therapy. *Michigan Family Review.* 2004; 9: 19–29.
37. Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T, et al. Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5 (7): 401–8.
38. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, et al. Couple-based interventions for medical problems. *Behav Ther.* 2012; 43 (1): 61–76.
39. Weingarten K. The »cruel radiance of what is«: helping couples live with chronic illness. *Fam Process.* 2013; 52: 83–101.
40. Rankin-Esquer LA, Deeter AK, Froeliche E, et al. Coronary heart disease: intervention for intimate relationship issues. *Cogn Behav Pract.* 2000; 7 (28): 212–20.
41. O'Farrell P, Murray J, Hotz SB. Psychologic distress among spouses of patients undergoing cardiac rehabilitation. *Heart Lung.* 2000; 29 (8): 97–104.
42. Meyler D, Stimpson JP, Peek MK. Health concordance within couples: a systematic review. *Soc Sci Med.* 2007; 64 (11): 2297–310.
43. Arauz Boudreau AD, Van Cleave JM, Gnanasekaran SK, et al. The medical home: relationships with family functioning for children with and without special health care needs. *Acad Paediatr.* 2012; 12 (5): 391–8.
44. Barkmann C, Romer G, Watson M, et al. Parental physical illness as a risk for psychological maladjustment in children and adolescents: epidemiological findings from a national survey in Germany. *Psychosomatics.* 2007; 48 (6): 476–81.
45. Sieh DS, Meijer AM, Oort FL, et al. Problem behavior in children of chronically ill parents: a meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2010; 13 (4): 384–97.

46. Diareme S, Tsiantis J, Romer G, et al. Mental health support for children of parents with somatic illness: a review of the theory and intervention concepts. *Fam Syst Health*. 2007; 25 (1): 98–118.
47. Romer G, Barkmann C, Schulte-Markwort M, et al. Children of somatically ill parents: a methodological review. *Clinical Child Psychol Psychiatry*. 2002; 7 (1): 17–38.
48. Doherty WJ, McDaniel SH, Hepworth J. Medical family therapy: an emerging arena for family therapy. *J Fam Ther*. 1994; 16 (1): 31–46.
49. Heru AM. Family psychiatry: from research to practice. *Am J Psychiatry*. 2006; 163 (6): 962–8.
50. Evans C. Systemic Therapies. *Psychiatry*. 2008; 7: 209–11.
51. Pisani AR, McDaniel SH. An integrative approach to health and illness in family therapy. In: Lebow JL, ed. *Handbook of Clinical Family Therapy*. Hoboken, NJ: Wiley; 2005. p. 569–90.
52. Gorter JW, Visser-Meily A, Ketelaar M. The relevance of family-centered medicine and the implication for doctor education. *Med Educ*. 2010; 44 (4): 322–34.
53. Coleman W. Family-focused pediatrics: a primary care family system approach to psychosocial problems. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2002; 32 (8): 260–305.

Prispelo 23. 12. 2013

Jerica Novak¹, Robert Blumauer²

Kirurško zdravljenje sindroma hipoplastičnega levega srca

Surgical Treatment of Hypoplastic Left Heart Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sindrom hipoplastičnega levega srca, paliativno kirurško zdravljenje, operacija po Norwoodu, presaditev srca

Sindrom hipoplastičnega levega srca spada med prirojene srčne napake, pri katerih je funkcionalno delujoč le desni prekat. Novorojenci kmalu po rojstvu postanejo življenjsko ogroženi zaradi pojava hemodinamskih motenj in brez hitre zdravniške pomoči v nekaj dneh po rojstvu umrejo. Ključno za preživetje takih otrok je tristopenjsko paliativno kirurško zdravljenje. Otroci s sindromom hipoplastičnega levega srca potrebujejo multidisciplinarno obravnavo. Celokupno petletno preživetje otrok po paliativnem kirurškem zdravljenju je 70 % in se stalno izboljšuje predvsem zaradi izpopolnjevanja kirurških posegov, razvijanja pediatrične intenzivne medicine in pooperativnega vodenja s strani kardiologov.

ABSTRACT

KEY WORDS: hypoplastic left heart syndrome, surgical palliation, Norwood operation, heart transplantation

Hypoplastic left heart syndrome is a congenital heart defect where only right ventricle remains functionally unimpaired. Soon after birth, the newborns become severely ill with cardiorespiratory collapse which is followed quickly by death without immediate medical intervention. A crucial step in treatment is staged surgical palliation. Infants with hypoplastic left heart syndrome must be managed by a multidisciplinary team. A five year survival rate is 70% and is still increasing due to the improvement of surgical techniques used to treat this cardiac abnormality, the development of pediatric intensive care and the improvement of postoperative care.

¹ Jerica Novak, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jerica.skedelj@gmail.com

² Asist. mag. Robert Blumauer, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Pri sindromu hipoplastičnega levega srca (SHLS) gre za skupek prirojenih nepravilnosti srca z značilno hudo stenozo ali atrezijo mitralne in aortne zaklopke, majhno ascendentno aorto, hipoplazijo levega prekata ter funkcionalno delujočim le desnim ventrikulom (1). SHLS predstavlja 1 % prirojenih srčnih napak (2). Sistemske krvne obtok ohranja desni prekat preko odprtega Botallovega voda, saj z nerazvitim levim prekatom to ni mogoče.

Brez kirurškega zdravljenja v prvem mesecu življenja umre 95 % otrok s to prirojeno srčno napako (1). Preživetje novorojenca je v predoperativnem obdobju odvisno od prehodnosti Botallovega voda (2). Prvo uspešno paliativno kirurško oskrbo SHLS je leta 1983 objavil Norwood s sodelavci (3). Od takrat dalje se kirurške tehnike ter pred- in pooperativno zdravljenje neprestano izboljšujejo ter tako podaljšujejo preživetje otrok s to srčno napako (1).

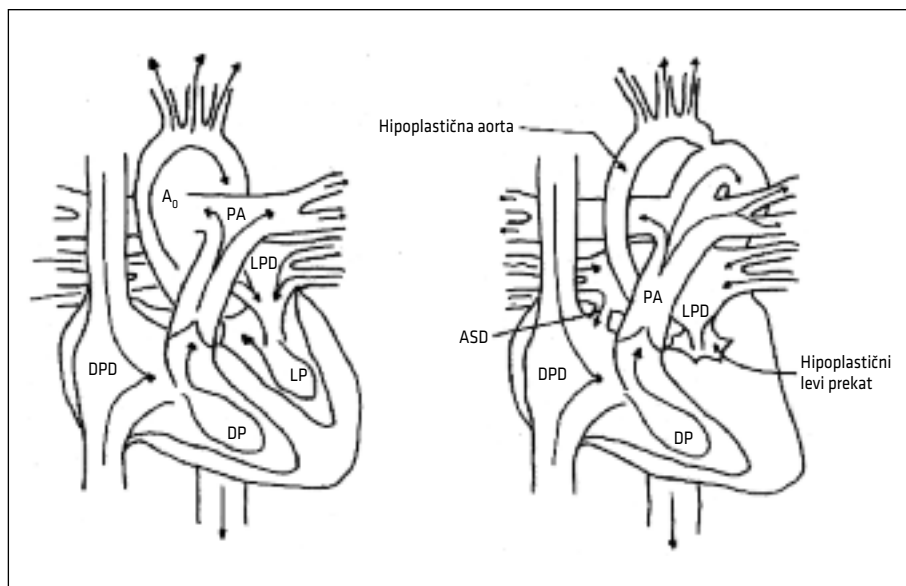
INCIDENCA IN ETIOLOGIJA

Pojavnost vseh prirojenih srčnih napak je 8/1.000 živorojenih otrok, od tega je pojavnost SHLS ocenjena na 0,1–0,3/1.000 rojstev. Prevladujejo dečki (4).

Embriološki vzrok sindroma še ni povsem pojasnjen. Verjetno gre za večkratne razvojne nepravilnosti, ki se pojavijo med zorenjem ploda in ovirajo vtok in iztok iz levega prekata ter povzročijo nastanek te kompleksne srčne napake (4).

ANATOMIJA

S izrazom SHLS opisujemo različne stopnje nerazvitosti struktur levega srca. V najbolj kompleksni obliki je njegova glavna lastnost atrezija aortne zaklopke, ki je povezana s hudo hipoplazijo ascendentne aorte in aortnega loka (5–7). Pri 90 % bolnikov se skupaj z atrezijo aortne zaklopke pojavlja tudi atrezija ali huda hipoplazija mitralne zaklopke ter zmanjšan ali odsoten levi prekat (slika 1) (8).



Slika 1. Primerjava anatomije normalnega srca (levo) in srca pri sindromu hipoplastičnega levega srca (desno). Ao – aorta, PA – pljučne arterije, LPD – levi preddvor, DPD – desni preddvor, LP – levi prekat, DP – desni prekat, ASD – okvara medpredvdorne pretine angl. (*atrial septal defect*).

Med razvojem v maternici in neposredno po rojstvu desni prekat vzdržuje sistemski in pljučni krvni obtok preko pljučnih arterij (PA) in velikega, široko odprtega in nizko upornega Botallovega voda. Deoksigenirana kri se vrača v srce preko zgornje (angl. *vena cava superior*, VCS) in spodnje votle vene (angl. *vena cava inferior*, VCI) ter vstopa v desni preddvor, kjer se pomeša z oksigenirano krvjo, ki preko odprtega ovalnega okenca ali defekta v atrijskem septumu (angl. *atrium septum defect*, ASD) pride v desni preddvor iz pljuč. Iz desnega preddvora teče mešana kri v desni prekat, od tam pa preko pljučnega debla v PA in naprej v pljuča, preko Botallovega voda pa v sistemski krvni obtok.

Koronarne žile in velike žile, ki izhajajo iz aortnega loka, so v celoti odvisne od retrogradnega toka krvi iz Botallovega voda. Delež iztisnega volumna iz desnega srca, ki se bo porazdelil po pljučnem oziroma sistemskem krvnem obtoku, je odvisen od razmerja uporov med pljučnim in sistemskim krvnim obtokom (4).

PATOFIZIOLOGIJA

Neposredno po rojstvu na hemodinamski status novorojenca s SHLS vplivajo trije dejavniki: zmanjšanje upornosti pljučnega žilja, velikost povezave med preddvori in zapiranje Botallovega voda. Po rojstvu se upornost pljučnega žilja v prvih dneh življenja postopno zmanjšuje, kar posledično vodi v večanje pljučnega pretoka in s tem v volumsko obremenitev desnega prekata. Otrok ima lahko izboljšano sistemsko nasičenost krvi s kisikom, vendar obstaja tveganje za razvoj napredujočega kongestivnega srčnega popuščanja in zmanjšanja sistemske prekrvavitve, vključno z zmanjšanjem pretoka krvi v koronarnih arterijah. S prerazporeditvijo krvi in zmanjšanjem sistemskega obtoka hitro pride do hemodinamske nestabilnosti otroka (4).

Odprt Botallov vod in nerestriktivni ASD sta ključnega pomena za preživetje novorojenca, saj predstavljata edino pove-

zavo srca s sistemskim krvnim obtokom. Če pride do njune zapore, hitro sledi nastanek napredujoče sistemske in koronarne hipoperfuzije z razvojem šokovnega stanja (4).

SIMPTOMI IN ZNAKI

Otroci s SHLS se v primerjavi z novorojeneci z drugimi prirojenimi srčnimi napakami rodijo s primerno težo za gestacijsko starost in imajo nizko incidenco (2,5 %) spremljajočih izvensrčnih nepravilnosti (9, 10). Ker je takoj po rojstvu za preživetje ključen prehod Botallov vod, je novorojenec prvih 24 do 48 ur brez očitnih bolezenskih znakov, dokler se Botallov vod ne začne zapirati (2). Med prilagajanjem novorojenca na zunajmaternično življenje pride do fizioloških sprememb v krvnem obtoku in dihanju (11). Na začetku, ko je Botallov vod še odprt, sta prva znaka SHLS tahipneja in neješčnost otroka, sledi dihalna stiska in razvoj cianoze. Povečano dihalno delo je posledica napredujočega večanja pljučnega pretoka in posledične pljučne kongestije.

Ob zaprtju Botallovega voda pride do razvoja kardiogenega šoka (4). Otrok je tahipnoičen, dispnoičen, ima šibek pulz, je bled, cianotičen, razvije se hipotermija, metabolna acidoza, oligurija ali anurija. Zaradi zmanjšane prekrvitve možganskega in koronarnega obtoka lahko pride do razvoja simptomov miokardnega infarkta ali cerebralne ishemije (2). Ti otroci so zaradi slabše prekrvitve bolj nagnjeni k razvoju nekrotizirajočega enterokolitisa (12). Če ne pride do ponovnega odprtja Botallovega voda, sledi hitra smrt otroka (2).

Pri kliničnem pregledu najdemo cianozo zaradi periferne vazokonstrikcije in slabe prekrvitve. Slišen je poudarjen, necepljen drugi srčni ton, občasno tudi nespecifičen, tih sistolni šum. Značilna je huda metabolna acidoza (13).

DIAGNOZA

Diagnozo SHLS postavimo po rojstvu s klinično sliko in z ultrazvočnim pregledom

srca. Rentgensko slikanje prsnega koša pokaže kardiomegalijo in pljučno venosko kongestijo ali pljučni edem, EKG pa hipertrofijo desnega prekata. Redko je pred prvim kirurškim posegom potrebna še kateterizacija srca za prikaz anatomskih struktur in merjenje pljučne upornosti, pomembno vlogo pa ima pred drugo in tretjo stopnjo operativnega zdravljenja (2).

SHLS ter druge prirojene bolezni srca pri plodu lahko prepoznamo s fetalno ehokardiografijo. Indikacije za to preiskavo med nosečnostjo so sicer številne tako pri materi kot pri še nerojenem otroku (tabela 1) (14). Pozitivna nuhalna svetlina v 10. do 13. tednu gestacije, kljub normalnemu kariotipu, je povezana s povečanim tveganjem za razvoj prirojene bolezni srca ploda (15). Optimalni čas za izvedbo transabdominalne fetalne ehokardiografije je med 18. in 22. tednom gestacije. Sam ultrazvočni pregled srca ploda vsebuje poleg štiritivotlinskega pregleda še pregled srca v drugih ravninah (14). Značilno za SHLS je obstrukcija na eni ali več ravneh vtočnega ali iztočnega trakta levega prekata. Pri ultrazvočnem pregledu najdemo majhno levo stran srca in večkrat fibroelastozo endokarda levega prekata. Poleg tega so prisotne bodisi aortna atrezija, aortna in mitralna atrezija ali kritična aortna steno-

za, ascendentna aorta pa je hipoplastična (16).

Z uspešno prenatalno diagnostiko lahko zagotovimo, da se bo otrok s SHLS rodil v terciarni ustanovi, kjer bo lahko novorojencu takoj zagotovljena multidisciplinarna oskrba, ki vključuje takojšnjo potrditev diagnoze, začetek terapije s prostaglandini in vzdrževanje acidobaznega ravnotežja, ustreznega sistemskega in pljučnega pretoka ter mehansko predihavanje. Pri novorojencih, kjer je diagnoza postavljena šele po rojstvu, lahko zaradi odložene diagnoze pričakujemo večjo predoperativno acidozo, večjo potrebo po inotropni podpori ter hujšo disfunkcijo desnega prekata in trikuspidalno regurgitacijo (10).

ZDRAVLJENJE

Predoperativno zdravljenje

Po rojstvu je zdravljenje z zdravili usmerjeno k vzdrževanju prehodnosti Botallovega voda in vzdrževanju ustreznega sistemskega in pljučnega krvnega obtoka (12). Vsi prizadeti novorojenci morajo biti premeščeni v neonatalno enoto intenzivne terapije. Z uvedbo prostaglandinov (predvsem prostaglandina E₁) preprečimo zapiranje Botallovega voda in ohranjamo sistemski krvni obtok. Možnosti konzervativnega zdravljenja otrok s SHLS so omejene, zato ti otroci

Tabela 1. Primeri indikacij za fetalno ehokardiografijo (14).

Indikacije s strani matere	Indikacije s strani ploda
družinska anamneza prirojene srčne napake	nenormalni izvid ultrazvočne preiskave ploda v zgodnji nosečnosti
metabolne bolezni (sladkorna bolezen, fenilketonurija)	ekstrakardialne napake ploda
izpostavljenost teratogenim snovem	kromosomske napake ploda
izpostavljenost zaviralcem sinteze prostaglandinov (ibuprofen, salicilna kislina, indometacin)	aritmija
okužba z virusom rdečk v nosečnosti	hidrops
avtoimunske bolezni	pozitivna nuhalna svetlina v prvem trimesečju
oploditev <i>in vitro</i>	večplodna nosečnost ali sum na sindrom transfuzije krvi od dvojčka k dvojčku

za preživetje potrebujejo čimprejše kirurško zdravljenje.

Kirurško zdravljenje

Dokončna ozdravitev otroka je možna le s presaditvijo prizadetega organa, ki pa je zaradi pomanjkanja ustreznih darovalcev pri novorojencih in dojenčkih pri nas ne izvajamo, niti je ne moremo zagotoviti. Pri tovrstnih napakah lahko tako nudimo le paliativno zdravljenje. Po objavljenih svetovnih smernicah iz leta 2013 so pri tej napa-ki možni trije začetni pristopi zdravljenja: izvedba klasične operacije, modificirana klasična operacija in izvedba predstopnje klasične operacije (17). Klasično operacijo predstavlja operacija po Norwoodu, modificirano pa operacija z obodom Sano. Predstopnja klasične operacije je hibridna palia-cija SHLS, ki vključuje bilateralno bandažo pljučnih arterij in vzdrževanje odprtega Botallovega voda (18). Danes ni več vprašanje, katera od metod je boljša, temveč katera je za določenega bolnika najprimernejša (17–21).

Stabilizacijo kritično bolnega novorojenčka s SHLS se lahko v večjih centrih doseže s hibridnim posegom, kjer s kombinacijo kirurškega in intervencijskega pristopa zagotovimo zmanjšanje pretoka preko pljuč (bandaža leve in desne PA) ter ohranjamo odprt Botallov vod (vstavitev žilne opornice ali nekajmesečno zdravljenje z infuzijami prostaglandinov) (18–21). Sicer jasnih smernic za hibridni poseg ni oziroma se le-te razlikujejo od ustanove do ustanove. Za hibridni poseg so primerni predvsem novorojenci z velikim tveganjem, in sicer tisti z aortno atrezijo, hudimi izvensrčnimi anomalijami, nizko telesno težo (< 2,5 kg), z intaktnim ali visoko restriktivnim atrijskim septumom, nedonošenčki ter novorojenčki s slabo funkcijo prekata (18). Naslednja operacija je lahko operacija po Norwoodu ali kombinacija le-tega posega z dvosmer-no kavopulmonalno anastomozo, v nekaterih večjih svetovnih centrih pa hibridni

poseg predstavlja premostitev do transplan-tacije srca pri bolnem novorojenčku (18).

Prva faza – operacija po Norwoodu

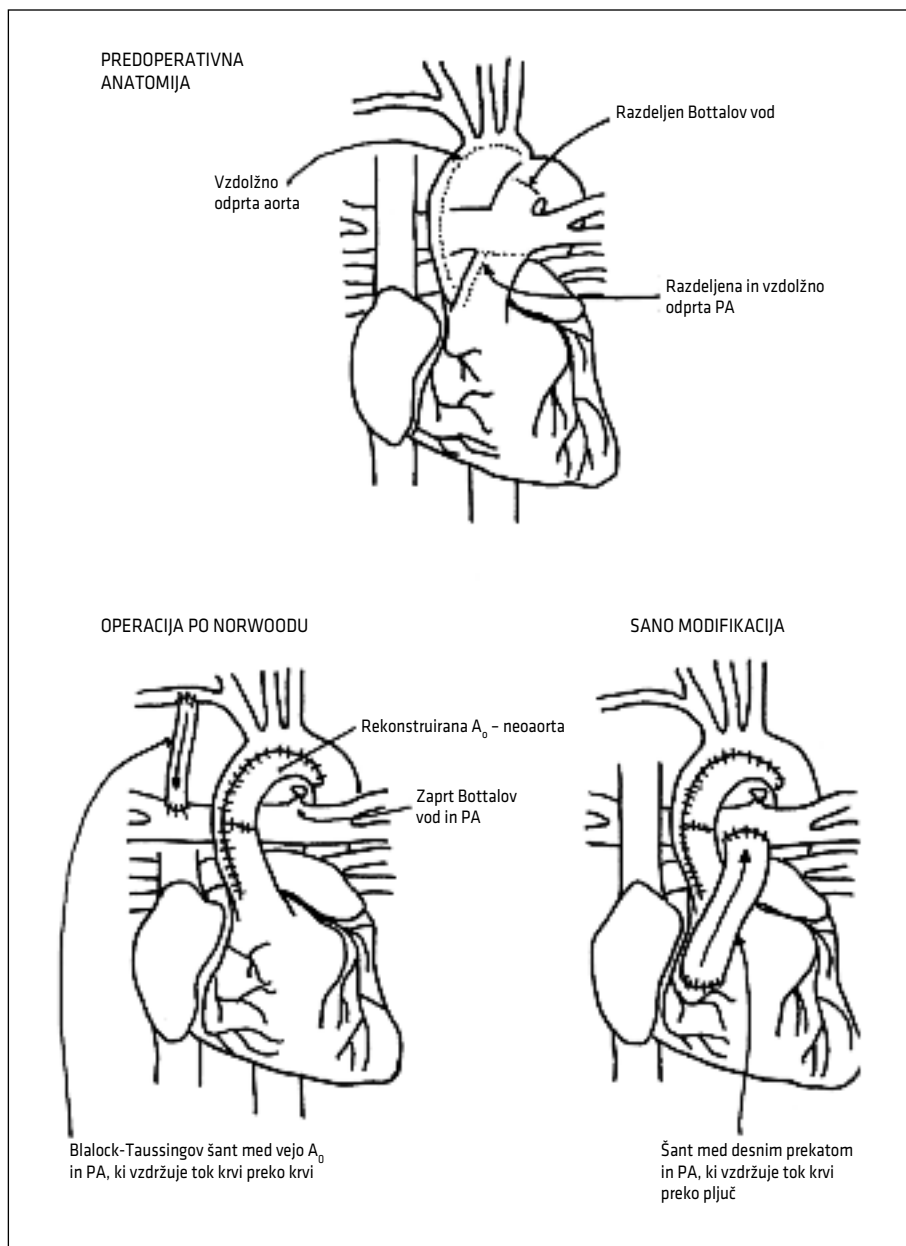
V prvem do tretjem tednu življenja se izvede operacija po Norwoodu. Cilj operacije je vzpostavitev zanesljivega sistemskega krvnega obtoka z zaporo Botallovega voda in vzpostavitev pljučnega pretoka za zagotavljanje zadostne sistemske oksigenacije s sočasnim varovanjem pljučnega žilja za pripravo na drugo in tretjo fazo kirurškega zdravljenja (22). Potrebna je vzpostavitev zunajtelesnega krvnega obtoka in globoke hipotermije ter mirujoče srce (23). Opravimo preddvorno septektomijo za zagotovitev prostega pretoka krvi preko medpreddvornega pretina ter ligacijo preveze Botallovega voda (22). Kritična točka operacije je rekonstrukcija zakrnele aorte in izdelava neoaorte s pomočjo homografa. Pljučno deblo prerežemo proksimalno od razcepišča in obe pljučni arteriji povežemo v enotno cev. Aortni lok odpremo od višine nivoja prereza pljučnega debela do mesta vlivanja Botallovega voda v aorto. Nato izrežemo homograf v pravilno obliko in velikost ter ga všijemo na robove stare aorte in na proksimalni krn pljučnega debela. Tako se ustvari neoaorta, ki je široko prehodna in brez zapor ter povezuje desni prekat s sistemskim krvnim obtokom (12). Sledi še vzpostavitev pljučnega krvnega obtoka. To dosežemo z modificiranim Blalock-Taussigovim obodom, kjer graft iz umetnega materiala povezuje brahiocefalno arterijo in desno PA ali s Sano modifikacijo, kjer z graftom povežemo iztočni del desnega prekata in PA (slika 2) (22). Ob odpustu iz bolnišnice je nasičenost krvi s kisikom tipično 80–85 %.

Bolniki z enim samim prekatom in opisanimi obvodmi med pljučnim in sistemskim obtokom imajo stalno prisotno mešanje oksigenirane in deoksigenirane krvi znotraj srca, znižano sistemsko nasičenost krvi s kisikom in kronično volumsko preobremenitev srca. Zato je del kirurškega zdravljenja

tudi neposredna povezava venskega sistema s pljučnim arterijskim žiljem, kar dosežemo v drugi in tretji fazi zdravljenja. Po posegu venska kri pasivno teče iz sistemskega venskega bazena v pljučni arterijski

sistem, tok pa poganja tlačna razlika med sistemskim venskim sistemom in tlakom v levem preddvoru.

Za zadovoljivo kakovost pretoka morajo biti izpolnjeni številni kriteriji. Kirurške



Slika 2. Shema prve faze kirurškega zdravljenja. PA – pljučna arterija, Ao – aorta.

žilne anastomoze morajo biti dobro prehodne, pljučne arterije morajo imeti normalno zgradbo in upornost, zagotovljena mora biti normalna pljučna venska drenaža z nizkim tlakom v levem preddvoru, z odsotnostjo pomembnejših atrioventrikularnih valvularnih regurgitacij iz prekatov v preddvore, z dobro funkcijo prekata in nizkim končnim diastolnim tlakom ter dobrim sistemskim arterijskim iztokom krvi in dobro funkcijo aortne zaklopke (12). Po posegu pride do akutne volumske razbremenitve sistema prekata, kar lahko pri kroničnem volumsko obremenjenem srcu privede do poslabšanja diastolne funkcije srca in zmanjšanja prekatne podajnosti. Da bi preprečili ta zaplet, povezovanje venskega sistema s pljučnim arterijskim sistemom opravimo v dveh korakih – z dvosmernim postopkom po Glennu (angl. *bidirectional Glenn procedure*, BDG) in z operacijo po Fontanu. V času med obema

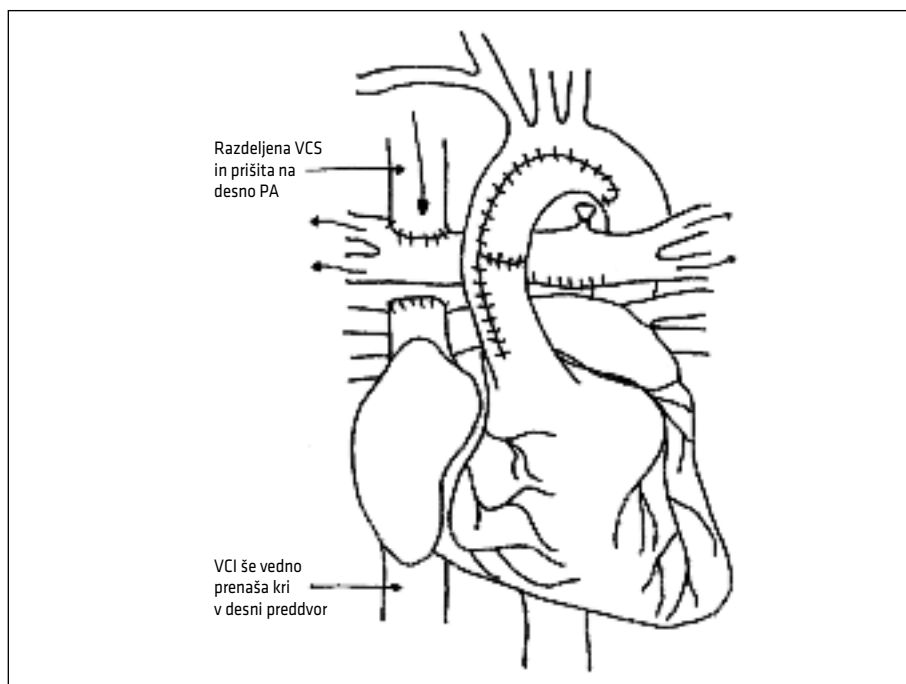
posegoma pride do remodelacije prekata, kar omogoča ponovitev operacije (12).

Druga faza – dvosmerni Glennov postopek

V drugi fazi operativnega zdravljenja med tretjim in šestim mesecem starosti opravimo BDG. Naredimo anastomozo med VCS in desno PA konec s stranjo. S tem se doseže neposreden pasivni tok venske krvi iz zgornjega dela telesa v obe pljučni krili. Obenem se s krpico zapre povezava med VCS in desnim preddvorom, tako da se vanj steka le še kri preko VCI. Obvod med desnim preddvorom in PA oziroma med brahiocefalno arterijo in PA se ligira in s tem zapre (slika 3) (22). Še vedno ostaja nasičenost arterijske krvi s kisikom okoli 80 %.

Tretja faza – operacija po Fontanu

Tretja faza kirurškega zdravljenja otrok s SHLS je Fontanov postopek – popolna



Slika 3. Shema druge faze kirurškega zdravljenja – dvosmerna kavopulmonalna povezava – dvosmerni Glennov postopek. VCS – zgornja votla vena (lat. *vena cava superior*), PA – pljučna arterija, VCI – spodnja votla vena (lat. *vena cava inferior*).

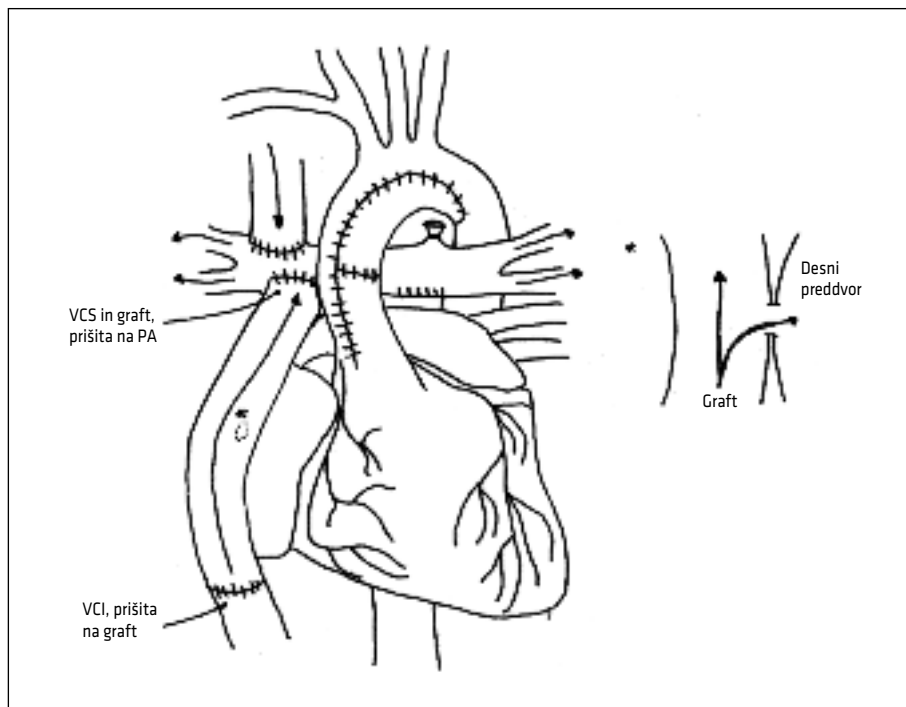
kavopulmonalna povezava (angl. *total cavo-pulmonary connection*, TCPC), ki jo opravimo približno 12 mesecev po BDG oziroma med 18. in 36. mesecem starosti. Poseg vključuje preusmeritev venske krvi iz VCI preko povezave do PA. Povezavo lahko ustvarimo s kirurško narejenim lateralnim tunelom v desnem preddvoru ali z ekstrakardialno povezavo med VCI in PA z graftom. Po končanem posegu vsa sistemska venska kri teče neposredno v pljučno arterijsko žilje in popolnoma zaobide prekat (slika 4) (12, 22).

Presaditev srca

Zaradi slabih zgodnjih rezultatov paliativnih posegov pri otrocih s SHLS je v poznih 80. letih na veljavi pridobila presaditev srca. Kljub temu da ameriški transplantacijski centri poročajo o višjih odstotkih preživetja kirurškega posega v primerjavi s paliativnimi operacijami, se pri bolnikih s presaje-

nim srcem pojavljajo težave z dolgoročno imunosupresivno terapijo, njenimi stranskimi učinki in možnostjo hude zavrnitvene reakcije. Kritični problem ostaja pomanjkanje donorskih organov (24). Tudi v centrih, kjer je presaditev izbor zdravljenja, morajo včasih zaradi nezmožnosti čakanja na srce opraviti paliativen kirurški poseg. Nekatere institucije so zmožne uspešno vzdrževati hemodinamsko stabilnost dva ali celo tri mesece (25).

Daljše čakanje na donorski organ povečuje tveganje za razvoj pooperativne pljučne hipertenzije. Zato se priporoča, da se v primeru nezmožnosti pridobitve ustreznega srca za transplantacijo začne stopenjsko paliativno zdravljenje, preden se razvije ireverzibilna pljučna hipertenzija, kar naj bi se zgodilo približno 30 dni po rojstvu otroka. Čakanje na ustrezen donorski organ lahko skrajšamo s prenatalno diagnozo SHLS in



Slika 4. Shema tretje faze kirurškega zdravljenja – operacija po Fontanu. VCS – zgornja votla vena (lat. *vena cava superior*), PA – pljučna arterija, VCI – spodnja votla vena (lat. *vena cava inferior*).

tako še nerojenega otroka umestimo na čakalno listo za transplantacijo. Ta še vedno ostaja metoda zdravljenja otrok z že opravljeno operacijo po Norwoodu, pri katerih je prišlo do razvoja hudega srčnega popuščanja ali regurgitacije trikuspidalne zaklopke (24).

ZAPLETI IN PROGNOZA

SHLS je četrta najpogostejša prirojena srčna napaka, ki pri novorojencu zahteva operacijo na odprtem srcu in najpogostejše povzročča smrt dojenčka v prvem letu življenja (26). Brez kirurške intervencije je SHLS smrten (27). V zadnjih letih je prišlo do bistvenega izboljšanja preživetja novorojencev po prvi stopnji paliativnega kirurškega zdravljenja, k čemur je prispevala boljša predoperativna in pooperativna oskrba, razumevanje kompleksnosti vzdrževanja ravnovesja med sistemskim in pljučnim pretokom ter nove tehnike samega operativnega posega (26).

Predoperativni zapleti vključujejo acidozo, kongestivno srčno popuščanje, ledvično odpoved, jetrno odpoved, nekrotizirajoči enterokolitis, sepso in smrt (22).

Med pooperativne zaplete štejemo še plevralni ali perikardialni izliv, poškodbo povratnega živca, ishemično možgansko kap, rekoarktacijo aorte ter pri otrocih po presaditvi možnost zavrnitve presadka in razvoj oportunistične okužbe (22).

Po operaciji po Norwoodu so med pomembnimi zapleti obstrukcija aortnega loka na mestu kirurške anastomoze in napredujoča cianoza zaradi premajhnega pretoka skozi obvod. Tudi nezadostna atrijska komunikacija lahko vodi v nastanek napredujoče cianoze. Dejavniki, ki prispevajo k večjemu številu zapletov, so teža otroka, nižja od 2,5 kg, predoperativni šok, genetske nepravilnosti ter predoperativno mehanično pre-

dihavanje in podpora krvnega obtoka. Glavni zapleti po BDG so prehodni sindrom VCS in vztrajajoči perikardialni ali plevralni izliv. Možen je razvoj kolateral iz sistema pljučni venski sistem. Glavni zapleti po Fontanovem posegu pa so vztrajajoči plevralni ali perikardialni izliv, nastanek aritmij, obstrukcija venskih poti in enteropatija z izgubljanjem proteinov (22).

Preživetje po operativnih posegih je 75 % po operaciji po Norwoodu, 95 % po BDG in 90 % po Fontanovem posegu. Celokupno petletno preživetje otrok po paliativnem operacijskem posegu je 70 % (2, 19).

Po končanem operativnem zdravljenju otroci s SHLS še vedno potrebujejo kontrolne preglede pri kardiologu, kjer spremljajo funkcijo desnega prekata, možnost pojava aritmij in nevrološki razvoj otroka (2). Več študij je preučevalo nevrološki razvoj otrok s SHLS, ki so bili zdravljeni s stopenjskim paliativnim posegom. Ugotavljajo, da večina šoloobveznih otrok dosega inteligenčni količnik, ki je v mejah normalnega (28–30). Prav tako se ti otroci normalno telesno razvijajo; zaradi zapletene srčno-žilne anatomije imajo sicer znižano toleranco za napor, vendar zmorejo rekreativno ukvarjanje s športom (31, 32).

ZAKLJUČEK

Otroci, rojeni s SHLS, potrebujejo multidisciplinarno obravnavo. Pomembno je predoperativno, kirurško paliativno in pooperativno zdravljenje otrok, ki se z vse boljšim razumevanjem anatomije in fiziologije delovanja le enega ventrikla neprestano izboljšuje. Preživetje in prihodnost otrok s SHLS sta dobra in se izboljšujeta predvsem zaradi izpopolnjevanja kirurških posegov, razvijanja pediatrične intenzivne medicine in izboljševanja pooperativnega zdravljenja.

LITERATURA

1. McGuirk SP, Griselli M, Stumper OF, et al. Staged surgical management of hypoplastic left heart syndrome: a single institution 12 year experience. *Heart*. 2006; 92: 366–70.
2. Beers MH, Porter RS, Jones TV, et al. The Merck manual of diagnosis and therapy. 18th ed. Rahway (NJ): Merck research laboratories; 2006.
3. Norwood WI, Lang P, Hansenn DD. Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med*. 1983; 308: 23–6.
4. Soetenga D, Mussatto KA. Management of infants with hypoplastic left heart syndrome: integrating research into nursing practice. *Crit Care Nurse*. 2004; 24: 46–66.
5. Lang P, Norwood WI. Hemodynamic assessment after palliative surgery for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 1983; 68: 104–8.
6. Lev M. Pathologic anatomy and interrelationships of the hypoplasia of the aortic tract complexes. *Lab Invest*. 1952; 1: 61.
7. Noonan JA, Nadas AS. The hypoplastic left heart syndrome. An analysis of 101 cases. *Pediatr Clin North Am*. 1958; 5: 1029.
8. Roberts WC, Perry LW, Chandra RS, et al. Aortic valve atresia: a new classification based on necropsy study of 73 cases. *Am J Cardiol*. 1976; 37: 753.
9. Fyler DC. Report of New England Regional infant cardiac program. *Pediatrics*. 1980; 65: 376.
10. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, et al. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2001; 103: 1269–73.
11. Kosin M. Prirojene srčne napake. In: Smrkolj V, ed. *Kirurgija*. Ljubljana: Sledi; 1995. p. 279–90.
12. Fraser CD, Carberry K. Congenital Heart Disease. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al, eds. *Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008: 1779–83.
13. Marcadante K, Kleigman R, Berman RE. *Nelson essentials of pediatrics*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
14. Rychik J, Ayres N, Cuneo B, et al. American society of echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17: 803–10.
15. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, et al. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18: 610–4.
16. Galindo A, Nieto O, Villagra S, et al. Hypoplastic left heart syndrome diagnosed in fetal life: associated findings, pregnancy outcome and results of palliative surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 33: 560–6.
17. Bacha EA. Individualized approach in the management of patients with hypoplastic left heart syndrome (HLHS). *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2013; 16 (1): 3–6.
18. Honjo O, Caldarone CA. Hybrid palliation for neonates with hypoplastic left heart syndrome: current strategies and outcomes. *Korean Circ J*. 2010; 40: 103–11.
19. Feinstein JA, Benson DW, Dublin AM, et al. Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59 (1): S1–42.
20. Sakurai T, Kado H, Nakano T, et al. Early results of bilateral pulmonary artery banding for hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 36 (6): 973–9.
21. Guleserian KJ, Baker GM, Sharma MS, et al. Bilateral pulmonary artery banding for resuscitation in high-risk, single-ventricle neonates and infants: a single center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 145 (1): 206–13.
22. Syamasunar R, Turner DR, Forbes TJ. Pediatric hypoplastic left heart syndrome follow-up [internet]. New York: Medscape; 2011 Nov 10 [cited 2012 May 19]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/890196-followup#a2651>
23. Tweddell J, Hoffman GM, Mussatto KA, et al. Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: lessons learned from 115 consecutive patients. *Circulation*. 2002; 106 Suppl 1: 82–9.
24. Bando K, Turrentine MW, Sun K, et al. Surgical management of hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 70–7.
25. Starnes VA, Griffin ML, Pitlick PT. Current approach to hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 104: 189–95.
26. Mahle W, Spray TL, Wernovsky G, et al. Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome. A 15-year experience from a single institution. *Circulation*. 2000; 102 Suppl 3: 136–41.

27. Gutgesell HP, Massaro TA. Management of hypoplastic left heart syndrome in a consortium of university hospitals. *Am J Cardiol.* 1995; 76: 809–11.
28. McCrindle BW, Williams RV, Mitchell PD, et al. Relationship of patient and medical characteristics to health status in children and adolescents after the Fontan procedure. *Circulation.* 2006; 113: 1123–9.
29. Mahle WT, Clancy RR, Moss EM, et al. Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics.* 2000; 105: 1082–9.
30. Goldberg CS, Schwartz EM, Brunberg JA, et al. Neurodevelopmental outcome after the Fontan operation: a comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions. *J Pediatr.* 2000; 137: 646–52.
31. Zajac A, Tomkiewicz L, Podolec P, et al. Cardiorespiratory response to exercise in children after modified Fontan operation. *Scand Cardiovasc J.* 2002; 36: 80–5.
32. Miyairi T, Kawauchi M, Takamoto S, et al. Oxygen utilisation and hemodynamic response during exercise in children after Fontan procedure. *Jpn Heart J.* 1998; 39: 659–69.

Prispelo 4. 3. 2014

Jernej Avsenik¹, Katarina Šurlan Popovič²

Radiološka obravnava bolnikov z možgansko vensko trombozo

The Role of Imaging in the Diagnosis of Cerebral Vein Thrombosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: možganska venska tromboza, tromboza duralnih venskih sinusov, možganska kap, računalniška tomografija, magnetnoresonančno slikanje

Možganska venska tromboza je redka, a življenje ogrožajoča bolezen, ki se klinično kaže z glavobolom, žariščnimi nevrološkimi izpadi, epileptičnimi napadi, motnjo zavesti in edemom papile. Dejavnike tveganja delimo na lokalne in sistemske. Lokalni so znotraj- in zunajlobanjske okužbe ter poškodbe glave, sistemski so spremembe hormonskih stanj (npr. splav, nosečnost, oralni kontraceptivi), nedavni kirurški posegi, motnje v strjevanju krvi, sistemske bolezni veziva, maligna obolenja, sistemske okužbe in dehidracija. Klinična prepoznavanje možganske venske tromboze je zaradi raznovrstnih vzrokov in neznačilnega poteka bolezni lahko težavna in jo vedno potrdimo z eno od radioloških slikovnopreiskovalnih metod. Magnetnoresonančna preiskava možganovine in magnetnoresonančna venografija sta metodi izbora v diagnostiki možganske venske tromboze. Računalniška tomografija brez kontrastnega sredstva je prva radiološka slikovna preiskava v večini nujnih nevroloških stanj, ki ji pri sumu na vensko trombozo pridružimo še računalniško tomografsko venografijo, saj sta hitrejši, cenejši in dostopnejši preiskavi, primerljivi z magnetnoresonančnimi tehnikami. Poznavanje anatomije možganskega venskega sistema je pomembno zaradi pogostih anatomskih variant, ki lahko posnemajo patologijo. Invazivne radiološke slikovnopreiskovalne metode, kot je digitalna subtrakcijska angiografija, se uporabljajo le v primerih, ko je indicirano znotrajžilno zdravljenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: cerebral venous thrombosis, dural venous sinus thrombosis, brain infarction, computed tomography, magnetic resonance imaging

Cerebral venous thrombosis is a rare but serious neurologic disorder manifested clinically with headache, focal neurological deficits, seizures, impairment of consciousness and papilledema. Causes and predisposing factors include local conditions such as brain injury, intracranial and regional infection as well as systemic conditions such as changes in hormonal states (e.g. recent abortion, pregnancy, oral contraceptives), recent surgical

¹ Jernej Avsenik, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jernej.avsenik@gmail.com

² Doc. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

procedures, hypercoagulable states, connective tissue disease, malignancy, systemic infection and dehydration. The diagnosis is typically based on clinical suspicion and imaging confirmation, but can be difficult due to the diversity of underlying risk factors. Non-contrast computer tomography remains the first imaging modality in most emergency situations, but magnetic resonance imaging and magnetic resonance venography have been considered as the techniques of choice with high suspicion patients. Alternatively, computer tomography venography is a cheaper, faster and readily available technique and has been shown to be comparable to magnetic resonance venography. Anatomic variants of cerebral venous structures are common and can be difficult to distinguish from pathology. Invasive diagnostic techniques such as digital subtraction angiography are mostly reserved for situations when endovascular treatment is being considered.

UVOD

Možganska venska tromboza (MVT) zajema trombozo duralnih sinusov in globokih možganskih ven. Zaradi raznolikih etioloških dejavnikov in neznatne klinične slike predstavlja pomemben izziv sodobni diagnostiki (1). MVT se v svetu pojavlja z letno incidenco pet na milijon prebivalcev in je pogostejša pri mlajših bolnikih. Je vzrok 0,5–1 % možganskih kapi in 5 % možganskih krvavitev (1–3). Dejavniki tveganja za razvoj MVT so lahko pridobljeni (npr. kirurški posegi, poškodbe, nosečnost, puerperij, antifosfolipidni sindrom, maligna obolenja, hormonska terapija) ali prirojeni (npr. prirojena trombofilija). Najpogostejše so z nastankom MVT povezani pomanjkanje antitrombina III, beljakovine C in beljakovine S, mutacija v genu za dejavnik V Leiden in hiperhomocisteinemija (1, 3, 4). Okužbe parameningealnih prostorov (ušes, obnosnih votlin, ustne votline, obraza in vratu) so pogost vzrok MVT pri otrocih, pri odraslih pa le redko (1, 5, 6).

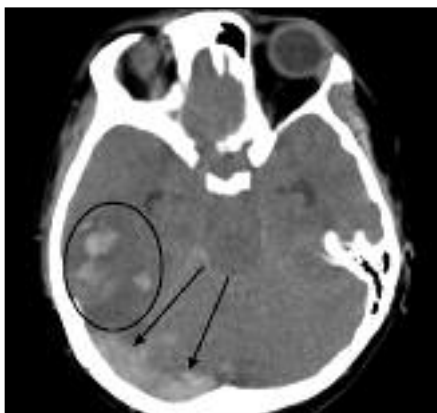
Sum na MVT postavimo glede na anamnestične podatke in klinično sliko, istočasno opravimo tudi osnovne laboratorijske preiskave. Klinično diagnozo potrdimo z ustreznimi radiološkimi slikovnimi preiskavami. Simptomi in znaki MVT nastanejo zaradi povišanega znotrajlobanjskega tlaka ob ovirani venski drenaži in zaradi ishemičnih ter hemoragičnih poškodb možganovine

(1, 2, 7). Vodilni simptom je glavobol, ki so mu v 75 % pridruženi žariščni nevrološki izpadi (hemipareza, afazija) ali papiloedem (1, 3, 8, 9). Najpogostejša je tromboza zgornjega sagitalnega sinusa, ki vodi v zvišanje znotrajlobanjskega tlaka z glavobolom in s papiloedemom, pridruženi so lahko motorični izpadi ali epileptični napadi, pri kliničnem pregledu pa najdemo edem lasišča z razširjenimi venami (1, 9, 10). Pri trombozi transverznih sinusov, ki je pogosto posledica vnetja srednjega ušesa, so prisotni bolečina v področju ušesa in mastoida, glavobol, vročina, izcedek iz sluhovoda, znaki povišanega znotrajlobanjskega tlaka, razširjene podkožne vene lasišča, hemianopsija, zmanjšana mišična moč na nasprotni strani in afazija (1). V 16 % MVT nastane tromboza v globokem venskem sistemu (notranja možganska vena, vena Galena in *sinus rectus*), kar lahko vodi v infarkt talamusa in globokih možganskih jeder (1, 11). Izolirana kortikalna venska tromboza je redka in se pojavlja pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi ali s kroničnimi vnetnimi boleznimi (12). Klinična slika MVT se razvija relativno počasi. V eni od raziskav so akutni nastanek simptomov v manj kot 48 urah opažali pri 37 % primerov, subakutni potek (od 48 ur do 30 dni) v 56 % primerov in kronični potek (več kot 30 dni) v 7 % primerov, od pričetka simptomov do postavitve diagnoze pa je minilo sedem dni (mediana vrednost) (3).

Laboratorijske preiskave ob sumu na MVT vključujejo določanje krvne slike, osnovne biokemične preiskave, določanje protrombinskega časa in delnega trombotoplastinskega časa (1). Normalna vrednost D-dimera pomeni nizko verjetnost za MVT (13). Lumbalna punkcija z analizo likvorja je koristna le pri kliničnem sumu na meningitis, sicer pa normalen laboratorijski izvid likvorja ne izključuje diagnoze MVT (3). Vloga invazivnih in neinvazivnih radioloških slikovnopreiskovalnih metod v diagnostiki MVT je predvsem v prepoznavanju žilnih in parenhimskih sprememb, povezanih z boleznijo.

RADIOLOŠKE SLIKOVNOPREISKOVALNE METODE Računalniška tomografija

CT je radiološka metoda izbora pri bolnikih z novonastalimi nevrološkimi simptomi, kot so glavobol, epileptični napadi, žariščni nevrološki izpadi ali spremembe v mentalnem statusu. CT brez uporabe kontrastnega sredstva (KS) je pri bolnikih z MVT patološki le v 30 %, značilen je znak hiperdenzne vene oz. duralnega sinusa, ki je najbolje viden na prerezi, pravokotnih na trombozirano veno (slika 1) (1, 2, 12).



Slika 1. CT. Neposreden prikaz tromba v desnem transverznem sinusu (puščici) in pridružena možganska krvavitev s posledičnim edemom možganovine (obkroženo) pri 34-letni bolnici.

Tromboza zadajšnjega dela zgornjega sagitalnega sinusa je včasih vidna kot hiperdenzen trikotnik – znak »polne črke delta« (angl. *filled delta sign*). Tudi ishemične spremembe možganovine, ki prehajajo čez arterijska področja ali so v tesnem stiku z venskimi sinusi, so sumljive za MVT, medtem ko je subarahnoidna krvavitev redkejša (14). Parenhimske možganske krvavitve se pojavljajo pri tretjini bolnikov z MVT in so največkrat razporejene kortikalno in subkortikalno (12). Krvavitev pri trombozi zgornjega sagitalnega sinusa se kaže kot nejasno omejeno hiperdenzno področje v parasagitalnem predelu frontalnega in parietalnega režnja, medtem ko je krvavitev v temporalnem in okcipitalnem režnju značilna za trombozo transverznega sinusa. CT preiskava s KS lahko prikaže značilen znak »prazne črke delta« (ang. *empty delta sign*): centralni, tromboziran del zgornjega sagitalnega sinusa je hipodenzen, obrobljen s kontrastno obarvanim trikotnim robom venskega sinusa. Znak je viden le pri 29 % bolnikov z MVT, pojavi se nekaj dni po začetku simptomov in lahko vztraja še nekaj tednov (12, 15). Tromboza kortikalnih ven se na CT kaže kot področje kortikalnega edema ali krvavitve, včasih s hiperdenzno trombozirano veno (angl. *cord sign*) (12).

Magnetnoresonančno slikanje

MRI je v primerjavi z običajnim CT občutljivejša metoda za prikaz MVT (2, 12). Prvi teden po nastanku je venski tromb bogat z deoksihemoglobinom, zato ima na T1-poudarjeni sekvenci izointenziven in na T2-poudarjeni sekvenci hipointenziven signal v primerjavi z možganovino. Drugi teden je zaradi visoke vsebnosti methemoglobina hiperintenziven tako na T1- kot na T2-poudarjenih sekvencah (7, 12). Znak »prazne črke delta« se na T2-poudarjeni sekvenci kaže kot hipointenziven tromb, obrobljen s hiperintenzivnimi trikotnimi robovi venskega sinusa (1). Kasneje so znotraj tromba prisotni razpadni produkti tako deoksihemoglobina

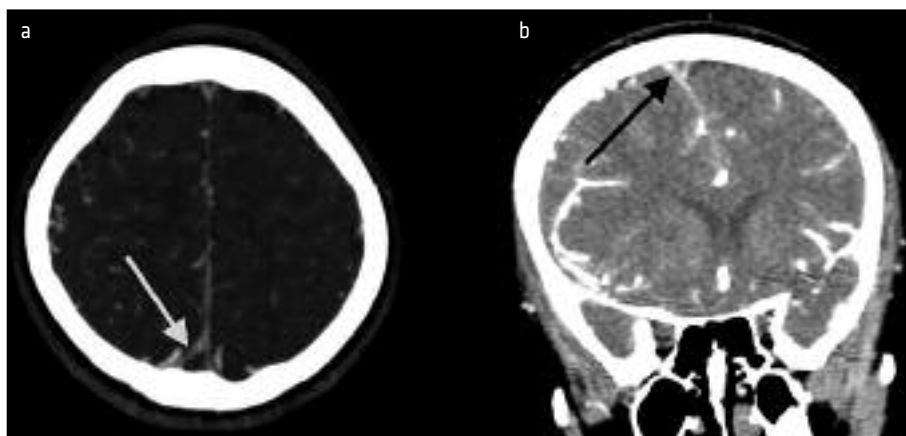
kot methemoglobina – takrat je tromb hipointenziven na gradientni sekvenci (angl. *gradient recall echo*) in susceptibilno poudarjenem slikanju (angl. *susceptibility weighted imaging*). Difuzija molekul vode je v področju tromba omejena, kar se pri 41 % bolnikov kaže kot hiperintenziven signal na difuzijsko poudarjenem slikanju (angl. *diffusion weighted imaging*) in pomeni manjšo verjetnost rekanalizacije po uvedbi antikoagulantnega zdravljenja (1, 11, 16). Perfuzijsko MRI-slikanje na mestu tromboze pokaže podaljšan čas prehoda KS (angl. *mean transit time*) (1, 12).

MRI je natančnejši od CT-preiskave tudi pri oceni sprememb možganovine. Področni edem možganovine brez znakov krvavitve je viden v 8 % primerov na CT in v 25 % primerov na MRI, žariščne spremembe možganovine z edemom in krvavitvami pa so na MRI vidne pri 40 % bolnikov (12). Difuzijsko poudarjeno slikanje omogoča razločevanje med primarnim vazogenim in citotoksičnim edemom glede na visoke oz. nizke vrednosti izračunanega navideznega koeficienta difuzije (angl. *apparent diffusion coefficient*). Spremembe možganovine v sklopu MVT so v primerjavi z ishemičnimi okva-

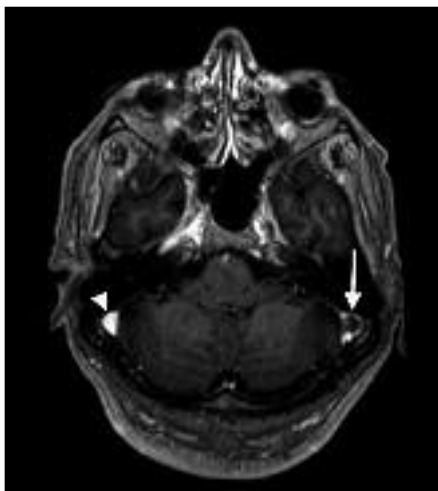
rami zaradi motene arterijske oskrbe pogosteje reverzibilne (12).

Računalniška tomografska venografija

CT-venografija (CTV) je hitra, široko dostopna in zanesljiva metoda za diagnostiko MVT, ki omogoča natančnejši prikaz možganskih venskih struktur kot t. i. »time of flight« (TOF) magnetnoresonančna venografija (MRV) (1, 17, 18). Bolnikom CTV opravimo takoj po CT-preiskavi brez KS. Preiskava traja manj kot eno minuto in je v primerjavi z MRI manj občutljiva na morebitno premikanje bolnika, lažji pa je tudi nadzor nad kritično prizadetim bolnikom (17). Pomanjkljivosti CTV so povezane z uporabo ionizirajočega sevanja in jodnega KS (12). Tromboza se tudi na CTV kaže kot znak »prazne črke delta«, vidna je lahko kolateralna venska drenaža ali kontrastno obarvanje tentorija (slika 2) (17). Prednost CTV je lažja interpretacija preiskave in manj artefaktov v primerjavi z MRV ter boljši prikaz globokih venskih struktur, kot so Rosenthalova vena, talamostatratne vene in spodnji sagitalni sinus (18, 19). Zanesljivost CTV je v diagnostiki MVT vsaj enakovredna MRV (1, 17–19).



Slika 2. CT-venografija. Znak »prazne črke delta« pri dveh bolnikih s trombozo zgornjega sagitalnega sinusa. Hipodenzna sredica trikotnega področja (puščici) na projekciji maksimalne intenzitete (a) ter na koronarni rekonstrukciji (b) predstavlja tromboziran venski sinus.



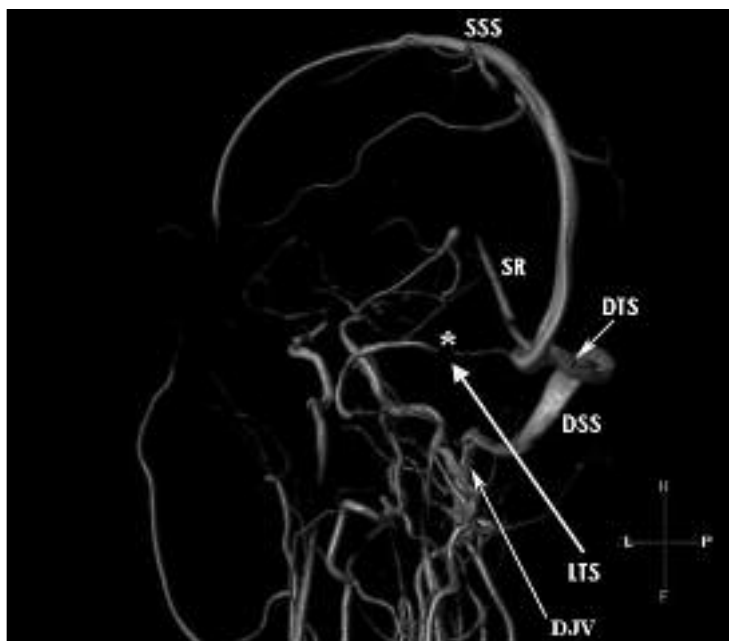
Slika 3. MRI-venografija z uporabo T1-poudarjenega slikanja po dovajanju gadolinijevega kontrastnega sredstva. Levi sigmoidni sinus (puščica) se s kontrastom le robno obarva (hipointenziven centralni del sinusa predstavlja mesto tromboze), medtem ko je desni sigmoidni sinus v celoti izpolnjen s kontrastom (trikotnik).

Magnetnoresonančna venografija

Najpogostejši tehniki MRV sta TOF-preiskava in MRI-preiskava s KS. Pri TOF je intenziteta signala odvisna od pretoka, odsotnost pretoka v tromboziranem venskem sinus pa se pokaže kot znižan signal v predelu tromboze (20). Dvodimenzionalna TOF-tehnika je občutljiva za prikaz nizkih pretokov, ki so pravokotni na ravnino zajemanja slike, zato je primerna za diagnostiko MVT (12, 21). MRI z uporabo gadolinijevega KS v primerjavi s TOF bolje prikaže tako male žilne strukture kot duralne sinuse, saj temelji na visoki intenziteti signala KS in ni občutljiva na turbulenten pretok znotraj venskih struktur (slika 3) (21).

Digitalna subtraksijska angiografija

Med invazivne radiološke metode v diagnostiki MVT uvrščamo digitalno subtraksijsko



Slika 4. MRI-venografija z uporabo tehnike »time of flight« (TOF). Levi transversni sinus (LTS) je v primerjavi z desnim transversnim sinusom (DTS) hipoplastičen – anatomsko varianta. V srednjem delu LTS je droben polnitveni defekt (zvezdica) – možno mesto tromboze. SSS – zgornji sagitalni sinus (lat. *sinus sagitalis superior*), SR – *sinus rectus*, DJV – desna jugularna vena.

angiografijo (DSA) v arterijski in venski fazi. Uporabljamo jo v primerih, ko izvid MRV ali CTV-preiskave ni prepričljiv, predvsem pa takrat, ko pride v poštev znotrajžilno zdravljenje. Z DSA prikažemo odsotnost obarvanja tromboziranih sinusov, obrnjen tok krvi v venskih sinusih ter vensko kongestijo z razširjenimi kortikalnimi venami, venami lasišča in obraza. Značilno je tudi zakasnjeno obarvanje možganskih venskih struktur (1).

Pomen anatomskih variant v diagnostiki možganske venske tromboze

Za radiološko prepoznavanje MVT je pomembno poznavanje številnih variant v anatomiji možganskih venskih struktur. Atrezija ali hipoplazija venskega sinusa lahko daje izgled trombotične zapore, pogosti so tudi asimetrični in variantni poteki venske drenaže, kot na primer okcipitalni sinus ali podvojitev sinusa (12). Asimetrija transverz-

nih sinusov je prisotna kar v 49 % populacije, v veliki večini je desni transverzni sinus večji od levega (slika 4) (22). Videz zapore sinusa lahko povzročijo tudi prominentne arahnoidne granulacije ali septirani sinusi ter anatomska varianta z visoko bifurkacijo na mestu stočišča sagitalnega in transverznih sinusov (12).

ZAKLJUČEK

MVT je redka, življenje ogrožajoča in potencialno reverzibilna motnja možganskega krvnega obtoka. Radiološka slikovnodiagnosticska obravnava ima pri bolnikih s sumom na MVT odločilno vlogo. Pri bolnikih s klinično visoko verjetnostjo za MVT je najprimernejša preiskava CT brez KS s CTV ali MRI z MRV. CTV in MRV sta v diagnostiki MVT najverjetneje enakovredni, le da je CTV lažje izvedljiva pri kritično prizadetem bolniku v urgentni službi. V diagnostično najzahtevnejših primerih pride v poštev DSA z možnostjo znotrajžilnega zdravljenja.

LITERATURA

1. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42 (4): 1158–92.
2. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007; 6 (2): 162–70.
3. Ferro JM, Canhao P, Stam J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004; 35 (3): 664–70.
4. de Freitas GR, Bogousslavsky J. Risk factors of cerebral vein and sinus thrombosis. *Front Neurol Neurosci*. 2008; 23: 23–54.
5. Boncoraglio G, Carriero MR, Chiapparini L, et al. Hyperhomocysteinemia and other thrombophilic risk factors in 26 patients with cerebral venous thrombosis. *Eur J Neurol*. 2004; 11 (6): 405–9.
6. Damak M, Crassard I, Wolff V, et al. Isolated lateral sinus thrombosis: a series of 62 patients. *Stroke*. 2009; 40 (2): 476–81.
7. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*. 2005; 352 (17): 1791–8.
8. Crassard I, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *J Neuroophthalmol*. 2004; 24 (2): 156–63.
9. Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology*. 1999; 53 (7): 1537–42.
10. Patronas NJ, Duda EE, Mirfakhraee M, et al. Superior sagittal sinus thrombosis diagnosed by computed tomography. *Surg Neurol*. 1981; 15 (1): 11–4.
11. Favrole P, Guichard JP, Crassard I, et al. Diffusion-weighted imaging of intravascular clots in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2004; 35 (1): 99–103.
12. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, et al. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 2006; 26 Suppl 1: S19–41.
13. Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, et al. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke*. 2004; 35 (12): 2820–5.
14. Oppenheim C, Domingo V, Gauvrit JY, et al. Subarachnoid hemorrhage as the initial presentation of dural sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26 (3): 614–7.
15. Virapongse C, Cazenave C, Quisling R, et al. The empty delta sign: frequency and significance in 76 cases of dural sinus thrombosis. *Radiology*. 1987; 162 (3): 779–85.
16. Sagduyu A, Sirin H, Mulayim S, et al. Cerebral cortical and deep venous thrombosis without sinus thrombosis: clinical MRI correlates. *Acta Neurol Scand*. 2006; 114 (4): 254–60.
17. Khandelwal N, Agarwal A, Kochhar R, et al. Comparison of CT venography with MR venography in cerebral sinovenous thrombosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 187 (6): 1637–43.
18. Ozsvath RR, Casey SO, Lustrin ES, et al. Cerebral venography: comparison of CT and MR projection venography. *AJR Am J Roentgenol*. 1997; 169 (9): 1699–707.
19. Casey SO, Alberico RA, Patel M, et al. Cerebral CT venography. *Radiology*. 1996; 198 (1): 163–70.
20. Liauw L, van Buchem MA, Spilt A, et al. MR angiography of the intracranial venous system. *Radiology*. 2000; 214 (3): 678–82.
21. Farb RI, Scott JN, Willinsky RA, et al. Intracranial venous system: gadolinium-enhanced three-dimensional MR venography with auto-triggered elliptic centric-ordered sequence-initial experience. *Radiology*. 2003; 226 (1): 203–9.
22. Zouaoui A, Hidden G. Cerebral venous sinuses: anatomical variants or thrombosis? *Acta Anat (Basel)*. 1988; 133 (4): 318–24.

Katja Pavšič¹, Zvezdan Pirtošek²

Nemotorični simptomi Parkinsonove bolezni

Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Parkinsonova bolezen, parkinsonizem, nemotorični simptomi, premotorični simptomi

Parkinsonovo bolezen tradicionalno štejemo med boleznimi gibanja zaradi propada dopaminergičnih nevronov v nigrostriatnem sistemu. Danes pa vse bolj spoznavamo, da je patologija te bolezni mnogo širša in da do okvar lahko pride v mnogih predelih tako centralnega kot perifernega živčevja. Odraž tega je pojav vrste nemotoričnih simptomov (motenj spanja, psihiatričnih, kognitivnih, avtonomnih in senzoričnih motenj). Nemotorični simptomi se pojavijo pri več kot 98 % bolnikov s Parkinsonovo boleznijo. Lahko se pojavijo kadar koli med boleznijo, pogosto pa so prisotni že v predkliničnem obdobju (premotorični simptomi). Premotorični simptomi lahko napovedujejo nastop Parkinsonove bolezni in bi jih lahko uporabili kot biooznačevalce pri odkrivanju oseb s povečanim tveganjem za razvoj Parkinsonove bolezni. Zgodnja prepoznava Parkinsonove bolezni bo postala še posebej pomembna, ko bomo imeli na voljo učinkovito nevroprotektivno zdravljenje. Nemotorični simptomi so s trajanjem bolezni vse pogostejši in hujši. Pogosto predstavljajo hudo breme bolniku ter močno zmanjšujejo kvaliteto življenja. Zato je izrednega pomena, da te simptome prepoznamo in zdravimo, saj lahko tako močno pripomoremo k boljšemu počutju bolnika.

ABSTRACT

KEY WORDS: Parkinson's disease, parkinsonism, non-motor symptoms, pre-motor symptoms

Parkinson's disease is traditionally regarded as a movement disorder caused by the loss of dopaminergic neurons in the nigrostriatal system. However, we are becoming more and more aware that pathology of this disease is much wider than initially thought and that degeneration may involve many areas in both central and peripheral nervous systems. This is reflected in a wide spectrum of non-motor symptoms that involve sleep, psychiatric, cognitive, autonomic and sensory disorders. Non-motor symptoms occur in more than 98% of the patients with Parkinson's disease. They can appear at anytime in the course of disease and are often present in the preclinical phase (pre-motor symptoms). The pre-motor symptoms can predate the onset of Parkinson's disease and they could be used as biomarkers for identifying persons at risk for development of Parkinson's disease. Early detection of Parkinson's disease will be of considerable value when neuroprotective therapy becomes available. The non-motor symptoms become more frequent and more severe as the disease progresses. They often represent a huge burden for the patient and can cause a severe decrease in the quality of life. It is therefore very important to recognize and treat these symptoms, as this can significantly improve the patient's well-being.

¹ Katja Pavšič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; katja.pavsic@gmail.com

² Prof. dr. Zvezdan Pirtošek, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Parkinsonova bolezen (PB) je za Alzheimerjevo boleznijo druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen (1). Od nekdaj smo jo imeli za bolezen, pri kateri pride predvsem do motenj gibanja. Med glavne oz. kardinalne simptome, na podlagi katerih postavljamo klinično diagnozo parkinsonizma, spadajo naslednji motorični simptomi: bradikinezija, mišična rigidnost, tremor in motnje posturalnih refleksov (2, 3). Danes pa vse bolj spoznavamo pomembnost t. i. nemoto-

ričnih simptomov. Ti se pojavijo pri večini bolnikov in pomembno vplivajo na kvaliteto življenja (4, 5). Pogosto se pojavijo že več let pred nastopom klasičnih motoričnih znakov in s tem napovedujejo nastop PB (6–10).

Nemotorični simptomi PB so številni in se najpogosteje kažejo kot kognitivne, psihiatrične, avtonomne, senzorične motnje ali kot motnje spanja (tabela 1) (2, 11). Opisoval jih je že sam James Parkinson v svojem Eseju o tresoči paralizi (angl. *An Essay on the Shaking Palsy*), kjer je zapisal: »...poja-

Tabela 1. Spekter nemotoričnih simptomov Parkinsonove bolezni (2, 11, 15, 16). REM – faza spanja s hitrimi gibi zrkel (angl. *rapid eye movements*).

Psihiatrične motnje:

- motnje razpoloženja (depresija, anksioznost, apatija, anhedonija),
- halucinacije, iluzije, psihoze^a ter
- impulzivno-kompulzivno vedenje^a.

Kognitivne motnje:

- blag kognitivni upad,
- izvršitvene in vidnoprstorske motnje ter
- demenca.

Motnje spanja:

- sindrom nemirnih nog, periodični gibi z udi v spanju,
- motnje spanja faze REM,
- žive sanje,
- prekomerna zaspanost čez dan^a,
- razdrobljenost spanja in nespečnost ter
- nenaden nastop spanja.

Avtonomne motnje:

- ortostatska hipotenzija,
- hipotenzija po hranjenju,
- motnje mokrenja (nokturija, urgenca, frekvenca),
- potenje,
- seksualna disfunkcija (hiperseksualnost^a, erektilna disfunkcija, zmanjšanje libida),
- prekomerno slinjenje,
- motnje požiranja,
- slabost in bruhanje^a,
- zaprtje in nezadostno praznjenje črevesja ter
- inkontinenca blata.

Senzorične motnje:

- motnje voha,
- motnje vida,
- bolečina,
- nenadni/nenormalni občutki ter
- motnje vida (motnje barvnega in kontrastnega vida, zamegljen vid).

Razno:

- utrujenost,
- sprememba teže,
- povečano izločanje loja ter
- dvojni vid.

^a Simptomi, povzročeni ali poslabšani z dopaminergičnim zdravljenjem.

vijo se motnje spanja», »Črevo, ki je bilo ves čas otrplo, sedaj, v večini primerov, zahteva pomoč močnih spodbujajočih zdravil«, »Urin in blato se praznita neprostovoljno; in končno, stalna zaspanost z blagim delirijem« (angl. »... the sleep becomes much disturbed«, »The bowels, which had been all along torpid, now, in most cases, demand stimulating medicines of very considerable power«, »The urine and faeces are passed involuntarily; and at the last, constant sleepiness, with slight delirium.«) (2, 12). Moderne raziskave kažejo, da se nemotorični simptomi pojavijo pri več kot 98 % bolnikov s PB (5, 13). V povprečju ima vsak bolnik 8–12 nemotoričnih simptomov (4, 5, 13). Pojavijo se lahko v katerem koli stadiju bolezni, pogostejši pa so v kasnejših (13, 14). Vzrok za nastanek nemotoričnih simptomov je lahko degeneracija živčevja v sklopu patološkega procesa same bolezni ali pa so posledica oz. stranski učinek zdravljenja z antiparkinsonskimi zdravili. V pozni fazi bolezni se pogosto pojavljajo v t. i. stanju izklopa, ko popusti učinek levodope (11).

Čeprav nemotorične simptome PB poznamo že dolgo, se šele v zadnjih letih zač-

njamo zavedati, kako pomembno vplivajo na kvaliteto življenja bolnikov. Zato je zelo pomembno, da jih prepoznamo in zdravimo in tako močno pripomoremo k dvigu kvalitete življenja (4).

PATOFIZIOLOGIJA

Za najpomembnejše oz. najznačilnejše nevropatološko znamenje PB štejemo pojav Lewyjevih teles in nevritov ter izgubo dopaminergičnih nevronov v substanci nigri *pars compacta* (SNpc), kar vodi v pomanjkanje dopamina v striatumu in s tem do pojava motoričnih simptomov (17, 18). Motorični simptomi se pojavijo šele, ko odmre vsaj 50 % nevronov v SNpc (19, 20). To pomeni, da se patološke spremembe in s tem predklinična faza bolezni začnejo že mnogo prej, in sicer 5–20 let pred pojavom motoričnih simptomov (21, 22). Poleg tega danes vemo, da patološke spremembe zajemajo mnogo več področij živčevja in ne le substance nigre. Obenem pa ni prizadet le dopaminergični sistem, pač pa pride do okvar tudi v drugih nevrottransmitorskih sistemih (noradrenergični, serotoninergični in holi-nergični) (18). Do poškodb nevronov med

Tabela 2. Domnevna mesta okvar, ki pripomorejo k pojavu posameznih nemotoričnih simptomov pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo (18).

Nemotorični simptomi	Mesto okvare v živčevju
Kognitivni upad	subkortikalna jedra, limbični predel, možganska skorja
Vidne halucinacije	subkortikalna jedra (npr. amigdala), ventralni temporalni reženj in drugi predeli možganske skorje
Motnje razpoloženja	jedra v možganskem deblu (jedra <i>raphe</i> , <i>locus coeruleus</i>), mezolimbni dopaminergični sistem
Motnje spanja	jedra v možganskem deblu (pedunkulopontino jedro, <i>locus coeruleus</i> , jedra <i>raphe</i>), hipotalamus
Motnje voja	olfaktorni bulbus, anteriorno olfaktorno jedro, amigdala
Bolečina	dorzalni rogovci hrbtenjače, jedra v možganskem deblu, talamus, mezolimbni sistem
Ortostatska hipotenzija	avtonomni živčni sistem (rostralna ventrolateralna medula, dorzalno motorično jedro vagusa, simpatična jedra v hrbtenjači, simpatični gangliji, nadledvične žleze)
Zaprte, motnje mokrenja, erektilna disfunkcija	avtonomni živčni sistem (dorzalno motorično jedro vagusa, visceralni pletež, parasimpatična jedra v hrbtenjači)

PB pride v različnih jedrih v možganskem deblu, vohalnem ter limbičnem področju, diencefalonu, amigdali, hipokampusu, neokorteksu, hrbtenjači, pa tudi v perifernem avtonomnem živčevju srca, gastrointestinalnega trakta in sečnega mehurja (17, 23). Razširjenost patoloških sprememb pri PB bi torej lahko pojasnila pojav nemotoričnih simptomov, ki niso povezani s pomanjkanjem dopamina v nigrostriatnem sistemu (tabela 2) (18).

PREDKLINIČNO OBDOBJE PARKINSONOVE BOLEZNI

Dolgo je veljalo, da se zgodnja faza PB začne s pojavom prvih motoričnih simptomov. Danes vemo, da se nevrodegenerativni proces v mnogih predelih živčevja in s tem predklinična faza bolezni lahko začne že več let pred degeneracijo nevronov v substanci nigri ter pojavom motoričnih simptomov (24).

V predkliničnem obdobju PB se že lahko pojavijo prodromalni nemotorični oz. premotorični simptomi, kot so motnja voja, spanja ter avtonomne motnje (npr. zaprtje) in depresija (1, 25). Čeprav so ti simptomi nespecifični, je več raziskav dokazalo, da lahko napovedujejo nastop klinično izražene PB s pojavom klasičnih motoričnih simptomov (17). Tako imajo moški s slabšo zmožnostjo prepoznavanja vonjev (hipozmijo) kar 5,2-krat večje tveganje za nastop PB, motnja voja pa se lahko pojavi vsaj štiri leta pred razvojem bolezni (6). Nastop PB pogosto napoveduje tudi zaprtje, ki se v povprečju pojavi deset let pred pričetkom PB. Raziskave so pokazale od 3- do 4-krat večjo verjetnost za pojav bolezni pri moških, ki imajo manj kot eno praznjenje črevesja na dan (7, 8). Pogost premotorični simptom so tudi motnje spanja faze s hitrimi gibi zrkel (angl. *rapid eye movement*, REM), za katere je bilo večkrat dokazano, da so povezane s kasnejšim razvojem nevrodegenerativnih bolezni, predvsem tistih z nalažanjem α -sinukleina v možganih (17). Naj-

novejše raziskave tako kažejo, da kar 50 % bolnikov z motnjo spanja faze REM v povprečju 14 let (lahko pa tudi do 50 let) po nastopu motnje razvije PB, 31 % pa demenco v sklopu demence z Lewyjevim telesci, multisistemske atrofije (MSA) ali Alzheimerjeve bolezni (9, 10).

V iskanju razlogov za prodromalno obdobje PB je Braak s sodelavci razvil t. i. hipotezo dvojnega udarca. Ugotovili so, da se agregati napačno zvitega α -sinukleina, ki je glavna komponenta Lewyjevih teles, pojavijo v vohalnem sistemu, živčnem pletežu želodčne stene (Meissnerjev pletež) in možganskem deblu že pred degeneracijo v substanci nigri, ter se nato v možgane širijo po stereotipnem vzorcu. Po hipotezi dvojnega udarca naj bi neznan nevrotropni patogen, najverjetneje virus, vstopil v možgane po dveh poteh – skozi nosno sluznico in želodec. Skozi nosno sluznico naj bi vstopil v vohalni živec in se od tam po olfaktornem bulbusu in traktu z antero-gradnim prenosom povzpел do področij vohalne skorje v temporalnem režnju. Isti patogen naj bi s požiranjem nazalnih izločkov in sline prišel tudi v želodec ter skozi sluznico vstopil v Meissnerjev živčni pletež. Od tam bi z retrogradnim transportom po preganglionarnih parasimpatičnih nevronih vagusa prispel v dorzalno motorično jedro vagusa v podaljšani hrbtenjači. Nato naj bi se širil navzgor v pons in mezencefalon ter končno dosegel substanco nigro, kasneje pa tudi strukture neokorteksa (1, 26).

Braakova teorija o stereotipnem širjenju agregatov α -sinukleina je porodila vprašanje, kako se ta širi po živčevju, in kmalu so znanstveniki dobili idejo, da deluje na podoben način kot prioni (27). Podlaga tej t. i. prionski teoriji je bil posmrtni dokaz Lewyjevih teles z agregati α -sinukleina v embrionalnih dopaminergičnih nevronih, ki so jih presadili v putamen bolnikov s PB. Lewyjeva telesa v presajenih nevronih so našli 10–22 let po presaditvi pri štirih raz-

ličnih bolnikih (28–32). Pri tako mladih nevronih navadno Lewyjevih telesc ne najdemo, kar nakazuje, da je prišlo do širjenja α -sinukleina iz sosednjih nevronov, ki so že bili podvrženi degenerativnemu procesu PB. Kasneje opravljene raziskave na celičnih kulturah in na živalskih modelih so pokazale, da se je α -sinuklein resnično zmožen s pomočjo najrazličnejših mehanizmov širiti iz celice v celico, spodbujati spremembo v načinu zvijanja proteina (iz α -vijačne strukture v β -nagubani list) in vplivati na agregacijo α -sinukleina. Vse to so značilnosti prionskih delcev, kar pomeni, da širjenje patoloških sprememb pri PB morda poteka podobno kot pri prionskih boleznih (27, 28).

Čeprav obstaja več kritik tako prionske teorije kot teorije dvojnega udarca, bi z zgodnjim pojavom in širitvijo degenerativnih sprememb po živčevju lahko pojasnili nastop nemotoričnih simptomov že v predkliničnem obdobju PB. Lokacije agregatov α -sinukleina in s tem okvare nevronov v zgodnjem obdobju bolezni se namreč ujemajo s premotoričnimi simptomi. Okvara v volalnem sistemu bi lahko pojasnila motnjo voha, agregati v enteričnem živčevju in v jedrih možganskega debla pa zaprtje in motnje spanja faze REM (18, 23). Poleg tega so podobno razporeditev in razširjenost Lewyjevih telesc v premotoričnem obdobju pokazale tudi druge raziskave (18, 24, 33).

Ne glede na etiologijo nastanka bolezni in premotoričnih simptomov pa lahko le-ti nesporno napovedujejo nastop PB. V kombinaciji s slikovno diagnostiko ali z molekularnimi biooznačevalci bi jih lahko uporabili kot predklinične pokazatelje za odkrivanje oseb s povišanim tveganjem za razvoj bolezni (17). Če oz. ko bomo imeli na voljo učinkovito nevroprotektivno zdravljenje, bo prepoznavanje teh oseb izredno pomembna, saj bomo lahko pričeli z zdravljenjem, še preden bo prišlo do hujše okvare nevronov. Razvoj bolezni bomo tako lahko upočasnili ali celo preprečili (17, 18).

PSIHIATRIČNE MOTNJE

Pri PB lahko pride do mnogih psihiatričnih simptomov, ki v veliki meri temeljijo na motnji v dopaminergičnem prenosu. Na splošno velja, da ob pomanjkanju dopamina pride do simptomov, kot sta apatija in depresija, ob presežku (uporaba dopaminergičnih zdravil) pa do kompulzivnega vedenja in halucinacij (34). Zanimivo je, da se mnogi psihiatrični simptomi (npr. depresija, apatija in halucinacije) ter tudi demenca pogosteje pojavljajo pri obliki PB, pri kateri ne prevladuje tremor (angl. *non-tremor dominant*) (11, 35).

Motnje razpoloženja

Najpogostejše motnje razpoloženja, ki se pojavljajo pri bolnikih s PB, so depresija, apatija oz. abulija ter anksioznost (11). Dokazano je bilo, da so motnje razpoloženja med najbolj motečimi nemotoričnimi simptomi in da močno zmanjšujejo kvaliteto življenja (4, 36, 37). Pri bolnikih s PB se pojavljajo pogosteje kot pri kontrolnih skupinah bolnikov, zato verjetno ne predstavljajo le čustvenega odziva na bolezen, pač pa so del spektra nemotoričnih simptomov s specifičnimi okvarami v možganih (38–40). Pogosto se motnje razpoloženja pri bolnikih prepletajo in nastopajo sočasno (11).

Depresija

Depresija je med najpogostejšimi nemotoričnimi simptomi PB, saj ima vsaj blage simptome depresije tudi do 50 % bolnikov (40–44). Poleg tega je to simptom, ki najbolj zmanjšuje kvaliteto življenja bolnikov (4, 36). Lahko se pojavi kot premotorični simptom ali pa nastopi kadar koli v poteku bolezni (3). Ugotovili so, da je depresija pri PB lahko del spektra nemotoričnih simptomov ter da nastane zaradi okvare dopaminergičnih, noradrenergičnih in serotoninergičnih nevrotransmitorskih poti v limbičnem sistemu (39, 40). Zato je zelo pomembno, da jo prepoznamo in zdravimo. Kljub temu pa ostaja v več kot 50 % primerov

neprepoznana in nezdravljena (41, 42). Eden izmed razlogov za to je, da simptome depresije, kot so anhedonija, zmanjšanje koncentracije, motnje spanja in upočasnenost, težko ločimo od ostalih simptomov PB. Poleg tega imajo depresivni bolniki s PB redko občutke krivde ali nevrednosti, ki so sicer pri depresiji pogosti (45). Razlog za nezadostno zdravljenje depresije je tudi, da zdravniki depresijo pri PB pogosto pripišejo zgolj čustveni reakciji na bolezen (11).

Apatija

Apatija se kot nemotorični simptom zelo pogosto pojavlja skupaj z depresijo, lahko pa se pojavi tudi samostojno, kar nakazuje, da je mehanizem nastanka apatije in depresije različen (40, 44). Poleg tega je močno povezana s kognitivnim upadom (46). Nastanek je povezan z motnjami v limbičnem sistemu, v čelnem in senčnem režnju (46, 47). Za apatijo je značilno predvsem pomanjkanje motivacije, ki se kaže s pomanjkanjem interesa do novih stvari, zmanjšanim čustvenim odzivom, zmanjšanjem govora in motoričnih aktivnosti. Za razliko od depresije razpoloženje ni negativno in človek psihično ne trpi, ampak je razpoloženje evtimno (48). Kljub temu pa tudi apatija pomembno zmanjšuje kvaliteto življenja ter je verjetno povezana s hitrejšim napredovanjem tako motoričnih kot kognitivnih simptomov bolezni (5, 40).

Anksioznost

Anksioznost je prisotna pri do 40 % bolnikov s PB in se lahko pojavi že pred pojavom motoričnih simptomov (35, 49–51). Pogostejša je pri mlajših bolnikih (35). Najpogostejše se pojavlja v obliki panične motnje, generalizirane anksioznosti in socialne fobije (35, 43). Anksioznost in razpoloženje se lahko spreminjata v skladu s t. i. motoričnimi nihanji vklop-izklop, do katerih pride zaradi nihanja v koncentraciji dopamina ob dopaminergičnem zdravljenju (3, 35, 52–55). Simptomi anksioznosti se v teh

primerih okrepijo v stanju izklopa in omilijo v stanju vklopa. Čeprav bi pojav anksioznosti v stanju izklopa lahko pomenila le čustveno reakcijo na slabše telesno počutje, so raziskave pokazale, da je odzivna na dopaminergično zdravljenje. Ob učinku dopaminergičnega zdravljenja na zmanjšanje motoričnih nihanj namreč pride tudi do zmanjšanja simptomov anksioznosti (43, 52–54). To potrjujejo tudi raziskave, ki so pokazale manj anksioznosti po zdravljenju z globoko stimulacijo subtalamičnega jedra, ki prav tako ublaži motorična nihanja (56, 57).

Psihoze in halucinacije

Psihotični simptomi se pojavijo pri 20–30 % bolnikov s PB (58). Najpogostejše so vidne halucinacije, pojavljajo pa se tudi halucinacije drugih vrst (predvsem slušne), iluzije, paranoide blodnje in delirij (59).

Psihotični simptomi pri PB se lahko pojavijo zaradi samega patološkega procesa bolezni, predvsem degeneracije holinergičnih nevronov, pogosto pa so posledica uporabe antiparkinsonskih zdravil (antiholinergikov ali dopaminergikov) in po prenehanju jemanja zdravil večinoma izzvenijo. Tveganje za pojav psihotičnih simptomov pri bolnikih s PB poveča tudi višja starost, trajanje in napredovanje bolezni, kognitivni upad, depresija in motnje spanja. Najpogostejše so psihotični simptomi posledica kombinacije več naštetih dejavnikov (58–65). Običajno se ti simptomi pojavijo več let po začetku PB. Če se pojavijo že kmalu po začetku simptomov parkinsonizma, je bolj verjetno, da ne gre za PB, ampak za demenco z Lewyjevim telesci (58, 59, 66). Kljub temu pa je pojav vidnih halucinacij tudi pri PB povezan z višjo gostoto Lewyjevih telescev v parahipokampusu, amigdali, čelnih, senčnih in temenskih režnjih. Tudi sicer je patohistološka slika PB in demence z Lewyjevim telesci enaka in morda gre za isto obolenje. Vendar pa ti bolezni po definiciji razlikujemo glede na čas pojava demence, ki se pri

demenci z Lewyjevimimi telesci pojavi v prvem letu od pojava parkinsonskih motoričnih simptomov, pri PB pa kasneje (59, 67).

Klinični spekter psihotičnih simptomov se ob uporabi antiholinergičnih in dopaminergičnih zdravil razlikuje. Značilno je, da antiholinergiki sprožijo pojav delirija (t. i. toksični delirij), dopaminergična zdravila pa povzročijo psihozo (t. i. dopaminomimetična psihoza) (65).

Toksični delirij

Toksični delirij je stanje, pri katerem pride do globalnih motenj v delovanju možganov. Kaže se z motnjami v zavedanju, orientaciji, koncentraciji, ciklu spanja in budnosti ter pogosto tudi z motenim zaznavanjem okolja, mišljenjem, občutkom strahu in preganjanosti, agitacijo, halucinacijami, tremorjem in avtonomnimi motnjami (npr. potenje, tahikardija, priapizem, midriaza). Delirij nastane hitro in simptomi preko dneva pogosto nihajo (65, 68).

Dopaminomimetična psihoza

Dopaminomimetična psihoza je subakutno stanje, pri katerem pride do hudih iluzij (izkrivljene zaznave resničnih dogodkov ali podatkov) in/ali vidnih, redkeje tudi drugih halucinacij. Za razliko od delirija ti bolniki nimajo motenj zavedanja, orientacije in koncentracije. Zelo pogosto imajo bolniki še pred pojavom psihoze motnje spanja, predvsem žive sanje (65, 68). Začne se s pojavom vidnih halucinacij, ki se lahko kažejo le kot potujoče sence ali napačna interpretacija predmetov iz okolice, pogosteje pa gre za kompleksne halucinacije oseb, živali ali predmetov. Na začetku so halucinacije prijazne ter enostavne in jih bolniki zlahka prepoznajo, sčasoma pa postajajo vse hujše, strašljive in vodijo v paranoidno mišljenje, zmedenost, iluzije, agitacijo in končno lahko tudi v delirij. Stanje lahko postane tako nevzdržno, da je treba bolnike sprejeti v bolnišnico ali nastaniti v dom starejših občanov (11, 58, 59, 65, 69).

Impulzivno-kompulzivno vedenje

Pri 6,0–15,5 % bolnikov s PB, ki se zdravijo z dopaminergičnimi zdravili, pride do različnih oblik impulzivno-kompulzivnega vedenja, ki obsegajo dopaminski disregulacijski sindrom (DDS), motnje v nadziranju impulzov (angl. *impulse control disorders*) in stereotipna ponavljajoča se dejanja (angl. *punding*) (70–72). Te motnje se običajno pojavijo ali poslabšajo ob uvedbi dopaminergične terapije ali povečanju odmerka, opisane pa so tudi ob zdravljenju z globoko stimulacijo možganov. Ob zmanjšanju odmerka ali ukinitvi dopaminergičnih zdravil se simptomi običajno izboljšajo ali izginejo (72). Do pojava kompulzivnega vedenja pri dopaminergičnem zdravljenju naj bi prišlo zaradi relativno povečanega dopaminskega prenosa v ventralnem striatumu v primerjavi z dorzalnim striatumom, kar vodi do povečanega dopaminskega prenosa v ventralni kortikostriatni in limbični poti, ki vplivata na nagradni sistem v možganih (34).

Dopaminski disregulacijski sindrom

DDS je iatrogena motnja, pri kateri pride do odvisniškega vedenja v zvezi z uporabo dopaminske nadomestne terapije. Pojavlja se predvsem ob uporabi levodope pa tudi dopaminskih agonistov (npr. apomorfin). Bolniki z DDS si začnejo brez zdravnikovega pooblastila odmerjati večje in pogostejše odmerke dopaminergičnih zdravil, kot bi bilo potrebno za nadzor motoričnih simptomov. Na vsak način se namreč želijo izogniti nelagodnemu stanju izklopa, poleg tega se njihovo počutje ob uporabi dopaminergičnega zdravila izboljša. Sčasoma jemanje teh zdravil vodi do pojava diskinezij in do socialno motečega vedenja. Pri povečanem vnosu zdravila ti bolniki postanejo hipomanični ali manični, nemirni in agresivni. Ob odtegnitvi zdravila pa razvijejo znake odtegnitvenega sindroma s hudim hlepenjem po zdravilu s stanjem disforije, depresije, razdražljivosti in anksioznosti (71).

Motnje v nadziranju impulzov

Motnje v nadziranju impulzov predstavljajo nezmožnost upiranja določenim impulzom, nagonom ali skušnjavam, kar vodi v patološko hazardiranje, hiperseksualnost, kompulzivno nakupovanje, prenaajanje in uporabo zdravil, hobizem, kopičenje, kleptomanijo, impulzivno kajenje itd. (34, 71, 73). Te motnje se pojavljajo predvsem pri bolnikih, zdravljenih z dopaminskimi agonisti v višjih dozah, ter so pogostejše pri bolnikih z DDS (74, 75).

Stereotipna ponavljajoča se dejanja

Stereotipna ponavljajoča se dejanja predstavljajo kompleksno stereotipno brezciljno vedenje z močno potrebo po izvajanju ponavljajočih se nalog, kot so sestavljanje in razstavljanje, razvrščanje, zbiranje, kopičenje in preučevanje predmetov. Takšno vedenje se pojavlja tudi pri odvisnikih od kokaina in amfetaminov (71).

Impulzivno-kompulzivno vedenje predstavlja breme tako bolniku kot tudi skrbniku. Vodi lahko v hudo finančno in psihološko stisko ter bolnika spravlja v zadrego. Poleg tega ti bolniki pogosto padejo v konflikt z ljudmi iz okolice, kar lahko vodi do izgube prijateljev in službe. Bolnik zdravnika pogosto ne obvesti o kompulzivnem vedenju, zato moramo po njem usmerjeno vprašati. V primeru pojava kompulzivnega vedenja je treba primerno prilagoditi dopaminergično zdravljenje, bodisi z zmanjšanjem odmerka bodisi z uporabo antiparkinsonskega zdravila druge skupine (11, 72, 73, 76).

KOGNITIVNE MOTNJE

Že v zelo zgodnjem obdobju bolezni lahko z natančnimi metodami pri skoraj vseh bolnikih dokažemo blag kognitivni upad. Gre za subtilne kognitivne spremembe, ki se jih bolnik pogosto ne zaveda in jih tudi zdravnik brez natančnejših preiskav lahko spregleda. Raziskave so pokazale, da imajo skoraj vsi bolniki z novo odkrito PB pri-

manjkljaj v izvršitvenih funkcijah, skoraj 50 % jih ima vidnoprstorske motnje, 45 % jih ima motnje spomina, 20 % pa jih že ima motnje govora in poimenovanja, ki so sicer značilne za kasnejše obdobje z razvojem demence (77, 78). S časom imajo ti bolniki vse več kognitivnih motenj, ki postanejo očitne tako bolniku kot njegovi okolici. Z leti bolniki lahko razvijejo polno sliko demence (16, 77).

Izvršitvene in vidnoprstorske motnje

Že zgodaj v poteku PB pogosto pride do motenj v izvršitvenih funkcijah, kar s tujko imenujemo diseksekutivni sindrom. Bolniki imajo težave z vzdrževanjem pozornosti, načrtovanjem in organiziranjem dnevnih aktivnosti, delovnim spominom oz. zmožnostjo zadrževanja informacij med dnevnimi opravili, učenjem ipd. (16, 77). Do tega pride predvsem zaradi pomanjkanja dopamina v čelno-striatnem dopaminergičnem sistemu. To dokazuje tudi odkritje, da dopaminergično zdravljenje v zgodnjih fazah PB bolnikom izboljša izvršitvene funkcije in spomin (79, 80).

Pogosto imajo bolniki s PB tudi motnje vidnoprstorskega dojemanja in vizualnega ter besednega spomina. Te motnje ne temeljijo na dopaminergičnem prenosu in so značilne za okvaro posteriornih predelov možganske skorje (16, 77).

Demenca

Z napredovanjem bolezni se kognitivne motnje slabšajo, motnje spomina ter izvršitvenih funkcij postajajo vse hujše. Pri določenih bolnikih se nato razvije polno izražena demenca (16, 77). Demenca, pridružena PB, predstavlja 3–4 % demenc v splošni populaciji (81). Bolniki s PB imajo kar petkrat povečano tveganje za razvoj demence (82). Raziskave kažejo, da za demenco trpi okrog 30 % bolnikov s PB (81). Vendar pogostost demence pri teh bolnikih močno narašča s starostjo in napredovanjem bolezni ter se

pri starosti 90 let poveča na 80–90 % (83). Na razvoj demence pri PB poleg starosti, trajanja in napredovanja bolezni vplivajo tudi višja starost ob nastopu bolezni, prisotnost halucinacij, slabši spomin in družinska anamneza demence (11, 82).

Običajno gre pri PB za subkortikalno obliko demence. Za razliko od kortikalne (npr. Alzheimerjeve) demence, pri kateri so prizadete predvsem višje kortikalne funkcije, kot so spomin, govor, reševanje problemov in podobno, gre pri subkortikalni predvsem za upočasnitev miselnih procesov, zmanjšanje motivacije in iniciative, težave pri načrtovanju in odločanju, motene vidnoprstorske funkcije ter motnje razpoloženja. Kasneje pride tudi do vedno hujših težav z govorom in spominom (11, 77, 84).

Do demence pri PB pride torej več let po nastopu motoričnih simptomov. Če se demenca razvije že v prvem letu po nastopu motoričnih simptomov, bolezen imenujemo demenca z Lewyjevim telesci (85).

Pozni pojav demence pri PB bi lahko bil v skladu z Braakovo teorijo o postopnem napredovanju agregatov α -sinukleina proti strukturam neokorteksa. Raziskave so namreč pokazale povišano število Lewyjevih telescev v kortikalnih strukturah bolnikov z demenco v okviru PB (86). Poleg tega naj bi k razvoju demence pripomogla tudi subkortikalna prizadetost z degeneracijo dopaminergičnih nevronov v substanci nigri in noradrenergičnih nevronov v *locus coeruleus*. Pomembno vlogo v patogenezi demence pri PB pa igra okvara holinergičnega sistema z degeneracijo bazalnega Meynertovega jedra in njegovimi ascendentnimi potmi (16, 87).

MOTNJE SPANJA

Motnje spanja se pojavijo pri 74–98 % bolnikov s PB in so lahko prisotne že v predklinični fazi bolezni (88). Še pogostejše in hujše pa postanejo z napredovanjem bolezni.

Lahko motijo nočno spanje (motnje spanja faze REM, nespečnost in sindrom nemirnih nog), lahko pa so prisotne tudi čez dan

(prekomerna zaspanost ali nenaden nastop spanja) ter predstavljajo enega najbolj motečih simptomov (37, 89). Motnje spanja je torej treba primerno diagnosticirati in zdraviti, saj tako postane bolnikov spanec trdnjši in zaspanost čez dan manjša (89).

Motnje spanja faze s hitrimi gibi zrkel

Motnje spanja faze REM se pojavijo pri do 50 % bolnikov s PB (90–92). Pojavijo se lahko več let pred nastopom bolezni in do 50 % ljudi z motnjo spanja faze REM kasneje razvije klinično sliko PB (9).

Običajno so mišice med fazo REM atonične, pri motnji spanja faze REM pa je mišični tonus povišan. To se kaže z močnimi gibi med fazo REM, s katerimi človek izraža, kar sanja. Pogosto so ti gibi zelo siloviti in vodijo do udarcev ob posteljo, predmete ob postelji ali celo udarca partnerja. Pri tem so pogoste poškodbe, kot so podpludbe, raztrganine, izpahi in zlomi. Pogosto so prisotne tudi različne vokalizacije, ki zajemajo govorjenje, kričanje in celo grožnje. Bolniki to dogajanje občutijo kot izražanje živih, neprijetnih in bojovitih sanj (3, 11, 89, 93). Za postavitev diagnoze motnje spanja faze REM je potrebno polisomnografsko testiranje, saj je občutljivost klinične diagnoze le okrog 30 % (94).

Motnje spanja faze REM se pogosto pojavljajo tudi skupaj z drugimi sinukleiniopatijami, kot sta demenca z Lewyjevim telesci in MSA, ter lahko napovedujejo njihov nastop (9, 10).

Raziskave so pri bolnikih z motnjo spanja faze REM pokazale prisotnost Lewyjevih telescev in nevritov ter α -sinukleina v jedrih možganskega debla, ki so odgovorna za nadzor spanja REM (95). Degeneracija jeder v možganskem deblu in s tem pojav motenj spanja faze REM že v predkliničnem obdobju PB se sklada tudi z Braakovim modelom napredovanja bolezni. To še dodatno nakazuje na patofiziološko povezavo med PB in motnjami spanja faze REM (26).

Nespečnost

Nespečnost se pojavlja pri 54–60 % bolnikov s PB. Pojavlja se v različnih oblikah, in sicer kot motnja začetka spanja, razdrobljenost spanja in prezgodnje zbujanje (96).

Motnja začetka spanja je v okviru PB enako pogosta kot v splošni populaciji, prekinjenost spanja in prezgodnje zbujanje pa se pogosteje pojavljata pri osebah s PB. Vzrokov za nespečnost je več. Lahko so povezane s samimi patološkimi spremembami v možganskem deblu, lahko pa so posledica starosti, različnih motoričnih simptomov (kot so boleča distonija in mišični krči), živih sanj in nočnih mor, motenj spanja faze REM, nokturijske, psihiatričnih simptomov (še posebej depresije) ter dopaminergičnih zdravil (88, 96, 97). Ugotovili so, da aplikacija levodope z nadzorovanim sproščanjem povzroči manj nočnih simptomov kot aplikacija standardne levodope (88). Dokazana je bila tudi močna povezava nespečnosti s trajanjem bolezni, ženskim spolom in depresijo (96). Nespečnost je zelo pogosta težava pri osebah, ki trpijo za depresijo, lahko pa tudi pripomore k razvoju depresije (96, 98). Ker je depresija že tako pogostejša pri bolnikih s PB, je potrebno tiste, ki imajo probleme z nespečnostjo, še dodatno pregledati za depresijo (96).

Sindrom nemirnih nog in periodičnih gibov z udi v spanju

Sindrom nemirnih nog je pogosta nevrološka motnja, ki se pojavlja pri 5–15 % splošne populacije (99). Zanj je značilna potreba po gibanju nog, ki jo spremljajo neprijetni občutki v nogah. Ti simptomi se pojavljajo med mirovanjem oz. počitkom, običajno zvečer, in vsaj delno izginejo ob telesni aktivnosti (11, 89). Je tesno povezan s sindromom periodičnih gibov z udi v spanju, ki se kaže s počasnimi, ritmičnimi gibi, predvsem z dorzalno fleksijo stopala (89, 100, 101).

Do sindroma nemirnih nog pride zaradi oslabiljenega dopaminskega prenosa v možganih in dokazano je bilo, da je dopa-

minergično zdravljenje uspešno pri ublažitvi simptomov. Zato je bilo več raziskav namenjenih iskanju povezave med sindromom nemirnih nog in PB. Kljub temu še ni čisto jasno, ali je ta sindrom v okviru PB dejansko pogostejši kot v splošni populaciji (99, 102, 103). Prevalenco sindroma nemirnih nog pri PB je namreč težko ugotavljati, saj se podobno kažejo tudi druga klinična stanja, kot je akatizija (subjektivni občutek nemira z močno željo po gibanju, ki se običajno pojavi ob uporabi antipsihotikov), ter simptomi, podobni sindromu nemirnih nog, ki se pojavljajo ob fenomenu izzvenevanja učinka dopaminergičnih zdravil (102). Po drugi strani bolniki s PB prejema dopaminergično terapijo, ki simptome sindroma nemirnih nog ublaži, kar morda pomeni, da je ocena prevalence tega sindroma pri bolnikih s PB vsaj v določenih raziskavah podcenjena (104).

Patofiziološko pri sindromu nemirnih nog ne pride do degeneracije in pojava Lewyjevih teles v nigrostriatnem sistemu v takšni meri kot pri PB, ampak pride do hujše degeneracije v drugih dopaminergičnih poteh, predvsem v mezo-kortikolimbicnem sistemu (103). Zato nekateri menijo, da je patofiziologija teh dveh bolezni različna (99, 102).

Prekomerna zaspanost čez dan in nenaden nastop spanja

Prekomerna zaspanost čez dan se pri bolnikih s PB pojavlja v 33–76 % in je pogostejša kot pri kontrolni skupini (105, 106). Kaže se s težnjo k dremanju v različnih situacijah, lahko pride tudi do t. i. napadov spanja oz. nenadnih nastopov spanja, ki se pojavijo brez prehodne dremavosti. Bolnik nenadoma zaspi v najrazličnejših okoliščinah (npr. med kosilom, sestankom ali celo vožnjo). To pomembno vpliva na družinsko, poklicno in socialno življenje ter lahko vodi v razdražljivost ali celo depresijo. Poleg tega je lahko nenaden nastop spanja med vožnjo izredno nevaren, zato je treba pri bol-

nikih s PB redno spremljati stopnjo zaspanosti čez dan, še posebej ob spremembah dopaminergičnega zdravljenja. Večina antiparkinsonskih zdravil, še posebej dopaminski agonisti, kot stranski učinek povzroča prekomerno zaspanost. Poleg zdravil so lahko vzrok za prekomerno zaspanost čez dan tudi težave s spanjem ponoči. Vendar imajo tudi mnogi bolniki, ki ponoči dolgo spiyo, velike težave z dnevno zaspanostjo, kar morda nakazuje na centralno hipersomnijo. To domnevo potrjujejo tudi raziskave, ki so pri bolnikih s PB dokazale degeneracijo z Lewyjevim telesci v različnih predelih možganov, ki skrbijo za budnost (89, 107). Da je prekomerna zaspanost čez dan del nevrodegenerativnega procesa, nakazuje tudi odkritje, da imajo ljudje, ki so bolj zaspani čez dan, kar trikrat povečano tveganje za razvoj PB (108).

AVTONOMNE MOTNJE

Pri bolnikih s PB so pogosto prisotne motnje avtonomnega sistema (npr. gastrointestinalne, urološke, kardiovaskularne, termoregulacijske in seksualne) (2). Pogostejše so s starostjo, napredovanjem bolezni in uporabo zdravil (110). Mnogi od teh simptomov so med najbolj motečimi in bolnike s PB tako psihično kot tudi socialno onespособljajo (37). Zaradi sramu jih bolniki pogosto ne omenijo zdravniku in tako ostanejo neprepoznani in nezdravljeni. Zato je treba po simptomih avtonomnih motenj bolnika usmerjeno povprašati ter jih zdraviti (11, 37).

Parkinsonizem s simptomi avtonomnih motenj srečamo tudi pri MSA, kar pogosto povzroča težave pri razlikovanju teh dveh bolezni (110, 111). Pojav avtonomnih motenj, še posebej ortostatske hipotenzije, naj bi predstavljal celo izključitveni kriterij za postavitev diagnoze PB. Vendar je bilo dokazano, da so tako ortostatska hipotenzija kot tudi ostali avtonomni simptomi pogosto del tipične klinične in patološke slike bolezni. Avtonomne simptome pri PB lahko sprožijo tudi dopaminergična zdravi-

la, kar lahko še oteži ločevanje med MSA in PB. Le če se avtonomni simptomi pojavijo zelo zgodaj in v hudi obliki ter niso povezani z jemanjem zdravil, jih torej lahko štejemo za netipične simptome PB in premislimo o diagnozi MSA (112). Seveda pa kaže MSA slabšo odzivnost na levodopo. V pomoč pri ločevanju obeh bolezni so nam tudi različni napovedni modeli, ki ti bolezni razločujejo na podlagi več kliničnih značilnosti (110, 111).

Ortostatska hipotenzija

Ortostatska hipotenzija se pogosto pojavlja pri starejših ljudeh, pri bolnikih s PB pa je prisotna v okrog 20–50 % (112, 113). Lahko je posledica zdravljenja z antiparkinsonskimi ali antihipertenzivnimi zdravili, lahko pa gre za primarno okvaro avtonomne funkcije zaradi patološkega procesa v perifernem in centralnem živčevju. Ta proces se kaže s široko razporeditvijo Lewyjevih telescev tako po perifernem živčevju kot tudi po predelih centralnega živčevja, ki nadzirajo avtonomne funkcije (npr. baroreceptorski refleks). Pride lahko tudi do disregulacije avtonomnih receptorjev v perifernem živčevju in simpatične denervacije srca (23, 112).

Motnje mokrenja

Motnje mokrenja so pri PB prisotne pri okrog 30 % bolnikov in so bistveno pogostejše kot pri zdravih. Najpogostejše se kažejo kot nokturija, frekvenca, urgenca in urgentna inkontinenca. Najpogostejši vzrok motenj mokrenja pri PB je čezmerno aktivni sečni mehur s hiperrefleksijo detruzorja (114–116).

V nadzor mikcijskega refleksa so vključeni dopaminergični mehanizmi. Aktivacija receptorjev D1 naj bi zavirala, aktivacija receptorjev D2 pa pospešila mikcijski refleks. Skupna aktivnost v bazalnih ganglijah pri zdravih osebah učinkuje zaviralno na mikcijski refleks. Pri osebah s PB zaradi pomanjkanja dopaminergičnih nevroinov v substanci nigri ne pride do zadostne

stimulacije D1-receptorjev, kar vodi v pomanjkanje zaviranja in prekomerno aktivni sečni mehur (116).

Spolna disfunkcija

Spolna disfunkcija je pogosta težava, s katero se srečujejo bolniki s PB, in prizade ne tako moške kot ženske. Pri moških pride predvsem do motenj erekcije, prezgodnje ejakulacije ali nezmožnosti ejakuliranja, pri ženskah pa do zmanjšanja libida in seksualne vzburljenosti ter nezmožnosti doseganja orgazma (117, 118).

Etiologija spolne disfunkcije pri PB je multifaktorska in zajema fizične, psihološke, nevrobiološke in farmakološke vzroke (119). Povezana je s prisotnostjo vzporednih bolezni, jemanjem zdravil in stopnjo napredovanja bolezni. K zmanjšanju spolne funkcije in zadovoljstva v spolnosti pomembno prispevajo tudi depresija, fizična nezmožnost, rigidnost, tremor in ostali motorični simptomi, pa tudi sprememba videza, slinjenje in potenje (117).

Obenem pa lahko pri PB pride tudi do hiperseksualnosti, ki se pojavi predvsem pri mladih moških in je povezana zlasti z jemanjem dopaminskih agonistov (118).

Gastrointestinalni simptomi

Bolniki s PB se pogosto srečujejo z različnimi simptomi gastrointestinalnega trakta, kot so zaprtost, slabost, bruhanje, disfagija, slinjenje in inkontinenca blata. Ti simptomi bolnike pogosto tako psihično kot tudi socialno onespособljajo (2, 11).

Vzrok gastrointestinalnim motnjam je lahko okvara dorzalnega motoričnega jedra vagusa ali degeneracija enteričnega živčevja ob prisotnosti Lewyjevih teles v Meissnerjevem in Auerbachovem živčnem pletežu, pa tudi v požiralniku bolnikov s PB (23).

Motnje požiranja

Motnje požiranja (disfagija) pri PB so zelo pogoste. So posledica motoričnih motenj, ki zajemajo gastrointestinalni trakt od ust

do zgornje požiralnikove mišice zapiralke (tremor jezika, oslabljen peristaltika žrela, omejeno odpiranje zgornje požiralnikove zapiralke) (120). Posledica oslabljenega in redkejšega požiranja je prekomerno slinjenje (sialoreja). Le-to bolnike spravlja v hudo zadrego in povzroča težave pri govoru in hranjenju; nabiranje sline v ustih pa lahko vodi tudi do aspiracijske pljučnice (3, 120, 121).

Slabost

Slabost je pogosto neželeni učinek delovanja dopaminergičnih zdravil na center za bruhanje v podaljšani hrbtenjači, lahko pa je tudi posledica oslabljenega gibanja želodca. Zmanjšano gibanje želodca in s tem zakasnelo praznjenje se poleg slabosti odraža tudi z bruhanjem, hitro sitostjo in anoreksijo (11, 122).

Zaprtje

Zaprtje je eden najpogostejših nemotoričnih simptomov. Pogosto se pojavlja že kot premotorični simptom in lahko za več kot deset let napoveduje nastop PB (7, 8, 123). Vzrok za zaprtje je lahko zmanjšana gibljivost črevesja zaradi degeneracije enteričnega živčevja in kopičenja Lewyjevih teles ali pa motnja v delovanju mišič medeničnega dna (23, 124). Lahko gre tudi za posledico zdravljenja tremorja ali motenj mokrenja z antiholinergičnimi zdravili, razlog je lahko tudi v uporabi tricikličnih antidepresivov (125).

SENZORIČNI SIMPTOMI

Motnja voha

Motnja voha ima več kot 90 % bolnikov s PB. Ti bolniki imajo težave z zaznavanjem, razločevanjem in identifikacijo vonjev. Lahko gre za slabši voh (hipozmijo), pogosto pa tudi za nezmožnost vohanja (anozmijo) (126).

Motnja voha se pogosto pojavi že več let pred motoričnimi simptomi in pomeni povišano tveganje za razvoj PB. Zato jo je moč uporabiti kot predklinični pokazatelj

PB (6, 127). Obstajajo teorije, da se PB začne v vohalnem sistemu (1, 128). Več raziskav je pokazalo zgodnjo prisotnost Lewyjevih telesc in izgubo nevronov v vohalnem predelu (rinencefalonu) bolnikov s PB, kljub temu pa etiologija motnje voha še vedno ni čisto jasna. Morda zajema vstop neznanega patogena skozi nos, moten razvoj vohalnega sistema ali genske mutacije (6, 24, 128).

Bolečina

Raziskave kažejo, da se z bolečinami spopada okrog 60–80 % bolnikov s PB, pri katerih so bolečine pogostejše kot v splošni populaciji. Lahko so tako hude in neukrotljive, da bolnikom predstavljajo še hujšo težavo kot motorični simptomi (129). Bolečine so v 40–60 % neposredno povezane s PB, ostale pa so posledica drugih obolenj (129–132). Lahko se pojavijo na katerem koli delu telesa, tudi v ustih in genitalijah (133). Lahko so posledica mišično-skeletnih okvar (zaradi revmatoloških bolezni, deformacij kosti in sklepov, parkinsonske rigidnosti in akinezije), radikulopatije, periferne nevropatije, distonije, akatizije, ali centralne bolečine (2, 129, 130, 134). Centralna bolečina naj bi bila neposredna posledica bolezenskega procesa pri PB in je odgovorna za okrog 10 % bolečin pri PB (129, 130). Prag za zaznavanje bolečine se bistveno zniža ob ukinitvi levodope, po aplikaciji levodope pa se ponovno normalizira (135, 136). Pri bolnikih s PB je moteno delovanje tudi tistih dopaminergičnih centrov, ki skrbijo za regulacijo avtonomnih funkcij in za inhibicijo bolečinskih dražljajev. To vodi do nenormalnega procesiranja bolečinskih signalov (136).

Motnje vida

Motnje barvnega in kontrastnega vida so pogoste v zgodnji fazi PB, lahko pa bi bile tudi eden od premotoričnih znakov te bolezni (137). Dopamin je pomemben neurotransmitor na celotni poti prenosa vidnih

informacij, od amakrinih celic mrežnice preko talamusa do možganske skorje. Do motenj vida pri bolnikih s PB lahko torej pride zaradi pomanjkanja dopamina na kateri koli izmed teh stopenj (43, 137). Bolniki s PB pogosto poročajo tudi o zamegljenem vidu v obdobjih izklopa, in tudi te motnje naj bi bile povezane s pomanjkanjem dopamina v mrežnici (43).

OSTALI NEMOTORIČNI SIMPTOMI **Utrujenost**

Utrujenost se pojavlja pri skoraj polovici bolnikov s PB in se odraža z zmanjšano aktivnostjo in znižano kvaliteto življenja. Bolniki poročajo o občutku utrujenosti, izčrpanosti in pomanjkanja energije (subjektivna utrujenost), ali pa se hitreje utrudijo ob fizičnem ali psihičnem naporu (fizična in mentalna utrujenost). Subjektivna in mentalna utrujenost sta močno povezani s sočasno depresijo, anksioznostjo in motnjami spanja. Poleg tega je utrujenost pogosto težko ločiti od depresije. Fizična utrudljivost bi lahko bila posledica sprememb v kortikalni vzdražnosti med fizično aktivnostjo, ki temelji na dopaminskem prenosu, utrujenost pa so povezali tudi z zmanjšanim serotoninskim prenosom v bazalnih ganglijah in limbičnem sistemu (138).

Spremembe teže

Zmanjšanje telesne teže lahko nastopa kot premotorični simptom PB. Do zmanjšanja teže lahko pride že več let pred postavitvijo diagnoze, med boleznijo pa se teža še zmanjšuje kljub nezmanjšanemu ali celo povečanemu apetitu. Vzrok bi lahko bila povečana poraba energije in v kasnejših stadijih gastrointestinalne motnje, kot so disfagija, gastropareza in zmanjšana gibljivost črevesja. Tudi zdravljenje lahko močno vpliva na telesno težo – tako pri globoki možganski stimulaciji pogosto pride do zvišanja, pri enteralnem zdravljenju z dovajanjem levodope preko perkutane endoskopske gastrostome pa do znižanja telesne teže (139, 140).

PREPOZNAVANEMOTORIČNIHSIMPTOMOV PARKINSONOVEBOLEZNI

Bolniki s PB trpijo za številnimi nemotoričnimi simptomi, ki med boleznijo postajajo vse številčnejši in hujši, ter pogosto močno zmanjšujejo kvaliteto življenja bolj kot sami motorični simptomi. Prepoznavanje in zdravljenje teh simptomov sta zato ključnega pomena (4, 125). A vendar nemotoričnih simptomov v klinični praksi še vedno (pre)pogosto ne prepoznamo ali pa jim pripišemo premajhen pomen in jih temu primerno tudi premalo zdravimo. Raziskave kažejo, da nevrologi prepoznajo manj kot 50 % nemotoričnih simptomov (4, 41, 141). Poleg tega bolniki zdravniku pogosto ne povedo o nemotoričnih simptomih, saj jih ne povezujejo s PB, ali pa simptome zamolčijo, ker jih le-ti spravljajo v zadrego (npr. inkontinenca, impotenca) (4, 142). Zato je treba po teh simptomih bolnika usmerjeno povprašati, pri čemer so nam v pomoč tudi različni vprašalniki in obrazci. NMSQuest (angl. *Non-Motor Symptom Questionnaire*) je vprašalnik za bolnike, ki zajema 30 vprašanj o prisotnosti določenih nemotoričnih simptomov. Za opredelitev teže in pogostosti simptomov se uporablja obrazec NMSS (angl. *Non-Motor Symptoms Scale*). Za natančnejše ocenjevanje posameznih simptomov pa imamo na voljo široko množico vprašalnikov in ocenjevalnih orodij, specifičnih prav za te simptome. Tako lahko dobimo oceno klinično sliko in dejavnike, ki vplivajo na posamezne motorične simptome (11, 15). Nato moramo z multidisciplinarnim pristopom čim bolj optimalno prilagoditi terapijo, tako da nemotorične simptome čim bolj omilimo in s tem bolniku omogočimo višjo kvaliteto življenja (125).

ZDRAVLJENJE NEMOTORIČNIHSIMPTOMOV PARKINSONOVEBOLEZNI

Zdravljenje nemotoričnih simptomov je pogosto težavno zaradi pomanjkljivega

znanja o etiologiji in mehanizmih bolezni. Zato posamezne simptome zdravimo predvsem simptomatsko. Določene simptome, kot so motnje razpoloženja, bolečina in nespečnost, lahko omilimo z optimizacijo dopaminergične terapije. Nasprotno pa lahko dopaminergično zdravljenje povzroči ali poslabša simptome, kot so psihoza, kompulzivno vedenje in prekomerna zaspanost čez dan. Pri teh motnjah je treba postopoma znižati ali celo ukiniti dopaminergična zdravila, še posebej dopaminske agoniste. Za psihotične simptome in kompulzivno vedenje lahko uporabimo tudi atipične antipsihotike, za zmanjševanje prekomerne zaspanosti čez dan pa spodbujevalce centralnega živčnega sistema (npr. metilfenidat). Mnogi drugi simptomi (npr. demenca in huda depresija) se večinoma sploh ne odzovejo na dopaminergično zdravljenje in so morda posledica motenj v holinergičnem, serotoninergičnem ali noradrenergičnem sistemu. Do neke mere lahko pri demenci pomagamo z inhibitorji acetilholinesteraze in pri depresiji z antidepressivi (25, 125). Pri zdravljenju motenj spanja faze REM je pogosto učinkovit klonazepam, benzodiazepini pa so lahko učinkoviti pri zdravljenju anksioznosti. Pomembno je, da ob prisotnosti bolečin predpišemo analgetike. Tudi druge nemotorične simptome lahko do neke mere specifično zdravimo z uporabo različnih zdravil, vendar moramo paziti, da z njimi ne poslabšamo drugih simptomov. Poleg tega moramo ob uporabi več zdravil upoštevati interakcije med njimi ter večje število stranskih učinkov. Bolnike je treba o posameznih simptomih podučiti ter jim razložiti, kako naj se z njimi spopadajo. Pri prekomernem slinjenju npr. svetujemo redno požiranje, pri zaprtju pa optimalen vnos tekočine ter dieto, bogato z vlakninami. Dobra hidracija je pomembna tudi pri težavah z ortostatsko hipotenzijo. Pomembno je, da v zdravljenje vključimo tudi zdravnike drugih specialnosti (npr. kardiologa ali psihiatra, pri problemih s požiranjem in govorom pa logopeda) (125).

Ugodne učinke na mnoge nemotorične simptome ima tudi zdravljenje s kontinuirano stimulacijo dopaminskih receptorjev, kot so subkutana infuzija apomorfin, intra-duodenalna infuzija levodope in globoka stimulacija možganskih jeder (125).

Čeprav je zdravljenje nemotoričnih simptomov pogosto zapleteno in težavno, se moramo zavedati, da je ob dobri prepoznavi in oceni posameznih simptomov ter ob uporabi multidisciplinarnega pristopa to zdravljenje mogoče in še kako potrebno za izboljšanje bolnikovega počutja (125).

ZAKLJUČEK

PB ni le bolezen gibanja zaradi propada dopaminergičnih nevronov v substanci nigri, ampak je sistemska bolezen s širokim

spektrum nemotoričnih simptomov. Do propada nevronov pride v mnogih predelih centralnega in perifernega živčevja ter zajema številne nevrottransmitorske sisteme. Določeni nemotorični simptomi so tako posledica degeneracije v specifičnih predelih živčevja, drugi so posledica uporabe zdravil, pri tretjih pa gre za še neznan mehanizem. Nemotorični simptomi se lahko pojavijo že v predkliničnem obdobju PB in mnogi od teh celo napovedujejo njen nastop. Lahko pa se pojavijo kadarkoli med boleznijo in so s časom vse pogostejši in hujši. Bolnika lahko močno onespособijo ter močno vplivajo na psihofizično in socialno kvaliteto življenja. Zato je izredno pomembno, da te simptome prepoznamo in primerno zdravimo.

LITERATURA

1. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol. Appl Neurobiol.* 2007; 33 (6): 599–614.
2. Löhle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor and rigidity: non-motor features of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2009; 116 (11): 1483–92.
3. Nissen T, Pirtošek Z, Grosset D. Clinical presentation and progression of Parkinson's disease. In: Aquilonius SM, Mouradian M, eds. *Parkinson's disease*. Crowthorne: ESP Bioscience Ltd; 2012. p. 34–51.
4. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord.* 2010; 25 (15): 2493–500.
5. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24 (11): 1641–9.
6. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008; 63 (2): 167–73.
7. Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, et al. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord.* 2007; 22 (11): 1581–6.
8. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 2001; 57 (3): 456–62.
9. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013; 14 (8): 744–8.
10. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology.* 2010; 75 (6): 494–9.
11. Mitra MT, Chaudhuri KR. The clinical spectrum of non-motor symptoms in Parkinson's disease. In: Aquilonius SM, Mouradian M, eds. *Parkinson's disease*. Crowthorne: ESP Bioscience Ltd; 2012. p. 176–94.
12. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002; 14 (2): 223–36.
13. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; Study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord.* 2007; 22 (11): 1623–9.
14. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disord.* 2006; 21 (7): 916–23.
15. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: A comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005; 5 (4): 275–83.
16. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (12): 1200–13.
17. Hussl A, Seppi K, Poewe W. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2013; 13 (6): 581–3.
18. Lim S-Y, Fox SH, Lang AE. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009; 66 (2): 167–72.
19. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain.* 1991; 114 (5): 2283–301.
20. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol.* 2004; 56 (4): 532–9.
21. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol.* 2010; 67 (7): 798–801.
22. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: Does it exist and if so how long is it? *Mov Disord.* 2008; 23 (13): 1799–807.
23. Langston JW. The parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol.* 2006; 59 (4): 591–6.
24. Stern MB, Lang A, Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012; 27 (1): 54–60.
25. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006; 5 (3): 235–45.
26. Braak H, Tredici KD, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24 (2): 197–211.

27. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati LN, et al. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun.* 2013; 1 (1): 2.
28. Brundin P, Li JY, Holton JL, et al. Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9 (10): 741-5.
29. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med.* 2008; 14 (5): 504-6.
30. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al. Transplanted dopaminergic neurons develop PD pathologic changes: a second case report. *Mov Disord.* 2008; 23: 2303-6.
31. Kurowska Z, Englund E, Widner H, et al. Signs of degeneration in 12-22-year old grafts of mesencephalic dopamine neurons in patients with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2011; 1 (1): 83-92.
32. Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nature Med.* 2008; 14 (5): 501-3.
33. Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, et al. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002; 61 (5): 413-26.
34. Voon V, Mehta AR, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Curr Opin Neurol.* 2011; 24 (4): 324-30.
35. Dissanayaka NNW, Sellbach A, Matheson S, et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: Prevalence and risk factors. *Mov Disord.* 2010; 25 (7): 838-45.
36. The Global Parkinson's Disease Survey (GPDS) Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: Results from an international survey. *Mov Disord.* 2002; 17 (1): 60-7.
37. Politis M, Wu K, Molloy S, et al. Parkinson's disease symptoms: The patient's perspective. *Mov Disord.* 2010; 25 (11): 1646-51.
38. Nègre-Pagès L, Grandjean H, Lapeyre-Mestre M, et al. Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: The French cross-sectionnal DoPaMiP study. *Mov Disord.* 2010; 25 (2): 157-66.
39. Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain.* 2005; 128 (6): 1314-22.
40. Blonder LX, Slevin JT. Emotional dysfunction in Parkinson's disease. *Behav Neurol.* 2011; 24 (3): 201-17.
41. Shulman L, Taback R, Rabinstein A, et al. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002; 8 (3): 193-7.
42. Ravina B, Camicioli R, Como PG, et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007; 69 (4): 342-7.
43. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (5): 464-74.
44. Ziropadja L, Stefanova E, Petrovic M, et al. Apathy and depression in Parkinson's disease: The Belgrade PD study report. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18 (4): 339-42.
45. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986; 49 (4): 381-9.
46. Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur, C, et al. Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression A PET study. *Neurology.* 2012; 79 (11): 1155-60.
47. Reijnders JSAM, Scholtissen B, Weber WEJ, et al. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov Disord.* 2010; 25 (14): 2318-25.
48. Richard IH. Apathy does not equal depression in Parkinson disease: Why we should care. *Neurology.* 2006; 67 (1): 10-1.
49. Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, et al. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry.* 1990; 147 (2): 217-20.
50. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24 (9): 1333-8.
51. Shulman L, Taback R, Bean J, et al. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001; 16 (3): 507-10.
52. Maricle RA, Nutt JG, Carter JH. Mood and anxiety fluctuation in Parkinson's disease associated with levodopa infusion: preliminary findings. *Mov Disord.* 1995; 10 (3): 329-32.
53. Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, et al. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1995; 45 (9): 1757-60.

54. Menza MA, Sage J, Marshall E, et al. Mood changes and »on-off« phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1990; 5 (2): 148–51.
55. Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanoj M, et al. Acute effects of immediate and controlled-release levodopa on mood in Parkinson's disease: A double-blind study. *Mov Disord.* 2007; 22 (1): 62–7.
56. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2008; 7 (7): 605–14.
57. Witjas T, Kaphan E, Régis J, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22 (12): 1729–34.
58. Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease: From description to etiology. *J Neurol.* 2005; 252 (7): 753–64.
59. Fénelon G. Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms. *CNS Spectr.* 2008; 13 (3 Suppl 4): 18–25.
60. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations induced by long-term drug therapy. *Am J Psychiatry.* 1982; 139 (4): 494–7.
61. Cummings JL. Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39 (7): 708–16.
62. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000; 284 (15): 1931–8.
63. Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, et al. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in parkinson disease: A community-based study. *Arch Neurol.* 1999; 56 (5): 595–601.
64. Friedman JH. »Drug holidays« in the treatment of Parkinson's disease. A brief review. *Arch Intern Med.* 1985; 145 (5): 913–5.
65. Wolters EC. Intrinsic and extrinsic psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001; 248 Suppl 3: 22–7.
66. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain.* 2002; 125 (Pt 2): 391–403.
67. Papapetropoulos S, McCorquodale DS, Gonzalez J, et al. Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006; 12 (4): 253–6.
68. Kuzuhara S. Drug-induced psychotic symptoms in Parkinson's disease. Problems, management and dilemma. *J Neurol.* 2001; 248 Suppl 3: 28–31.
69. Diederich NJ, Pieri V, Goetz CG. Coping strategies for visual hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18 (7): 831–2.
70. Weintraub D, Nirenberg MJ. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis.* 2013; 11 (2): 63–71.
71. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs.* 2009; 23 (2): 157–70.
72. Callesen MB, Scheel-Krüger J, Kringelbach ML, et al. A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2013; 3 (2): 105–38.
73. Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20 (4): 484–92.
74. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010; 67 (5): 589–95.
75. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68 (4): 423–8.
76. Tolosa E, Pont-Sunyer C, Buongiorno M. Managing early Parkinson's disease. In: Aquilonius SM, Mouradian M, eds. *Parkinson's disease.* Crowthorne: ESP Bioscience Ltd; 2012. p. 86–103.
77. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2012; 46 (3): 590–6.
78. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 65 (8): 1239–45.
79. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. »Frontal« cognitive function in patients with Parkinson's disease »on« and »off« levodopa. *Brain.* 1988; 111 (Pt 2): 299–321.
80. Kulisevsky J, García-Sánchez C, Berthier ML, et al. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord.* 2000; 15 (4): 613–26.

81. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20 (10): 1255–63.
82. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord.* 2004; 19 (9): 1043–9.
83. Buter TC, Van den Hout A, Matthews FE, et al. Dementia and survival in Parkinson disease: A 12-year population study. *Neurology.* 2008; 70 (13): 1017–22.
84. Stewart J. The frontal/subcortical dementias: common dementing illnesses associated with prominent and disturbing behavioral changes. *Geriatrics.* 2006; 61 (8): 23–7.
85. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol.* 2004; 3 (1): 19–28.
86. Docherty MJ, Burn DJ. Parkinson's Disease Dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010; 10 (4): 292–8.
87. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003; 2 (4): 229–37.
88. Partinen M. Sleep disorder related to Parkinson's disease. *J Neurol.* 1997; 244 (4 Suppl 1): S3–6.
89. Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: An overview. *Mov Disord.* 2007; 22 Suppl 17: 367–73.
90. Sixel-Doring F, Trautmann E, Mollenhauer B, et al. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology.* 2011; 77 (11): 1048–54.
91. Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, et al. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79 (4): 387–91.
92. Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, et al. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder, nocturnal disturbances and quality of life in patients with Parkinson's disease: a case-controlled study using the rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire. *BMC Neurol.* 2013; 13 (1): 18.
93. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep.* 2002; 15; 25 (2): 120–38.
94. Eiseensehr I, V Lindeiner H, Jäger M, et al. REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? *J Neurol Sci.* 2001; 186 (1–2): 7–11.
95. Lai YY, Siegel JM. Physiological and anatomical link between Parkinson-like disease and REM sleep behavior disorder. *Mol Neurobiol.* 2003; 27 (2): 137–52.
96. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, et al. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78 (5): 476–9.
97. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002; 17 (4): 775–81.
98. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66 (10): 1254–69.
99. Garcia-Borreguero D, Odin P, Serrano C. Restless legs syndrome and PD: A review of the evidence for a possible association. *Neurology.* 2003; 61 (6 Suppl 3): 49–55.
100. Happe S, Trenkwalder C. *Mov Disord in Sleep: Parkinson's Disease and Restless Legs Syndrome.* Biomed Tech (Berl). 2003; 48 (3): 62–7.
101. Wetter TC, Pollmächer T. Restless legs and periodic leg movements in sleep syndromes. *J Neurol.* 1997; 244 (4 Suppl 1): 37–45.
102. Tan EK, Lum SY, Wong MC. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2002; 196 (1–2): 33–6.
103. Möller JC, Unger M, Stiasny-Kolster K, et al. Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD)-related disorders or different entities? *J Neurol Sci.* 2010; 289 (1–2): 135–7.
104. Verbaan D, Van Rooden SM, Van Hilten JJ, et al. Prevalence and clinical profile of restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25 (13): 2142–7.
105. Brodsky MA, Godbold J, Roth T, et al. Sleepiness in Parkinson's disease: A controlled study. *Mov Disord.* 2003; 18 (6): 668–72.
106. Högl B, Seppi K, Brandauer E, et al. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: A questionnaire survey. *Mov Disord.* 2003; 18 (3): 319–23.
107. Arnulf I, Leu-Semenescu S. Sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15 Suppl 3: 101–4.
108. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 65: 1442–6.
109. Verbaan D, Marinus J, Visser M, et al. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 2007; 69 (4): 333–41.
110. Wenning GK. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68 (4): 434–40.

111. Magalhães M, Wenning GK, Daniel SE, et al. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease – a retrospective comparison. *Acta Neurol Scand.* 2009; 91 (2): 98–102.
112. Senard JM, Brefel-Courbon C, Rascol O, et al. Orthostatic Hypotension in Patients with Parkinson's Disease: Pathophysiology and Management. *Drugs Aging.* 2001; 18 (7): 495–505.
113. Senard JM, Raï S, Lapeyre-Mestre M, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63 (5): 584–9.
114. Lemack CE, Dewey RB, Roehrborn CG, et al. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology.* 2000; 56 (2): 250–4.
115. Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, et al. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003; 61 (2B): 359–63.
116. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: Mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord.* 2006; 21 (6): 737–45.
117. Bronner G, Royter V, Korczyn AD, et al. Sexual Dysfunction in Parkinson's Disease. *J Sex Marital Ther.* 2004; 30 (2): 95–105.
118. Vázquez-Sánchez F, Rodríguez-Martínez E, Arés-Luque A. Urinary disorders, sexual dysfunction and hypersexuality in Parkinson's disease. *Rev Neurol.* 2010; 50 Suppl 2: 27–31.
119. Meco G, Rubino A, Caravona N, et al. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008; 14 (6): 451–6.
120. Quigley EMM. Dysphagia in Parkinson's Disease. In: Factor SA, Weiner WJ, eds. *Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management* [internet]. New York: Demos Medical Publishing; 2002 [citirano 2013 Aug 31]. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27720/>
121. Chou KL, Evatt M, Hinson V, et al. Sialorrhea in Parkinson's disease: A review. *Mov Disord.* 2007; 22 (16): 2306–13.
122. Heetun ZS, Quigley EMM. Gastroparesis and Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18 (5): 433–40.
123. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res.* 2005; 15: 76–82.
124. Byrne KG, Pfeiffer R, Quigley EM. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: a report of clinical experience at a single center. *J Clin Gastroenterol.* 1994; 19: 11–6.
125. Wishart S, Macphie GJA. Evaluation and management of the non-motor features of Parkinson's disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2010; 2 (2): 69–85.
126. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – A multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15 (7): 490–4.
127. Haehner A, Hummel T, Hummel C, et al. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22 (6): 839–42.
128. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder? *QJM.* 1999; 92 (8): 473–80.
129. Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, et al. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011; 113 (1): 11–3.
130. Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, et al. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain.* 2009; 141 (1–2): 173–7.
131. Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, et al. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage.* 2006; 32 (5): 462–9.
132. Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhassira D, et al. On behalf of the DoPaMiP Study Group (Investigators listed at end of report). Chronic pain in Parkinson's disease: The cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord.* 2008; 23 (10): 1361–9.
133. Ford B, Louis ED, Greene P, et al. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1996; 11 (4): 421–6.
134. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci.* 1998; 5 (2): 63–72.
135. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord.* 2005. 20 (12): 1557–63.
136. Schestatsky P, Kumru H, Valls-Sole J, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2007; 69 (23): 2162–9.

137. Buttner T, Kuhn W, Muller T, et al. Distorted color discrimination in »de novo« parkinsonian patients. *Neurology*. 1995; 45 (2): 386–7.
138. Lou JS. Physical and Mental Fatigue in Parkinson's Disease. *Drugs Aging*. 2009; 26 (3): 195–208.
139. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, et al. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003; 53 (5): 676–9.
140. Barichella M, Cereda E, Pezzoli G. Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24 (13): 1881–92.
141. Hu M, Cooper J, Beamish R, et al. How well do we recognise non-motor symptoms in a British Parkinson's disease population? *J Neurol*. 2011; 258 (8): 1513–7.
142. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: An international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Movt Disord*. 2010; 25 (6): 704–9.

Prispelo: 3. 5. 2014

Katja Ažman Juvan¹

Športno srce

Athlete's Heart

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: športno srce, EKG, ultrazvočna preiskava srca, hipertrofija levega prekata, vzdržljivostni športi, uporovni športi

Z izrazom športno srce označujemo fiziološke prilagoditve na srcu, ki so posledica dolgotrajne intenzivne telesne vadbe. Prilagoditve so funkcijske in strukturne. Odvisne so od intenzivnosti in vrste telesne vadbe, starosti, spola, velikosti in rase športnikov, pa tudi genske zasnove. Funkcijske prilagoditve se kažejo kot povišan tonus parasimpatičnega živčevja (vagusa) in se najpogosteje odražajo v bradikardiji v mirovanju. Z EKG pogosto ugotavljamo tudi izrazitejšo respiratorno sinusno aritmijo, vzorec zgodnje repolarizacije in atrioventrikularne prevodne motnje nižjih stopenj (AV blok I. stopnje in AV blok II. stopnje Mobitz 1). Po določenem času intenzivne telesne vadbe se srce prilagodi tudi strukturno s povečanjem vseh votlin in blago hipertrofijo levega prekata. Za prikaz strukturnih prilagoditev najpogosteje uporabljamo ultrazvočno preiskavo srca, v EKG pa se lahko kažejo kot izolirani napetostni kriteriji za hipertrofijo levega prekata in nepopolni desnokračni blok. Spremembe pri športnem srcu lahko posnemajo zgodnje spremembe pri nekaterih srčno-žilnih boleznih (predvsem kardiomiopatijah), pri katerih so lahko veliki telesni napor povezovalni z zapleti, ki vključujejo tudi nenadno srčno smrt. Poznavanje sprememb je zato ključnega pomena za pravilno razlikovanje med fiziološkimi prilagoditvami in srčno-žilnimi boleznimi.

ABSTRACT

KEY WORDS: Athlete's heart, ECG, echocardiography, left ventricular hypertrophy, endurance sports, strength sports

Regular intensive physical exertion results in physiological cardiac adaptations named athlete's heart. Adaptations are functional and structural and depend on intensity and type of exercise, age, sex, body surface area, race and genetics. Functional adaptations are due to high parasympathetic (vagal) tone, which results in resting bradycardia. Frequent accompanying electrocardiographic changes include respiratory sinus arrhythmia, early repolarization pattern and atrioventricular conduction alterations in the form of first degree AV block and second degree AV block Mobitz type 1. Over a period of time, intensive exercise results in structural changes characterised by increased dimensions of all cardiac chambers and mild left ventricular hypertrophy. Structural adaptations are most frequently imaged with cardiac ultrasound. Isolated voltage criteria for left ventricular hypertro-

¹ Asist. dr. Katja Ažman Juvan, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; katja.azman@kclj.si

phy and incomplete right bundle branch block are common electrocardiographic manifestations of structural adaptations. Athlete's heart may result in diagnostic overlap with pathological conditions, mainly cardiomyopathies, in which vigorous exercise is associated with an increased risk of adverse events including sudden cardiac death. A detailed knowledge about physiological adaptations is crucial for the proper differentiation between physiological and pathological remodelling.

UVOD

Dolgotrajna intenzivna redna telesna vadba povzroča na srcu prilagoditve, ki omogočajo zadovoljitev povečanih potreb po kisiku med velikimi telesnimi napori. Prilagoditve so funkcijske in strukturne ter jih s skupnim imenom imenujemo športno srce (1, 2). Odvisne so od intenzivnosti in vrste telesnega napora, starosti, spola, velikosti in rase športnikov, pa tudi genske zasnove.

Funkcijske prilagoditve se kažejo kot povišan tonus parasimpatičnega živčevja (vagusa), ki se odraža v posledični bradikardiji v mirovanju. Ob bradikardiji se izboljša diastolična polnitev prekatov, ki nato med telesnim naporom omogoča večje povečanje utripnega volumna srca. Povečana predin poupor med dolgotrajno intenzivno telesno vadbo sčasoma privedeta tudi do strukturnih prilagoditev, ki se kažejo predvsem kot blaga (do zmerna) hipertrofija levega prekata in kot povečanje vseh srčnih votlin.

Čeprav veljajo takšne prilagoditve za reverzibilne in nenevarne, lahko posnemajo bolezenske spremembe (predvsem pri kardiomiopatijah), pri katerih so lahko veliki telesni napori povezani z zapleti, ki vključujejo tudi nenadno srčno smrt. Razlikovanje med fiziološkimi prilagoditvami in bolezenskim stanjem je zato ključno in je natančneje opisano v naslednjem prispevku. V algoritmih za razlikovanje imata poleg anamneze (osebne in družinske) ter kliničnega pregleda najpomembnejšo vlogo EKG in ultrazvočna preiskava srca.

ELEKTROKARDIOGRAFSKE SPREMEMBE PRI ŠPORTNEM SRCU

EKG spremembe odražajo funkcijske in strukturne prilagoditve športnega srca (3, 4). Povišan tonus parasimpatičnega živčevja se v sinusni bradikardiji, ki je najpogostejša sprememba v EKG športnikov (pri do 80 %), odraža kot sinusne pavze (lahko tudi sinusni blok), izrazitejša respiratorna sinusna aritmija (pri do 55 %) pa tudi kot vzorec zgodnje repolarizacije. V mirovanju se lahko pojavljajo nodalni (junkcijski) ritem, ektopični atrijski ritem in ritem iz spreminjajočega centra vodiča (pri do 8 %). Pogoste so tudi atrioventrikularne (AV) prevodne motnje nižjih stopenj (predvsem AV blok I. stopnje (pri 4,5–7,5 %) in II. stopnje Mobitz 1).

Vzorec zgodnje repolarizacije prekatov pri športnikih vključuje dvig točke J in konkavne elevacije veznice ST, ki so najpogostejše v prekordialnih odvodih. Pri belopolnih športnikih se pojavlja pri do 45 %, pri športnikih afriškega ali afro-karibskega porekla pa v 63–91 % (5). Slednji imajo pogosto tudi še drug vzorec repolarizacije – v do 13 % imajo v odvodih V1–V4 konveksne elevacije veznice ST z negativnimi valovi T (4).

Vse našteje funkcijske spremembe med obremenitvijo praviloma izginejo in ob normalni osebni in družinski anamnezi ter kliničnemu statusu ne zahtevajo nadaljnjih preiskav (tabela 1) (4).

Strukturne prilagoditve se v EKG najpogosteje kažejo kot izolirani napetostni kriteriji za hipertrofijo levega prekata in nepo-

polni desnokračni blok. Izolirani napetostni kriteriji za hipertrofijo levega prekata se pojavljajo pri 45 % športnikov in 10 % športnic (6). Odražajo povečanje votline in zadebelitev sten levega prekata, vendar slabo korelirajo z ultrazvočnimi ugotovitvami hipertrofije (7). Če športniki z napetostnimi kriteriji za hipertrofijo levega prekata nimajo težav, pozitivne družinske anamneze ali drugih pridruženih sprememb v EKG (kot so sprememba srčne osi, patološki zobci Q, motnje repolarizacije v obliki negativnih valov T ali denivelacij veznice ST), ne potrebujejo nadaljnjih preiskav, saj hipertrofične kardiomiopatije pri tovrstnih spremembah niso odkrili niti z ultrazvočno preiskavo niti z magnetnoresonančnim slikanjem. Nepopolni desnokračni blok naj bi odražal povečanje desnega prekata in se pojavlja pri 12–32 % športnikov (6, 7). Če športniki ob navedenih strukturnih spremembah nimajo težav, obremenilne družinske anamneze ali posebnosti v kliničnem statusu, nadaljnjih preiskav ne potrebujejo (tabela 1) (3, 4).

V EKG lahko redkeje ugotavljamo tudi druge spremembe, ki za športno srce niso tipične in so lahko znak strukturne ali primarne električne bolezni srca. Pri teh opravimo nadaljnje preiskave (najpogoste-

je ultrazvočno preiskavo srca, po potrebi tudi druge) kljub odsotnosti težav (8, 9). Povzete so v tabeli 2.

EKG je pomembna preiskava pri odkrivanju srčno-žilnih bolezni športnikov, ki lahko privedejo do nenadne srčne smrti, saj le-te pogosto potekajo klinično nemo in jih samo z anamnezo in kliničnih pregledom ne zaznamo. EKG je namreč patološki pri večini tistih, ki imajo hipertrofično (do 90 %) ali aritmogeno kardiomiopatijo desnega prekata (do 80 %) (8). Z njim odkrijemo tudi večino športnikov s sindromom Wolf-Parkinson-White in boleznimi ionskih kanalčkov, kot so sindrom dolge ali kratke dobe QT in sindrom Brugada (9). V Italiji so po uvedbi obveznega sistematičnega preventivnega pregledovanja športnikov, ki vključuje tudi EKG, zmanjšali umrljivost tekmovalnih športnikov za 90 %, kar je botrovalo vključitvi EKG v priporočila evropskega kardiološkega združenja o preventivnih pregledih srčno-žilnega sistema mlajših tekmovalnih športnikov (10, 11). Pomisleki nasprotnikov rutinskega vključevanja EKG v preventivne preglede športnikov temeljijo predvsem na večjem številu lažno pozitivnih izvidov, ki pa se z izboljševanjem kriterijev ob ohranjeni občutljivosti pomembno zmanjšuje (12).

Tabela 1. EKG spremembe, pri katerih asimptomatični športniki ne potrebujejo nadaljnje obravnave (4). AV – atrioventrikularni.

Sinusna bradikardija (> 30/min)
Sinusna aritmija
Nodalni ritem
Ektopični atrijski ritem
AV blok I. stopnje
AV blok II. stopnje Mobitz tip 1 (Wenkebachova periodika)
Nepopolni desnokračni blok
Vzorec zgodnje repolarizacije (elevacije veznice ST, dvig J točke)
Izolirani napetostni kriteriji za hipertrofijo levega prekata
Koveksne elevacije veznice ST z negativnimi valovi T v V1–V4 (pri temnopoltih)

Tabela 2. EKG spremembe, ki niso tipične za športno srce. Ker lahko odražajo prisotnost srčno-žilne bolezni, narekujejo nadaljnje preiskave tudi pri asimptomatičnih športnikih (3). AV – atrioventrikularni.

Spremembe	Opis
Negativni valovi T	> 1 mm globoki v dveh ali več odvodih: V2–V6, II in aVF ali I in aVL (razen v III, aVR in V1)
Denivelacije veznice ST	≥ 0,5 mm globoke v dveh ali več odvodih
Patološki zobci Q	globoki > 3 mm in trajanja > 40 ms v dveh ali več odvodih (razen v III in aVR)
Popolni levokračni blok	QRS ≥ 120 ms, pretežno negativen v V1 (QS ali rS) in pozitiven monofazen zobec R v I in V6
Intraventrikularna prevodna motnja	trajanje QRS ≥ 140 ms
Leva srčna os	–30° do –90°
Desna srčna os	> 120°
Povečanje levega preddvora	trajanje vala P > 120 ms v odvodih I ali II z negativnim delom vala P v V1, ki je globok ≥ 1 mm in traja ≥ 40 ms
Vzorec hipertrofije desnega prekata	R–V1 + S–V5 > 10,5 mm in desna srčna os > 120°
Prekatne ekstrasistole	≥ 2 v 10 s posnetku
Prekatne aritmije	pari, tripleti ali neobstojna prekatna tahikardija
Prekatna preekscitacija	interval PR < 120 ms z delta valom in širokim QRS (> 120 ms)
Dolga doba QT	QTc ≥ 470 ms (moški) in QTc ≥ 480 ms (ženske) QTc ≥ 500 ms pomeni izrazito podaljšanje QT
Kratka doba QT	QTc ≤ 320 ms
Brugadi podoben EKG vzorec	spuščajóče elevacije veznice ST z visokim izhodiščem, ki jim sledi negativen val T v ≥ 2 odvodih v V1–V3
Izrazita sinusna bradikardija	< 30/min ali sinusne pavze ≥ 3 s
AV blok II. stopnje Mobitz 2	intermitentno neprevedeni valovi P, pred katerimi ne prihaja do podaljšanja dobe PR in za katerimi ni skrajšanja dobe PR
AV blok III. stopnje	kompleten blok

STRUKTURNE SPREMEMBE PRI ŠPORTNEM SRCU

Strukturne spremembe na srcu so odvisne od spola, starosti, velikosti, rase in od športne panoge. Športne panoge razvrščamo glede na intenzivnost in vrsto vadbe, ki je lahko dinamična (izotonična) ali statična (izometrična) (tabela 3) (13).

Dinamična vadba pomeni, da prihaja pri krčenju mišic do sprememb v njihovi dolžini in posledično gibanja v sklepih, ob tem pa se v mišici generirajo relativno majhne sile. Pri statični vadbi pa se v mišici generirajo relativno velike sile brez sprememb

v njeni dolžini ali pa so te spremembe le minimalne, zato pri taki vadbi gibanja v sklepih praktično ni. Opisana tipa vadbe predstavljata skrajnosti, saj v večini športnih panog prihaja do kombinacije obeh. Športe s pretežno dinamičnimi obremenitvami imenujemo vzdržljivostni športi, športe s pretežno statičnimi obremenitvami pa uporovni športi. Med vzdržljivostni športi se minutni volumen srca močno poveča, periferni žilni upor pa ostane normalen ali se zmanjša. To povzroča predvsem volumnsko obremenitev srca, ki se odraža na vseh srčnih votlinah. Med predvsem vzdrž-

Tabela 3. Razdelitev športnih panog. Vsaka športna panoga je razvrščena glede na vrsto vadbe (dinamična ali statična) in stopnjo intenzivnosti (nizka, srednja, visoka). Tabela služi le za grobo oceno in temelji na največjih statičnih in dinamičnih obremenitvah, doseženih med tekmovalni v posamezni športni panogi. Rast dinamične komponente je definirana kot povečevanje ocenjenega odstotka največje porabe kisika (VO_2max). Rast statične komponente je definirana s povečevanjem ocenjenega odstotka maksimalne hotene kontrakcije (MHK).

		Rast dinamične komponente →		
		A. Nizka ($< 40\% \text{VO}_2\text{max}$)	B. Zmerna ($40\text{--}70\% \text{VO}_2\text{max}$)	C. Visoka ($> 70\% \text{VO}_2\text{max}$)
Rast statične komponente →	III. Visoka ($> 50\% \text{MHK}$)	bob, atletika – meti, gimnastika, borilne veščine, jadrnanje, športno plezanje, smučanje na vodi, dvigovanje uteži	bodybuilding, smuk, rolkanje, deskanje na snegu, rokoborba	boks, kajak/kanu, kolesarstvo, deseterboj, veslanje, hitrostno drsanje, triatlon
	II. Zmerna ($20\text{--}50\% \text{MHK}$)	lokostrelstvo, avtomobilizem, potapljanje konjeništvu, motociklizem	atletika – skoki, umetnostno drsanje, rugby, tek – šprinti, surfanje, sinhrono plavanje	košarka, hokej na ledu, tek na smučeh (drsalna tehnika), tek na srednje proge, plavanje, rokomet
	I. Nizka ($< 20\% \text{MHK}$)	biljard, bowling, kriket, golf	baseball, namizni tenis, odbojka	badminton, tek na smučeh (klasična tehnika), hokej na travi, orientacija, hitra hoja, squash, tek na dolge proge, nogomet, tenis

Tabela 4. Ultrazvočno določene zgornje meje normalnih dimenzij pri športnikih in nešportnikih, ob upoštevanju spola, starosti in rase. LVEDD – končni diastolični premer levega prekata (angl. *left ventricular end-diastolic diameter*), LVWT – debelina sten levega prekata (angl. *left ventricular wall thickness*), RVOT1 – iztočni trakt desnega prekata (angl. *right ventricular outflow tract*), RVD1 – premer desnega prekata bazalno (angl. *right ventricular diameter*) izmerjenega v prikazu štirih votlin.

	Nešportniki		Športniki					
			belopoliti odrasli		belopoliti adolescenti		temnopoliti	
	Moški	Ženske	Moški	Ženske	Moški	Ženske	Moški	Ženske
LVEDD (mm)	≤ 59	≤ 53	≤ 63	≤ 56	≤ 58	≤ 54	≤ 62	≤ 15
LVWT (mm)	≤ 10	≤ 9	≤ 12	≤ 11	≤ 12	≤ 11	≤ 56	≤ 12
RVOT1 (mm)	≤ 35	≤ 35	≤ 38	≤ 37	–	–	–	–
RVD1 (mm)	≤ 42	≤ 42	≤ 45	≤ 42	–	–	–	–

ljivostne športe sodijo tek na dolge proge, tek na smučeh in plavanje. Med uporovno vadbo je minutni volumen srca normalen ali malo povečan, periferni žilni upor pa se močno poveča, kar se odraža v sicer

prehodnem, a izrazitem povišanju krvnega tlaka in poudarka levega prekata. Med uporovne športe prištevamo dvigovanje uteži, rokoborbo, mete v atletiki, ameriški nogomet.

Na splošno velja, da se pri športnikih povečajo vse srčne votline. Povečanje votlin je precej spremenljivo in se v veliki meri prekriva z dimenzijami pri nešportnikih istega spola in starosti (14–18). V tabeli 4 so prikazane zgornje meje normalnih srčnih dimenzij športnikov glede na starost, spol in raso ter referenčne vrednosti za nešportnike (14–24).

Pri večini športnikov je povečanje dimenzij srčnih votlin reverzibilno in se po počitku, ki traja vsaj 2–3 mesece, zmanjša, čeprav ostajajo srčne votline pri manjšem deležu predvsem vzdržljivih športnikov povečane kljub prenehanju intenzivnega ukvarjanja s športom (25).

LEVI PREKAT

Levi prekat je najbolj raziskana srčna votlina pri športnikih. Leta 1975 je Morganroth postavil hipotezo, da so prilagoditve levega prekata pri vzdržljivostnih in uporovnih športih različne in da pride pri vzdržljivostnih športih do ekscentrične, pri uporovnih pa do koncentrične hipertrofije (26).

Pri uporovnih športih se med obremenitvijo zelo poveča tlačna obremenitev srca. Minutni volumen srca se poveča v manjši meri, predvsem zaradi povečanja srčne frekvence. Povečani krvni tlak močno poveča poupor, kar povzroča veliko napetost v steni levega prekata. Srce se prilagodi z zadebelitvijo stene levega prekata, ki je posledica vzporedne rasti sarkomer. S tem se zmanjša napetost v steni levega prekata. Masa levega prekata se poveča, medtem ko volumen levega prekata ostane praktično nespremenjen – pride do že omenjene koncentrične hipertrofije levega prekata.

Pri vzdržljivostnih športih se med obremenitvijo poveča predvsem volumska obremenitev srca. Minutni volumen srca močno naraste tako zaradi povečane srčne frekvence kot tudi zaradi povečanega utripnega volumna srca. Nekoliko se poveča tudi tlačna obremenitev, vendar manj kot pri uporovnih športih. Povečana volumska obremeni-

tev privede do zaporedne rasti sarkomer, kar se odraža v povečanem volumnu levega prekata. Ker med obremenitvijo tudi pri vzdržljivostnih športih naraste krvni tlak (kar je sicer manj izrazito kot pri uporovnih športih), pride kompenzatorno tudi do vzporedne rasti sarkomer in zadebelitve sten levega prekata, kar podobno kot pri uporovnih športih zmanjšuje napetost v steni levega prekata. Pri vzdržljivostnih športih se torej povečajo volumen, debelina sten in masa levega prekata. Razmerje med debelino sten in premerom levega prekata je podobno kot pri nešportnikih. To obliko zadebelitve sten levega prekata imenujemo ekscentrična hipertrofija levega prekata.

Za fiziološko hipertrofijo pri športnem srcu je značilna hipertrofija srčnomišičnih celic z ohranjeno strukturo srčne mišice. Pri patoloških vrstah hipertrofije, ki so značilne za bolezni, kot so hipertrofična kardiomiopatija, arterijska hipertenzija, aortna stenoza ipd., in so lahko za športnika, ki nadaljuje z intenzivno vadbo, tudi usodne, histološko ugotavljamo še druge spremembe, na primer razraščanje veziva, porušenje strukture srčne mišice (t. i. »myocyte disarray« pri hipertrofični kardiomiopatiji). Fiziološka hipertrofija je praviloma reverzibilna, patološka pa ni. Pravilno razlikovanje med obema vrstama hipertrofije je pri obravnavi športnika ključno in je podrobneje opisano v prispevku o razlikovanju športnega srca in kardiomiopatij (Med Razgl. 2014; 53 (4): 537–42.).

Kljub nekaterim izjemam večina raziskav potrjuje Morganrothovo hipotezo, ob čemer se je izkazalo, da je ekscentrična hipertrofija pri vzdržljivostnih športih precej bolj izrazita kot koncentrična pri uporovnih.

Velikost in debelina sten levega prekata se pri športnikih povečata za 10–20 %. V raziskavi, ki je vključevala 1.309 vrhunskih italijanskih športnikov različnih športov, ki so bili pretežno moški (73 %) bele rase, so ugotovili, da je razpon velikosti levega prekata zelo velik, z večjimi dimenzi-

jami pri moških kot pri ženskah (14). Končni diastolični premer levega prekata je bil pri moških med 43 in 70 mm, pri ženskah med 38 in 66 mm. Pomembnejše povečanje velikosti levega prekata, ki je že v območju, sumljivem za dilatativno kardiomiopatijo (končni diastolični premer levega prekata ≥ 60 mm), so ugotovili pri 14 %. Končni diastolični premer levega prekata je bil večji od 60 mm pri 24 % moških in le 1 % žensk, pri nikomer pa ni presegal 70 mm. Debelino sten levega prekata, ki je večja od zgornje meje normale, so ugotovili pri več kot četrtini športnikov obeh spolov, debelino, ki je že v območju, sumljivem za hipertrofično kardiomiopatijo (> 12 mm), pa le pri 2 % (vsi moški) (16). Pri nikomur ni presegala 16 mm, tako da je debelina med 13 in 15 mm območje, kjer se debeline sten levega prekata pri športnem srcu prekrivajo z debelinami sten pri hipertrofični kardiomiopatiji.

Kljub temu da so dimenzije levega prekata že pri adolescentnih športnikih večje kot pri nešportnikih iste starosti in spola, so manjše kot pri starejših športnikih istega spola, ki se ukvarjajo z enako športno panogo (16–18). Adolescenti so telesno še manj razviti in se s športom intenzivno ukvarjajo krajši čas. Tako pri nobenem niso ugotovili končnega diastoličnega premera levega prekata nad 60 mm, debelina levega prekata pa je bila > 12 mm le pri 0,4 % (17, 18).

Povečanje dimenzij levega prekata je, kot je bilo že navedeno, povezano tudi z vrsto športne panoge. Velikost in debelina sten levega prekata se najbolj povečata pri vrhunskih veslačih, tekačih na smučeh, kolesarjih in plavalcih, sledijo tekači na dolge proge, nogometaši in teniški igralci (14, 19).

Povečanje dimenzij levega prekata je odvisno tudi od rase (20, 21). V eni od raziskav so pri temnopoltih športnikih ugotavljali debelino sten levega prekata ≥ 13 mm pri 18 %, medtem ko pri belcih le pri 4 % (20). Debelina sten je bila ≥ 15 mm pri 3 % temnopoltih in nobenem od belopoltih športnikov, ≥ 12 mm pri 3 % temnopoltih in

nobenem od belopoltih športnic (21). Za temnopolte športnike velja zato za zgornjo mejo fiziološke zadebelitve pri moških debelina sten 15 mm, za temnopolte športnice pa 12 mm.

Če povzamemo, so spremembe dimenzij levega prekata najizrazitejše pri športnikih moškega spola, ki so visoki in ki se ukvarjajo z vzdržljivostnimi športi, izrazitejše so pri temnopoltih kot pri belopoltih.

Sistolična funkcija levega prekata je v mirovanju pri večini športnikov normalna, pri redkih vzdržljivostnih športnikih mejno ali blago oslabljena. Med obremenitvijo se tudi pri slednjih izboljša. Normalna je tudi diastolična funkcija levega prekata, ki se med obremenitvijo še izboljša, kar omogoča zadostno polnitev prekata ob višjih srčnih frekvencah.

DESNI PREKAT

Med dolgotrajno intenzivno telesno vadbo ne pride le do preoblikovanja levega, temveč tudi desnega prekata. Predvsem pri vzdržljivostnih športih pride do praviloma simetričnega povečanja obeh prekatov, ki lahko tako sprejmeta in iztiskata večje volumne krvi (22). Vpliv uporovnih športov na desni prekat je manj jasen, saj si rezultati redkih raziskav nasprotujejo. Zdi se, da je povečanje pri vzdržljivostnih športih izrazitejše in lahko daje v določenih primerih sliko »s športom izzvane« aritmogene kardiomiopatije desnega prekata, ki ima podobno prognozo kot aritmogena kardiomiopatija desnega prekata, ki je posledica mutacije dezmosomov (27–29).

LEVI PREDDVOR

Športniki imajo večje leve preddvore kot primerljivi nešportniki. Ehokardiografsko izmerjen antero-posteriorni premer je v eni od raziskav presegal 40 mm pri 20 % športnikov (30). Večje leve preddvore imajo predvsem vzdržljivostni športniki, ob čemer je velikost odvisna tudi od trajanja vadbe (31). Pri tej skupini športnikov je pojavljanje

atrijske fibrilacije pogostejše (tudi do petkrat) kot pri primerljivih ne-športnikih in je povezano predvsem z velikostjo preddvorov (32, 33).

AORTA

Med vzdržljivostno vadbo je pretok v aorti močno povečan, medtem ko je krvni tlak zmerno povišan, med uporovno vadbo pa je pretok v aorti normalen in krvni tlak močno povišan. To se odraža v preoblikovanju aorte, ki se razširi v predelu aortnega obroča, sinusov Valsalva, sinotubularnega stika in proksimalnega dela ascendentne aorte. Več raziskav je pokazalo, da so dimenzije večje pri uporovnih športnikih, še posebej pri tistih, ki se s tovrstno vadbo ukvarjajo že dalj časa (34, 35). V nasprotju s tem so v nedavno objavljeni raziskavi velike mešane skupine italijanskih športnikov ugotovili, da je preoblikovanje aorte najizrazitejše pri vzdržljivostnih športnikih, predvsem kolesarjih in plavalcih (36). Jasnega odgovora, koliko vplivajo različne vrste športa na preoblikovanje aorte, tako še ni, vemo pa,

da pri športnikih premer ascendentne aorte le redko presega 40 mm, ki velja za klinično sprejeto zgornjo mejo normale, in da šport praviloma ne povzroča pomembnejšega razširjenja aorte.

ZAKLJUČEK

Z izrazom športno srce označujemo funkcijske in strukturne spremembe na srcu zaradi dolgotrajne intenzivne telesne vadbe. Spremembe so lahko različno izražene in lahko včasih posnemajo zgodnje spremembe pri nekaterih srčno-žilnih boleznih (predvsem kardiomiopatijah), pri katerih so lahko veliki telesni napori povezani z zapletmi, ki vključujejo tudi nenadno srčno smrt. Da bi se izognili nepotrebnim diskvalifikacijam športnikov zaradi napačne postavitve diagnoze srčno-žilne bolezni, obenem pa ne zamenjali začetnih patoloških sprememb za fiziološke, kar bi bilo za športnika lahko usodno, je poznavanje sprememb pri športnem srcu ključnega pomena za pravilno razlikovanje med fiziološkimi prilagoditvami in srčno-žilnimi boleznimi.

LITERATURA

1. Fagard R. Athlete's heart. *Heart*. 2003; 89: 1455–61.
2. Baggish AL, Wood MJ. Athlete's heart and cardiovascular care of the athlete: scientific and clinical update. *Circulation*. 2011; 123: 2723–35.
3. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the 'Seattle Criteria'. *Br J Sports Med*. 2013; 47: 122–4.
4. Drezner JA, Fischbach P, Froelicher V, et al. Normal electrocardiographic findings: recognizing physiologic adaptations in athletes. *Br J Sports Med*. 2013; 47: 125–36.
5. Papadakis M, Carre F, Kervio G, et al. The prevalence, distribution, and clinical outcomes of electrocardiographic repolarization patterns in male athletes of African/Afro-Caribbean origin. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2304–13.
6. Sharma S, Whyte G, Elliott P, et al. Electrocardiographic changes in 1000 highly trained junior elite athletes. *Br J Sports Med*. 1999; 33: 319–24.
7. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, et al. Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation*. 2000; 102: 278–84.
8. Drezner JA, Ashley E, Baggish AL, et al. Abnormal electrocardiographic findings in athletes: recognizing changes suggestive of cardiomyopathy. *Br J Sports Med*. 2013; 47: 137–52.
9. Drezner JA, Ackerman MJ, Cannon BC, et al. Abnormal electrocardiographic findings in athletes: recognizing changes suggestive of primary electrical disease. *Br J Sports Med*. 2013; 47: 153–67.
10. Corrado D, Basso C, Pavei A, et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*. 2006; 296 (13): 1593–601.
11. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26: 516–24.
12. Sheikh N, Papadakis M, Ghani S, et al. Comparison of electrocardiographic criteria for the detection of cardiac abnormalities in elite black and white athletes. *Circulation*. 2014; 129: 1637–49.
13. Mitchell J, Haskell WL, Raven PB. Classification of sports. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24: 864–6.
14. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, et al. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 23–31.
15. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, et al. Athlete's heart in women. Echocardiographic characterization of highly trained elite female athletes. *JAMA*. 1996; 276: 211–5.
16. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, et al. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med*. 1991; 324: 295–301.
17. Sharma S, Maron BJ, Whyte G, et al. Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in elite junior athletes: relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1431–6.
18. Makan J, Sharma S, Firooz S, et al. Physiological upper limits of ventricular cavity size in highly trained adolescent athletes. *Heart*. 2005; 91: 495–9.
19. Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA, et al. Morphology of the 'athlete's heart' assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol*. 1994; 74: 802–6.
20. Basavarajaiah S, Boraita A, Whyte G, et al. Ethnic differences in left ventricular remodeling in highly-trained athletes: relevance to differentiating physiologic left ventricular hypertrophy from hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 2256–62.
21. Rawlins J, Carre F, Kervio G, et al. Ethnic differences in physiological cardiac adaptation to intense physical exercise in highly trained female athletes. *Circulation*. 2010; 121: 1078–85.
22. D'Andrea A, Riegler L, Golia E, et al. Range of right heart measurements in top-level athletes: the training impact. *Int J Cardiol*. 2013; 164: 48–57.
23. Lang RM, Bierig M, Devereux RB. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006; 7: 79–108.
24. Rudski LG, Lai WW, Afilalo, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23: 685–713.

25. Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, et al. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation*. 2002; 105: 944–9.
26. Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, et al. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med*. 1975; 82: 521–4.
27. La Gerche A, Robberecht C, Kuiperi C, et al. Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin. *Heart*. 2010; 96: 1268–74.
28. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation*. 2011; 123: 13–22.
29. Sharma S, Zaidi A. Exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: fact or fallacy? *Eur Heart J*. 2012; 33: 938–40.
30. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 690–6.
31. D'Andrea A, Riegler L, Cocchia R, et al. Left atrial volume index in highly trained athletes. *Am Heart J*. 2010; 159: 1155–61.
32. Grimsø J, Grundvold I, Maehlum S, et al. High prevalence of atrial fibrillation in long-term endurance cross-country skiers: a 28–30 years follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*. 2010; 17: 100–6.
33. Mont L, Elosua R, Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace*. 2009; 11: 11–7.
34. Babaei Bigi MA, Aslani A. Aortic root size and prevalence of aortic regurgitation in elite strength trained athletes. *Am J Cardiol*. 2007; 100: 528–30.
35. D'Andrea A, Cocchia R, Riegler L, et al. Aortic root dimensions in elite athletes. *Am J Cardiol*. 2010; 105: 1629–34.
36. Pelliccia A, Di Paolo FM, De Blasiis E, et al. Prevalence and clinical significance of aortic root dilation in highly trained competitive athletes. *Circulation*. 2010; 122: 698–706.

Sara Mugerli¹, Miha Lučovnik², Živa Novak Antolič³

Akutna intermitentna porfirija v nosečnosti – prikaz primera

Acute Intermittent Porphyria in Pregnancy – Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutna intermitentna porfirija, hem, nosečnost

Akutna intermitentna porfirija je redka dedna bolezen, ki je posledica pomanjkanja ene- ga od encimov v verigi sinteze hema. To povzroči ob pospešeni presnovi hema kopičenje nevrotoksičnih predstopenj hema. Klinična slika napadov akutne intermitentne porfirije je zelo pestra, saj odraža prizadetost avtonomnega, perifernega somatskega in osrednjega živčevja. Najpogostejši simptomi so bolečina v trebuhu, motnje zavesti in nevropatija. Napade bolezni povzroči več sprožilnih dejavnikov, kot so okužbe, stres, stradanje, nekatere zdravila in droge ter ženski spolni hormoni. Zaradi hormonskih sprememb in pridru- ženih drugih sprožilnih dejavnikov so poslabšanja akutne intermitentne porfirije med nosečnostjo pogostejša. Poslabšanja so povezana z visoko maternalno in fetalno obolev- nostjo in umrljivostjo. Napoved poteka bolezni občutno izboljšajo pozorno izogibanje spro- žilnim dejavnikom ter zgodnja diagnoza in zdravljenje v primeru napadov. Prikazan je primer vodenja nosečnosti pri bolnici z znano akutno intermitentno porfirijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: acute intermittent porphyria, heme, pregnancy

Acute intermittent porphyria is a rare inherited disease that is caused by the deficiency of one of the enzymes in the heme synthesis chain. Together with the accelerated metabo- lism of heme it causes accumulation of neurotoxic precursors. The presentation of acute intermittent porphyria attacks varies as it reflects the impairment of the autonomic, soma- tic peripheral and central nervous systems. The most common symptoms are abdominal pain, impaired consciousness and neuropathy. Attacks of the disease are caused by sev- eral triggering factors, such as infections, stress, starvation, certain medications and drugs and female sex hormones. Due to hormonal changes and other triggering factors, acute intermittent porphyria more frequently deteriorates during pregnancy. Such deteriora- tions are associated with high maternal and fetal morbidity and mortality. Prognosis can be significantly improved with careful avoidance of triggering factors and early diagnosis and treatment in case of attacks. We present an example of pregnancy management in a patient with known acute intermittent porphyria.

¹ Sara Mugerli, dr. med., Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca, Ulica padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici; sara.mugerli@gmail.com

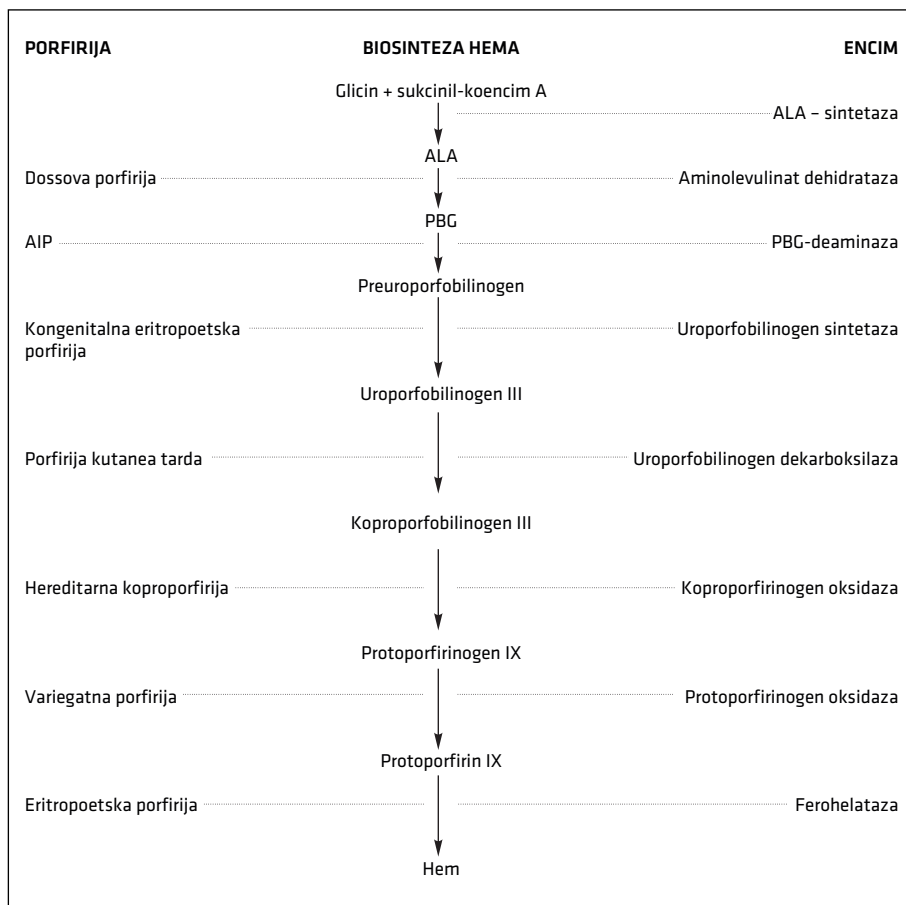
² Doc. dr. Miha Lučovnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Živa Novak Antolič, dr. med., Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Hem je železov protoporfirin, ki je sestavni del številnih človeških hemoproteinov: hemoglobina, mioglobina, citokromov dihalne verige in citokroma P450 (1, 2). Približno 85 % hema se porabi za vgradnjo v molekule hemoglobina, kjer hem veže kisik in tako olajša njegov prenos v krvi (2). Porfirije so redke dedne bolezni, ki so posledica zmanjšane aktivnosti določenih encimov v verigi sinteze hema (slika 1). Pogosta in najhujša oblika porfirije v zahodnem svetu je akutna intermitentna porfirija (AIP) s prevalenco v Evropi približno 1/20.000 (3–5). Vzrok zanjo je avtosomsko dominantna

dedna bolezen, pri kateri je zmanjšana aktivnost encima porfobilinogen deaminaze za približno 50 % (6). Ob dejavnikih, ki pospešijo sintezo hema, pride zaradi te napake do kopičenja predstopenj protoporfirina, Δ -aminolevulinske kisline (angl. *Δ -aminolevulinic acid*, ALA) in porfobilinogena (PBG). Ti spojini na še ne povsem pojasnjen način okvarjata tako periferno kot osrednje živčevje (7). Klinična slika napadov AIP je zato zelo pestra. Moteno delovanje avtonomnega živčevja se kaže z bolečino v trebuhu, gastrointestinalnimi težavami, kot so driska, slabost, bruhanje in zaprtje, ter prizadetostjo obtočil, npr. arterijsko hipertenzijo,



Slika 1. Biosinteza hema in porfirije. AIP – akutna intermitentna porfirija, ALA – Δ -aminolevulinska kislina (angl. *Δ -aminolevulinic acid*), PBG – porfobilinogen.

položajno hipotenzijo ali tahikardijo. Poleg avtonomnega živčevja so lahko prizadeti tudi periferni somatski živci in možganski živci. Predvsem sta pogosti motorična nevropatija z oslabelostjo proksimalnih mišic udov in dihalnih mišic ter motena bulbo-motorika. Zaradi prizadetosti osrednjega živčevja lahko pride do tonično-kloničnih krčev, klinično sliko pa dodatno zapletejo nevropsihiatrične težave, kot so depresija, halucinacije in zmedenost. Pogosto sta prisotni tudi izsušenost in hiponatremija, ki še poslabšata te simptome (8).

Znanih je več dejavnikov, ki lahko sprožijo napade AIP. Nekatera zdravila in droge pospešijo biosintezo hema, verjetno preko indukcije citokroma P450 in posledično povečane potrebe po hemoproteinskih encimih (7). Stradanje in prehrana z nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov, okužbe in psihični stres prav tako lahko sprožijo napade AIP (3, 7–11). Zelo pomembno vlogo pri AIP imajo tudi ženski spolni hormoni, ki so znani sprožilci sinteze hema (9, 11, 12). Razmerje med pogostnostjo napadov AIP pri ženskah in moških je 3:2 (13). Težave se običajno pojavijo po puberteti in izjemno redko po menopavzi. Večkrat se pojavljajo v lutealni fazi menstrualnega cikla. Eksogeni ženski hormoni, npr. oralni kontraceptivi, lahko sprožijo napad AIP. Napade lahko sproži tudi nosečnost (3–14).

AIP je z vidika porodničarja kljub svoji redkosti pomembna. Bolezen se včasih prvič odkrije šele v nosečnosti (3, 7, 9–11). V času nosečnosti so akutna poslabšanja AIP pogostejša (10). To se dogaja predvsem v prvem trimesečju (4). Poleg hormonskih sprememb, ki lahko sprožijo napade AIP, je njihova večja pogostnost med nosečnostjo verjetno tudi posledica stresa, stradanja ob prekomernem bruhanju in uporabe nekaterih porfirinogenih zdravil med nosečnostjo, porodom in v poporodnem obdobju (7, 9). Akutno poslabšanje AIP med nosečnostjo je povezano z visoko maternalno in fetalno umrljivostjo, hipertenzijo, spontanim

splavom, prezgodnjim porodom, nizko porodno težo in atonijo maternice po porodu (9, 11, 15). Pravočasna postavitev diagnoze prvega napada AIP med nosečnostjo, ki omogoči odpravljanje vzrokov za napad bolezni in zgodnje zdravljenje, je v zadnjem času precej izboljšala napoved poteka bolezni (3, 7, 9–11). Cilj vodenja nosečnosti pri bolnicah, pri katerih je bila AIP diagnosticirana že pred zanositvijo, je predvsem preprečevanje napadov bolezni z izogibanjem sprožilnih dejavnikov (3). Prikazan je primer vodenja nosečnosti, poroda in poporodnega obdobja pri bolnici z znano AIP.

PRIKAZ PRIMERA

V porodnišnico je bila sprejeta 27-letna nosečnica v 41. tednu nosečnosti za indukcijo poroda. Dve leti pred tem je bila po jemanju didrogesterona (Dabroston®) za tri tedne sprejeta v bolnišnico zaradi takrat prvič diagnosticiranega napada AIP. Isto obliko porfirije ima tudi očetova sestra. Leto po tem je prvič zanosila in v drugem mesecu nosečnosti spontano splavila. Med tokratno nosečnostjo smo po nasvetu nefrologa večkrat kontrolirali vrednosti elektrolitov in ji dvakrat hiponatremijo okoli 120 mmol/l popravili z infuzijo 0,9 % NaCl. Jemala je tudi folno kislino, železove preparate in zaradi vulvokandiazije lokalne antimikotike (mikonazol) ter mlečno kislino. Ob načrtovanem sprejemu v 41. tednu nosečnosti je bilo maternično ustje nezrelo, plodovo stanje je bilo dobro, bil je primerno velik za gestacijsko starost, prisoten pa je bil oligohidramniji. Porod smo inducirali z vaginaletom prostaglandina E₂ in pospešili s predrtjem mehurja. Odtekla je mlečna plodovnica. Med porodom je bolnica dobila infuzijo 0,9 % NaCl in petidin (Dolantin®). Po epiziotomiji se je rodila deklica, ocenjena po Apgarjevi lestvici po prvi in peti minuti z devet. Posteljica se je porodila spontano in je bila cela. Epiziotomijo smo zašili v lokalni anesteziji z 1 % ksilokainom. Zaradi atonije maternice je neposredno po porodu

dobila deset enot oksitocina (Syntocinon®) v infuziji. Izguba krvi je bila približno 400 ml. V poporodnem obdobju je prejela paracetamol. Zopet je bila ugotovljena hiponatremija, ki se je popravila ob nekoliko bolj slani hrani. Zaradi anemije je prejela preparate železa (Haematopan®). Zaradi zastoja mleka je dobila tudi oksitocin (Syntocinon®) nazalno in intramuskularno. Ob odpustu iz porodnišnice je bila tako kot vso nosečnost in med porodom brez kliničnih znakov AIP.

RAZPRAVA

AIP je posledica zmanjšane aktivnosti encima porfobilinogen deaminaze, ki ob povečani aktivnosti prvega in obenem regulatornega encima sinteze hema ALA-sintetaze (slika 1) povzroči kopičenje ALA in PBG v jetrih in sproščanje teh nevrotoksičnih presnovkov v krvni obtok. Sama zmanjšana aktivnost porfobilinogen deaminaze brez dejavnikov, ki pospešujejo presnovo hema, ne privede do kliničnih znakov in simptomov AIP (7). Težave ima tako le približno 10 % heterozigotnih nosilcev mutacije (8).

Iz družinske anamneze predstavljene bolnice je razvidno, da gre za dedno bolezen, saj je imela AIP tudi očetova sestra. Zanimivo je, da oče še nikdar ni imel težav, podobnih AIP, kljub temu da je nosilec mutacije. Razlog za to je najverjetneje njegov spol. Eden od sprožilnih dejavnikov, brez katerih ostane encimska napaka klinično nema, so ženski spolni hormoni. Ti pospešijo sintezo hema preko aktivacije ALA-sintetaze (3, 9, 11, 12, 14).

Poleg družinske anamneze pri opisanem primeru na ključno vlogo ženskih spolnih hormonov kaže tudi podatek, da je bila diagnoza postavljena ob resnejšem napadu bolezni, ki ga je verjetno sprožilo jemanje gestagena didrogesterona (Dabroston®). Hormonske spremembe v nosečnosti prav tako lahko sprožijo napade AIP (3–14). Podatki o pojavnosti napadov med nosečnostjo so zelo različni in nihajo od 24 do 95 % (4, 5, 10). To je razumljivo, saj gre za redko

bolezen in so v literaturi opisane le manjše serije nosečih bolnic ali posamezni prikazi primerov. Opisanih je tudi več primerov, pri katerih je bila bolezen prvič odkrita med nosečnostjo (3, 5, 7–9, 16). Nekateri od teh napadov so se pojavili šele v drugi nosečnosti, po tem, ko je prva potekala brez zapletov (3, 9). Vzrok za pogostejše napade med nosečnostjo torej ni samo povišana koncentracija ženskih spolnih hormonov. Nekateri domnevajo, da je glavni razlog napaka v encimski redukciji steroidnih hormonov, ki vodi do visokih koncentracij steroidnih presnovkov, ki povečajo aktivnost ALA-sintetaze (12). Pischikova in Kaupien sta opisala primer bolnice, pri kateri je nosečnost prekinila več let trajajoče ponavljajoče se napade AIP pred menstruacijo. Menita, da so za poslabšanja med nosečnostjo krive hitre hormonske spremembe v zgodnji nosečnosti in ne sama povišana raven ženskih hormonov. Ta naj bi v primeru njune bolnice delovala celo ugodno. Nosečnost naj bi tako delovala kot hormonsko zdravljenje, ki včasih pomaga bolnicam s pogostimi poslabšanji AIP (14).

Na pogostnost napadov AIP med nosečnostjo bi lahko poleg hormonskih sprememb vplivali tudi nekateri drugi sprožilni dejavniki, ki pospešijo presnovo hema, predvsem okužbe, stres, stradanje in nekatera zdravila oz. droge (3, 4, 7–11). Izogibanje tem dejavnikom je glavni cilj vodenja nosečnosti pri bolnicah z znano AIP, kot je bila naša bolnica.

Znano je, da ogljikovi hidrati zavirajo ALA-sintetazo, zato lahko obdobja stradanja ob bruhanju v nosečnosti sprožijo napade AIP (3). Nosečnica v našem primeru ni imela težav z bruhanjem in s slabostjo.

Napade lahko sproži tudi duševna stiska med nosečnostjo in nekatera zdravila, ki se uporabljajo v nosečnosti (3, 7–11). Zdravila naj bi na sintezo hema vplivala predvsem preko indukcije citokroma P450, encimskega kompleksa, ki je odgovoren za njihovo presnovo. Povečana potreba po hemopro-

teinskih encimih privede do povečane proizvodnje hema (7). Nekatera zdravila so strogo prepovedana, ker pri veliki večini bolnikov z AIP sprožijo hud napad bolezni. To so npr. barbiturati, ki se uporabljajo v anestezijski tudi pri nosečnicah (7). Mnogo večja je skupina zdravil, ki jih večina bolnikov prenaša brez težav, pri nekaterih pa lahko delujejo porfirinogeno. Celoten seznam varnih in potencialno nevarnih zdravil je mogoče najti na spletnih straneh <http://www.porphyrria-europe.com> in <http://www.uct.ac.za/depts/porphyria>. Smernic za posamezna zdravila ni, ker napade največkrat sproži več sočasnih dejavnikov (8). Kljub temu naj opozorimo na nekatera potencialno nevarna zdravila, ki se pri nas večkrat uporabljajo v nosečnosti in po porodu. To so metildopa, ergotamin, benzodiazepini, eritromicin in metoklopramid (8). Pri opisani bolnici smo porod pospešili z oksitocinom, ki ga je dobivala tudi po porodu zaradi zastoja mleka, med porodom je dobila petidin, epiziotomijsko rano smo zašili v lokalni anesteziji s ksilokainom, po porodu pa je prejela paracetamol. Vsa naštetja zdravila sodijo med varna za bolnike z AIP. Ker napade lahko sprožijo tudi okužbe, smo zastoj mleka agresivno zdravili z intramuskularnim in nazalnim oksitocinom, da bi preprečili mastitis.

Neilson in Neilson sta leta 1958 objavila pregled literature o napovedi poteka napadov AIP med nosečnostjo. Maternalna umrljivost zaradi napadov AIP je bila do tega leta kar 42,5 %, pogosti so bili tudi spontani in inducirani splavi ter prezgodnji porodi (15). Večina avtorjev se strinja, da se je napoved poteka bolezni v zadnjih letih precej izboljšala zaradi zgodnje prepoznavne bolezni in zdravljenja (3–5, 7, 9–11). To potrjujejo ugodni izidi nosečnosti v opisanih primerih (3–5, 7, 10, 11, 16). Trenutni podatki govorijo o maternalni umrljivosti med 2 in 42 % (4, 5). Poleg izogibanja sprožilnim dejavnikom je zato cilj vodenja nosečnosti pri bolnicah z AIP tudi hitra diagnostika in čimprejšnje zdravljenje napada, kadar do njega pride (4).

Klinična slika AIP je zaradi istočasne prizadetosti perifernih avtonomnih in somatskih živcev ter osrednjega živčevja zelo pestra in zavzema tako gastrointestinalne težave (bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in driska ali zaprtje) kot motnje v delovanju srčno-žilnega sistema z nihanjem krvnega tlaka in tahikardijo. Kaže se lahko tudi z motoričnimi nevropatijami z oslabelostjo proksimalnih mišic udov in dihalnih mišic ter moteno bulbomotoriko. Lahko se pojavijo tudi tonično-klonični krči in nevropsihiatrične težave. Vse naštetje težave lahko dodatno zapleteta tudi izsušenost in hiponatremija, ki sta pogosto prisotni (8).

Diferencialnodiagnostično pridejo v poštev pomanjkanje tiamina, miastenija gravis, Guillian-Barréjev sindrom, poliarteritis nodosa in druge avtoimune bolezni, intrakranialne krvavitve, tromboza venskega sinusa ter nenazadnje tudi preeklampsija in eklampsija ob zvišanem krvnem pritisku in krčih (3, 9). Diagnoze AIP pa kljub temu ni težko postaviti, če le pomislimo nanjo. Bolezen namreč med napadi odkrijemo z močno povišano koncentracijo ALA in PBG v urinu. Izločanje porfiringa in njegovih predstopen se sicer tudi pri zdravih nosečnicah poveča, vendar nikoli preko normalnih vrednosti (8, 12). V obdobju brez težav lahko diagnozo postavimo z določanjem aktivnosti eritrocitne porfobilinogen deaminaze, ki je pri bolnikih znižana za 50 % (6, 8, 9, 12). Možno je tudi DNA-testiranje (8). Priporočljivo je testiranje svojcev bolnikov pred puberteto, s katerim odkrijemo nosilce mutacije, preden se pojavijo simptomi bolezni. Pri osebah z znano motnjo metabolizma hema se je kasneje mogoče izogniti sprožilnim dejavnikom, ki bi lahko povzročili smrtno nevarne napade bolezni (8, 9). V nosečnosti je mogoče tudi prenatalno DNA-testiranje, za katerega se naša bolnica ni odločila.

Osnovno zdravljenje napada vseh akutnih porfirij, tudi AIP, je infuzija glukoze, in sicer 200–500 g dnevno. Poleg tega naj bo prehrana bolnika bogata z ogljikovimi hidrati.

Glukoza zavira ALA-sintetazo in tako zavira kopičenje nevrotoksičnih ALA in PBG. Poleg tega je treba odstraniti vse potencialne sprožilne dejavnike. Ukiniti je treba zdravila, ki bi lahko sprožila napad, in zdraviti morebitne okužbe. Če se bolnikovo stanje kljub temu slabša ali če se simptomi ne popravijo v 48 urah, je potrebno zdravljenje s hematinom (3–5 mg/kg vsakih 12–24 ur intravensko) (2, 8, 9, 11, 14). Hematin je hidroksid hema in zavira ALA-sintetazo (11). Najpogostejši stranski učinek tega zdravila je tromboflebitis na mestu infuzije, opisan pa je tudi primer hematurije in prehodne oligurije (9).

V prikazanem primeru pri bolnici z znano AIP med nosečnostjo ni prišlo do hujšega napada bolezni in zdravljenja ni potrebovala. Razlog za to je delno tudi skrbno vodenje nosečnosti in izogibanje vsem sprožilnim dejavnikom. Edini znak bolezni je bila hiponatremija, zaradi katere je bila med nosečnostjo dvakrat sprejeta v bolnišnico.

Nizke vrednosti natrija v serumu so bile ugotovljene tudi ob sprejemu za sprožitev poroda in v poporodnem obdobju. Hiponatremija pri AIP je posledica sindroma nezadostnega izločanja antidiuretskega hormona, ki je znak prizadetosti osrednjega živčevja (8). Sama hiponatremija pod 125 mmol/l lahko povzroča različne nevrološke simptome in jo je treba zdraviti (10). V nosečnosti je zato pri bolnicah z AIP priporočljivo nadzorovati elektrolitsko ravnotežje in morebitne motnje popraviti. V našem primeru je bilo večkrat dovolj le povečati vnos soli s hrano, nekajkrat pa je bila potrebna infuzija fiziološke raztopine. To zdravljenje je bilo uspešno in varno, saj koncentracija natrija nikoli ni bila nižja od 120 mmol/l. Pri zdravljenju dlje časa traja joče hude hiponatremije (< 110 mmol/l) pa je potrebna previdnost, saj prehitro povišanje koncentracije natrija v serumu lahko povzroči demielinizacijo v osrednjem živčevju.

LITERATURA

1. Bonkovsky HL, Guo JT, Hou W, et al. Porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Compr Physiol*. 2013; 3: 365–401.
2. Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood*. 2012; 120: 4496–504.
3. Soriano D, Seidman DS, Mashiach S, et al. Acute intermittent porphyria first diagnosed in the third trimester of pregnancy. Case report. *J Perinat Med*. 1996; 24: 185–9.
4. Farfaras A, Zagouri F, Zografos G, et al. Acute intermittent porphyria in pregnancy: a common misdiagnosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2010; 37: 256–60.
5. Pandey U, Dixit VK. Acute intermittent porphyria in pregnancy: a case report and review of literature. *J Indian Med Assoc*. 2013; 111: 850–1.
6. Sassa S, Kappas A. Lack of effect of pregnancy or hematin therapy on erythrocyte uroporphobilinogen deaminase activity in acute intermittent porphyria. *N Engl J Med*. 1989; 321 (3): 192–3.
7. Kantor G, Rolbin SH. Acute intermittent porphyria and cesarean delivery. *Can J Anaesth*. 1992; 39: 282–5.
8. Kaupipien R. Porphyrias. *Lancet*. 2005; 365: 241–52.
9. Milo R, Neuman M, Klein C, et al. Acute intermittent porphyria in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1989; 73: 450–2.
10. Regan L, Gonsalves L, Tesar G. Acute intermittent porphyria. *Psychosomatics*. 1999; 40: 521–3.
11. Shenhav S, Gerner O, Sasson E, et al. Acute intermittent porphyria precipitated by hyperemesis and metoclopramide treatment in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997; 76: 484–5.
12. Kanaan C, Veille JC, Lakin M. Pregnancy and acute intermittent porphyria. 1989; 74: 244–9.
13. Karnad DR, Guntupalli KK. Neurologic disorders in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005; 33 (10 Suppl): S362–71.
14. Pischik E, Kauppien R. Can pregnancy stop cyclical attacks of porphyria? *Am J Med*. 2006; 199: 88–90.
15. Neilson DR, Neilson RP. Porphyria complicated by pregnancy. *West J Surg Obstet Gynecol*. 1985; 66: 133–49.
16. Marsden JT, Rees DC. A retrospective analysis of outcome of pregnancy in patients with acute porphyria. *J Inher Metab Dis*. 2010; 33: 591–6.

Prispelo 17. 9. 2014

Dora Mahkovic¹, Damjan Kovač²

IgA nefropatija – prikaz dveh kliničnih primerov

IgA Nephropathy – Two Case Reports

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: glomerulonefritis, neustrezno glikirani imunoglobulini A1, proteinurija, imunosupresivno zdravljenje, končna ledvična odpoved

IgA nefropatija je najpogostejši primarni glomerulonefritis pri odraslih, ki pogosto privede do končne ledvične odpovedi. V zadnjih letih je prišlo do pomembnih spoznanj o patogenezi bolezni in napredka v zdravljenju. Glavna patogenetska motnja bolezni je nastajanje molekule imunoglobulina A1 (IgA1), ki ima neustrezno glikirano centralno pregibno regijo, proti kateri se tvorijo avtoprotitelesa razreda IgG ali IgA. Prizadetost ledvic je posledica kopičenja imunskih kompleksov neustrezno glikiranega IgA1 v mezangiju glomerula, kar sproži vnetni odgovor s tvorbo protiteles in privede do okvare struktur ledvičnega parenhima. Bolezen se lahko klinično kaže zelo heterogeno, od minimalnih urinskih sprememb do hitro napredujočega glomerulonefritisa. Najpomembnejši prognostični dejavnik je proteinurija – večja od 1 g na dan je neugoden prognostični znak. Pomemben prognostični dejavnik je tudi urejenost krvnega tlaka; optimalna vrednost je manj kot 130/80 mmHg. Zdravljenje je sprva neimunološko z zavoro reninsko-angiotenzinskega sistema, s čimer skušamo zmanjšati proteinurijo in urediti zvišan krvni tlak. Če vztraja proteinurija več kot 1 g dnevno, prognozo bolezni pomembno izboljša zdravljenje z glukokortikoidi, pri hitro napredujočem glomerulonefritisu pa je indicirano tudi zdravljenje s ciklofosfamidom. V prispevku sta poleg novjših spoznanj o patogenezi in zdravljenju IgA nefropatije predstavljena dva klinična primera bolnikov. Pri prvem bolniku je opustitev zdravljenja vodila do hitrega poteka IgA nefropatije in končne ledvične odpovedi, pri drugem bolniku pa je ustrezno zdravljenje pripeljalo do pomembnega izboljšanja kliničnega stanja in prognoze bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: glomerulonephritis, galactose-deficient immunoglobulin A1, proteinuria, immunosuppressive therapy, end-stage renal failure

IgA nephropathy is the most common primary glomerulonephritis in adults and a common cause of end-stage renal failure. The understanding of the pathogenesis of IgA nephropathy has evolved importantly in the past few years. There has also been an improvement in the treatment of the disease. The main pathogenic characteristic of IgA nephropathy is the formation of galactose-deficient immunoglobulin A1 (IgA1), which is recognized

¹ Dora Mahkovic, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; dora.mahkovic@gmail.com

² Prof. dr. Damjan Kovač, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

by unique autoantibodies, resulting in the formation of pathogenic immune complexes. The complexes deposit in the glomerular mesangium and induce inflammation and renal injury. The clinical symptoms of IgA nephropathy are diverse, varying from minor urinary abnormalities to rapidly progressive glomerulonephritis. The most important prognostic factor is proteinuria. Marked proteinuria (more than 1 g per day) is predictive of poor prognosis. Another important prognostic factor is blood pressure level with the optimum level below 130/80 mmHg. Initial treatment of the disease is non-immunogenic. Angiotensin-converting enzyme inhibitors are used to reduce proteinuria and achieve better blood pressure control. In case of persistent marked proteinuria, treatment with glucocorticoids significantly improves prognosis. In case of rapidly progressive glomerulonephritis, treatment with cyclophosphamide is indicated. In this paper, we present new findings in pathogenesis and treatment of IgA nephropathy and two clinical case reports. In the first case, the patient's abandonment of treatment resulted in rapid progression of IgA nephropathy and end-stage renal failure. In the second case, appropriate treatment resulted in improved condition and better prognosis.

UVOD

Nefropatija zaradi odlaganja imunoglobulina A (IgA nefropatija) je najpogostejša primarna glomerulna bolezen v odrasli dobi (1). Pojavi se lahko v vseh starostnih obdobjih, najpogosteje pa v drugem in tretjem desetletju življenja. Moški obolevajo pogosteje (2). Najpogosteje se kaže z minimalnimi bolezenskimi spremembami v seču. Glavna značilnost bolezni je kopičenje imunskih kompleksov, ki vsebujejo IgA1 v mezangiju glomerula (3). Bolezen večinoma poteka benigno, lahko pa tudi bolj agresivno in privede do končne odpovedi ledvic v desetih letih od postavitve diagnoze pri 15–20 % bolnikov, v 20 letih pa pri 30–40 % bolnikov (4, 5).

PATOGENEZA

IgA nefropatija je sistemska bolezen, pri kateri pride do okvare ledvic kot tarčnega organa zaradi odlaganja imunskih kompleksov, ki vsebujejo IgA1. Na sistemsko prizadetost kaže tudi dejstvo, da je ponovitev bolezni pogosta pri bolnikih po presaditvi ledvice (6). Raziskave na tem področju so vodile do spoznanja, da je osnovnega pomena v patogenezi IgA nefropatije nastajanje

protiteles razreda IgA1, ki imajo pomanjkljivo glikirano osrednjo pregibno regijo imunoglobulina (7–9). Nastanek neustreznega glikiranih IgA1 (Ng-IgA1) protiteles je genetsko pogojen (10, 11). Na to kaže tudi dejstvo, da ima 40–50 % sorodnikov bolnikov z IgA nefropatijo v prvem kolenu zvišano koncentracijo Ng-IgA1 protiteles (12). Do sedaj so identificirali več lokusov, ki so povezani s povečanim nastajanjem omenjenih protiteles (10). Zaradi odsotnosti galaktoze so stranske verige krajše, na njihovih koncih je razgaljen N-acetilgalaktozamin (13). Ng-IgA1 zato deluje kot avtoantigen, ki ga prepoznajo protitelesa razreda IgG ali drugih razredov IgA in z njimi tvorijo komplekse (9, 14, 15). Prisotnost avtoantigenov kaže na avtoimuno naravo bolezni, vendar je tudi avtoimuni potencial Ng-IgA1 genetsko določen, zato vsi ljudje z Ng-IgA1 ne razvijejo nefropatije (9, 15). Izkazuje se, da je prepoznavanje Ng-IgA1 kot avtoantigena zapisano v pglavitnem kompleksu tkivne skladnosti (angl. *major histocompatibility complex*, MHC), tj. regiji, ki je tudi sicer povezana s tveganjem za številne avtoimune bolezni (11). Prisotnost različnih »zaščitnih« alelov v tej regiji pa tudi na nekaterih dru-

gih kromosomih lahko pomembno vpliva na tveganje za nastanek IgA nefropatije. Kompleksi Ng-IgA1-IgG nastajajo v sistemskem obtoku ali in situ v glomerulu, kamor se je prej odložil Ng-IgA1 (13). Nekateri virusi ali bakterije lahko na površini izražajo N-acetilgalaktozamin, zato lahko okužba z njimi sproži nastajanje antiglikanskih protiteles, ki potem navzkrižno reagirajo tudi z Ng-IgA1 (13). Tvorba imunskih kompleksov je ključna za poškodbo glomerulov. Privede do proliferacije mezangijskih celic, izločanja mediatorjev vnetja in rastnih faktorjev, sestavin ekstracelularnega matriksa, kisikovih radikalov, aktivacije alternativne in lektinske poti komplementa in aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (16–18). Poleg mezangijskih celic so prizadeti tudi podociti in epitelijske celice proksimalnega tubula (16). Našteti procesi po določenem časovnem obdobju povzročijo hipertrofijo mezangija, poškodbo podocitov in epitelijskih celic proksimalnega tubula, večjo prepustnost glomerula in brazgotinjenje glomerula (9, 17). Klinično se omenjene spremembe kažejo kot eritrociturija, proteinurija, slabše ledvično delovanje in zvečan krvni tlak (9, 16).

KLINIČNA SLIKA

Pri odraslih se IgA nefropatija najpogosteje kaže s proteinurijo in mikroskopsko eritrociturijo (minimalne urinske spremembe) brez ali z arterijsko hipertenzijo (nefritični sindrom), pri otrocih pa se najpogosteje kaže kot makrohemiturija, ki se praviloma pojavi ob prebolevanju okužbe zgornjih dihal ali prebavil (1, 14, 19). Ob kliničnem pregledu je ob makrohemituriji pogosto prisotna ledvena bolečina in blago povečana telesna temperatura, kar lahko vodi do postavitve napačne diagnoze okužbe zgornjih sečil ali sečnih kamnov (20). Pregled urina pokaže za glomerulno bolezen značilne prevladujoče, nepravilno oblikovane eritrocite, akantocite in eritrocitne cilindre ter proteinurijo (1). Pri 30–40 % bolnikov je

začetek bolezni klinično neprepoznan (21). Pri manj kot desetini bolnikov je prva predstavitev bolezni nefrotski sindrom ali hitro napredujoči glomerulonefritis s prisotnimi edemi, zvečanim krvnim tlakom in slabšanjem ledvičnega delovanja (22).

DIAGNOZA IN ZDRAVLJENJE

Zlati standard pri postavitvi diagnoze IgA nefropatije je še vedno ledvična biopsija (23, 24). Zdravljenje je odvisno od prezentacije bolezni ob postavitvi diagnoze. Glavna dejavnika pri odločanju o zdravljenju sta stopnja proteinurije in stopnja ledvične okvare (25–27). Bolniki z blago obliko bolezni z minimalnimi spremembami urina (asimptomatsko hematurijo z blago proteinurijo) in z normalnim krvnim tlakom ter ohranjenim ledvičnim delovanjem potrebujejo le redno spremljanje omenjenih parametrov (28, 29). Pri vseh bolnikih s proteinurijo nad 0,5 g na dan, povišanim krvnim tlakom ali okvarjenim ledvičnim delovanjem je temelj zdravljenja neimunološka terapija: uvedba zaviralca angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) ali zaviralca receptorjev angiotenzina II (angl. *angiotensin receptor blocker*, ARB) (28). Samo ta ukrep dokazano pomembno zmanjša proteinurijo in krvni tlak ter tako upočasni potek bolezni (27–29). Žaželen sistolični krvni tlak pri proteinuriji manj kot 1 g na dan je do 130 mmHg, pri večji proteinuriji pa do 125 mmHg (28). Če je kljub šestmesečni terapiji z zaviralcem ACE ali ARB ob urejenem krvnem tlaku proteinurija nad 1 g na dan ali pride do poslabšanja ledvičnega delovanja, se priporoča zdravljenje z glukokortikoidi. Smernice KDIGO (angl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) priporočajo tudi uvedbo ribjega olja (2, 29, 30). Pri hitro napredujočem glomerulonefritisu z ekstrakapilarno proliferacijo z nastajanjem polmesecev v več kot 50 % glomerulov priporočajo imunosupresivno zdravljenje z glukokortikoidi in ciklofosfamidom ali azatioprinom (30).

POTEK BOLEZNI

Potek bolezni je odvisen od stanja ob postavitvi diagnoze in odzivu na standardno zdravljenje. Verjetnost za končno odpoved ledvic se močno zviša ob proteinuriji, večji od 1 g na dan, krvnem tlaku nad 140/90 mmHg in zmanjšani glomerulni filtraciji ob postavitvi diagnoze (27). Pri bolnikih brez teh dejavnikov tveganja je 20-letno preživetje ledvic brez potrebe po nadomestnem zdravljenju 96 %, medtem ko v skupini bolnikov z vsemi naštetimi dejavniki po 20 letih le 36 % ne potrebuje nadomestnega zdravljenja (31, 32). Za potek bolezni je povedna povprečna vrednost proteinurije v obdobju šestih mesecev po postavitvi diagnoze (33, 34). Bolniki s povprečno vrednostjo proteinurije več kot 1 g na dan imajo 46-krat večjo verjetnost, da bo prišlo do končne odpovedi ledvic, kot bolniki s povprečno vrednostjo proteinurije pod 0,5 g na dan (34). Bolezen se lahko pri eni tretjini bolnikov ponovi tudi na presajeni ledvici, vendar redko privede do ledvične odpovedi (35).

PRIKAZ PRIMERA – 1

Pri 30-letnem gospodu je bila leta 2005 na sistematskem pregledu s testnim lističem naključno ugotovljena proteinurija 2. Sicer je bil brez vsakršnih težav in ob kliničnem pregledu povsem brez posebnosti. Osebni zdravnik ga je napotil v nefrološko ambulantno. Ob pregledu v nefrološki ambulanti januarja 2006 je bil neprizadet, mejno prekomerno hranjen s telesno težo 83 kg in indeksom telesne mase 26, krvni tlak je bil 138/85 mmHg. Povedal je, da si doma krvnega tlaka ne meri. Navajal je kajenje desetih cigaret dnevno zadnjih deset let, občasno uživanje alkohola v zmernih količinah in redno telesno aktivnost. Izvidi laboratorijskih preiskav so bili normalni, z izjemo lipidograma, kjer je bila prisotna visoka vrednost serumske koncentracije holesterola, in mejno visoki vrednosti lipoproteina majhne gostote (angl. *low density lipoprotein*, LDL) in serumskih trigliceridov. Koncentra-

cija albumina v serumu je bila 39 g/l. Ledvična funkcija je bila normalna, očistek kreatinina je bil 90 ml/min, vrednosti sečnine in kreatinina v serumu pa 4,1 mmol/l in 93 μ mol/l. Pregled dveh drugih jutranjih vzorcev urina je pokazal proteinurijo 3 oziroma 1,92 g/l in 2,12 g/l. Obkrat je bila v sedimentu urina eritrociturija z enim eritrocitnim cilindrom. Narejen je bil UZ trebuha, ki je pokazal desno ledvico v velikosti 10,2 cm z debelino parenhima 1,5 cm in levo ledvico velikosti 11,2 cm z debelino parenhima 1,4 cm. Votli sistem ni bil razširjen.

Zaradi opredelitve ledvične bolezni s ledvično biopsijo je bil gospod junija 2006 hospitaliziran na Kliničnem oddelku za nefrologijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Med hospitalizacijo je v 24-urnem urinu izločil 3,14 g proteinov; ugotovili so, da gre za selektivno glomerulno proteinurijo. Prisotni sta bili tudi eritrociturija ($468 \times 10^6/l$) in levkociturija ($31 \times 10^6/l$).

Ledvična biopsija je pokazala mezangio-proliferacijski ekstrakapilarni in deloma sklerozantni IgA glomerulonefritis. Bolniku je bil uveden ARB telmisartan 40 mg/d, priporočili so mu uživanje ribjega olja v odmerku 3 $\times$ 1 g dnevno. Po odpustu je bilo predvideno spremljanje v nefrološki ambulanti in uvedba metilprednizolona, če se proteinurija ne bi zmanjšala ali bi se ledvično delovanje poslabšalo.

Ob terapiji je imel stabilno ledvično delovanje. Krvni tlak je bil ob terapiji s telmisartanom urejen, vrednosti ob pregledih niso presežale 130/85 mmHg. Otekal ni. Dnevna proteinurija se je ob terapiji s telmisartanom manjšala, količina proteinov v 24-urnem urinu ob zadnjem obisku januarja 2009 je bila 2,25 g. Ledvično delovanje je bilo dobro, z očistkom kreatinina 132 ml/min. Po januarju 2009 je bolnik prenehal s pregledi v nefrološki ambulanti.

Oktobra 2013 je bil pregledan na Interistični prvi pomoči zaradi večtedenske splošne oslabelosti ter slabosti in bruhanja, ki se je pojavilo nekaj dni pred sprejemom.

Ob kliničnem pregledu je bil neprizadet, tahikarden s frekvenco 112/min in povišanim krvnim tlakom 165/95 mmHg. Nad pljuči je bilo slišno normalno dihanje, perifernih edemov ni imel. Povedal je, da je telmisartan zadnja štiri leta jemal le občasno, krvnega tlaka si doma ni meril. Druge terapije ni jemal, navajal je kajenje petih cigaret na dan. Zaradi poslabšanja ledvičnega delovanja je bil sprejet na bolnišnični oddelek Kliničnega oddelka za nefrologijo. V izvidih laboratorijskih preiskav sta bili vrednosti serumske sečnine 59 mmol/l in kreatinina 1.912 $\mu\text{mol/l}$, prisotna je bila hiperfosfatemija 3,61 mmol/l, hipokalcemija z vrednostjo korigiranega kalcija 1,64 mmol/l, ledvična anemija z vrednostjo hemoglobina 64 g/l. Plinska analiza venske krvi je pokazala presnovno acidozo s pH 7,25, vrednostjo serumskega bikarbonata 11,7 mmol/l in presežkom baze -14,3 mmol/l. V urinu sta bili tako huda neselektivna glomerulna proteinurija kot zmerna tubulna. Dnevna proteinurija je bila 6,9 g/d. UZ Doppler ledvic je pokazal manjšo desno ledvico velikosti 9,5 cm z neravnimi obrisi in parenhimom debeline 1 cm in levo ledvico velikosti 9,8 cm z neenakomerno stanjšanim parenhimom debeline do 1 cm. Parenhima obeh ledvic sta bila izrazito hiperehogena. Dopplersko je bila desna ledvica videti slabše prekrvljena od leve.

Glede na potek in laboratorijske izvide so zaključili, da gre pri bolniku za končno odpoved ledvic. Po vstavitvi hemodializnega katetra v desno jugularno veno se je začel redno hemodializirati, ob čemer je prišlo do izboljšanja uremičnih simptomov. Začel je s pripravo za presaditev ledvice. Opravljena je bila uspešna konstrukcija arteriovenske fistule na desni podlakti.

PRIKAZ PRIMERA - 2

26-letni bolnik je bil napoten v bolnišnico zaradi en teden trajajočega težkega dihanja, utrujenosti in zmanjšane zmogljivosti med naporom. Vročine, mrzlice in znakov za okuž-

bo dihal ni imel. Ni otekal, odvajanje urina je bilo normalno, brez penjenja in sprememb barve. Krvni tlak je bil povišan, z vrednostjo 160/110 mmHg. V zadnjem tednu je shujšal za 5 kg.

Bolnik je bil ob sprejemu neprizadet, v mirovanju evpnoičen brez dodanega kisika. Bil je primerno prehranjen, s telesno maso 84 kg in višino 183 cm, indeks telesne mase je bil 25 kg/m². Koža je bila topla, suha, brez tipnih perifernih bezgavk. Arterijski krvni tlak ob sprejemu je bil 167/110 mmHg. Glava in vrat sta bila brez posebnosti. Srčna akcija in dihanje sta bila primerna. Ledveni poklep ni bil boleč in ni bilo slišnega šuma nad renalnima arterijama. Na spodnjih okončinah ni bilo edemov. V laboratorijskih izvidih je bila koncentracija serumskega kreatinina 243 $\mu\text{mol/l}$, sečnine 14,4 mmol/l in urata 504 $\mu\text{mol/l}$, albumina 47 g/l, korigiranega kalcija 2,08 mmol/l, fosfata 1,23 mmol/l, hemoglobina 139 g/l. V urinu je bila prisotna eritrociturija $579 \times 10^6/\text{l}$. V 24-urnem urinu je bil korigirani očistek kreatinina 66 ml/min, proteinurija 1,93 g.

Na pregledni rentgenski sliki prsnega koša je bil viden blag intersticijski zastoj in obojestranski plevralni izliv do 300 ml ter nad njim zgoščeni bazi pljuč. Pri pregledu očesnega ozadja je bilo videti hipertonično ozadje tretje stopnje. Ultrazvok ledvic je pokazal normalno veliki ledvici, gladkih robov s po debelini ohranjenim parenhimom z blagimi strukturnimi spremembami in dobro prekrvitvijo. Opravljena je bila biopsija ledvic, ki je pokazala, da gre za sklerozantni IgA glomerulonefritis z difuzno neenakomerno zmerno do srednje mezanigijsko in ekstrakapilarno proliferacijo. Ugotovljen je bil tudi difuzni fibroproliferacijski intersticijski nefritis z razsežno atrofijo tubulov. Glede na histološki izvid je bolnik prejel tri pulze metilprednizolona po 500 mg intravensko, nato pa metilprednizolon v odmerku 0,8 mg na kilogram telesne teže. Ob terapiji smo nadzorovali vrednosti krvnega sladkorja, ki so bile normalne. Povečali

smo odmerke antihipertenzivne terapije in ob kortikosteroidu uvedli pantoprazol in mikonazol v obliki oralnega gela. Ob odpustu iz bolnišnice je jemal perindopril 2×4 mg na dan, bisoprolol 5 mg na dan, lacidipin 2×4 mg na dan, torasemid 5 mg na dan, kalcitriol $0,25 \mu\text{g}$ na dan, izoniazid 200 mg na dan, trimetoprim-sulfametoksazol $80 \text{ mg}/400 \text{ mg}$ na dan, pantoprazol 2×20 mg na dan, kalcijev karbonat 2×1 g na dan, mikonazol oralni gel in vitamin B6. Svetovali smo mu uživanje manj slane hrane.

Na kontroli po treh tednih je bil gospod brez težav. Krvni tlak je imel ob spremembi terapiji urejen ($120\text{--}130/75\text{--}80$ mmHg). V laboratorijskih izvidih je bila koncentracija serumskega kreatinin $240 \mu\text{mol/l}$, sečnine $24,6 \text{ mmol/l}$, albumina 43 g/l , korigiranega kalcija $2,37 \text{ mmol/l}$ in fosfata $1,49 \text{ mmol/l}$. Jetrni encimi so bili v mejah normale. Ugotavljali so hiperholesterolemijo (celokupni holesterol $6,5 \text{ mmol/l}$, LDL $4,1 \text{ mmol/l}$), za zdravljenje katere je bila uvedena terapija z atorvastatinom 10 mg na dan.

Ob rednem prejemanju terapije se je bolniku delovanje ledvic v naslednjih petih mesecih izboljšalo. Odmerek kortikosteroida so postopoma zmanjšali do vzdrževalnega 8 mg na dan in po osmih mesecih z njim prenehali. Takrat so bile laboratorijske vrednosti: serumski kreatinin $183 \mu\text{mol/l}$, sečnina $13,3 \text{ mmol/l}$, albumin 46 g/l , fosfat $1,19 \text{ mmol/l}$ in korigirani kalcij $2,17 \text{ mmol/l}$. V hemogramu in jetrnih testih ni bilo posebnosti. V urinu je bila prisotna eritrociturija $10 \times 10^6/\text{l}$, beljakovine v 24-urnem urinu $0,29 \text{ g}$, ocena glomerulne filtracije je bila $39 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. Po enem letu je bil brez subjektivnih težav. Krvni tlak je bil dobro urejen, ob ambulantni kontroli je bil $125/70$ mmHg. V laboratorijskih izvidih je bil serumski kreatinin $185 \mu\text{mol/l}$, ocenjena glomerulna filtracija pa je bila $38 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. V urinu je bila eritrociturija $29 \times 10^6/\text{l}$, ocenjena dnevna proteinurija $0,091 \text{ g/d}/1,73 \text{ m}^2$. Z zdravljenjem je bilo

doseženo izboljšanje ledvičnega delovanja, ki je bilo stabilno.

RAZPRAVA

S prikazanima kliničnima primeroma smo želeli predstaviti pomembnost rednega spremljanja in pomen imunosupresivnega zdravljenja IgA nefropatije. Predstavljena sta primer bolnika, pri katerem je zaradi opustitve načrtovanega zdravljenja naglo prišlo do končne odpovedi ledvic, in bolnika, pri katerem je ustrezno imunosupresijsko zdravljenje pripeljalo do izboljšanja ledvičnega delovanja pri IgA nefropatiji.

Smernice zdravljenja IgA nefropatije so se v zadnjih letih zelo dopolnile. V preteklosti so bili nefrologi zadržani do imunosupresijskega zdravljenja IgA nefropatije, saj etiopatogeneza bolezni ni bila pojasnjena. Kljub raziskavam o uspešnosti imunosupresije pri zdravljenju IgA nefropatije iz osemdesetih letih prejšnjega stoletja pa šele sodobne smernice priporočajo imunosupresijsko zdravljenje IgA nefropatije s proteinurijo več kot 1 g dnevno (29, 36).

V prvem kliničnem primeru je imel bolnik brezsimptomne spremembe seča, zmereno proteinurijo, mejno povišan krvni tlak in normalno ledvično delovanje. Od dejavnikov, ki so pri bolniku napovedovali slabši potek, je bila prisotna proteinurija več kot 1 g dnevno. Bolniku je bilo po postavitvi diagnoze uvedeno zdravljenje z ARB in ribjim oljem. Zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) in sartani delujejo zaščitno z zmanjšanjem proteinurije in tako upočasnijo potek bolezni (37, 38). Mehanizem ni specifičen za IgA nefropatijo, saj imajo zaviralci ACE in sartani zaščitni učinek pri vseh kroničnih glomerulopatijah s proteinurijo (38). Ribje olje naj bi z vsebnostjo eikozapentanojske kisline vplivalo na produkcijo in aktivnost citokinov in s tem na stopnjo poškodbe glomerula. Raziskave so dokazale, da ribje olje pomembno zmanjša tveganje za slabšanje ledvičnega delovanja in za

nastanek končne ledvične odpovedi med bolniki z IgA nefropatijo (39–42). Proteinurija se je ob terapiji pri bolniku pomembno zmanjšala, vendar je ostajala v območju nad 1 g dnevno. Krvni tlak je bil urejen, vrednosti pa so povprečno presegale mejo 125/75 mmHg, ki je priporočena pri dnevni proteinuriji nad 1 g (34, 37, 38).

Ob spremljanju v nefrološki ambulanti se ob stabilnem ledvičnem delovanju kljub proteinuriji še niso odločili za imunosupresijo. Eden od zadržkov za uvedbo imunosupresivnega zdravljenja v preteklosti so bile pomanjkljive smernice za zdravljenje IgA nefropatije in neželeni učinki zdravljenja z glukokortikoidi. Vloga glukokortikoidov pri zdravljenju IgA nefropatije je bila zato predmet številnih razprav in raziskav (43, 44). Zadnji rezultati kažejo, da glukokortikoidi zmanjšajo proteinurijo in upočasnijo slabšanje ledvičnega delovanja (45).

Sodobne smernice priporočajo zdravljenje IgA nefropatije z metilprednizolonom ob proteinuriji, ki je po šestih mesecih zdravljenja z zaviralci ACE ali sartani vztraja v območju nad 1 g dnevno, četudi je ledvična funkcija še normalna, ne pa pri ocenjeni glomerulni filtraciji (oGF) manj kot 50 ml/min/1,73m² (45). Dokazali so namreč, da je bil delež bolnikov, pri katerih je prišlo do končne ledvične odpovedi, manjši pri skupini bolnikov s proteinurijo nad 1 g dnevno, ki so v terapiji prejemali glukokortikoida (45).

Pri zdravljenju bolnika z IgA nefropatijo je potreben reden nadzor, saj poteka ne moremo predvideti in lahko pride do nenadnega poslabšanja ledvičnega delovanja ali poslabšanja arterijske hipertenzije. Po treh letih rednega zdravljenja in spremljanja v nefrološki ambulanti je bolnik samovoljno prenehal s terapijo in ambulantnim vodenjem. Opustitev terapije z ARB je privedla do zvečanja proteinurije in poslabšanja arterijske hipertenzije. Ob tem je prišlo do slabšanja ledvičnega delovanja, ki je v nekaj letih pripeljalo do končne ledvične odpove-

di. Ob ustreznem ambulantnem spremljanju bi lahko pravočasno ugotovili pešanje ledvičnega delovanja in se pravočasno odločili za intenziviranje antihipertenzivne terapije in morebitno uvedbo zdravljenja z glukokortikoidi. Pri bolniku bi bila prav tako potrebna primerna reedukacija o naravi bolezni, pomembnosti ustreznega spremljanja in zdravljenja ter možnih izidih.

Drugi klinični primer opisuje bolnika, pri katerem se je IgA nefropatija izražala kot nefritični sindrom z zmerno proteinurijo, maligno arterijsko hipertenzijo in slabšim ledvičnim delovanjem. Proteinurija več kot 1 g na dan, zvišan krvni tlak s spremembami na tarčnih organih in predvsem okvarjeno delovanje ledvic ob postavitvi diagnoze so bili dejavniki, ki so nakazovali hujši potek bolezni z večjim tveganjem za končno ledvično odpoved. Oslabljeno ledvično delovanje je bilo kombinacija IgA nefropatije in akutnega poslabšanja delovanja ledvic ob maligni arterijski hipertenziji. Potrebna je bila takojšnja ureditev krvnega tlaka, pri čemer je bila potrebna večtirnna antihipertenzivna terapija z zaviralcem ACE, ARB, zaviralcem kalcijevih kanalčkov in diuretikom (46). Vzrok maligne hipertenzije je pogosto IgA nefropatija, zato je treba ob njeni ugotovitvi izključiti ledvično bolezen s pregledom urina (47).

Zaradi proteinurije, slabšega ledvičnega delovanja in histoloških sprememb je bil potreben aktivnejši pristop k zdravljenju IgA nefropatije z uvedbo glukokortikoidov. Pri hitrem slabšanju ledvičnega delovanja z zmanjšano oGF ali hudo patohistološko sliko z več kot polovico polmesečastih glomerulov sodobne smernice priporočajo uvedbo terapije z ciklofosfamidom in glukokortikoidi (28, 29). Omenjena imunosupresivna terapija izboljša ledvično delovanje in zmanjša vnetne spremembe, vidne pri patohistološkem pregledu ledvičnega tkiva (48). Nekatere raziskave pri azijski populaciji so dokazale tudi učinkovitost zdravljenja z mikofenolat mofetilom in azatioprinom (49). Zaradi

omejenih rezultatov in možnosti stranskih učinkov je uvedba druge imunosupresivne terapije indicirana le ob hitrem slabšanju ledvičnega delovanja in slabi prognozi bolezni (19).

Tonzilektomija naj bi z zmanjšanjem tvorbe IgA1 protiteles po nekaterih študijah pripomogla k izboljšanju poteka bolezni (50, 51). Zaradi pomanjkanja kontroliranih raziskav in tveganja pri operaciji je sodobne smernice ne priporočajo (29). Izoljšanje ledvičnega delovanja je bilo pri bolniku rezultat tako ureditve krvnega tlaka in izginotja maligne hipertenzije kot tudi sočasnega zdravljenja IgA nefropatije; bolniku se je pomembno izboljšala prognoza ledvične bolezni.

ZAKLJUČEK

IgA nefropatija predstavlja najpogostejši primarni glomerulonefritis pri odraslih, ki je lahko asimptomatski z benignim potekom, vzrok počasi napredujoče kronične ledvične bolezni ali hitrega slabšanja ledvičnega delovanja. Novejša spoznanja o neimunološkem in predvsem imunološkem zdravljenju te bolezni so privedla do pomembnega izboljšanja prognoze bolezni. Proteinurija je eden najpomembnejših prognostičnih pokazateljev, ki nas usmerja pri zdravljenju bolezni. Pri proteinuriji več kot 1 g dnevno ob optimalnem neimunološkem zdravljenju z zaviralci ACE ali sartani, ribjim oljem in doseženem ciljnem krvnem tlaku do 130/80 mmHg prognozo bolezni pomembno izboljša imunološko zdravljenje, če je ledvično delovanje še sorazmerno dobro ohranjeno.

LITERATURA

1. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med.* 1987; 64 (245): 709–27.
2. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2006; 69 (11): 1934–8.
3. Monteiro RC. New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nefrologia.* 2005; 25 Suppl 2: 82–6.
4. Schena FP, Gesualdo L. Markers of progression in IgA nephropathy. *J Nephrol.* 2001; 14 (6): 554–74.
5. D'Amico G, Colasanti G, Barbiano di Belgioioso G, et al. Long-term follow-up of IgA mesangial nephropathy: clinico-histological study in 374 patients. *Semin Nephrol.* 1987; 7 (4): 355–8.
6. Silva FG, Chander P, Pirani CL, et al. Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation. *Transplantation.* 1982; 33 (2): 241–6.
7. Odani H, Yamamoto K, Iwayama S, et al. Evaluation of the specific structures of IgA1 hinge glycopeptide in 30 IgA nephropathy patients by mass spectrometry. *J Nephrol.* 2010; 23 (1): 70–6.
8. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22 (10): 1795–803.
9. Novak J, Julian BA, Mestecky J, et al. Glycosylation of IgA1 and pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol.* 2012; 34 (3): 365–82.
10. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet.* 2011; 43 (4): 321–7.
11. Kiryluk K, Novak J, Gharavi AG. Pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy: recent insight from genetic studies. *Annu Rev Med.* 2013; 64: 339–56.
12. Gharavi AG, Moldoveanu Z, Wyatt RJ, et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19 (5): 1008–14.
13. Suzuki H, Fan R, Zhang Z, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest.* 2009; 119(6): 1668–77.
14. Berthouix F, Suzuki H, Thibaudin L, et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23 (9): 1579–87.
15. Novak J, Renfrow MB, Gharavi AG, et al. Pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013; 22 (3): 287–94.
16. Lai KN, Leung JC, Chan LY, et al. Podocyte injury induced by mesangial-derived cytokines in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24 (1): 62–72.
17. Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8 (5): 275–83.
18. Amore A, Conti G, Cirina P, et al. Aberrantly glycosylated IgA molecules downregulate the synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in human mesangial cells. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36 (6): 1242–52.
19. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2013; 368 (25): 2402–14.
20. Kincaid-Smith P, Fairley K. The investigation of hematuria. *Semin Nephrol.* 2005; 25 (3): 127–35.
21. Hall CL, Bradley R, Kerr A, et al. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol.* 2004; 62 (4): 267–72.
22. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol.* 2004; 24 (3): 179–96.
23. Eison TM, Hastings MC, Moldoveanu Z, et al. Association of IgG co-deposition with serum levels of galactose-deficient IgA1 in pediatric IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 2012; 78 (6): 465–9.
24. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int.* 2007; 71 (11): 1148–54.
25. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol.* 2005; 18 (5): 503–12.
26. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009; 76 (5): 534–45.
27. Berthouix F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22 (4): 752–61.
28. Beck L, Bombach AS, Choi MJ, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62 (3): 403–41.
29. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines-application to the individual patient. *Kidney Int.* 2012; 82 (8): 840–56.

30. Laville M, Alamartine E. Treatment options for IgA nephropathy in adults: a proposal for evidence-based strategy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 (8): 1947–51.
31. Lv J, Zhang H, Zhou Y, et al. Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: a long-term follow up of 204 cases in China. *Nephrology (Carlton)*. 2008; 13 (3): 242–6.
32. Li PK, Ho KK, Szeto CC, et al. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese-clinical and pathological perspectives. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 (1): 64–9.
33. Mackinnon B, Fraser EP, Cattaran DC, et al. Validation of the Toronto formula to predict progression in IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract*. 2008; 109 (3): 148–53.
34. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (12): 3177–83.
35. Sprangers B, Kuypers DR. Recurrence of glomerulonephritis after renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013; 27 (4): 126–34.
36. Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (4): 1479–85.
37. Praga M, Gutiérrez E, González E, et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14 (6): 1578–83.
38. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35 (6): 1155–65.
39. Donadio JV, Grande JP, Bergstralh EJ, et al. The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. *Mayo Nephrology Collaborative Group*. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10 (8): 1772–7.
40. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2002; 347 (10): 738–48.
41. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, et al. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 (7): 1197–203.
42. Grande JP, Donadio JV. Role of dietary fish oil supplementation in IgA nephropathy. Mechanistic implications. *Minerva Urol Nefrol*. 2001; 53 (4): 201–9.
43. Katafuchi R, Ninomiya T, Mizumasa T, et al. The improvement of renal survival with steroid pulse therapy in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23 (12): 3915–20.
44. Moriyama T, Honda K, Nitta K, et al. The effectiveness of steroid therapy for patients with advanced IgA nephropathy and impaired renal function. *Clin Exp Nephrol*. 2004; 8 (3): 237–42.
45. Zhou YH, Tang LG, Guo SL, et al. Steroids in the treatment of IgA nephropathy to the improvement of renal survival: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011; 6 (4): 187–88.
46. Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs*. 2008; 68 (3): 283–97.
47. Welch TR, McAdams AJ, Berry A. Rapidly progressive IgA nephropathy. *Am J Dis Child*. 1988; 142 (7): 789–93.
48. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (7): 1321–9.
49. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzi C. IgA glomerulonephritis: beyond angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006; 2 (1): 24–31.
50. Hotta O, Taguma Y, Yoshizawa N, et al. Long-term effects of intensive therapy combined with tonsillectomy in patients with IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996; 523: 165–8.
51. Akagi H, Kosaka M, Hattori K, et al. Long-term results of tonsillectomy as a treatment for IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2004 (555): 38–42.

Jan Žmuc¹

Zadihani starostnik z betičastimi prsti

V vašo ambulanto je zaradi težav s težkim dihanjem prišel 72-letni gospod. Oče je umrl zaradi bolezni srca v starosti 57 let, sestra zaradi raka na črevesu, stara 74 let. Pljučnih bolezni v družini ni bilo. Gospod je pred osmimi leti doživel možgansko kap, ki ni pustila trajnih posledic. Pred štirimi leti je imel ugotovljene povišane vrednosti lipidov v krvi. Že več let naj bi težko dihal ob hitrejši hoji, v zadnjih mesecih je opazil izrazito poslabšanje težav. Ob začetku poslabšanja je brez ustavljanja še lahko prehodil za eno nadstropje stopnic, sedaj ima občutek težkega dihanja že ob govorjenju. Težave z dihanjem se niso poslabšale v ležečem položaju, spal je z ravnim vzglavjem. Bolečine v prsih pri hoji po stopnicah je zanimal. Noge mu okoli gležnjev niso otekale. Občasno je tudi suho kašljal, brez izmečka ali izkašljevanja krvi. Povišane telesne temperature ali mrzlic ni imel, ponoči se ni prekomerno potil. Na vodo in blato je šel redno, brez sprememb v pogostosti odvajanja. Appetit je imel primeren, shujšal ni. Od zdravil je redno jemal Aspirin in statin. Alergije je zanimal. S kajenjem je prenehal pred več kot 20 leti, pred tem kadi 30 škatlic-let (angl. pack-year). Alkohol ni nikoli prekomerno užival. Zaposlen je bil kot delavec v predilnici bombaža in kot strugar, sedaj je upokojen.

Ob kliničnem pregledu je bil gospod neprizadet, orientiran v času in prostoru, primerno prehranjen (indeks telesne mase 23,1 kg/m²), afebrilen, imel je opazno pomodrele ustnice, koža je bila rožnate barve, na otip topla in suha, s primernim turgorjem. Bil je tahipnoičen v mirovanju (frekvenca dihanja 24 vdihov na minuto), s pulznim oksimetrom izmerjena 90 % nasičenost hemoglobina s kisikom na sobnem zraku, krvni tlak izmerjen z manšeto na desni nadlakti 129/81 mmHg, frekvenca srca 76 utripov na minuto. Periferne bezgavke submandibularno, supraklavikularno in aksilarno niso bile tipne. Ščitnica ni bila tipno povečana. Vratne vene niso bile prekomerno polne (centralni venski tlak po klinični oceni 5 cm H₂O). Ob avskultaciji vratu ni bilo slišati šumov nad karotidama. Prsni koš je bil simetrično respiratorno pomičen, ob avskultaciji so bili slišni fini, pozni insipiratorni poki nad bazama obeh pljučnih kril. Srčna akcija je bila ritmična, normokardna, srčna tona primerno naglašena, brez šumov ali dodatnih tonov. Trebuh je bil v nivoju prsnega koša, palpatorno mehak, neboleč, brez tipnih rezistenc. Ledveni poklep je bil neboleč. Periferni pulzi a. tibialis posterior in dorsalis pedis so bili dobro tipni. Okončine so bile brez edemov. Opazni so bili izraziti betičasti prsti na rokah.

Pri gospodu se bile opravljene sledeče preiskave:

- EKG je pokazal sinusni ritem srca s frekvenco 76 utripov na minuto, intermediarno srčno os, inverzijo T-vala v odvodu V₁.
- Laboratorijski izvidi osnovnih preiskav krvi (hemogram in diferencialna krvna slika, elektroliti, retenti, jetrni encimi in CRP v serumu) so bili v mejah normale.
- Spirometrija je pokazala restriktivni tip motene ventilacije (FVC 74 % predvidene, FEV1 86 % predvidene, Tiffeneau indeks 0,84). Difuzijska kapaciteta za CO je bila močno znižana (DLCO 39 % predvidene).
- Rentgensko slikanje pljuč in srca je pokazalo retikularni vzorec spremenjenega pljučnega intersticija v bazalnih delih obeh pljučnih kril ter višjo lego prepon.

¹ Jan Žmuc, dr. med., Splošna bolnišnica Novo Mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo Mesto; jan.zmuc@gmail.com

Vprašanja

1. Kaj bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Kateri anamnestični podatki in najdbe ob kliničnem pregledu so skladne z vašo delovno diagnozo?
3. Na katere druge diferencialne diagnoze bi še pomislili ob napredujoči dispneji in najdbi betičastih prstov?
4. Kaj nam povedo osnovne diagnostične preiskave (laboratorijski izvidi, spirometrija z merjenjem difuzijske kapacitete in rentgensko slikanje pljuč ter srca)?
5. S katerimi anamnestičnimi podatki in diagnostičnimi preiskavami bi dokončno potrdili vašo delovno diagnozo ter natančneje opredelili etiopatogenezo gospodove bolezni?
6. Kakšne so možnosti zdravljenja?
7. Kakšna je gospodova prognoza?

Pravilne odgovore najdete na naslednji strani.

Odgovori

1. Bolezen pljučnega intersticija, najverjetneje idiopatska pljučna fibroza (IPF).
2. V prid naši delovni diagnozi govori napredujoče slabšanje težav z dispnejo in suhim kašljem. Prav tako se z delovno diagnozo IPF skladajo najdbe centralne cianoze, betičastih prstov (prisotni pri okoli 50 % bolnikov z IPF) in inspiratornih pokov bazalno (v angleški literaturi jih pogosto opišejo kot »*velcro like*«, torej kot odpiranje torbe s trakovi na »jež-ka«). IPF je bolezen neznane etiologije, k nastanku katere verjetno prispeva kompleksen preplet genetskih in okoljskih dejavnikov. Vloga kajenja in poklicne izpostavljenosti prahu v gospodovi anamnezi tako ni povsem jasna, so pa ugotovitve večih študij primerov s kontrolami (angl. *case-control study*) nakazale možno povečanje tveganja nastanka IPF pri bolnikih z anamnezo pljučne fibroze v družini, kajenja, izpostavljenosti kovinskemu in organskemu prahu ter prisotnosti gastroezofagealne refluksne bolezni (1, 2).
3. Najpogostejši diferencialni diagnozi kronične dispneje ob naporu sta popuščanje srca in KOPB. Popuščanje srca je pri gospodu glede na odsotnost ortopneje, paroksizmalne nokturnalne dispneje, perifernih edemov okončin, prekomerne polnjenosti vratnih ven in tretjega srčnega tona manj verjetno. Za dokočno izključitev srčnega popuščanja je potrebno presoditi še o smiselnosti določitve vrednosti N-terminalnega prohormona možganskega natriuretičnega peptida (angl. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) v krvi in ehokardiografije srca. Najpogostejši povzročitelj betičastih prstov so intratorakalni maligni tumorji, intratorakalne gnojne bolezni (npr. bronhiektazije, cistična fibroza, pljučni absces, empiem), IPF, gastrointestinalne bolezni (npr. celiakija, kronične vnetne črevesne bolezni, bolezni in stanje, ki privedejo do cianoze jeter) in srčnožilne bolezni (npr. cianotične prirojene napake, infekcijski endokarditis, anevrizma aorte, atrijski miksom) (3). KOPB redko povzroči nastanek betičastih prstov, kašelj je običajno produktiven, z izmečkom in ne suh. Z diagnozo KOPB se ne sklada odsotnost podaljšanega ekspirija in ekspiratornih piskov ter s spirometrijo ugotovljen restriktivni tip motene ventilacije. Glede na gospodovo starost in anamnestični podatek o kajenju je potrebno izključiti še morebiten maligni intratorakalni tumor s CT preiskavo prsnega koša.
4. Delovno diagnozo bolezni pljučnega intersticija podpirajo s spirometrijo ugotovljen restriktivni tip motene ventilacije, močno zmanjšana difuzijska kapaciteta pljuč za CO in značilen izvid sprememb, vidnih na rentgenskem slikanju pljuč in srca. Normalne vrednosti hemograma izključujejo anemijo kot možen vzrok dispneje ob naporu.
5. Za izključitev morebitnega ekstrinzičnega alergičnega bronhoalveolitisa bi bilo potrebno gospoda povprašati še o izpostavljenosti ptičem in senu. Potrebna je napotitev k pulmologu v bolnišnico, kjer bi za natančnejšo opredelitev vrste bolezni pljučnega intersticija oz. potrditev delovne diagnoze IPF pri gospodu opravili še naslednje preiskave:
 - Računalniško tomografijo visoke ločljivosti (angl. *high resolution computed tomography*, HRCT). Ta pomaga pri izločitvi nekaterih diferencialno diagnostičnih možnosti in omogoča določitev najbolj primerne mesta za bronhoskopsko ali kirurško biopsijo pljuč, v redkih primerih lahko poda tudi dokončno diagnozo.
 - Serološke preiskave za ugotovitev morebitnih avtoimunskih bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, in določitev precipitinskih protiteles v krvi proti povzročiteljem ekstrinzičnega alergijskega bronhoalveolitisa. Z diagnozo IPF so skladni negativni rezultati omenjenih preiskav.

- Bronhoskopijo z upogljivim bronhoskopom s pregledom bronhoalveolarnega izpirka (angl. *bronchoalveolar lavage*, BAL) ter transbronhialno biopsijo pljuč. Pri analizi BAL bolnikov z IPF najpogosteje ugotovimo nespecifično povečanje števila vnetnih celic, z manj kot 30 % deležem limfocitov, glavni pomen BAL pa je ponovno izločitev drugih diferencialno diagnostičnih možnosti. Pri pregledu vzorcev tkiva, odvzetih s pljučno biopsijo, pričakujemo histološki videz običajne intersticijske pljučnice (angl. *usual interstitial pneumonia*).

Diagnozo IPF lahko postavimo brez kirurške biopsije pljuč, kadar so izpolnjena glavna merila izključitve znanega vzroka bolezni pljučnega intersticija in sistemske bolezni veziva, ugotovljenega restriktivnega tipa motene ventilacije in zmanjšane difuzijske kapacitete pljuč, prisotnosti bilateralnih bazalnih subpleuralnih retikularnih sprememb v HRCT z manj kot 30 % vzorca mlečnega stekla in ko BAL ter transbronhialna biopsija pljuč ne kaže druge diagnoze. Dodatni kriteriji, ki so nam v pomoč, so starost nad 50 let, počasi razvijajoča se dispneja brez drugega vzroka, navzočnost težav nad 3 mesece in inspiratorno pokanje obojestransko bazalno (4). V primeru, da je kirurška biopsija pljuč potrebna, to lahko opravimo z metodo videoasistirane torakoskopske kirurgije ali pa s torakotomijo.

6. Učinkovito vzročno zdravljenje IPF ne obstaja. Pomembna je edukacija bolnika, pljučna rehabilitacija, cepljenje proti *S. pneumoniae* in gripi, ob pojavu dihalne odpovedi pa trajno zdravljenje s kisikom na domu. Če bolnik izpolnjuje kriterije za presaditev, je možna presaditev pljuč. Zdravljenje z glukokortikoidi (razen v primeru akutnega poslabšanja), azatioprinom in N-acetilcisteinom ni več priporočljivo (5). Od junija 2014 je tudi v Sloveniji možno zdravljenje s pirfenidonom (Esbriet®), ki po podatkih iz mednarodnih študij upočasni slabšanje vrednosti FVC, prehojene razdalje na 6-minutnem testu hoje, in poveča preživetje brez poslabšanja bolezni (angl. *progression-free survival*) po enem letu zdravljenja (6).
7. Če gre res za IPF, je prognoza slaba. Mediano preživetje slovenskih bolnikov je 2,7 leta po postavitvi diagnoze, petletno preživetje 25,4 %, kar je primerljivo s podatki iz literature (7).

LITERATURA

1. Garcia-Sancho C, Buendia-Roldan I, Fernandez-Plata MR. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2011; 105 (12): 1902–7.
2. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3 (4): 293–8.
3. Porčnik A, Saje A, Turel M. Betičasti prsti – daleč od izvora, bližje diagnozi. *Med Razgl*. 2014; 53 (1): 39–59.
4. Mušič E, Osolnik K. Bolezni pljučnega intersticija. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera Picta; 2011. p. 445–59.
5. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-Acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012; 366 (21): 1968–77.
6. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370 (22): 2083–92.
7. Jerič T, Osolnik K. Analiza bolnikov z idiopatsko pljučno fibrozo od 1993 do 2012. 55. Tavčarjevi dnevi; 2013 Nov 7–9; Bernardin, Portorož. Ljubljana. Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2013.

Blokada vagusa v trebuhu pri bolezenski debelosti manj učinkovita od pričakovanj

The Journal of the American Medical Association, september 2014

Blokada vagusa v trebuhu, ki naj bi vplivala na ješčnost in presnovo, v dvojno slepi randomizirani kontrolirani raziskavi pri posameznikih z bolezensko debelostjo ni dosegla zastavljenega cilja, čeprav je bila povezana z večjo izgubo telesne mase, so v septembrski številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA. 2014; 312: 915–22.) poročali raziskovalci iz 10 središč v Avstraliji in ZDA. Raziskava je zajela 239 preiskovancev z indeksom telesne mase 40–45 kg/m² oziroma 35–40 kg/m² in vsaj enim zapletom debelosti, ki so jim po naključnem izboru v razmerju 2 : 1 z minimalno invazivnim posegom vsadili bodisi aktivno bodisi neaktivno napravo z elektrodami, nameščenimi na živec v trebuhu. Vsem preiskovancem so tudi svetovali glede drugih ukrepov za zmanjšanje telesne teže.

V 12 mesecih sledenja so preiskovanci z aktivno napravo izgubili povprečno 24,4 %

presežne telesne mase (povprečno 9,2 % izhodiščne telesne mase), preiskovanci z neaktivno napravo pa 15,9 % presežne telesne mase (povprečno 6,0 % izhodiščne telesne mase). Razlika 8,5 odstotnih točk v prid blokade vagusa je bila manj kot v protokolu raziskave opredeljena vrednost (10 odstotnih točk), ki bi statistično potrdila večjo učinkovitost, čeprav je bila razlika v izgubi telesne mase statistično značilna. Vsaj 20 % presežne telesne mase je izgubilo 52 % oziroma 32 % preiskovancev, vsaj 25 % presežne telesne mase pa 38 % oziroma 23 % preiskovancev z aktivno oziroma neaktivno napravo. Pogostost resnih škodljivih dogodkov, povezanih z vstavitvijo naprave in njeno uporabo, je bila 3,7 %, kar je znatno manj kot 15 %, kar so v protokolu raziskave opredelili kot sprejemljivo vrednost.

Primerjava med posameznimi dietami ne kaže pomembnejših razlik v uspešnosti hujšanja

The Journal of the American Medical Association, september 2014

Dietni programi, nekateri tudi z imenom zaščitene blagovne znamke, ponujajo strukturirana priporočila glede prehrane in življenjskega sloga skozi knjige ali priročnike ter z osebnim ali spletnim svetovanjem.

Trženje teh programov je milijonski posel in pogosto temelji na trditvah o prednosti posameznega programa glede na vsebnost hranil, kot so ogljikovi hidrati ali maščobe. Raziskovalci z univerze McMaster (Hamilton,

Kanada) in drugih akademskih središč v Kanadi in ZDA, so zato opravili sistematičen pregled literature z metaanalizo izbranih randomiziranih raziskav, ki so pri posameznikih s prekomerno telesno težo ali debelostjo preučevale učinkovitost hujšanja s katerim od znanih dietnih programov v obdobju vsaj 3 mesecev. Poročilo o ugotovitvah je objavila revija *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2014; 312: 923–33.) v septembrski številki.

Poizvedbe po 6 elektronskih virih za obdobje do aprila 2014 so razkrile 59 raziskovalnih člankov o rezultatih 48 randomiziranih kliničnih raziskav, ki so zadostile kakovostnim merilom za vključitev v metaanalizo. Vanje je bilo vključenih skupaj 7.286 preiskovancev, od katerih jih je bila polovica stara več kot 46 let, polovica pa težja od 94,1 kg.

Statistični izračuni so pokazali, da je bila srednja vrednost izgube telesne teže v 6 mesecih pri dietah z majhno vsebnostjo ogljikovih hidratov 8,73 kg, pri dietah z majhno vsebnostjo maščob pa 7,99 kg večja kot

v kontrolni skupini brez diete. V 12 mesecih sta bili ti vrednosti nekoliko manjši (7,25 kg oziroma 7,27 kg). Primerjava med posameznimi dietami ni pokazala večjih razlik, saj je bila npr. srednja vrednost izgube telesne teže pri preiskovancih, ki so sledili Atkinsovi dieti, le za 1,73 kg večja kot pri preiskovancih, ki so sledili dieti Zone. Razlike so v nekaterih primerih dosegle statistični pomen, a so po mnenju raziskovalcev majhne in verjetno nimajo praktičnega pomena za posameznika, ki želi shujšati.

Ugotovitve naj bi po prepričanju raziskovalcev tako pri zdravstvenih delavcih kot v javnosti utrdile spoznanje, da ni enega univerzalnega pristopa k hujšanju. To je pomembno, ker se v praksi pogosto izkaže, da imajo posamezniki težave s sledenjem nekaterim strogim dietam, ki so lahko zanje iz različnih razlogov zahtevnejše (npr. dieta z majhno vsebnostjo ogljikovih hidratov pri sladkosnednih). Izsledki te metaanalize kažejo, da lahko posameznik med dietami, ki obetajo največji uspeh, izbere tisto, ki ji bo najlažje sledil.

Presejanje za brezsimptomno zožitev karotidnih arterij pri odraslem prebivalstvu ni umestno

Annals of Internal Medicine, september 2014

Napredovanje brezsimptomne zožitve karotidnih arterij in njeno povezavo z možganskožilnimi dogodki so preučevale številne raziskave, najbolj prepričljivo je povezavo pokazala ameriška raziskava z več kot 5.000 preiskovanci, v kateri so ocenili, da v 5 letih utrpi možgansko kap na strani

okvare 10 % posameznikov z zožitvijo svetline karotidne arterije za vsaj 70 %. Ameriška Agency for Healthcare Research and Quality je s sistematičnim pregledom literature za obdobje do marca 2014 in vrednotenjem rezultatov ponovno povzela dokaze o koristi in tveganju takega presejanja.

V končno vrednotenje je bilo zajetih 78 člankov o rezultatih 56 raziskav, je zapisano v poročilu, objavljenem v septembrski številki revije *Annals of Internal Medicine* (Ann Intern Med. 2014; 161: 336–46.). Med njimi ni bilo nobene raziskave, ki bi ponudila dokaze, da presejanje zmanjša pojavnost možganske kapi na strani okvare, pa tudi nobenih raziskav, ki bi primerjale koristi perkutane oskrbe in zdravljenja z zdravili pri posameznikih z brezsimptomno zožitvijo karotidne arterije. Ob specifičnosti ultrazvočne preiskave za prikaz 50–70 % zožitve svetline karotidnih arterij v razponu 88–94 % in njene uporabe v skupini z razmeroma majhno razširjenostjo te okvare je verjetno, da bi bili lažno pozitivni izvidi številni. Metaanaliza rezultatov 3 raziskav s skupaj 5.223 preiskovanci je

pokazala, da je karotidna endarterektomija povezana z zmanjšanjem pojavnosti možganske kapi zunaj obdobja ob operaciji za 5,5 odstotnih točk. Skupna pojavnost možganske kapi in smrti v 30 dneh po tem kirurškem posegu je bila v 6 intervencijskih raziskavah 2,4 %, v 7 opazovalnih raziskavah pa 3,3 %.

Obstoječi dokazi ne kažejo koristi terapevtskih ukrepov pri posameznikih z brezsimptomno zožitvijo karotidnih arterij, možnost koristnih učinkov je omejena z razmeroma majhno razširjenostjo okvare in pojavnostjo škodljivih učinkov. Ameriška U.S. Preventive Services Task Force je zato ponovila priporočilo, da presejanje za brezsimptomno zožitev karotidnih arterij pri odraslem prebivalstvu ni umestno (Ann Intern Med. 2014; 161: 356–62).

Pomanjkanje vitamina D povezano s pomembno povečanim tveganjem za pojav vseh vrst demence in Alzheimerjeve bolezni

Neurology, september 2014

Pomanjkanje vitamina D je povezano s pomembno povečanim tveganjem za pojav vseh vrst demence in Alzheimerjeve bolezni, so pokazali rezultati ene največjih analiz podatkov iz prospektivnih populacijskih raziskav z zanesljivim vrednotenjem kognitivnih dejavnosti. Objavljeni so bili v poročilu v septembrski številki revije *Neurology* (Neurology. 2014; 83: 920–8.).

Skupina britanskih, francoskih in ameriških raziskovalcev je preučila podatke za 1.658 starostnikov, ki so bili vključeni v raziskavo Cardiovascular Health Study v le-

tih 1992–1993 in 1999 ter ob vključitvi niso imeli demence, bolezni srca ali možgansko-žilnih bolezni. V povprečno 5,6 letih sledenja so kakršnokoli obliko demence ugotovili pri 171 preiskovancih, Alzheimerjevo bolezen pa pri 102 preiskovancih. Statistična analiza, v kateri so izločili medsebojne vplive več dejavnikov, je pokazala, da je bila demenca pri preiskovancih s hudim pomanjkanjem (koncentracija 25-hidroksi-vitamina D manj kot 25 nmol/l) oziroma pomanjkanjem vitamina D (koncentracija več kot 25 in manj kot 50 nmol/l) 2,25-krat

(95 % razpon zaupanja 1,23–4,13) oziroma 1,53-krat (1,06–2,21) pogostejša kot pri preiskovancih z zadostno ravniyo vitamina D (koncentracija vsaj 50 nmol/l). Podobno so ugotovili tudi za Alzheimerjevo bolezen, ki je bila pri preiskovancih s hudim pomanjkanjem oziroma pomanjkanjem vitamina D pogostejša 2,22-krat (1,02–4,83) oziroma 1,69-krat (1,06–2,69).

Raziskovalci menijo, da so ugotovitve v prid hipotezi o zaščitnem učinku vitamina D na osrednje živčevje in da je zadostna količina pri vrednostih v serumu približno 50 nmol/l. Na tej vrednosti bi bilo po njihovem mnenju potrebno utemeljiti randomizirane kontrolirane raziskave možnosti preprečevanja pojava ali napredovanja demence in Alzheimerjeve bolezni z dodajanjem vitamina D.

ERS 2014: moka eden najpogostejših vzrokov poklicne astme

European Respiratory Society, september 2014

Moka je eden najpomembnejših vzročnih dejavnikov, povezanih s poklicno astmo v Franciji, je v predavanju na vsakoletnem srečanju European Respiratory Society, ki poteka od 6. do 10. septembra v Münchnu, povedal dr. Frederic de Blay iz Univerzitetne bolnišnice v Strasbourgu (Francija). Predstavil je rezultate analize podatkov, ki so jih od leta 2008 zbirali v okviru francoskega programa ONAP II (Observatoire national des asthmes professionnels), v katerem spremljajo primere poklicne astme in dejavnike, ki so povezani z njo. Program zajema podatke s pomočjo mreže zdravnikov specialistov za bolezni dihal in medicino dela v osnovni zdravstveni dejavnosti in univerzitetnih bolnišnicah v 6 francoskih departmajih.

V letih 2008–2011 so zabeležili 330 primerov poklicne astme, kar pomeni letno

pojavnost približno 36 primerov na milijon prebivalcev. Letna pojavnost je bila pri ženskah večja kot pri moških (43 primerov proti 29 primerov na milijon prebivalcev). Največjo letno pojavnost poklicne astme so zabeležili v poklicnih kategorijah kvalificiranih in nekvalificiranih delavcev (116 primerov na milijon prebivalcev), kmetov (97 primerov na milijon prebivalcev) in samozaposlenih delavcev (45 primerov na milijon prebivalcev) ter v gospodarskih kategorijah industrije hrane in pijač ter poljedelstva, gozdarstva in ribištva. Analiza po vzročnih dejavnikih je razkrila, da je bila moka prvi vzrok pri približno 20 % primerov, drugi najpogostejši vzrok pa je bila izpostavljenost kvaternarnim amonijevim spojinam (v čistilih).

Rutinsko presejanje z nožnično ultrazvočno preiskavo ne zmanjša pogostosti predčasnega poroda

Obstetrics & Gynecology, september 2014

Rutinsko presejanje z merjenjem dolžine materničnega vratu z nožnično ultrazvočno preiskavo nekateri predlagajo kot pristop k preprečevanju predčasnega poroda. Izsledki prospektivne raziskave, predstavljeni v septembrski številki revije *Obstetrics & Gynecology* (*Obstet Gynecol.* 2014; 124: 520–5.), pa kažejo, da je pogostost najdbe materničnega vratu dolžine 20 mm ali manj pri malo ogroženih nosečnicah brez simptomov tako majhna, da je korist tovrstnega presejanja vprašljiva.

Raziskava, ki so jo opravili sodelavci Univerze Thomasa Jeffersona v Filadelfiji (ZDA), je potekala od januarja 2012 do konca junija 2013, vanjo pa so zajeli 2.171 nosečnic, ki so bile v univerzitetni bolnišnici vodene v okviru rutinske predporodne obravnave. Vsem so ponudili možnost presejanja z nožnično ultrazvočno preiskavo

med 18. in 24. tednom nosečnosti, zanj se je odločilo 1.569 nosečnic.

Dolžino materničnega vratu 20 mm ali manj so pred 24. tednom nosečnosti ugotovili pri 17 nosečnicah (1,1 %), od katerih jih je le 13 prejelo zdravljenje z nožničnim pripravkom progesterona. Odstopanje od predvidenega protokola obravnave, vključno z zdravljenjem s progesteronom, so sicer ugotovili pri 43 % vseh nosečnic, pri katerih so pred 24. tednom nosečnosti izmerili dolžino materničnega vratu 25 mm ali manj. Med nosečnicami, ki so jim opravili presejanje, in nosečnicami, ki jim niso opravili presejanja, ni bilo statistično značilne razlike v pogostosti spontanega predčasnega poroda pred 37. tednom nosečnosti (4,1 % proti 4,7 %), pred 34. tednom nosečnosti (1,5 % proti 1,3 %) ali pred 32. tednom nosečnosti (0,8 % proti 0,8 %).

Perkutana stereotaktična rizotomija stroškovno najučinkovitejši nevrokirurški poseg pri bolnikih z nevralgijo trigeminusa

Neurosurgery, september 2014

Bolnikom z nevralgijo trigeminusa, pri katerih zdravljenje z zdravili ni več učinkovito, je na voljo več možnosti nevrokirurš-

kega zdravljenja, kot so mikrovaskularna dekompresija ali ablacija s perkutano stereotaktično rizotomijo (PSR) ali stereotaktično

radiokirurgijo (SRS). Ameriški raziskovalci so z analizo podatkovnih zbirk sistema zdravstvenega zavarovanja Medicare povzeli nevrokirurško prakso v ZDA, s pregledom strokovne literature pa ocenili stroškovno učinkovitost posameznih metod. Rezultate so predstavili v septembrski številki revije *Neurosurgery* (*Neurosurgery*. 2014; 75: 220–6.).

Analiza za raziskave prirejene podatkovne zbirke, ki jo posreduje omenjeni sistem zdravstvenega zavarovanja in zajema naključni vzorec približno 5 % vseh zapisov, je pokazala, da je bilo v letu 2011 vloženih skupaj 1.582 zahtevkov za povračila v zvezi z nevalgijo trigeminusa. Nevrokirurški poseg so opravili 94 bolnikom (6 %), od tega 48 bolnikom (51,1 %) mikrovaskularno dekompresijo, 39 bolnikom (41,5 %) SRS in

7 bolnikom (7,4 %) PSR. Povprečen obtežen strošek obravnave s posamezno metodo je bil 40.434 USD, 38.062 USD in 3.910 USD. Sistematičen pregled literature je razkril 21 raziskav, v katere je bilo vključenih vsaj 100 bolnikov. Raziskovalci so glede na njihove izsledke izračunali, da je poprečno število QALY (angl. *quality-adjusted life-years*) 8,2 za mikrovaskularno dekompresijo, 4,9 za SRS in 6,5 za PSR (QALY v tem odraža povprečni čas v 10-letnem obdobju po posegu, ki bi ga bolniki preživeli brez bolečine in brez zdravlil). Glede na te podatke je stroškovno najučinkovitejši poseg PSR (601 USD/QALY), ki je bil v letu 2011 uporabljan najmanj, medtem ko sta SRS (7.767 USD/QALY) in mikrovaskularna dekompresija (4.931 USD/QALY) stroškovno precej manj učinkovita.

Zdravljenje s paracetamolom ne skrajša okrevanja pri bolnikih z akutno bolečino v križu

Lancet, november 2014

Zdravljenje s paracetamolom, redno ali po potrebi, ne vpliva na okrevanje bolnikov z akutno bolečino v križu bolj kot zdravljenje s placebom, je pokazala randomizirana kontrolirana raziskava PACE (Paracetamol for Low-Back Pain Study), ki je potekala v 235 središčih osnovne zdravstvene dejavnosti v Avstraliji v letih 2009–2013. Izsledki, objavljeni v novembrski številki revije *Lancet* (*Lancet*. 2014; 384: 1586–96.), tako izpodbijajo vlogo tega zdravila kot prve izbire pri akutni bolečini v križu, ki sicer ni bila podprta z zelo kakovostnimi dokazi.

Skupaj 1.652 bolnikov so po naključnem izboru razporedili v 3 približno enako velike skupine, ki so 4 tedne prejemale paracetamol v 3 rednih dnevni odmerkih skupaj 3.990 mg, paracetamol po potrebi glede na bolečino do največjega dnevnega odmerka 4.000 mg ali placebo. Zdravljenje je bilo dvojno zaslepljeno, bolniki pa so bili ob njem obravnavani po sodobnih smernicah.

Srednji čas do okrevanja, ki so ga opredelili z oceno 0–1 na bolečinski lestvici 0–10 vsaj 7 zaporednih dni, je bil 17 dni v skupini, ki je paracetamol jemala redno, 17 dni

v skupini, ki je paracetamol jemala po potrebi, in 16 dni v skupini, ki je jemala placebo. Nobena primerjava ni razkrila statistično pomembne razlike. Polovica bolnikov iz vsa-

ke skupine je dnevno vzela vsaj 4 tablete (od skupaj največ 6 dnevno). Delež bolnikov, ki so poročali o neželenih učinkih, je bil v vseh skupinah skoraj enak.

Bolniki, ki prebolijo endokarditis, so dolgoročno ogroženi zaradi večjih srčno-žilnih dogodkov

Circulation, november 2014

Izkušnje in rezultati nekaterih raziskav kažejo, da so tudi bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje infekcijskega endokarditisa uspešno, bolj ogroženi za usodne in neusodne zaplete, vendar doslej ni bilo raziskav, ki bi dolgotrajno spremljale pojav pomembnih kliničnih dogodkov pri teh bolnikih. Raziskovalci iz več središč na Tajvanu so zato zasnovali in opravili raziskavo, v kateri so ovrednotili dolgoročni izid pri reprezentativnem vzorcu bolnikov, ki so preboleli infekcijski endokarditis, v primerjavi s preiskovanci, ki niso imeli te bolezni.

Poizvedbe po raziskovalni podatkovni zbirki tajvanskega zdravstvenega zavarovanja so odkrile 10.116 bolnikov, ki so bili v letih 2000–2009 odpuščeni iz bolnišnice po zdravljenju zaradi prvega primera infekcijskega endokarditisa. Stari so bili povprečno $54,7 \pm 18,2$ leti, približno dve tretjini je bilo moških. Vsakemu bolniku so skrbno izbrali po številnih demografskih in kliničnih značilnostih ustreznega kontrolnega preiskovanca ter skupini primerjali glede pojavnosti srčnega infarkta, srčnega popuščanja, nenadne srčne smrti, prekatne aritmije, ponovnega infekcijskega endokarditisa in smrti zaradi katerega koli vzroka.

V povprečno $4,1 \pm 3,1$ letih sledenja so bolniki, ki so preboleli infekcijski endokarditis, značilno pogostejše utrpeli ishemično možgansko kap (razmerje tveganj 1,59; 95 % razpon zaupanja 1,40–1,80), hemoragično možgansko kap (2,37; 1,90–2,96), srčni infarkt (1,44; 1,17–1,79) in nenadno srčno smrt ali prekatno aritmijo (1,69; 1,44–1,98), bili so pogostejše sprejeti v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja (2,24; 2,05–2,43), pa tudi umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila pri njih več kot 2-krat večja (2,27; 2,14–2,40). Dodatne analize so razkrile, da je bilo tveganje za možgansko kap, srčno popuščanje in smrt zaradi katerega koli vzroka povečano tudi če so izračune omejili na bolnike, ki so jih sledili najmanj 2 leti, medtem ko tveganje za srčni infarkt pri bolnikih, ki so jih sledili več kot 1 leto, ni bilo več povečano.

Evropske smernice priporočajo skrben nadzor teh bolnikov v prvem letu po odpustu iz bolnišnice, so v zaključku poročila v novembrski številki revije *Circulation* (Circulation. 2014; 130: 1684–91.) opozorili raziskovalci. Predstavljeni izsledki pa kažejo, da večji srčno-žilni dogodki te bolnike ogrožajo tudi po obdobju, v katerem so najbolj ogroženi zaradi ponovitve endokarditisa.

Presaditev fekalne flore obetaven pristop k zdravljenju bolnikov s trdovratno *C. difficile* drisko

The Journal of the American Medical Association, november 2014

Presaditev fekalne flore nesorodnega darovalca v zamrznjenem oralnem pripravku se zdi obetaven pristop k zdravljenju bolnikov s trdovratno in ponavljajočo se drisko zaradi okužbe s *Clostridium difficile*, so pokazali rezultati manjše raziskave, ki jo je opravila skupina raziskovalcev iz bolnišnice Massachusetts General Hospital (Boston, ZDA).

Pripravek so preizkusili v nezaslepljeni raziskavi z 20 bolniki, ki so imeli poprejš vsaj 3 zagone blage do zmerne driske ob neuspehu zdravljenja z vankomicinom ali vsaj 2 huda zagona, zaradi katerih je bil potreben sprejem v bolnišnico. Polovica bolnikov je bila starejših od 64 let. Vsi so 2 zaporedna dneva prejeli 15 kapsul pripravka fekalne flore, ki so ga pridobili od izbranih zdravih nesorodnih prostovoljcev in ga hranili pri -80°C .

Raziskovalci so v poročilu, objavljenem v novembrski številki revije The Journal of

the American Medical Association (JAMA. 2014; 312: 1772–8.), najprej izpostavili, da niso zabeležili nobenega resnega škodljivega učinka, ki bi ga lahko pripisali pripravku fekalne flore. Driska je po prvem zdravljenju izzvenela pri 14 bolnikih (70%), po ponovnem zdravljenju pa še pri 4 od 6 bolnikov, pri katerih prvo zdravljenje ni bilo uspešno. Skupna klinična učinkovitost je bila tako 90 %. Pogostnost odvajanja blata se je s srednje vrednosti 5 dnevno v 3 dneh zmanjšala na 2 dnevno in v 8 tednih na 1 dnevno, zdravljenje je tudi pomembno izboljšalo bolnikovo samooceno teže simptomov v prebavilih.

Rezultati po mnenju raziskovalcev potrjujejo varnost tega zdravljenja in nakazujejo njegovo učinkovitost. Potrditi pa bi jih bilo treba v večjih raziskavah, ki bi potrdile njegovo dolgoročno učinkovitost in varnost.

AHA 2014: uvedba telefonsko vodenega oživljanja izboljša preživetje po zastoju srca zunaj bolnišnice

American Heart Association, november 2014

Telefonsko vodeno oživljanje, pri katerem priče zastoja srca zunaj bolnišnice pričnejo oživljanje po napotkih operaterja iz klicnega centra, si je utrlo pot v smernice združenja American Heart Association leta 2012 (Circulation. 2012; 125: 648–55.). Ameriški raziskovalci iz več akademskih središč v zvezni državi Arizoni so na simpoziju o oživljanju, ki poteka kot uvod v znanstveno zasedanje združenja American Heart Association, predstavili svoje izkušnje z uvajanjem svežnja ukrepov za zagotavljanje telefonske podpore pri oživljanju iz klicnega centra 911 in ugotovitve vrednotenja njegovega učinka. Srečanje je potekalo od 15. do 19. novembra v Chicagu.

Učinek uvajanja telefonsko vodenega oživljanja so preučili v okrožju Maricopa, kjer 3 klicni centri oskrbujejo področje s približno 4 milijoni prebivalcev. Operaterje klicnega centra so za to usposobili s 3,5-urnim individualnim poukom, 1 uro spletnega treninga in dodatnim svetovanjem ter spletnimi seminarji po potrebi. Operater ob prejemu klica najprej zastavi 2 vprašanji o zavesti in dihanju, nato pa, če gre za nezavestnega bolnika, ki ne diha, skuša spodbuditi priče dogodka k čim prejšnjemu pričetku temeljnih postopkov oživljanja. Vsi pogovori so bili posneti, raziskovalci so imeli za vrednotenje na voljo posnetke 4.174 klicev v primeru potrjenega zastoja srca zunaj bolnišnice, od katerih jih je bilo 1.398 opravljenih pred, 2.601 pa po uvedbi telefonsko vodenega oživljanja.

Demografske značilnosti in okoliščine zastoja srca so bile v obeh obdobjih podobne, je v predavanju v Chicagu povedal dr. Bentley Bobrow z University of Arizona College of Medicine v Phoenixu. Povprečna starost bolnikov je bila 65 let, v približno tretjini primerov je prišlo do dogodka pred pričami, v nekaj manj kot petini primerov pa na javnem mestu. Delež prepoznanih primerov zastoja srca je bil v obeh obdobjih podoben (72 % proti 70 %), po uvedbi telefonsko vodenega oživljanja pa so zabeležili statistično značilen večji delež primerov, v katerih je operater posredoval navodila za oživljanje (54 % proti 46 %), in značilno večji delež primerov, v katerih so priče dogodka dejansko pričele izvajati temeljne postopke oživljanja (55 % proti 47 %). Telefonsko vodeno oživljanje je statistično značilno skrajšalo čas do pričetka posredovanja navodil (130 s proti 148 s) in čas do pričetka zunanje masaže srca (156 s proti 183 s). Te razlike, je poudaril dr. Bobrow, so se odrazile tudi v preživetju, saj je po uvedbi telefonsko vodenega oživljanja značilno več bolnikov preživel do odpusta iz bolnišnice (11,0 % proti 8,0 %) oziroma preživel do odpusta iz bolnišnice brez večje okvare živčevja (7,8 % proti 5,5 %). Statistična analiza je pokazala, da je bila verjetnost za preživetje oziroma preživetje brez pomembne okvare živčevja v obdobju po uvedbi več kot 2-krat večja kot v obdobju pred uvedbo telefonsko vodenega oživljanja.

AHA 2014: primarni perkutani revaskularizacijski poseg izboljša napoved po zastoju srca zunaj bolnišnice

American Heart Association, november 2014

Mnenja o pomenu takojšnega perkutanege koronarnega revaskularizacijskega posega pri bolnikih, pri katerih je bil po zastoju srca zunaj bolnišnice ponovno vzpostavljen spontan krvni obtok, so deljena. Rezultati ene največjih prospektivnih raziskav s tega področja, ki jih je dr. Guillaume Geri iz Univerzitetne bolnišnice Cochin (Pariz, Francija) predstavil v okviru simpozija o oživljanju, uvoda v letošnje znanstveno zasedanje združenja American Heart Association v Chicagu, vsekakor govorijo v prid sistematičnemu izvajanju koronarne angiografije v teh okoliščinah.

Raziskovalci iz omenjene bolnišnice so prospektivno spremljali vse bolnike, ki so jih v letih 2000–2013 obravnavali po uspešnem oživljanju po zastoju srca zunaj bolnišnice. Protokol obravnave v tej bolnišnici predvideva koronarno angiografijo pri vseh bolnikih brez očitnega zunajsrčnega vzroka zastoja, pri katerih sprožilne okoliščine kažejo na srčno-žilno bolezen oziroma niso znane. V analizo so zajeli podatke za 1.722 bolnikov, od katerih jih je bila polovica mlajša od 60 let. Približno tretjina bolnikov je zastoj srca doživela na javnem mestu,

sicer pa je v skoraj 90 % primerov do dogodka prišlo pred pričami, ki so v 46 % primerov pričele z oživljanjem pred prihodom reševalcev. Prvi zaznani srčni ritem je omogočal defibrilacijo pri 54,6 % bolnikov. Pri 43,1 % bolnikov so spontan krvni obtok ponovno vzpostavili v manj kot 20 minutah.

Takojšnji perkutani revaskularizacijski poseg so opravili pri 27,8 % bolnikov. Statistična analiza je pokazala, da je bila takojšnja perkutana oskrba povezana s statistično značilno manjšo umrljivostjo v prvih 30 dneh (razmerje obojetov za smrt 0,71; 95 % razpon zaupanja 0,53–0,94) in da je bila velikost koristnega učinka tega ukrepa primerljiva z velikostjo učinka terapevtske podhladitve ali oživljanja pred prihodom reševalcev. V skupini 466 bolnikov, ki so preživelih prvih 30 dni, je bila takojšnja perkutana oskrba povezana s približno dvakrat večjim preživetjem, saj je bilo po 2 letih živih še 40,1 % bolnikov, ki so jim opravili, in 23,4 % bolnikov, ki jim niso opravili takojšnjega perkutanege revaskularizacijskega posega. Razlika je bila tudi v tej primerjavi statistično značilna.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 31. oktobra do 31. decembra 2014

Diplomanti medicine

Orel Jure	4. 11. 2014	Fritz Nina	4. 12. 2014
Ilovar Saša	5. 11. 2014	Turk Marjana	5. 12. 2014
Valher Primož	5. 11. 2014	Jerina Janja	8. 12. 2014
Grdadolnik Urška	6. 11. 2014	Fatur Maja	9. 12. 2014
Andjelić Aleksander	10. 11. 2014	Glišović Maša	10. 12. 2014
Ključevšek Jerica	11. 11. 2014	Potočnik Federico Victor	10. 12. 2014
Vičič Eva	11. 11. 2014	Lanišek Urša	12. 12. 2014
Živanović Ina	11. 11. 2014	Žagar Mateja	16. 12. 2014
Večko Petra	13. 11. 2014	Kodrič Darja	17. 12. 2014
Brkić Primož	18. 11. 2014	Simerl Monika	18. 12. 2014
Hohnec Andrej	18. 11. 2014	Verdnik Katarina	18. 12. 2014
Matjaž Adam	18. 11. 2014	Mervic Martin	23. 12. 2014
Mihailović Peter Marko	18. 11. 2014	Ogrizek Nina	23. 12. 2014
Mihelač Aleš Christian	18. 11. 2014	Geršak Blaž Matija	24. 12. 2014
Stefanović Sebastian	18. 11. 2014	Kumše Tina	24. 12. 2014
Varl Tanja	19. 11. 2014	Lenart Mitja	24. 12. 2014
Jarc Katja	24. 11. 2014	Unetič Sara	31. 12. 2014
Čavka Luka	28. 11. 2014		

Diplomanti dentalne medicine

Grčar Eckles Nina	7. 11. 2014	Lombar Maruša	12. 12. 2014
Dvornik Ana	21. 11. 2014	Bužančič Nina	19. 12. 2014
Podgoršek Sabina	21. 11. 2014	Oražem Špela	19. 12. 2014
Kovač Katarina	28. 11. 2014	Sivec Mateja	19. 12. 2014
Bauman Jasmina	11. 12. 2014		

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Berghaus Goran	3. 11. 2014	David Andrea	8. 12. 2014
Emeršič Gregor	3. 11. 2014	Kmetec Urška	8. 12. 2014
Kokolj Maja	3. 11. 2014	Potnik Anja	8. 12. 2014
Bukovnik Nejc	5. 11. 2014	Sevšek Andreja	8. 12. 2014
Horvat Marko	7. 11. 2014	Vrečko Helena	8. 12. 2014
Vračko Urška	10. 11. 2014	Fijavž Lusien	10. 12. 2014
Lokar Marko	27. 11. 2014	Lah Boštjan	10. 12. 2014
Sinič Anja	27. 11. 2014	Ljubič Karin	10. 12. 2014
Magdič Janja	1. 12. 2014	Topolovec Elena	10. 12. 2014
Lazar Mojca	4. 12. 2014	Bedenik Julia	12. 12. 2014

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.

Strukutra 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 ipd.) ali v vektorskem zapisu (datoteke s končnicami .ai, .eps, .cdr ipd.). 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 številkami 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 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.

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/ictcp/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>

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 524 23 56 **F** +386 1 543 70 11
E info@medrazgl.si
W www.medrazgl.si
POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF

Jernej Drobež

MANAGING EDITOR

Matej Goričar

PRODUCTION EDITORS

Valentina Ahac, Rok Kučan,
Urban Neudauer

EDITORIAL BOARD

Tjaša Gortnar, Anja Kovač, Ožbej
Kunšič, Andraž Nendl, Miha Oražem,
Saša Štupar, Lana Vodnik, Dinko Zavrl,
Črt Zavrník, Hana Zavrtanik, Jan Žmuc

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevár Gregorič,
Kristijan Armeni

READER FOR ENGLISH

Kristijan Armeni

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

Tiskarna Pleško d. o. o.

FRONT COVER

Ožbej Kunšič

MEDICINSKI RAZGLEDI IS ABSTRACTED AND/OR INDEXED BY

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

SUPPORTED BY

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS
Študentska organizacija UL

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 2,100 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without written permission from the publisher.



- 3 Editorial
- 5 Breast Cancer in Female Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Comparison of Pathohistological Characteristics and Stage in Regard to the Type of Treatment for Diabetes Mellitus – Jan Žmuc
- 21 The Use of Biocompatible PolyHIPE Acrylates for Bone Tissue Engineering – Matjaž Deželak, Aljoša Bavec, Miomir Knežević
- 41 Solid Angle Approach to Understanding Electroencephalography – Jurij Dolenšek
- 57 From the Individual to the Family: Understanding and Applicability of Medical Family Therapy in Somatic Medicine – Liana Trampuž, Maja Rus Makovec
- 75 Surgical Treatment of Hypoplastic Left Heart Syndrome – Jerica Novak, Robert Blumauer
- 87 The Role of Imaging in the Diagnosis of Cerebral Vein Thrombosis – Jernej Avsenik, Katarina Šurlan Popovič
- 95 Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease – Katja Pavšič, Zvezdan Pirtošek
- 117 Athlete's Heart – Katja Ažman Juvan
- 127 Acute Intermittent Porphyria in Pregnancy – Case Report – Sara Mugerli, Miha Lučovnik, Živa Novak Antolič
- 135 IgA Nephropathy – Two Case Reports – Dora Mahkovic, Damjan Kovač
- 145 Diagnostic Challenge
- 149 News
- 159 List of Graduated Students
- 161 Guidelines for Authors