



medicinski razgledi

Med Razgl | Letnik 49 | Številka 3



Strani

Od 237–345

237	► Borelijski limfocitom pri otrocih v Sloveniji – demografske, klinične in laboratorijske značilnosti – Klavdija Vuković, Marta Žnidaršič, Maja Arnež
247	► Zlivanje celic z elektrofuzijo – Katja Trontelj, Marko Ušaj, Vlada Čurin Šerbec, Damijan Miklavčič
255	► Nepravilni trofoblastni vdor v patogenezi preeklampsije – Nena Golob
263	► Estrogeni in endometrioza – Tea Lanišnik Rižner, Martina Ribič - Pucelj
275	► Predrakave spremembe materničnega vratu – Nina Jančar, Eda Vrtačnik Bokal
285	► Rak materničnega vratu – Nina Jančar, Eda Vrtačnik Bokal
297	► Motnje slušnega zaznavanja – Lilijana Horvat Jezeršek, Andrej Žmitek
307	► Kratek pregled stereotaktičnih radiokirurških tehnik – Tomaž Velnar, Uroš Smrdel, Božidar Casar, Roman Bošnjak, Gorazd Bunc
317	► Kronični poobremenitveni utesnitveni sindrom – Matevž Topolovec, Igor Frangež, Andrej Hari, Dragica Maja Smrke
325	► Alkoholizem kot družbeni in zdravstveni problem od starih civilizacij do danes – Zvonka Zupanič Slavec
333	► Novice
341	► Seznam diplomantov

Strani	Od 237–345
237	► Borelijski limfocitom pri otrocih v Sloveniji – demografske, klinične in laboratorijske značilnosti – Klavdija Vuković, Marta Žnidaršič, Maja Arnež
247	► Zlivanje celic z elektrofuzijo – Katja Trontelj, Marko Ušaj, Vladka Čurin Šerbec, Damijan Miklavčič
255	► Nepravilni trofoblastni vdor v patogenezi preeklampsije – Nena Golob
263	► Estrogeni in endometrioza – Tea Lanišnik Rižner, Martina Ribič - Pucelj
275	► Predrakave spremembe materničnega vratu – Nina Jančar, Eda Vrtačnik Bokal
285	► Rak materničnega vratu – Nina Jančar, Eda Vrtačnik Bokal
297	► Motnje slušnega zaznavanja – Lilijana Horvat Jezeršek, Andrej Žmitek
307	► Kratek pregled stereotaktičnih radiokirurških tehnik – Tomaž Velnar, Uroš Smrdel, Božidar Casar, Roman Bošnjak, Gorazd Bunc
317	► Kronični poobremenitveni utesnitveni sindrom – Matevž Topolovec, Igor Frangež, Andrej Hari, Dragica Maja Smrke
325	► Alkoholizem kot družbeni in zdravstveni problem od starih civilizacij do danes – Zvonka Zupanič-Slavec
333	► Novice
341	► Seznam diplomantov

Klavdija Vuković¹, Marta Žnidaršič², Maja Arnež³

Borelijski limfocitom pri otrocih v Sloveniji – demografske, klinične in laboratorijske značilnosti

*Borrelial Lymphocytoma in Children in Slovenia – Demographic,
Clinical and Laboratory Characteristics*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: borelijski limfocitom, otrok, lymška borelijoza, koža, *Borrelia burgdorferi* sensu lato

IZHODIŠČA. Lymška borelijoza je bolezen, ki prizadene številne organske sisteme. Prenaša jo klop, povzroča pa bakterija *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Borelijski limfocitom je klinični znak zgodnje lokalizirane lymške borelijoze. **METODE.** Klinična raziskava je potekala retrospektivno. Zajela je 45 bolnikov, ki so se zdravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani ambulantno in/ali bolnišnično od 1. 1. 2001 do 31. 12. 2007. Borelijski limfocitom smo diagnosticirali po kriterijih Centra za kontrolo in preventivo nalezljivih bolezni in kliničnih kriterijih za diagnozo lymške borelijoze pri otrocih. Osnovne demografske podatke in podatke o poteku bolezni smo dobili s pomočjo vprašalnika. V raziskavi je ostalo 42 bolnikov, ki so izpolnjevali pogoje za vključitev, od tega 18 deklic in 24 dečkov. **REZULTATI.** Srednja starost bolnikov je bila 5 let. Vbod klopa je imelo 19 % bolnikov. Pri 97,6 % bolnikov je bil borelijski limfocitom solitaren. Serumaska borelijska protitelesa so se pojavila pri 38,5 % otrok z borelijskim limfocitomom. Pri enem bolniku smo iz krvi osamili *B. burgdorferi* sensu stricto. Pri eni bolnici se je poleg borelijskega limfocitoma in *erythema migrans* sočasno pojavilo tudi vnetje možganskih ovojnic. Trije bolniki z borelijskim limfocitomom so bili zdravljeni bolnišnično. **ZAKLJUČKI.** Pri otrocih se borelijski limfocitom pojavlja sezonsko, najpogosteje je meseca junija. Predilekcijsko mesto je ušesna mečica. Pri večini otrok z borelijskim limfocitomom je začetna bolezen lahka, toda več kot polovica ima pridružene lokalne in/ali splošne težave. Samo pri tretjini otrok z borelijskim limfocitomom je diagnoza lymške borelijoze potrjena. Več kot tretjina otrok ima v krvi prisotna specifična protitelesa proti borelijam lymške borelijoze, prisotnost borelij lymške borelijoze v krvi pa je zelo redka.

ABSTRACT

KEY WORDS: borrelial lymphocytoma, children, Lyme borreliosis, skin, *Borrelia burgdorferi* sensu lato

BACKGROUNDS. Lyme borreliosis is a disease which affects many organ systems. It is transmitted by ticks and caused by the bacteria *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Borrelial lymphocytoma is a clinical sign of early localized Lyme borreliosis in children. **METHODS.** The clinical study was retrospective. It included 45 patients who were treated at the Department of Infectious

¹ Klavdija Vuković, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; klavdi21@gmail.com

² Marta Žnidaršič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Maja Arnež, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Diseases, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia, from 1 January 2001 to 31 December 2007. The diagnosis of borrelial lymphocytoma was based on the Centers for Disease Control and Prevention criteria for the diagnosis of Lyme borreliosis in children. The basic demographic data and data about the course of the disease were collected using a questionnaire. A group of 42 patients who fulfilled the inclusion criteria was enrolled and included 18 females and 24 males. RESULTS. The medium age of the patients was 5 years. 19% of the patients had had a tick bite. 97.6% of the patients had solitary borrelial lymphocytoma. *B. burgdorferi* sensu stricto was isolated in one patient's blood. One of the female patients had borrelial lymphocytoma, *erythema migrans* and meningitis simultaneously. Three patients with borrelial lymphocytoma were hospitalized. CONCLUSIONS. In children, borrelial lymphocytoma appears seasonally, mostly in June. In the majority of children, it appears on the earlobe. For most children, it involves an easy initial disease, but more than half of the cases have associated local and/or general symptoms. The diagnosis of Lyme borreliosis is confirmed in only one third of children with borrelial lymphocytoma. More than a third of children also have specific antibodies against the borrelias causing Lyme borreliosis, but in the blood of children with borrelial lymphocytoma the presence of the latter is very rare.

UVOD

Lymska borelioza (LB) je zoonoza. Ime Lyme je dobila po okrožju v ZDA, kjer so bolezen leta 1975 prvič prepoznali, borelioza pa po bakteriji *Borrelia burgdorferi* sensu lato, ki jo povzroča (1, 2). V Sloveniji jo prenaša štita-sti klop (lat. *Ixodes ricinus*) (3). Slovenija je endemično območje za LB in je ena od držav osrednje Evrope z najvišjo stopnjo pogostosti bolezni (4). Vsaj šest različnih vrst *B. burgdorferi* sensu lato povezujejo z boleznijo pri ljudeh (5). *B. burgdorferi* sensu lato potuje v naravi med prenašalci in med živalskim rezervoarjem, ki ga sestavljajo srnjad, jelenjad, glodalci, mali sesalci in ptice. Človek je naključni in končni gostitelj.

Danes je znano, da je LB bolezen, ki prizadene številne organske sisteme, predvsem kožo, živčevje, srce in sklepe (6, 7). Poteka v stadijih. Prvi stadij predstavlja zgodnja lokalizirana okužba, drugi stadij zgodnja diseminirana okužba in tretji stadij pozna okužba. Omenjena delitev temelji na patogenetski razlagi nastanka in poteka okužbe. Razmejitve posameznih stadijev LB je včasih težka, saj je lahko isti organ prizadet kadarkoli v poteku bolezni.

Zgodnja lokalizirana okužba se pokaže pri 60–80 % bolnikov po vvodu klopa z značilnim solitarnim kožnim izpuščajem, ki ga imenujemo potujoča rdečina (lat. *erythema*

migrans, EM). Bolnikov imunski odgovor na okužbo je majhen. Specifičnih protiteles praviloma še ni (7).

Zgodnja diseminirana okužba nastane nekaj dni do nekaj tednov kasneje. Borelije se širijo po krvi in limfi v številne organe. Odzivnost bolnikovih mononuklearnih celic na antigene borelije se poveča. Pojavita se poliklonska in specifična aktivacija B-celic. V bolnikovi krvi se pojavijo specifična protitelesa iz razreda IgM, povečan je nivo celokupnih IgM-protiteles, krioprecipitativ, krožečih imunskih kompleksov in nekaterih avtoprotiteles. Postopoma se pojavijo tudi specifična protitelesa razreda IgG. Izgleda, da se uspe po razsoju borelijam prikriti v nekaterih tkivih in se kasneje ponovno aktivirati. Po predhodni utrujenosti in občasnih bolečinah v sklepih, kosteh in mišicah se po več tednih do več mesecev pojavi žariščna okužba. Pri 15–20 % bolnikov se pojavi nevroborelioza, pri 4–8 % bolezen srca in pri 60 % vnetje sklepov (7).

Pozna ali kronična okužba nastane eno leto ali več po začetku bolezni. K posameznim kliničnim znakom bolezni poleg borelije pripomorejo tudi imunski mehanizmi. Borelije pri genetsko sprejemljivih osebah sprožijo imunski odgovor z lastnostmi avtoaktivnosti. Ta lahko traja tudi še potem, ko je spiroheta že uničena. Latenca bolezni lahko traja tudi več let.

Večina otrok z lymsko boreliozo prebole-
va EM. Pri otrocih v Evropi ga najpogosteje
povzroča *B. afzelii* (8). Klinični znak zgodnje
lokalizirane LB pri otrocih je tudi borelijski
limfocitom (9).

V zgodnjem diseminiranem stadiju bole-
zni je pri otrocih v Evropi poleg kože pogosteje
prizadeto živčevje, predvsem okvara obraz-
nega živca in meningitis, pri otrocih v ZDA
pa pretežno sklepi. Predvidevajo, da imata
B. garinii in *B. afzelii*, ki prevladujeta med pov-
zročitelji LB v Evropi, večji nevrotropizem kot
B. burgdorferi sensu stricto, ki je edina do sedaj
odkrita vrsta borelij LB v ZDA. Nevrološka
simptomatika LB je pogostejša pri otrocih kot

pri odraslih (9). Pozna LB je pri otrocih red-
ka (9).

LB je pri otroku potrjena, kadar klinično
ugotovimo solitarni ali multipli EM. Za vse
ostale klinične slike je potrebna mikrobiološka
potrditev borelijske okužbe. Klinične kriterije
za LB pri otrocih prikazujemo v tabeli 1 (10, 11).

Borelijski limfocitom (BL) je redka, zgod-
nja kožna sprememba lymške borelioze (LB).
Pojavlja se pri približno enem odstotku vseh
kožnih sprememb. BL je pogostejši pri otrocih
kot pri odraslih. Pojavlja se v Evropi, ne pa
tudi v ZDA (7).

Običajno se pojavi kasneje kot EM, ki
nastane več tednov ali mesecev po vbodu

Tabela 1. Klinični kriteriji za diagnozo lymške borelioze pri otrocih (10, 11); EM – potujoča rdečina (lat. erythema migrans).

Lymška borelioz	Kriteriji za diagnozo
<i>potrjena</i>	- solitarni in multipli EM <i>ali</i> - sumljiv klinični znak (limfocitom, okvara obraznega živca po perifernem tipu, meningitis, meningoradikulitis, artritis, karditis) <i>in</i> mikrobiološka potrditev okužbe - osamitev <i>B. burgdorferi</i> sensu lato iz krvi in/ali iz možganske tekočine in/ali iz drugega prizadetega tkiva (koža, srce, sklepna tekočina, sinovija, druga) <i>in/ali</i> - dokazana intratekalna tvorba specifičnih borelijskih protiteles <i>in/ali</i> - serokonverzija specifičnih borelijskih protiteles <i>ali</i> - vročina in/ali nespecifične težave po vbodu klopa <i>in</i> mikrobiološka potrditev okužbe - osamitev <i>B. burgdorferi</i> sensu lato iz krvi in/ali iz možganske tekočine in/ali iz drugega prizadetega tkiva (koža, srce, sklepna tekočina, sinovija, druga) <i>in/ali</i> - dokazana intratekalna tvorba specifičnih borelijskih protiteles
<i>verjetna</i>	sumljiv klinični znak (limfocitom, okvara obraznega živca po perifernem tipu, meningitis, meningoradikulitis, artritis, karditis) <i>in</i> <i>B. burgdorferi</i> sensu lato imunofluorescenčni test IgM (IFT IgM) in/ali IFT IgG = 1 : 256 brez dinamike parnih serumov
<i>možna</i>	- vročina in/ali nespecifične težave po vbodu klopa <i>in</i> <i>B. burgdorferi</i> sensu lato IFT IgM in/ali IFT IgG = 1 : 256 brez dinamike parnih serumov <i>ali</i> serokonverzija specifičnih borelijskih protiteles <i>ali</i> - okvara obraznega živca po perifernem tipu in meningitis, brez mikrobiološke potrditve okužbe



Slika 1. Borelijski limfocitom na uhlju pri 8-letnem dečku. Puščica označuje mesto vboda klopa.

klopa in traja dlje časa (12, 13). Lahko se pojavi po prebolelem EM ali istočasno s njim, lahko pa je prvi in edini znak LB (14).

BL je kožni tumor modrikasto rdeče barve, premera 1–5 cm, ki je sestavljen pretežno iz limfocitov B in je posledica benigne, poliklonske proliferacije B-limfocitov v koži in podkožju kot odraz imunske reakcije na prisotnost borelijskih antigenov v koži. Pri otrocih je najpogostejše v predelu ušesne mečice, redkeje na modniku, pri odraslih pa najpogostejše v predelu prsne bradavice (9, 14). Spremljajo ga lahko lokalna bolečina, sistemski simptomi in povečane lokalne bezgavke (14). Primer BL prikazuje slika 1.

Pri odraslih bolnikih iz limfocitskega tkiva največkrat osamimo *B. afzelii*, redkeje *B. bissettii* (15–17).

Kadar je BL pri odraslem bolniku na ušesni mečici, je diagnoza klinična. V vseh ostalih primerih je potrebna histološka potrditev bolezni. V prid borelijske etiologije govorijo: anamnestični podatek o vbodu klopa ali piku insekta na mestu BL, podatek o prebolelem EM in dober klinični odgovor na zdravljenje z antibiotiki. Diagnozo podkrepimo s serološkimi preiskavami. Pozitivne so pri približno

polovici bolnikov z BL (17). Diagnozo potrdimo z osamitvijo borelij v prizadetem tkivu in histološko (18). BL na uhlju povzroča diagnostične težave predvsem zaradi nepoznavanja. Diferencialnodiagnostično pridejo v poštev lokalna reakcija na pike insektov, limfom, tujkov granulom in druge bolezni, kot so sarkoidoza, kožne metastaze, keloid, granulomatozni kontaktni dermatitis, *lupus eritematosus*, *granuloma annulare* in drugo (14, 17).

Bolnike z LB zdravimo z antibiotiki. Za zdravljenje BL pri otrocih priporočajo oralno fenoksimetil penicilin, amoksisicilin, azitromicin, cefuroksim aksetil in klaritromicin, podobno kot za otroke s solitarnim EM (19, 20).

NAMEN DELA IN HIPOTEZA

V literaturi je malo podatkov o otrocih z BL. Z raziskavo smo želeli ugotoviti demografske, klinične in laboratorijske značilnosti pri bolnikih z BL, ki so mlajši od 15 let. Posredno smo želeli z omenjeno raziskavo tudi osvetliti patogenezo LB pri otrocih.

ZASNOVA RAZISKAVE IN OPIS METOD

Klinična raziskava je potekala retrospektivno. Raziskava je zajemala 45 bolnikov, ki so se zdravili na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja v Ljubljani ambulantno in/ali bolnišnično od 1. 1. 2001 do 31. 12. 2007 in so izpolnjevali pogoje za vključitev. To sta bila starost do 15 let in značilen BL, ki še ni bil zdravljen z antibiotiki. Tri bolnike smo pozneje iz raziskave izključili. V raziskavi je ostalo 42 bolnikov.

Pri bolnikih smo ugotavljali demografske, klinične in laboratorijske značilnosti BL. BL smo diagnosticirali po kriterijih Centra za kontrolo in preventivo nalezljivih bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) in kliničnih kriterijih za diagnozo LB pri otrocih (10, 11, 21).

Ob vključitvi v raziskavo smo pridobili podatke o anamnezi, kliničnem pregledu, osnovnih hematoloških in biokemičnih preiskavah krvi ter mikrobioloških preiskavah. Osnovne demografske podatke in podatke o poteku bolezni smo dobili s pomočjo vprašalnika, ki smo ga izpolnili ob vključitvi v ra-

ziskavo za vsakega bolnika posebej. Začetno bolezen smo opredelili kot lahko (BL+0–1 simptom), srednje hudo (BL+2–5 simptomov) in hudo (BL+≥6 simptomov) po kriterijih Steerra za bolnike z EM (22).

Preiskave krvi za serološke preiskave in osamitev *B. burgdorferi* sensu lato so opravili na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Kvantitativne in kvalitativne podatke smo analizirali s Wilcoxonovim testom in testom χ^2 ali Fischerjevim testom.

REZULTATI

Večino bolnikov smo zdravili poleti, ko je aktivnost klopotov največja. Mesec vključitve bolnikov z BL v raziskavo prikazuje slika 2. Nihče od bolnikov ni imel LB v preteklosti. Podatek o vbodu klopa je bil prisoten pri 36/42 (86 %) bolnikov. Mesto vboda klopa/pika insekta je bilo hkrati mesto BL pri 21 bolnikih (50 %). Čas od vboda/pika do BL (inkubacijski čas) je znan za 17 bolnikov (40 %): povprečna vrednost je bila $31,1 \pm 37,8$ dni. Srednja vrednost za čas, ki je pretekel od vboda klopa/pika insekta do nastanka BL, je bila 15 dni, z razponom 11–28 dni. Mesto vboda/pika je bilo znano pri skupno 33 bolnikih (79 %), od tega je imelo 25 bolnikov vbod klopa, 8 pa pik insekta. 17 bolnikov (51,5 %) je imelo vbod na glavi ali vratu.

Velikost BL je bila znana samo za 7 (17 %) bolnikov. Povprečni premer je znašal $1,6 \pm 1,6$ cm (mediana 1, z razponom 0,5–5 cm). BL je bil v večini primerov rdeč (90,5 %) in nabrekel (88,1 %). Pri 41 bolnikih (97,6 %) je bil BL solitaren, pri enem bolniku (2,4 %) sta bili sočasno prisotni dve kožni spremembi. BL se je največkrat pojavil na uhlju (82 %) (tabela 2).

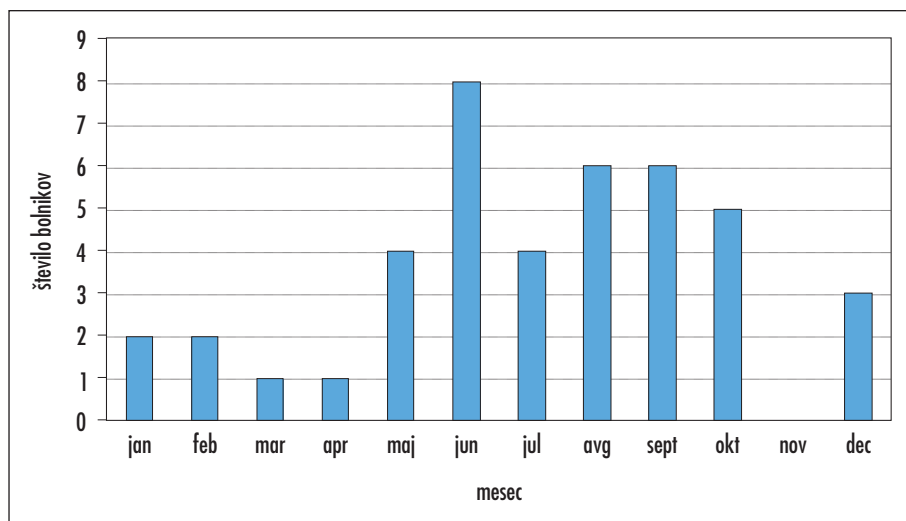
Tabela 2. Mesto borelijskega limfocitoma na telesu.

Mesto BL na telesu	Število bolnikov (%)
uhelj	34 (82)
prsna bradavica	5 (12)
skratum	1 (2)
golen	1 (2)
obrvi	1 (2)

Tabela 3. Pridružene lokalne težave pri bolnikih z borelijskim limfocitomom.

Spremenljivka	Število bolnikov (%)
lokalne težave	25 (59,5)
srbenje*	10 (23,8)
pečenje*	1 (2,4)
bolečina*	7 (16,7)

* – število dogodkov



Slika 2. Mesec vključitve bolnikov z borelijskim limfocitomom v raziskavo.

Trajanje BL od pojava do vključitve v raziskavo je znan pri 38 bolnikih. Od pojava kožne spremembe do vključitve v raziskavo je minilo v povprečju $33,8 \pm 37,1$ dni (mediana 17,5, razpon 0–120 dni). 25 (59,5%) bolnikov je imelo pridružene težave. 14 (33%) bolnikov je imelo lokalne težave (tabela 3). Pri 15 (35,7%) bolnikih so bile pridružene splošne težave (tabela 4).

Tabela 4. Pridružene splošne težave pri bolnikih z borelijskim limfocitomom.

Spremenljivka	Število bolnikov (%)
splošne težave	25 (59,5)
slabo počutje*	1 (2,4)
vročina*	3 (7,1)
glavobol*	6 (14,3)
bolečine v sklepih*	1 (2,4)
motnje mikcije*	1 (2,4)
prehlad*	5 (12)

* – število dogodkov

Vročina se je pojavila pri 3 bolnikih (7,1%). Ob prvem pregledu bolnikov smo poleg BL pri 25 (59,5%) bolnikih ugotovili dodatne klinične znake, od tega je bila najpogostejša limfadenopatija (31%).

Trajanje lokalnih in/ali splošnih težav pri bolnikih pred vključitvijo v raziskavo je bilo $20,9 \pm 28,0$ dni (mediana 5, razpon 1–104 dni). Pred vključitvijo v raziskavo so lokalne težave trajale $28,5 \pm 37,2$ dni (mediana 5, razpon 1–104 dni) in splošne težave $14,9 \pm 17,8$ dni (mediana 5, razpon 2–61 dni). Začetna bolezen je bila pri večini bolnikov lahka (76,2%).

Kri za serološke preiskave je bila ob prvem pregledu odvzeta pri 39/42 (93%) bolnikov. Pri 33,3% vzetih vzorcev so bila prisotna borelijska serumska protitelesa iz razreda IgM, pri 5,1% pa iz razreda IgG.

Čas od vboda klopa in/ali pika insekta do odvzema krvi za serološke preiskave je bil znan pri 14 bolnikih: povprečno je bil dolg $63,5 \pm 66,6$ dni, mediana vrednost je 40 (6–240) dni. Čas od pojava BL do odvzema krvi serološke preiskave je bil znan pri 36/42 bolnikov: povprečna vrednost je znašala $31,8 \pm 35,5$ dni, mediana vrednost je 14

(razpon 1–120) dni. Pri štirih bolnikih smo s serološkim sledenjem ugotovili serokonverzijo borelijskih protiteles iz razreda IgG.

Kri za osamitev *B. burgdorferi* sensu lato je bila odvzeta pri 29/42 (69%) bolnikov. Čas od vboda do odvzema krvi za osamitev je bil znan pri 12 bolnikih: povprečna vrednost je znašala $63,7 \pm 68,4$ dni, mediana vrednost je 40 (razpon 6–240) dni. Čas od pojava BL do odvzema krvi za osamitev je bil znan pri 27 bolnikih: povprečna vrednost je bila $37,7 \pm 38,5$ dni, mediana vrednost je 21 (1–120) dni. Pri enem (3,4%) bolniku smo iz krvi osamili *B. burgdorferi* sensu lato. Osamljeno borelijo LB iz krvi so z dodatnimi mikrobiološkimi preiskavami opredelili kot *B. burgdorferi* sensu stricto. Kri za osamitev je bila odvzeta 29 dni po vbodu klopa in en dan po začetku BL.

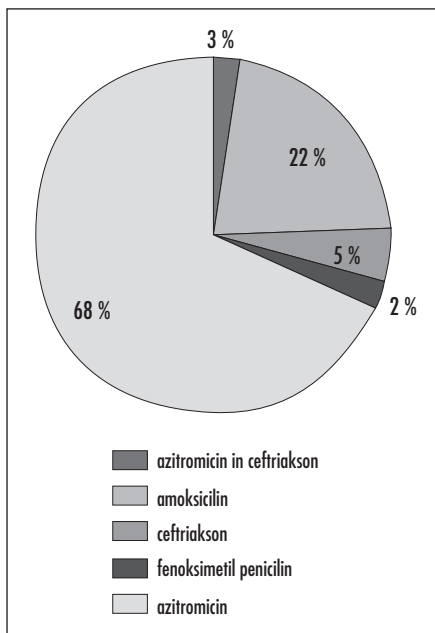
V tabeli 5 prikazujemo klinične kriterije za diagnozo BL pri 42 bolnikih, ki so se zdravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani v letih od 2001 do 2007.

Zdravljenje naših bolnikov z antibiotiki prikazuje slika 3.

Trije (7,1%) bolniki z BL so bili zdravljeni v bolnišnici, eden od njih štiri, ostala dva pa pet dni.

Tabela 5. Klinični kriteriji za diagnozo lymse borelioze pri bolnikih z borelijskim limfocitomom (10, 11). EM – erythema migrans.

Borelijski limfocitom	Klinični kriteriji za diagnozo
<i>Patjen: 14 bolnikov (33%)</i>	
1 bolnik	Osamitev <i>B. burgdorferi</i> sensu lato iz krvi + serumska borelijska IgG protitelesa ≥ 256
6 bolnikov	Pridružen solitarni EM
1 bolnik	Pridružen solitarni EM + serumska borelijska IgG-protitelesa ≥ 256
1 bolnik	Pridružen solitarni EM + meningitis
1 bolnik	Pridružen multipli EM + serumska borelijska IgG protitelesa ≥ 256
4 bolniki	Serokonverzija borelijskih IgG-protiteles
<i>Verjeten: 12 bolnikov (29%)</i>	
2 bolnika	Serumska borelijska IgM-protitelesa ≥ 256
10 bolnikov	Serumska borelijska IgG-protitelesa ≥ 256
<i>Možen: 16 bolnikov (38%)</i>	
13 bolnikov	Mikrobiološke preiskave vzete, negativen rezultat
3 bolniki	Mikrobiološke preiskave niso bile vzete



Slika 3. Zdravljenje bolnikov z borelijskim limfocitomom z antibiotiki.

Zaradi suma na vnetje možganskih ovojnic (meningitis) smo tri bolnike lumbalno punktirali in pregledali možgansko tekočino. Pri enem (2,5 %) bolniku smo ugotovili poleg BL tudi meningitis.

To je bila 8-letna deklica, ki je bila junija 2002 sprejeta na Kliniko za infektivne bolezni in vročinska stanja v Ljubljani zaradi solitarnega EM, BL in vnetja možganskih ovojnic. Maja istega leta je že bila ambulantno pregledana zaradi suma na desnostranski parotitis. Takrat so bili laboratorijski izvidi krvi v mejah normale, svetovano je bilo simptomatsko zdravljenje. 12 dni kasneje se je na obrazu začela pojavljati rdeča črta, ki se je širila. V tem času je bila deklica utrujena, brez energije, s povišano telesno temperaturo do 37,1 °C. Čez dva tedna se je poleg rdečine pojavila še rdeča oteklina desnega uhlja, ki je bil boleč. Vbod klopa so starši zanikali. Ob sprejemu je bila neprizadeta, imela je nizko vročino (37,3 °C), angularne vratne bezgavke so bile povečane in neboleče. Imela je značilen solitarni EM na desni polovici obraza, limfocitom desnega uhlja in izražene znake za vnetje možganskih ovojnic, ki smo ga

kasneje potrdili s preiskavami možganske tekočine. Zdravili smo jo intravensko s ceftriaksonom 14 dni. Ob odpustu je izpuščaj v celoti izginil, desno uho je bilo še nakazano pordelo in zadebeljeno, meningealnih znakov ni imela. V možganski tekočini smo ugotovili povečano število levkocitov ($206 \times 10^6/l$) s prevlado limfocitov, znižano koncentracijo glukoze (2,7 mmol/l; glukoza v krvi 6,6 mmol/l), zvišan nivo celokupnih proteinov (0,85 g/l), povišan nivo albumina (488 mg/l), povišane vrednosti celokupnih imunoglobulinov (Ig G 78,2, IgA 8,9 in IgM 5,1 mg/l). Specifičnih borelijskih serumskih in likvorskih protiteles nismo dokazali. Poskus osamitve borelij LB iz krvi in možganske tekočine je bil negativen. S serološkim sledenjem smo kasneje ugotovili serokonverzijo borelijskih protiteles iz razreda IgG.

RAZPRAVA

V Sloveniji je lymska borelioza (LB) endemična bolezen. Število registriranih bolnikov narašča iz leta v leto. Med njimi so tudi otroci (3).

Borelijski limfocitom (BL) je redka kožna sprememba zgodnje lokalizirane okužbe, ki jo povzroča *B. burgdorferi* sensu lato (17). Pogosteje se pojavlja pri otrocih kot pri odraslih (7). BL se pojavlja predvsem v Evropi, ne pa tudi v ZDA. Pri otrocih z LB niso odkrili niti enega bolnika z BL (29).

V literaturi najdemo manjše število raziskav, ki poročajo o značilnostih BL pri otrocih, ne zasledimo pa raziskave, ki bi poročala o demografskih, kliničnih in laboratorijskih značilnostih otrok z BL (24–27). Obstajajo raziskave, ki opisujejo značilnosti BL pri odraslih bolnikih, in raziskave, ki opisujejo EM pri otrocih (17, 28).

Največ bolnikov smo beležili meseca junija. Podobno sezonsko pojavljanje LB z vrhom junija, julija in avgusta ugotavljajo tudi drugi avtorji (3, 28).

Približno ena petina naših bolnikov je imela v anamnezi podatek o predhodnem vbodu klopa in/ali piku insekta, dve tretjini se nista spominjali predhodnega vboda klopa in/ali pika insekta, za ostale pa nismo uspeli dobiti podatka. V raziskavi Maraspinova in sodelavci poročajo o mnogo večjem odstotku,

saj sta imeli skoraj dve tretjini bolnikov predhodni vbod klopa, četrtnina bolnikov pa se vboda klopa ni spominjala (17). V raziskavi Pohl-Koppe s sodelavci, ki je zajela 8 otrok, v starosti od 3 do 8 let, je vbod klopa navedla le dobra tretjina bolnikov (27).

Maraspinova s sodelavci je ugotovila, da je srednja inkubacijska doba pri odraslih bolnikih z BL 23 dni. Pri naših bolnikih je bila bistveno krajša, in sicer 15 dni. Dolžina inkubacijske dobe pri naših bolnikih se je bolj približala dolžini trajanja inkubacijske dobi pri bolnikih s solitarnim EM, ki jih opisuje Arneževa s sodelavci, in sicer je pri otrocih v tej raziskavi trajala 13 dni (28).

BL je bil pri večini naših bolnikov rdeč in nabrekel. Tudi Maraspinova s sodelavci je ugotovila, da je limfocitom pri odraslih rdeče vijoličen do modro vijoličen, nabrekel ali vozličast, v premeru 0,5–2,5 cm. V naši raziskavi smo ugotavljali velikost BL 0,5–5 cm. En bolnik v naši raziskavi je imel dve kožni spremembi. Maraspinova s sodelavci poroča, da so bili vsi opazovani BL solitarni.

Po poročilih iz literature je BL pri otrocih najpogostejše na ušesni mečici (23). Tudi pri naših bolnikih se je BL najpogostejše pojavljal na uhlju. Redkeje je bil prisoten na prsni bradavici, medtem ko so bile ostale lokacije redke. Tako se najpogostejša lokacija BL pri otroku razlikuje od najpogostejšega mesta pojavljanja EM, ki se po poročanju Arneževe s sodelavci najpogostejše pojavlja na trupu, sledijo mu udi. Za razliko od otrok pa je pri odraslih bolnikih BL najpogostejše na prsni bradavici (17). Diagnoza BL je lahka, kadar je le-ta v predelu ušesne mečice, mnogo težja je diagnoza takrat, kadar je BL na prsni bradavici. Najtežja pa je postavitve diagnoze BL, če se pojavi na drugih delih telesa (23). Pri deklci, ki smo jo kasneje iz raziskave izključili, je bila diagnoza zaradi netipične lokacije BL otežena. Najprej je bil klinično postavljen sum na maligno raščo, šele po histološkem pregledu z biopsijo odvzetega tkiva je bila diagnoza dokončna in jasna. Tudi Maraspinova s sodelavci poroča, da je bil pri 10,3 % bolnikov z BL primarno postavljen sum na maligno lezijo. Pri teh bolnikih so šele nadaljnje preiskave dokončno potrdile BL.

Pri odraslih bolnikih z BL pogosto opažajo sočasno prisotnost EM. Maraspinova je ugo-

tovila, da je imelo 62,5 % odraslih bolnikov, ki so imeli BL na ušesni mečici, prisoten še EM. Prav tako se je EM pojavljal sočasno z BL pri 55,6 % bolnikov, ki so imeli BL na netipičnih mestih. V naši študiji je bil odstotek sočasne pojavnosti EM in BL precej nižji: pri 16,6 % bolnikov je bil prisoten solitarni EM, pri 2,3 % bolnikov pa multipli EM. Tudi drugi avtorji poročajo o pojavu BL v bližini mesta EM (6, 27).

Začetna bolezen je bila pri večini naših bolnikov lahka. Pri 23,8 % bolnikov smo opazili srednje hudo obliko bolezni. Tudi Maraspinova s sodelavci poroča o pojavljanju lahke oblike bolezni v večini primerov BL pri odraslih. Prav tako Arneževa s sodelavci poroča, da se EM pri otrocih večinoma kaže kot lahka oblika bolezni.

Več kot polovica naših bolnikov z BL je imelo pridružene težave, od tega je imela ena tretjina lokalne težave. Najpogostejše se je pojavljalo srbenje (pri skoraj eni četrtnini bolnikov) in bolečina (pri slabi petini bolnikov). 35,7 % bolnikov je imelo pridružene splošne težave, od katerih je bil najpogostejši glavobol, nato prehlad, ostali simptomi so bili redki. Pri bolnici, ki jo opisujemo kot prvi klinični primer, smo poleg BL ugotovili tudi zgodnjo diseminirano obliko bolezni, ki se je kazala z meningitisom. V literaturi nismo zasledili podatkov o sočasni prisotnosti BL in meningitisa pri otroku z BL. Pohl-Koppe s sodelavci poroča o pojavljanju karditisa in atrioventrikularnega bloka pri enem bolniku, pri drugem pa so opazili številne nespecifične splošne simptome in glavobole, ki pa niso bili povezani z meningitisom. Maraspinova s sodelavci opaža pridružene težave pri precej večjem odstotku bolnikov, in sicer kar pri 82,4 %. Od splošnih težav je prevladoval glavobol. Avtorji navajajo, da je bila večina teh simptomov blagih, pri 14,1 % pa so opazili hujšo obliko bolezni v smislu diseminirane oblike bolezni (multipli EM, meningitis, meningoradikulitis in artritis, radikulonevritis in artritis, periferna okvara facialisa in meningitis). Pri otrocih s solitarnim EM so se pridružene težave pojavljale pri 53 % bolnikov, pri otrocih, ki so imeli multipli EM pa so se pojavljale pri 38 %, od splošnih težav je tako pri solitarnem kot pri multiplim EM prevladoval glavo-

bol (8). Glavobol je bila tudi najpogostejša težava pri naših bolnikih z BL.

Maraspinova s sodelavci poroča, da je seropozitivnost odraslih z BL višja (85,7 %) kot pri EM (73,6 %). To razliko v seropozitivnosti avtorji razlagajo kot možno posledico daljše antigenske stimulacije zaradi daljšega časovnega obdobja od razvoja BL do diagnoze in zdravljenja za razliko od EM (17). V naši raziskavi so bile serološke preiskave ob prvem pregledu odvzete pri večini bolnikov. Samo dva (5,1 %) bolnika sta imela v krvi prisotna serumsko borelijska protitelesa iz razreda IgM. Pozitivna serumsko borelijska protitelesa iz razreda IgG smo ugotovili pri 13 (33,3 %) bolnikih. Če torej primerjamo našo raziskavo z ugotovitvami Maraspinove s sodelavci, lahko povzamemo, da imajo odrasli bolniki z BL pogostejše prisotna serumsko borelijska protitelesa kot otroci, čeprav so bile preiskave narejene v istem laboratoriju in z enakimi mikrobiološkimi metodami. Pri štirih bolnikih smo s serološkim sledenjem ugotovili serokonverzijo borelijskih IgG-protiteles. Glede na našo raziskavo je seropozitivnost pri otrocih bistveno nižja kot pri odraslih (17). Arneževa s sodelavci poroča, da so bili v skupini otrok s solitarnim EM serumsko borelijska protitelesa prisotna le pri 5 %, medtem ko so bila pri otrocih z multiplim EM prisotna pri 22 % (14). Če primerjamo rezultate te študije z našo, lahko zaključimo, da se serumsko borelijska protitelesa pri otrocih z BL pojavljajo pogostejše kot pa pri otrocih s solitarnim EM in redkeje kot pri otrocih z multiplim EM.

Pri enem bolniku smo iz krvi osamili *B. burgdorferi* sensu stricto. To je v ZDA edina do sedaj znana borelija lymske borelioze, ki povzroča bolezen pri ljudeh, zato je nena-

vadno, da iz ZDA ne poročajo o bolnikih z BL. Morda je problem v neprepoznavanju bolezni. Maraspinova s sodelavci poroča, da so pri 23,9 % odraslih bolnikov z BL iz kožne spremembe osamili *B. burgdorferi* sensu lato; pri 88,9 % *B. afzelii* in pri 11,1 % *B. bissettii* (17). Arneževa s sodelavci je pri otrocih z EM ugotovila *B. burgdorferi* sensu lato v krvi pri 6 % bolnikov s solitarnim EM in pri 12 % otrok z multiplim EM. Med osamljenimi borelijami LB v krvi je prevladovala *B. afzelii*, sledila je *B. garinii*. Pri nobenemu bolniku z EM ni v krvi dokazala *B. burgdorferi* sensu stricto (28).

Lumbalna punkcija je bila narejena samo pri 3 (7,1 %) naših bolnikih z BL. Maraspinova s sodelavci poroča o večjem številu izvedenih lumbalnih punkcij, in sicer 17,5 %. Od tega je bila polovica pozitivnih.

Glavna slabost naše raziskave je, da je bila izvedena retrospektivno. Zaradi tega smo imeli težave pri zbiranju podatkov, saj je bila dokumentacija glede zahtevanih podatkov pogosto pomanjkljiva. V prihodnje bi bilo smiselno izvesti prospektivno raziskavo o BL pri otrocih. Tako bi morda lahko osvetlili tudi patogenezo LB in BL pri otrocih.

ZAKLJUČKI

Pri otrocih se BL pojavlja sezonsko, najpogostejše meseca junija. Pri veliki večini otrok se borelijski limfocitom pojavi na ušesni mečici. Pri večini otrok z BL je začetna bolezen lahka. Več kot polovica otrok z BL ima pridružene lokalne in/ali splošne težave. Samo pri tretjini otrok z BL je diagnoza LB potrjena. Več kot tretjina otrok z BL ima v krvi prisotna specifična protitelesa proti borelijam LB, prisotnost borelij LB v krvi pa je zelo redka.

LITERATURA

1. Steere AC, Malawista SE, Syndman DR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 1977; 20: 7-17.
2. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, et al. Lyme disease - a tick borne spirochetosis? *Science.* 1982; 216: 1317-9.
3. Strle F, Maraspin - Čarman V, Furlan - Lotrič S, et al. Epidemiološke značilnosti lymske borelioze v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 1995; 64: 145-50.
4. Strle F. Lyme borreliosis in Slovenia. *Zentralbl Bakteriell.* 1999; 289: 643-52.
5. Ružič - Sabljčič E. Značilnosti bakterij, ki povzročajo lymsko boreliozo pri ljudeh. In: Strle F, ed. *Lymska boreliozia 2006*. Ljubljana: Društvo za boj proti lymski boreliozii, Združenje za infektologijo SZD; 2006. p. 15-21.

6. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet. 2003; 362: 1639–47.
7. Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med. 2001; 345: 115–25.
8. Arnež M, Pleterski - Rigler D, Lužnik - Bufon T, et al. Solitary and multiple erythema migrans in children: comparison of demographic, clinical and laboratory findings. Infection. 2003; 31: 404–9.
9. Sood SK. Lyme disease. Pediatr Infect Dis J. 1999; 18 (10): 913–25.
10. Arnež M. Klinični kriteriji za diagnozo lymške borelioze pri otrocih. In: Strle F, ed. Lymška borelioza 2006. Ljubljana: Društvo za boj proti lymški boreliozi, Združenje za infektologijo SZD; 2006. p. 153–5.
11. Arnež M, Lužnik - Bufon T, Avsic - Zupanc T, et al. Causes of febrile illnesses after a tick bite in Slovenian children. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22 (12): 1078–83.
12. Strle F, Pleterski - Rigler D, Stanek G, et al. Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. Infection. 1992; 20: 201–6.
13. Strle F, Maraspin V, Pleterski - Rigler, et al. Treatment of borrelial lymphocytoma. Infection. 1996; 24: 80–4.
14. Arnež M, Pleterski Rigler D, Kolbl J. Kožne spremembe pri otrocih z lymško boreliozi. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. Izbrana poglavja iz pediatrije 11: lymška borelioza, klinična genetika, astma pri otrocih in mladostnikih. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 1999. p. 21–5.
15. Picken RN, Strle F, Ružič - Sabljic E, et al. Molecular subtyping of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates from five patients with solitary lymphocytoma. J invest Dermatol. 1997; 108: 92–7.
16. Ružič - Sabljic E, Maraspin V, Lotrič - Furlan S, et al. Characterization of *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains isolated from human material in Slovenia. Wien Klin Wochenschr. 2002; 114: 522–50.
17. Maraspin V, Cimperman J, Lotrič - Furlan S, et al. Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients. Wien Klin Wochenschr. 2002; 114: 515–23.
18. Hovmark A, Asbrink E, Olsson I. The spirochetal etiology of lymphadenitis benigna cutis solitaria. Acta Derm Venerol. 1986; 66: 479–84.
19. Arnež M. Zdravljenje lymške borelioze pri otrocih. In: Strle F, ed. Lymška borelioza 2006. Ljubljana: Društvo za boj proti lymški boreliozi, Združenje za infektologijo SZD; 2006. p. 175–7.
20. Arnež M. Antibiotic treatment of children with erythema migrans. Clin Infect Dis. 2007; 44: 1133–4.
21. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006; 43 (9): 1089–134.
22. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. Ann Intern Med. 1983; 99: 22–6.
23. Asbrink E, Hovmark A, Olsson I. Lymphadenitis benigna cutis solitaria – borrelia lymphocytoma in Sweden. Zentralbl Bakteriol. 1989; Suppl 18: 156–63.
24. Hovmark A, Asbrink E, Olsson I. The spirochetal etiology of lymphadenitis benigna cutis solitaria. Acta Derm Venereol. 1986; 66 (6): 479–84.
25. Webwe K, Schierz G, Wilske B, et al. Das Lymphocytom – eine borreliose? Z Hautkr. 1985; 60: 1585–98.
26. Weber K, Neubert U. Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A. 1986; 263 (1, 2): 209–28.
27. Pohl-Koppe A, Wilske B, Weiss Mschmidt H. Borrelia lymphocytoma in childhood. Pediatr Infect Dis J. 1998; 17 (5): 423–6.
28. Arnež M, Pleterski - Rigel D, Lužnik - Bufon T, et al. Solitary and multiple erythema migrans in children: comparison of demographic, clinical and laboratory findings. Infection. 2003; 31 (6): 404–9.
29. Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, et al. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. N Engl J Med. 1996; 335: 1270–4.

Katja Trontelj¹, Marko Ušaj², Vladka Čurin Šerbec³, Damijan Miklavčič⁴

Zlivanje celic z elektrofuzijo

Cell Electrofusion

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: celična fuzija, elektrofuzija, elektroporacija, hibridna tehnologija

Članek prikazuje pojav zlivanja celic, pomen tega pojava pri nekaterih življenjsko pomembnih procesih in uporabo elektromagnetnega polja pri kontroliranem zlivanju. Zlivanje celic je pojav, ki ga živi organizmi uporabljajo med razvojem in za regeneracijo tkiv. Ta v živih organizmih poteka specifično, njena vloga je vnaprej določena, vodijo pa jo različni proteini in proteinski kompleksi. Sposobnost membran, da se zlivajo nespecifično zaradi zunanega povzročitelja, kot je npr. električno polje, pa je pomembna za biotehnologijo, medicino in raziskave v biologiji. Omogoča nam pridobivanje zelo uporabnih hibridnih celic in njihovih produktov, kot so monoklonska protitelesa, ter študij osnovnih mehanizmov zlivanja. Elektrofuzija je učinkovita nevirusna in nekemična metoda zlivanja celic, pri kateri celične membrane, ki jih želimo zlivati, destabiliziramo s kratkimi visokonapetostnimi električnimi pulzi. Optimalne vrednosti električnih parametrov za zlivanje je treba določiti za vsako vrsto celic posebej. Poleg destabilizacije membrane z električnim poljem je treba zagotoviti stik med celicami. V raziskovalne namene se delež zlitih celic (izplen zlivanja) najpogosteje ovrednoti s pomočjo fluorescentnih citoplazemskih barvil. Pri hibridni tehnologiji pa s selektivnimi mediji in izbiro primernih mielomskih celic ohranimo samo zlite celice – hibridome. Izplen hibridomov pa je mnogo manjši od izplena dvojno obarvanih zlitih celic, saj pri hibridni tehnologiji zaznamo samo tiste zlite celice, ki so preživele in se uspešno delijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: cell to cell fusion, electrofusion, electroporation, hybridoma technology

This paper describes the phenomena of cell fusion: its importance in life processes and the use of electromagnetic field in induced electrofusion. Cell fusion is a common phenomenon in the living organisms during development and later for tissue regeneration. In living organisms cell fusion is specific; regulated by different specialized fusion proteins and protein complexes. The ability of membranes to fuse nonspecifically, induced by an external influence, such as an electric field is, however, important for biotechnology, medicine and research in biology. It enables us to produce very useful hybrid cells and their products – monoclonal antibodies, and to study basic mechanisms of cell fusion. Electrofusion is an efficient non

¹ Mag. Katja Trontelj, univ. dipl. kem., Laboratorij za biokibernetiko, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani, Tržaška 25, 1000 Ljubljana; katja.trontelj@fe.uni-lj.si

² Marko Ušaj, univ. dipl. inž. el., Laboratorij za biokibernetiko, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani, Tržaška 25, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Vladka Čurin Šerbec, univ. dipl. kem., Zavod RS za transfuzijsko medicino, Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana; Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva 5, 1000 Ljubljana

⁴ Prof. dr. Damijan Miklavčič, univ. dipl. inž. el., Laboratorij za biokibernetiko, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani, Tržaška 25, 1000 Ljubljana

viral and non chemical method for cell fusion, where cell membranes are destabilized by means of short, high voltage electric pulses. Optimal values of electrical parameters for fusion have to be determined for each cell line. Besides cell membrane destabilization, contact between cells should be achieved. In research, fusion yield is most often determined via fluorescent cell tracker dyes. In hybridoma technology selection media and appropriate mieloma cells are used, so that only hybrid cells survive. Hybridoma yield is, however, much smaller then fusion yield detected by means of fluorescent dyes since only fused cells that survive and proliferate are detected.

UVOD – FUZIJA V BIOLOŠKIH SISTEMIH

Fuzija membran zagotavlja specifičen in kontroliran prenos molekul iz celic ali vanje ter združevanje posameznih celic v življenjskih procesih. V bioloških sistemih je zelo pogosta in poteka specifično, usmerjajo jo specializirani proteini (1). Zlivajo se celice med seboj, pri eksocitozi se celične membrane zlivajo z znotrajceličnimi organeli. Pri okužbi z virusom pa se celične membrane zlivajo z virusno membrano. S fuzijo se začne življenje, pogosta pa je tudi kasneje pri razvoju in obnavljanju tkiv; med drugim mišic, kosti, posteljice, očesne leče in epidermisa. Opazili so jo tudi pri transplantaciji kostnega mozga (2).

Proteini, ki vodijo fuzijo pri različnih tipih celic, so si med seboj različni. Fuzijski proteini s svojimi konformacijami preuredijo strukturo lipidnega dvosloja in s tem usmerjajo proces fuzije. Identifikacija teh proteinov ali proteinskih kompleksov (fuzogenov) in mehanizmov njihovega delovanja v različnih primerih pa je tema današnjih raziskav (3). Najbolj poznani proteini zlivanja celic so proteini Env HIV, HA influenza in SNARES. Med pomembnejšimi proteini zlivanja pa so še t.i. »oblikovalci membran«, ki določajo ukrivljenost membrane. Le-ta je namreč pomemben dejavnik pri zlivanju membran, saj naredi membrano fuzogeno (sposobno zlivanja), približa lipidne dvosloje ter zagotovi, da fuzija poteče do konca in končni produkt procesa ni hemifuzija (vmesno stanje, v katerem sta zlita samo monosloja v stiku, ne pa tudi oddaljena monosloja obeh lipidnih dvoslojev). Ti proteini pogosto vsebujejo domene v obliki zagozd, domene BAR (v obliki banane različnih ukrivljenosti) ali domene C2 (npr. sinaptotagmi-

ni), ki povzročijo lokalno povečano ukrivljenost membrane in odstranitev proteinov, ki zaradi ukrivljenosti ne morejo obstati na tem delu membrane. Proteini, ki preoblikujejo membrano, torej premagajo energijsko bariero za zlivanje lipidnih dvoslojev, rečemo lahko, da pri zlivanju igrajo vlogo katalizatorjev (4, 5). Potek zlivanja v bioloških sistemih je zelo podoben zlivanju lipidnih dvoslojev, v katerih ni nobenih proteinov. Zlivanje lipidnih dvoslojev najbolje opiše model, ki poteka preko začetnega hemifuzijskega intermedia. Iz njega nastane majhna fuzijska pora, ki se nato povečuje do končnega zlitja dveh membran (6).

UPORABA FUZIJE V BIOTEHNOLOGIJI IN MEDICINI

Celična fuzija v bioloških sistemih večinoma poteka specifično, vodijo jo specializirani proteini. Sposobnost membran, da se zlivajo nespecifično zaradi zunanega povzročitelja, kot je npr. električno polje, pa je pomembna za biotehnologijo, medicino in raziskave v biologiji. Omogoča nam pridobivanje zelo uporabnih hibridnih celic in njihovih produktov, kot so monoklonska protitelesa, ter študij osnovnih mehanizmov fuzije.

Postopek za pridobivanje klonske populacije celic (hibridomov), ki izločajo protitelesa definirane specifičnosti, sta že leta 1975 razvila Koehler in Milstein in za to leta 1984 prejela Nobelovo nagrado za medicino (7). Bistvo njune »hibridomne tehnologije« je zlivanje limfocitov B, ki proizvajajo protitelesa, z mielomskimi celicami, ki jih lahko gojimo v pogojih *in vitro*. Hibridomi tako rastejo

v pogojih *in vitro*, kjer proizvajajo protitelesa definirane specifičnosti, t. i. monoklonska protitelesa.

Naslednja zelo aktualna uporaba zlivanja celic je priprava hibridnih celičnih cepiv za imunoterapijo pri rakavih obolenjih (8). Tumorske celice imajo raznovrstne in nepredvidljive napake, ki onemogočajo delovanje imunskega sistema. Pogosto je zmanjšano izražanje antigenov na površini celic (9). Pri imunoterapiji raka zmanjšano izražanje antigenov nadomestijo z uporabo dendritskih celic, ki imajo največjo moč predstavljanja antigenov v imunskem sistemu. Zaradi sposobnosti zelo gibljivih dendritskih celic, da prenesejo antigen do sekundarnih limfatičnih organov in aktivirajo efektorske celice T, pa so idealne za indukcijo specifične antitumorske imunosti (10). Antigene lahko v dendritske celice vnesemo na različne načine. Eden od načinov vnosa je zlivanje dendritskih celic s tumorskimi. Hibridne celice, ki jih pridobimo na ta način, povzročajo imunost proti vsem tumorskim antigenom, vključno s tistimi, ki jih ne poznamo. Za uporabo hibridnega celičnega cepiva pri ljudeh je treba zagotoviti hiter in učinkovit postopek za terapijo, preden bolezen začne napredovati. V ta namen je treba v kratkem času pripraviti dovolj velike količine hibridnih celic, zato potrebujemo učinkovit protokol za zlivanje celic.

Pred nekaj leti se je pokazalo, da se tudi pri obnavljanju tkiv s celično terapijo pojavi mehanizem zlivanja celic. Pri transplantaciji izvornih celic enega tipa tkiva te celice pod ustreznimi pogoji ustvarijo tkivo drugega tipa, prisotnega na mestu transplantacije. V nekaterih primerih so raziskovalci to sposobnost celic poimenovali plastičnost izvornih celic in jo uspešno razložili kot dediferenciacijo in ponovno diferenciacijo celic v tip tkiva, ki je prisoten v njihovi okolici (11). V nekaj dobro opisanih primerih zlivanja transplantiranih celic, ki izvirajo iz kostnega mozga, s hepatociti v jetrih, z nevroni v možganih in s celicami srčne mišice pa so dokazali, da je vzrok spremembe razvojne usode transplantiranih celic izključno celično zlivanje (2, 12, 13). To spoznanje predstavlja možnost za usmerjeno celično terapijo z namenom obnavljanja organov. V primerjavi z virusnimi in kemijskimi metodami so električni pulzi uporabni tudi

v pogojih *in vivo*. Obstaja pa tudi možnost zlivanja v pogojih *ex vivo*.

Zlivanje celic je prav tako uporabna metoda za vnos receptorjev v celično membrano ciljnih celice, kar omogoča študij njihove strukture in biološke vloge. Osnovni princip je zlitje človeških celic, ki vsebujejo receptor za določeni patogen, neposredno z epitelnim tkivom anestezirane živali. Žival je zaradi vnesenega receptorja dovzetna za okužbo, zato lahko služi kot model za proučevanje humanih okužb (14).

Zlite celice so primerne tudi za študij elektrofizioloških lastnosti celic. Pri proučevanju t. i. »celic velikank«, ki so jih pripravili z zlitjem mnogih celic in dosegaajo premere tudi več kot 50 µm, se je pokazalo, da imajo te praktično enako membransko kapacitivnost in prevodnost na enoto površine kot starševske celice normalne velikosti. V celici velikanki je zaradi močno povečane površine membrane tudi močno povečano skupno število ionskih prenašalcev. Celice velikanke so zaradi tega idealne za proučevanje tistih ionskih prenašalcev, ki se jih na nivoju ene same starševske celice zaradi njihovega majhnega števila in posledično nemerljivo nizkih amplitud električnega toka ne da opazovati (15).

Elektrofuzija

Že leta 1961 so ugotovili, da se pod določenimi pogoji zlivajo somatske celice *in vitro*. Spontano zlivanje somatskih celic so prvič dokazali, ko so identificirali celice z mešanimi kriotipi po skupnem gojenju različnih celičnih linij v kulturi (16). V zgodnjih sedemdesetih letih so uvedli viruse in polietilenglikol kot agensa za zlivanje protoplastov in živalskih celic. V poznih sedemdesetih letih pa so prvič poročali o fuziji, ki jo je povzročilo zunanje električno polje, torej o elektrofuziji (17). Pri z zunanjimi vplivi induciranim zlitju nastanejo hibridne hčerinske celice, ki nosijo oba nabora starševskih kromosomov v enem jedru. Za večino celic je to pogubno, iz nekaterih hibridnih celic pa lahko po naslednjih celičnih delitvah nastane stabilna celična linija z naborom kromosomov, ki ji omogoča preživetje in je sestavljen iz kromosomov obeh starševskih celic (18).

Izkazalo se je, da lahko električno polje povzroči zlivanje zelo različnih celičnih in

modelnih membran (lipidnih dvoslojev, liposomov ipd.). Sklepali so, da so za zlivanje pomembne lastnosti membran, ki so neodvisne od tipa posamezne membrane. Membrane so normalno stabilne strukture, odporne na zunanje razmere, zato je za zlivanje potrebna destabilizacija, to je sprememba molekularne strukture membrane v tako, ki je ugodna za zlivanje. Poleg tega pa je treba zagotoviti še stik med membranami, ki bo omogočil zlitje njihovih lipidnih dvoslojev (19).

Destabilizacija membrane

Pri elektrofuziji destabilizacijo membrane dosežemo z elektroporacijo. To pomeni, da z uporabo kratkih, visokonapetostnih električnih pulzov v celični plazemski membrani povzročimo nastanek hidrofilnih por. Le-te so lahko reverzibilne in se po določenem času zaprejo (angl. *resealing*), pri nadkritični membranski napetosti pa pride do ireverzibilne porušitve, ko se membrana ne more več zacetiti in celica propade (20).

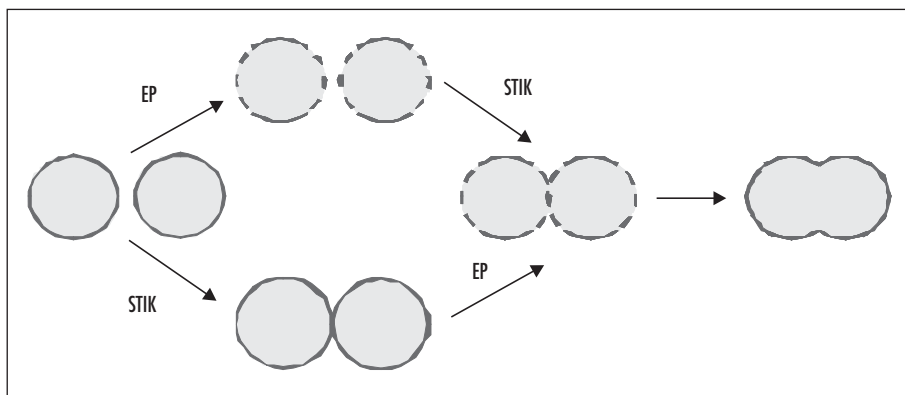
Poenostavljeno lahko rečemo, da je z elektroporacijo destabilizirana membrana tudi fuzogena (sposobna zlivanja). Velikost transmembranske napetosti, ki je potrebna za zlivanje, je namreč približno enaka kot tista, ki je potrebna za elektroporacijo. Poleg tega sta elektroporacija in elektrofuzija podobno funkcijsko odvisni tudi od drugih električnih parametrov, kot so število pulzov, čas trajanja pulza in smer električnega polja (21–23).

Stik med celicami

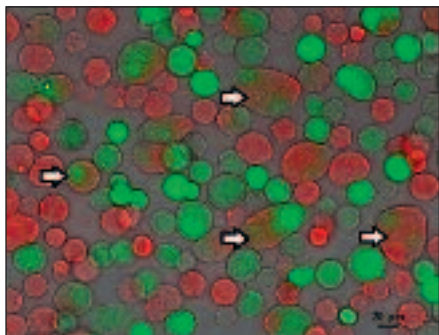
Do zlivanja celic seveda pride le, ko so njihove destabilizirane membrane dovolj blizu skupaj. Celice se normalno ne približujejo druga drugi na razdaljo, ki bi bila dovolj majhna za fuzijo (≈ 1 nm). Zaradi negativnega naboja, ki ga ima večina celic na svoji površini, se namreč medsebojno odbijajo. To odbojno silo je treba premagati, če želimo, da se celice dovolj približajo, da lahko pride do mešanja lipidnih molekul iz različnih membran. Vzpostavitev fuzogenega stanja membrane z elektroporacijo in zagotovitev stika med celicami sta torej dva nujna dela procesa zlivanja celic. Proces so uspešno izvedli v obeh možnih zaporedjih teh dveh delov, to je v t. i. protokolih PF (angl. *pulse first*) in CF (angl. *contact first*) (slika 1).

Stik med celicami lahko vzpostavimo na različne načine. Tekom let so poskušali s številnimi metodami: od valjanja celic v plastičnih posodah, uporabe posebnih mehanskih komor do uporabe podtlaka in filtrov (24–26). Uporaba vseh naštetih metod se ni uveljavila. Uporabljali so tudi metodo medsebojne vezave celic s pomočjo avidin-biotinskega mostu, ki pa je specifična in draga ter ravno tako ni dosegla široke uporabe (27).

Najpogosteje se uporablja dielektroforeza, pri kateri celice z uporabo nehomogenega izmeničnega električnega polja nizkih jakosti uredimo v verižice (angl. *pearl chains*). Trenutno vsi komercialno dosegljivi sistemi za elektrofuzijo delujejo na tem principu. Ta



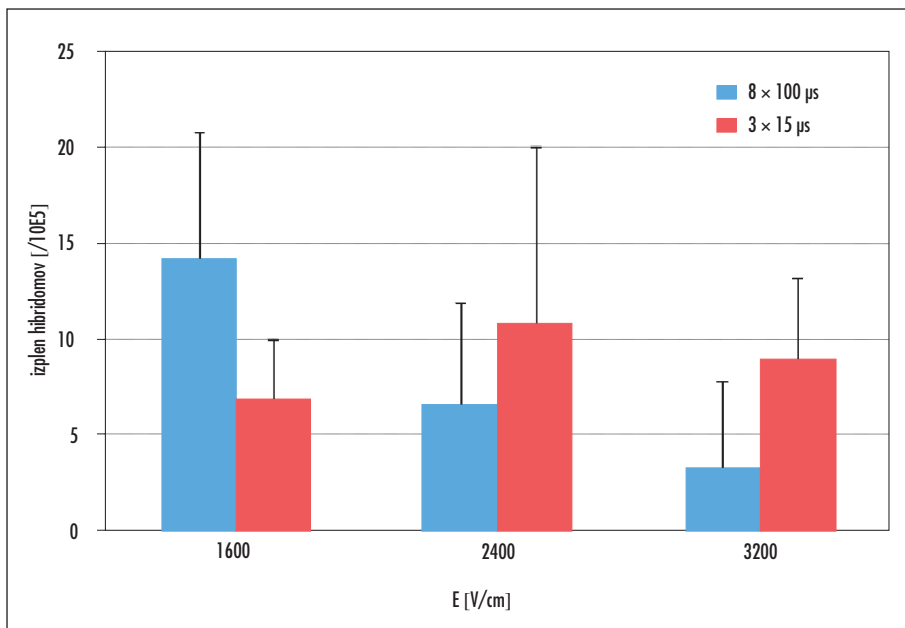
Slika 1. Dve zaporedji izvedbe zlivanja celic z elektrofuzijo; najprej elektroporacija (EP) in nato stik (zgornja shema) ter najprej stik in potem EP (spodnja shema).



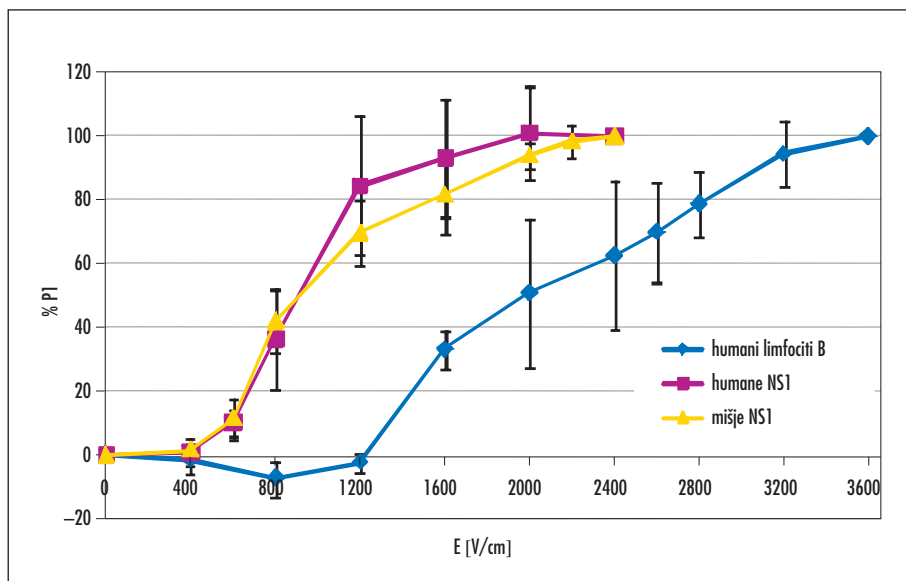
Slika 2. Tipična trikanalna slika celic B16F1 po elektrofuziji: celice so pred elektrofuzijo obarvane s fluorescentnima barviloma – polovica celic z zelenim (CMFDA) in druga polovica z rdečim (CMRA). Trikanalna mikroskopska slika je sestavljena iz treh slik (fazni kontrast, fluorescenca CMRA – oranžna (vzbujanje pri 548 nm) in fluorescenca CMFDA – zelena (vzbujanje pri 492 nm), 20-kratna povečava (31). Fluorescentni sliki prispevata rdečo oziroma zeleno barvo, fazni kontrast pa sivo sliko celic, na kateri so jasno vidne njihove membrane, kar omogoča nedvoumno prepoznavanje dvobarvnih celic (puščice). Za zagotavljanje stika med celicami je bila uporabljena modificirana metoda pritrdjevanja.

metoda zahteva uporabo pufrov nizkih prevodnosti in povzroči segrevanje suspenzije, kar ni ugodno za celice (24). Po drugi strani pa omogoča razvoj posebnih komor – mikročipov, tudi pretočnih, ki bodo omogočali avtomatizacijo in pospešitev procesa (28, 29).

Pri zlivanju celic, ki so pritrjene na podlago in so konfluentne, je stik med njimi spontan (30). V tem primeru pri fuziji pogosto nastanejo mnogojedrne celice; to pomeni, da se veliko celic zlije v eno samo. Take celice pa redko preživijo in se delijo, zato ta metoda večinoma ni primerna. Obetavne rezultate po drugi strani daje modificirana metoda pritrdjevanja, kjer celice gosto nasadimo in pustimo zelo kratek čas (od 20 minut do nekaj ur, odvisno od vrste celic). V tem času se pritrjujejo na podlago dovolj močno, da lahko zamenjamo pufer in izvedemo elektroporacijo, a ohranijo sferično obliko (31). S to metodo večinoma dobimo celice, ki imajo malo (od dve do pet) jeder in so zato v mnogo večji meri sposobne proliferacije (slika 2).



Slika 3. Izpljen hibridomov, nastalih iz mišjih celic NS1 in primarnih humanih limfocitov B iz periferne krvi. Izpljen je definiran kot število hibridomov, ki so nastali, deljeno s številom limfocitov B, ki smo jih uporabili. Rezultati so povprečje treh do petih poskusov. Modri stolpci predstavljajo poskuse, kjer smo uporabili 8 pulzov z dolžino 100 μs, rdeči pa poskuse, kjer smo uporabili 3 pulze z dolžino 15 μs (neobjavljeni rezultati).



Slika 4. Krivulje odvisnosti intenzitete elektroporacije od amplitude električnega polja za tri različne vrste celic: za humane celične linije huNS1 ($r = 5,25 \mu\text{m}$), mišje celične linije moNS1 ($r = 7,75 \mu\text{m}$) in primarne humane limfocite B iz periferne krvi ($r = 3,6 \mu\text{m}$). Intenziteta elektroporacije je podana kot relativna intenziteta fluorescenca propidijevega jodida (neobjavljeni rezultati). Propidijev jodid je fluorescentno barvilo, ki ne more skozi nepoškodovano membrano. Če mu z elektroporacijo omogočimo, da pride v celico, se v njej veže na DNA. Vezan na DNA fluorescira svetlobo v območju valovnih dolžin 430–570 nm (34). Povečanje deleža celic, obarvanih s propidijevim jodidom, zato predstavlja delež celic, ki so bile uspešno elektroporirane.

252

Modificirana metoda pritjevanja je primerna za celice, ki rastejo pritjene in se tudi v kratkem času dovolj močno pritrdijo na podlago. Slabše rezultate pa dobimo s to metodo pri suspenzijskih celicah, ki se le rahlo pritrdijo (usedejo) in se premaknejo že zaradi aplikacije električnih pulzov. Kljub temu smo s to metodo uspeli pripraviti hibridome med suspenzijskimi mielomskimi celicami NS1 in humanimi limfociti (slika 3).

Pri vseh zgoraj naštetih metodah so celice že v stiku, ko jih izpostavimo električnim pulzom. Način, s katerim lahko zagotovimo stik med celicami po elektroporaciji, pa je centrifugiranje celic (32, 33). To zaporedje postopka elektrofuzije (angl. *contact first*) načeloma dopušča obdelavo vsake od dveh vrst partnerskih celic z različnimi električnimi pulzi. Posebej je to uporabno, ko želimo med seboj zlivati celice, ki za optimalno sposobnost zlivanja potrebujejo obdelavo z različnimi električnimi pulzi. Celične membrane moramo z elektroporacijo reverzibilno destabi-

lizirati, tako da se membrane zacelijo (okrevajo) in celice preživijo. Optimalne vrednosti električnih parametrov, s katerimi dosežemo reverzibilno elektroporacijo oziroma sposobnost zlivanja, pa so odvisne od velikosti celic in od bioloških lastnosti posameznih vrst celic ter so zato za različne vrste celic različne (slika 4) (20).

Če vzpostavljamo stik med celicami z že destabiliziranimi membranami, je pomembno, da to storimo v čim krajšem času po elektroporaciji pri nizki temperaturi, ko so celične membrane še sposobne zlivanja. Ta čas je reda velikosti sekund do minut in je med drugim odvisen od intenzivnosti električnih pulzov in temperature (35).

Ovrednotenje izplena zlitih celic

Za zaznavanje in ovrednotenje izplena zlivanja celic se večinoma uporablja dvojno barvanje s fluorescentnimi barvili (slika 2). Izplen zlivanja se v tem primeru podaja kot delež

dvojno obarvanih celic. Le-tega lahko določimo s štejetem zlitih in nezlitih celic pod mikroskopom ali s pretočnim citometrom. Pri slednjem se je treba zavedati, da dobimo nekoliko višje vrednosti zaradi celičnih skupkov, ki jih meritev prepozna kot zlite celice (25, 36).

Pri hibridomni tehnologiji izplen zlivanja predstavlja število hibridomov, nastalih iz limfocitov B in partnerskih mielomskih celic, ki so preživelii ter se uspešno delijo. Delež pridobljenih hibridomov je zato bistveno nižji kot delež dvojno obarvanih celic.

ZAKLJUČEK

Zaradi velike uporabnosti zlitih celic in njihovih produktov v biologiji in medicini se je veliko znanstvenikov posvetilo optimizaciji protokola elektroizlivanja celic. Elektroizlivanje celic je varna metoda, saj ne vključuje uporabe kemikalij ali virusov. Je učinkovitejša kot druge metode zlivanja, saj omogoča optimizacijo električnih in drugih parametrov za vsak sistem posebej. Le-to omogoča izdelavo posebnih mikrokomor (mikročipov), ki obetajo poleg večje učinkovitosti tudi možnost dodatne avtomatske obdelave zlitih celic (zaznavanje, ločevanje, ipd).

LITERATURA

1. Witze E, Rothman JH. Cell fusion: an efficient sculptor. *Curr Biol*. 2002; 12 (13): R467-9.
2. Vassilopoulos G, Wang PR, Russell DW. Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion. *Nature*. 2003; 422 (6934): 901-4.
3. Podbilewicz B. Cell fusion. In: Kramer JM, Moerman DG, eds. *WormBook. The online review of C. elegans Biology*. Research Community; 2006.
4. Chen EH, Grote E, Mohler W, et al. Cell-cell fusion. *FEBS Lett*. 2007; 581 (11): 2181-93.
5. Martens S, McMahon HT. Mechanisms of membrane fusion: disparate players and common principles. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008; 9 (7): 543-56.
6. Chernomordik LV, Kozlov MM. Protein-lipid interplay in fusion and fission of biological membranes. *Annu Rev Biochem*. 2003; 72: 175-207.
7. Köhler G, Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256 (5517): 495-7.
8. Barbuto J, Ensina LF, Neves AR, et al. Dendritic cell-tumor cell hybrid vaccination for metastatic cancer. *Cancer Immunol, Immunother*. 2004; 53 (12): 1111-8.
9. Scott-Taylor TH, Pettengell R, Clarke I, et al. Human tumour and dendritic cell hybrids generated by electrofusion: potential for cancer vaccines. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1500: 265-79.
10. Schirmacher V, Feuerer M, Fournier P, et al. T-cell priming in bone marrow: the potential for long-lasting protective anti-tumor immunity. *Trends Mol Med*. 2003; 9 (12): 526-34.
11. Rodić N, Rutenberg MS, Terada N. Cell fusion and reprogramming: resolving our transdifferences. *Trends Mol Med*. 2004; 10 (3): 93-6.
12. Alvarez-Dolado M, Pardo R, Garcia-Verdugo JM, et al. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature* 2003; 425 (6961): 968-73.
13. Wang X, Willenbring H, Akkari Y, et al. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature*. 2003; 422 (6934): 897-901.
14. Heller R, Grasso RJ. Transfer of human membrane surface components by incorporating human cells into intact animal tissue by cell-tissue electrofusion in vivo. *Biochim Biophys Acta*. 1990; 1024 (1): 185-8.
15. Zimmermann D, Terpitz U, Zhou A, et al. Biophysical characterisation of electrofused giant HEK293-cells as a novel electrophysiological expression system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 348 (2): 673-81.
16. Barski G, Sorieul S, Cornefert F. Hybrid type cells in combined cultures of two different mammalian cell strains. *J Natl Cancer Inst*. 1961; 26: 1269-91.
17. Senda M, Takeda J, Abe S, et al. Induction of cell fusion of plant protoplasts by electrical stimulation. *Plant Cell Physiol*. 1979; 20 (7): 1441-3.
18. Vassilopoulos G, Russell DW. Cell fusion: an alternative to stem cell plasticity and its therapeutic implications. *Curr Opin Genet Dev*. 2003; 13 (5): 480-5.
19. Dimitrov DS. Electroporation and electrofusion of membranes. In: Lipowsky R, Sackmann E, eds. *Handbook of biological physics*. Elsevier Science; 1995. p. 851-900.

20. Kotnik T, Maček Lebar A, Kandušer M, et al. Elektroporacija celične membrane: teorija ter poizkusi in vitro. *Med Razgl.* 2005; 44 (1): 81–90.
21. Zhelev DV, Dimitrov DS, Doinov P. Correlation between physical parameters in electrofusion and electroporation of protoplasts. *Bioelectrochem Bioenerg.* 1988; 20 (1–3): 155–67.
22. Teissie J, Rols MP. An experimental evaluation of the critical potential difference inducing cell membrane electropermeabilization. *Biophys J* 1993; 65 (1): 409–13.
23. Trontelj K, Reberšek M, Kandušer M, et al. Optimization of bulk cell electrofusion in vitro for production of human-mouse heterohybridoma cells. *Bioelectrochemistry* 2008; 74: 124–9.
24. Neumann E, Gerisch G, Opatz K. Cell fusion induced by high electric impulses applied to dictyostelium. *Naturwissenschaften.* 1980; 67: 414–5.
25. Jaroszeski MJ, Gilbert R, Heller R. Detection and quantitation of cell-cell electrofusion products by flow cytometry. *Anal Biochem.* 1994; 216 (2): 271–5.
26. Ramos C, Bonenfant D, Teissie J. Cell hybridization by electrofusion on filters. *Anal Biochem.* 2002; 302 (2): 213–9.
27. Lo MM, Tsong TY, Conrad MK, et al. Monoclonal antibody production by receptor-mediated electrically induced cell fusion. *Nature.* 1984; 310 (5980): 792–4.
28. Fox MB, Esveld DC, Valero A, et al. Electroporation of cells in microfluidic devices: a review. *Anal Bioanal Chem.* 2006; 385 (3): 474–85.
29. Cao Y, Yang J, Yin ZQ, et al. Study of high-throughput cell electrofusion in a microelectrode-array chip. *Microfluid Nanofluidics.* 2008; 5: 669–75.
30. Teissie J, Knutson VP, Tsong TY, et al. Electric pulse-induced fusion of 3T3 cells in monolayer culture. *Science.* 1982; 216 (4545): 537–8.
31. Ušaj M, Kandušer M, Trontelj K, et al. Electrofusion and viability of mouse melanoma (B16-F1) and Chinese hamster ovary (CHO) cells. XXth International Symposium on Bioelectrochemistry and Bioenergetics; 2009 May 10–14; Sibiu, Romania.
32. Sowers AE. A long-lived fusogenic state is induced in erythrocyte ghosts by electric pulses. *J Cell Biol.* 1986; 102 (4): 1358–62.
33. Teissie J, Rols MP. Fusion of mammalian cells in culture is obtained by creating the contact between cells after their electropermeabilization. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986; 140 (1): 258–66.
34. Maček Lebar A, Miklavčič D. Cell electropermeabilization to small molecules in vitro: control by pulse parameters. *Radiology and Oncology.* 2001; 35: 193–202.
35. Dimitrov DS, Sowers AE. Membrane electroporation – fast molecular exchange by electroosmosis. *Biochim Biophys Acta.* 1990; 1022 (3): 381–92.
36. Gabrijel M, Repnik U, Kreft M, et al. Quantification of cell hybridoma yields with confocal microscopy and flow cytometry. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 314 (3): 717–23.

Prispelo 1. 12. 2009

Nena Golob¹

Nepravilni trofoblastni vdor v patogenezi preeklampsije

Impaired Trophoblast Invasion in the Pathogenesis of Preeclampsia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: trofoblast, diferenciacija, invazivni intermediarni trofoblast, posteljica, preeklampsija, gestacijska trofoblastna bolezen

Prispevek opisuje odnose med endometrijem, materničnimi žilami in invazivnim trofoblastom v posteljici, ki ključno vplivajo na prilagoditve maternice in na razvoj posteljice v času nosečnosti. Osredotoča se predvsem na delitev trofoblasta, ki ga po zadnjih raziskavah sestavljajo citotrofoblast, sinciotrofoblast in tri razvojne oblike citotrofoblasta, imenovanega intermediarni trofoblast, ki je glede na sestavo umeščen med cito- in sinciotrofoblastom. Ena izmed oblik intermediarnega trofoblasta – intermediarni invazivni trofoblast – ima po zadnjih dognanjih pomembno vlogo v povečanju uteroplacentarnega pretoka med nosečnostjo, saj s preoblikovanjem materničnih spiralnih arterij olajša pritok krvi vanje. Za normalen potek nosečnosti je ključna tudi regulacija vdora intermediarnega invazivnega trofoblasta v stromo endometrija. Ob neravnotežju v trofoblastnem vdoru ali pri procesu decidualizacije pride do zapletov v nosečnosti, od katerih so podrobneje predstavljena nova dognanja v etiopatogenezi preeklampsije in gestacijske trofoblastne bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: trophoblast, differentiation, invasive intermediate trophoblast, placenta, preeclampsia, gestational trophoblastic disease

The following article describes the relationship between the endometrium, mother's vascular system and the invasive trophoblast. This relationship is crucial for the adaptation of the uterus and the placenta during gestation. The article also focuses on the differentiation of the trophoblast, which is composed of cytotrophoblast, syncytiotrophoblast and three developmental forms of cytotrophoblast; the latter is also called the intermediate trophoblast, because based on differentiation it is situated between the cytotrophoblast and the syncytiotrophoblast. One of the forms of the invasive cytotrophoblast, the intermediate invasive trophoblast, plays an important role in the enhancement of uteroplacental blood flow during gestation. It actually remodels mothers' spiral arteries, providing in so doing a higher influx of bloodstream into them. To ensure a healthy pregnancy, the invasion of the intermediate trophoblast into the endometrial stroma has to be well regulated. Imbalances during the invasion of the trophoblast and the process of decidualization result in the complications of pregnancy. The author particularly focuses on problems related to the etiopathogenesis of preeclampsia and gestational trophoblastic disease.

¹ Nena Golob, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nenagolob@gmail.com

UVOD

Zarodkom kompleksnejših živalskih vrst difuzija snovi z materjo ni več omogočala nemotenega razvoja. To je vodilo v evolucijski razvoj posteljice (placente) – prehodnega organa, vezanega izključno na embrio-fetalno obdobje, ki ne omogoča zarodku le, da dobiva od matere zadostno količino hranilnih snovi, temveč tudi preprečuje prehod številnim škodljivim snovem v zarodek (1, 2).

Nastanek posteljice je uigran proces decidualizacije (priprave maternične sluznice na ugnezdenje blastociste tako, da se zadebeli in postane dobro oživljena; stromalne celice endometrija postanejo poligonalne oblike ter se povečajo zaradi kopičenja glikogena in lipidov), tvorbe bazalne decidue (lat. *decidua basalis*) – to je zasnova za bodoči materin del posteljice –, delitve trofoblasta in njegovega vdora v endometrij (2).

Blastocisto, ki prispe v maternično votlino peti dan po oploditvi, sestavlja dve skupini celic, in sicer notranja in zunanja. Iz dela notranje skupine celic, ki ležijo na embrionalnem polu blastociste, se bo razvil zarodek. Celice zunanje skupine, imenovane trofoblast, tvorijo epitelijsko steno blastociste in bodo kasneje postale del posteljice. Notranjost blastociste, imenovana blastocel, zapolnjuje tekočina.

Ugnezdenje blastociste poteka tako, da se trofoblast začne deliti in prodirati v endometrij. Že v prvem tednu nosečnosti ločimo dva dela trofoblasta, notranji – citotrofoblast – in zunanji – sinciotrofoblast. Obe plasti predstavljata pregrado med materjo in zarodkom, ki je pomembna za izmenjavo snovi in tudi za zaščito zarodka. V drugem tednu razvoja trofoblast vdira v endometrij. Trofoblast oblikuje številne resice, ki povečajo površino, skozi katero se snovi med materjo in plodom izmenjujejo.

V resicah, ki se vse bolj vejijo in jih obli-va materina kri, so kapilarne zanke zarodka. Resice, ki so najbolj oddaljene od bazalne decidue, sčasoma degenerirajo in izoblikujejo horionsko plast zunanjih membran. V 20. tednu je dokončana zunanja membrana, ta je sestavljena iz amniona, horiona in decidualnih plasti. Tedaj posteljico, gledano s plodove strani, tvori od 15 do 20 kotiledonov, ki so

nepopolno razdeljeni lobusi bazalne decidue z drevesasto razvejanimi horionskimi resicami (2–4).

Številne resice plodovnega dela posteljice povečajo površino, preko katere se snovi izmenjujejo med zarodkovo in materino krvjo, in s povečanim pretokom materine krvi skozi spiralne arteriole tvorijo pogoje, ki povsem zadoščajo potrebam zarodka v celotni nosečnosti. V materničnih žilah izven nosečnosti je približno 1 % minutnega volumna krvi. V nosečnosti pa se pretok skozi spiralne arteriole bistveno poveča, kar se kaže v povečani teži posteljice, ki skupaj z maternico lahko v nosečnosti tehta tudi do 5000 g. Tolikšno povečanje pretoka krvi zahteva velike hemodinamske spremembe. Te se izražajo predvsem v razširitvi materničnih arterij, ki se med nosečnostjo razširijo do 10-krat, s tem pa se pretok krvi poveča kar 10.000-krat (Poiseuillev zakon). Razširitev žil med nosečnostjo in skrčenje žil po nosečnosti je odraz medsebojnega odnosa med endometrijem, materničnimi žilami in invazivnim trofoblastom (1, 5).

DECIDUALIZACIJA

Takoj po oploditvi in potem sočasno z oblikovanjem frondoznega horija (najbolj zunanje plodovne ovojnice iz ekstraembrionalnega matriksa, ki je bogata z resicami in usmerjena proti bazalni decidui ter sodeluje pri tvorbi posteljice) teče proces decidualizacije. S procesom decidualizacije, tvorbe decidualne ali bazalne plošče, se tvori fizična pregrada, ki preprečuje pregloboko vdiranje trofoblasta, in okolje, bogato s citokini. Vdor trofoblasta na eni strani spodbujajo proteaze, po drugi strani pa invazijo zavira decidua – nosečnostno spremenjen endometrij. Neravnotežje med obema vodi v nepravilno ugnezdenje.

Prvi znaki decidualizacije so opazni že pred 23. dnevom menstruacijskega cikla. Nadaljnja decidualizacija strome endometrija pripravi steno maternice na vdor invazivnega trofoblasta (1).

PREOBLIKOVANJE TROFOBLASTA

Horijeve resice, ki so osnovna funkcionalna enota posteljice, tvorijo ob koncu prvega tro-

mesečja mezenhimski stržen, obdan s plastjo citotrofoblasta (matične, nediferencirane celice) in sinciotrofoblasta. Ti dve plasti s skupnim imenom imenujemo trofoblast resic (2, 4, 6, 7).

Sinciotrofoblast, ki leži na površini resic, nastaja z dozorevanjem in zlivanjem spodaj ležečih celic citotrofoblasta. Iz nediferenciranih matičnih celic citotrofoblasta nastane tudi intermediarni trofoblast, ki je glede na dozorelost celic umeščen med citotrofoblastom in sinciotrofoblastom. Lokacijsko gledano ga sestavljajo tri osnovne oblike, in sicer sidriščni trofoblast, invazivni trofoblast in trofoblast gladkega horija (1, 2, 8–11).

Trofoblast gladkega horija

Trofoblast gladkega horija je intermediarni trofoblast, ki se nahaja na površini gladkega horija in se med nosečnostjo povečuje zaradi rasti ploda. Trofoblast gladkega horija je odgovoren za proizvodnjo številnih placentalnih hormonov, ki uravnavajo tudi sam razvoj posteljice. Med pomembnejše sodi zagotovo humani horionski gonadotropin (hCG), ki preprečuje razkroj rumenega telesca in posledično vzdržuje visok nivo progesterona, ki je ključen za vzdrževanje nosečnosti. hCG je znan tudi kot zgodnji diagnostični označevalec nosečnosti. Med drugimi izloča trofoblast gladkega horija tudi humani placentalni laktozen (hPL), ki uravnava presnovo lipidov in ogljikovih hidratov nosečnice. V drugi polovici nosečnosti hPL 10-krat poraste in postane glavni možni dejavnik za diabetogeni efekt v nosečnosti (1, 4, 6, 9).

Sidriščni trofoblast

Sidriščni trofoblast nastane na mestu stika horionskih resic z deciduo kot posledica razraščanja trofoblastnih celic iz citotrofoblastne plasti. Celice intermediarnega trofoblasta tvorijo sidrirajoče stebriče celic. Posebnost sidrišnega trofoblasta je fibronektin-trofouteronektinska povezava (TUN), ki zagotavlja pripojitev posteljice na maternico, kolagenaze tipa IV pa so odgovorne za zadostno invazivnost oziroma pripojitev. Specifični integrini poskrbijo za razmejitve okolja med materjo in plodom (1, 4, 6, 8–10).

Invazivni trofoblast

Invazivni trofoblast je ključen za preoblikovanje materničnega žilja. Deseti dan po oploditvi nekatere celice citotrofoblasta izgubijo povezavo in zapustijo posteljico ter selektivno vdirajo v maternične spiralne arterije. Cilj prodiranja je preoblikovanje žil, ki bodo omogočale povečan pretok krvi (1, 4, 7). Celice invazivnega intermediarnega trofoblasta izločajo hPL, odgovorne pa so tudi za tvorbo urokinaznega plazminogeneskega aktivatorja (u-PA) in inhibitorja plazminogeneskega aktivatorja tipa 1 (PAI-1). PAI-1 je nosilec invazivnosti intermediarnega trofoblasta. Invazivni intermediarni trofoblast izraža še poseben tip histokompatibilnega antigena HLA (HLA-G), ki ga brani pred materinim imunskim sistemom in posledičnim uničenjem. Nepravilnosti v intermediarnem invazivnem trofoblastu povzročajo bolezni in zaplete v nosečnosti, kot so: preeklampsija, eklampsija (zaplet preeklampsije), splav in zaostanek v materničnem razvoju (1, 4, 6, 8–10).

MEHANIZMI TROFOBLASTNEGA VDIRANJA IN NEPRAVILNOSTI LE-TEGA

Preoblikovanje uteroplacentalnih arterij, ki je ključno za uspešno nosečnost in donositev, sestoji iz več faz.

Prva so zgodnje spremembe, še neodvisne od invazivnega trofoblasta, ki zajemajo razširitev svetline teh arterij, njihovo razvejitev in spremenjeno organizacijo gladke mišičnice v steni spiralnih arterij.

V fazi vdora invazivnega trofoblasta (v literaturi je kot sinonim naveden tudi endovaskularni trofoblast), ko le-ta infiltrira endotelij in medijo spiralnih arterij, pride do izgube elastičnosti in dodatne razširitve žil (svetlina žilja se do 7-krat razširi). Spiralne arterije postanejo široke, nekrčljive cevi, ki niso več pod vplivom vazomotorne kontrole. Opisane spremembe spiralnih arterij znižajo njihovo upornost in zvišajo uteroplacentalno perfuzijo, kar plod življenjsko potrebuje.

Ključna je tudi izguba materine vazomotorne kontrole nad placentalnim žiljem, ki skuša kri razporediti po telesu.

Leta 1972 je Brosens s sodelavci postavil hipotezo, da sta zmanjšan trofoblastni vdor

in odsotnost za nosečnost specifičnih sprememb uteroplacentarnih arterij ključna za zaostanek v materničnem razvoju in za razvoj preeklampsije (gestoze v drugi polovici nosečnosti, s hipertenzijo, proteinurijo in razvojem edemov) (11).

Citotrofoblastni vdor posteljice bolnice s preeklampsijo je v primerjavi z zdravo posteljico nezadosten (plitek) in zato ne povzroči pričakovane spremembe žil, le-te namreč obdržijo endotelno podlago in mišično steno. Posledično ostane žilje tudi funkcionalno nespremenjeno – žile so ozke in upornostne, zato je perfuzija plodu/posteljice v primerjavi s prekrvitvijo pri normalno potekajoči nosečnosti bistveno slabša (11–13).

Zhou s sodelavci je predpostavil, da je podlaga za preplitek citotrofoblastni vdor defekt na molekularnem nivoju. Pri preeklampsiji citotrofoblast molekul, ki so potrebne za invazijo in modulacijo materinega imunskega odgovora ter so značilno prisotne v citotrofoblastu ob različnih trenutkih pri normalno potekajočih nosečnostih, ne izraža ali jih izraža nezadostno. Zhou s sodelavci domneva tudi, da citotrofoblast za preoblikovanje spiralnih arteriol posnema adezijski fenotip vaskularnih celic, ki jih kasneje tudi nadomesti (13).

Obsežna študija Zhouja s sodelavci je danes glavna podlaga za že široko sprejeto paradigma:

- da se zaradi napačne regulacije adezijskih receptorjev, ki praviloma zamenjajo fenotip in posnemajo vaskularne celice, in integrinov, ki so ključni za normalen potek placencije, citotrofoblastne interakcije s spiralnimi arterijami pri bolnicah s preeklampsijo zelo razlikujejo od interakcij trofoblasta z le-temi pri normalo potekajočih nosečnostih; v primerjavi z normalno nosečnostjo je placencija pri preeklampsiji preplitka in nezadostna – le manjši del citotrofoblastnih celic namreč doseže spiralne arterije, kjer celice arteriole dosežejo so le-te preplitko zasidrane, celice, ki pa le uspejo prodreti do svetline žilja, se ne združijo med seboj; citotrofoblastne celice v spiralnih arteriolah preeklampatičnih bolnic obenem tudi ne spremenijo oblike, kar dokazuje, da so slabo pripete na žilno steno (11, 14),

- da se pri preeklampsiji diferencirajoči citotrofoblast ne preklopi na za nosečnost značilno kadherinsko izražanje: citotrofoblastne celice znotraj materničnih žil so pri preeklampsiji združene v velike agregate, medtem ko so pri normalno potekajoči nosečnosti celice proste ali povezane zgolj v manjše skupke,
- da pri preeklampsiji diferencirajoči se citotrofoblast ne modulira superdružine imunoglobulinskih adezijskih receptorjev, značilnih za endotelijske celice, in povzroči za preeklampsijo značilno komplikacijo, in sicer nepravilno aktivacijo trombocitov,
- da je hipertenzija, proteinurija in zaostanek rasti plodu pri preeklampsiji zaradi zoženega uteroplacentarnega žilja lahko posledica inhibicije sinteze dušikovega oksida (NO), ki pri določenih živalskih vrstah omogoča razširitev žil že pred samim začetkom citotrofoblastnega vdora in
- da je v primerjavi z normalnim potekom nosečnosti, pri kateri je citotrofoblast primerno invaziven in v uteroplacentarnih arterijah makrofagov ni, za preeklampsijo značilen plitek citotrofoblastni vdor uteroplacentarnih arterij in kopičenje apoptotičnega intersticijskega trofoblasta v arterijski mediji, vsebujoči obilico makrofagov; prav ti makrofagi so vzrok za apoptozo trofoblasta, in sicer zaradi izločanja tumorje nekrotizirajočega faktorja α (TNF α), ki se veže na tumorje nekrotizirajoči receptor 1 (TNF-R1) in v *in vitro* pogojih sproži apoptozo trofoblasta (11, 13).

UTEROPLACENTARNI KRVOTOK MED NOSEČNOSTJO

Ob vdoru invazivnega trofoblasta v stene spiralnih arterij se uteroplacentarni upor zniža. To omogoča do 25 % večji pretok krvi skozi spiralne arterije, ki ob sočasnem porastu srčnega utripnega volumna nosečnice za 30–35 % povečajo celokupni volumen krvi nosečnice za 40 %. Posteljica je sprva dokaj neobčutljiva na porast krvi, po 12. tednu pa so učinki večje prostornine krvi že zelo izraziti in posteljica se nenadoma zelo poveča (1, 5).

Kljub še marsikateri nejasnosti je danes znano, da naj bi ključno vlogo v regulaciji uteroplacentarnega pretoka krvi odigrali ekso-genii faktorji.

Vazoaktivni intestinalni polipeptidi in substanca P *in vitro* razširijo maternične arterije. Tega so zmožni tudi magnezijevi ioni (Mg^{2+}), ki se v obliki magnezijevega sulfata že dolgo uporabljajo pri zdravljenju preeklampsije. Endotelin 1 in 3 delujeta vazokonstriktorno, enako tudi nikotin, ki ob takojšnjem zaužitju (kajenju) in še v naslednjih 15 minutah pomembno zniža perfuzijo spiralnih arterij. Vazokonstriktor kokain vpliva na uteroplacentarno cirkulacijo, domnevno preko povečane produkcije tromboksana. Le-ta lahko povzroči hude znotrajmaternične poškodbe ploda in celo smrt. Obstaja tudi povratna zanka med plodom, posteljico in materjo preko fetalnih steroidov, ki regulirajo materine srčnožilne prilagoditve na nosečnost. Nepravilnosti hormonske regulacije lahko prispevajo k slabemu razvoju ploda (1).

DVE SKRAJNOSTI NEPRAVILNEGA TROFOBLASTNEGA VDORA

Preeklampsija

Klinična definicija preeklampsije, ki je ena izmed bolezni nepravilnega trofoblastnega vdora, je stanje povečanega krvnega pritiska s proteinurijo in edemi v času nosečnosti. Glede na obdobje pojava znakov ločimo nacepljeno preeklampsijo, ki se pojavi pred 20. tednom nosečnosti, in preeklampsijo, značilno za kasnejše obdobje nosečnosti (po 20. tednu). Osnovna funkcionalna značilnost preeklampsije je slaba perfuzija posteljice kot posledica zmanjšane ali povsem manjkajočega trofoblastnega vdora v materine spiralne arteriole. Pri preeklampsiji je placencija preplitka. Nezadostna placencija je posledica primarnih napak v invazivnem intermediarnem trofoblastu ali pa v okolju, ki ga trofoblast namerava v razvoju zasesti.

Pri preeklampsiji le malo citotrofoblastnih celic prodre do spiralnih arterij, celice, ki prodrejo, pa se večinoma slabo zasidrajo. Malokateri uspe doseči svetlino žilja. Tiste, ki jim uspe ostanejo samostojne – se ne združijo v skupke – in ne spremenijo oblike, kar je dokaz, da so slabo pripete. Spiralne arterije ostajajo zato še naprej sorazmerno ozke in visoko uporne. Uteroplacentarni pretok ostaja nespremenjen (7, 14, 15).

Nezadostni vdor trofoblasta ogroža mater in tudi plod. Posteljica je disfunkcionalna in plod lahko zaostaja v rasti. Zapleti pri materah so redki, a hudi. Pojavi se lahko eklampsija (toksemija proti koncu nosečnosti z epileptiformnimi napadi), jetrne, pljučne in ledvične težave, motnje strjevanja krvi, možganska krvavitev, notranje krvavitve in sindrom HELLP (hemoliza, zvečana aktivnost jetrnih encimov v serumu, znižana koncentracija trombocitov) (16).

Poleg raziskav, ki pomanjkljivo citotrofoblastno diferenciacijo in vdor razlagajo z nepravilnim izražanjem adezijskih molekul pri migraciji in sidranju intermediarnega citotrofoblasta, se druge raziskave osredotočajo na genetski vidik preeklampsije (12, 14, 17).

Le-te temeljijo na ugotavljanju genov in njihovih produktov v različnih plasteh (sekcijah) posteljice. Določeni geni (gen za vazodilatator nevrokinin B (NKB), gen za VEGF-receptor Fms podobni tirozinski kinazi (Flt-1) in gen, podoben folistatinu 3 (FSTL3)), locirani na materniskem in/ali plodovem delu posteljice, so ob preeklampsiji drugače izraženi (14, 18).

V določenih primerih naj bi bila preeklampsija povezana z materino imunsko reakcijo na invazivni trofoblast. Klinične raziskave so odkrile, da je v teh primerih invazivnemu trofoblastu sicer uspelo prodreti skozi endometrijo, makrofagi, ki se odzivajo na citokine in se nahajajo ob spiralnih arteriolah, pa naj bi zaustavili njegov nadaljnji prodor. Aktivirani makrofagi so tako glavni vzrok t.i. trofoblastne apoptoze. Trofoblastna apoptoza, ki se kaže v obratnem sorazmerju intermediarnega trofoblasta in makrofagov, je nujen najverjetneje pa ne zadosten vzrok zmanjšane količine invazivnega trofoblasta. Domneva se, da razvoju preeklampsije v takih razmerah botruje vzpostavitev začaranega kroga – makrofagi privabljajo vse več makrofagov in ta samoaktivacija vodi v propad trofoblasta (8, 11, 13).

Raziskave so pokazale tudi, da neuspeh spremembe materinih spiralnih arteriol v nizko rezistentne kanale inducira posteljico, da začne izločati vazoaktivne substance, ki vodijo v materino hipertenzijo kot kompenzatorni poskus posteljice, da bi preko zvečanega krvnega tlaka izboljšala pretok preko same

sebe. Če pa materin krvni tlak prekomerno naraste, lahko pride do poškodb spiralnih arterij, njihove zamažitve in infarkta posteljice (1, 4).

Kot odgovor na potrebo po nižjem žilnem uporju posteljice pa se lahko nespremenjeno žilje kljub vsemu razširi zaradi kompenzatorno povečanega izražanja sinteze dušikovega oksida (NOS). Včasih nepravilno izražanje NOS lahko tudi privede do razvoja preeklampsije (7, 11, 15).

Preeklampsijo se povezuje tudi s trisomijo 13. kromosomoma. Ta namreč nosi gen za kolagen tipa IV. Presežek le-tega v materinem telesu naj bi onemogočil trofoblastu zadosten prodor skozi materino medceličnino. Temu sledi vazospazem spiralnih arteriol in posledično zmanjšan pretok skozi arteriole (17, 19).

Ob več teorijah in pristopih so si znanstveniki enotni v mnenju, da le intrinzični trofoblastni pojavi (manjkajoča ekspresija žilnega fenotipa, zmanjšana količina NO, spremenjeno vedenje trofoblasta itd.) zelo verjetno sami niso edini razlog nezadostnega prodora trofoblasta v uteroplacentarni krvni obtok in posledične preeklampsije. Klinični podatki nakazujejo soprisotnost intrinzičnih (patologija trofoblasta) in ekstrinzičnih (materničnih) faktorjev, ki delujejo na uteroplacentarne arterije in oslabijo preoblikovanje decidue. V kompleksno izražanje sindroma se vključujejo še makrofagni zaščitni mehanizmi, oslABLJena funkcija materničnih naravnih

celic ubijalk (celic NK) in neuspešna ekspresija selektinov s strani materničnega endotelija (11).

Gestacijska (nosečniška) trofoblastna bolezen (GTD)

Diametralno nasprotna etiopatogenezi nepravilnega (nezadostnega) trofoblastnega vdora pri preeklampsiji je gestacijska (nosečniška) trofoblastna bolezen (GTD), ki jo označuje povečan in nekontroliran trofoblastni vdor.

Nenadzorovana trofoblastna delitev in invazija se vršita na posameznih (omejenih) področjih, kjer se kažeta s prekomerno količino placentalnega tkiva, lahko pa se izražata kot trofoblastni tumorji, invazivne pege (materina znamenja) in horiokarcin.

Znanstveno je sedaj dokazana le napaka zaustavitvenega mehanizma trofoblastne proliferacije v celičnih linijah horiokarcinoma. Le-ta kaže, da gre za primarno napako v diferencijski signalizaciji v invazivnem trofoblastu, ki nato maligno alterira.

ZAHVALA

Avtorica se zahvaljuje prof. dr. Andreju Cörju, dr. med., za mentorstvo pri seminarju in pomoči pri nadgradnji le-tega. Zahvaljuje se tudi kolegici Mojci Filiplić za pomoč pri zasnovi članka. Zahvala gre še doc. dr. Mateji Legan, dr. med., za dodatne razjasnitve in pomoč pri izdelavi članka.

LITERATURA

1. Kliman HJ. Uteroplacental blood flow. *Am J Pathol.* 2000; 157 (6): 1759–68.
2. Cör A, Legan M. Posteljica – Placenta. *Med Razgl.* 2006; 45 (4): 391–401.
3. Petrovič D. Normalen razvoj človeškega zarodka in nepravilnosti v njegovem razvoju. *Med Razgl.* 2003; 42 (2): 183–201.
4. Kliman HJ. From trophoblast to human placenta. *Encyclopedia of Reproduction* [internet]. 2006 [citirano 2008 Oct 20]. Dosegljivo na: http://info.med.yale.edu/obgyn/kliman/placenta/articles/EOR_Placenta/Trophto-placenta.html
5. Thornburg KL, Jacobson SL, Giraud GD, et al. Hemodynamic changes in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2000; 24 (1): 11–4.
6. Kurman RJ, Main CS, Chen HC. Intermediate trophoblast: a distinctive form of trophoblast with specific morphological, biochemical and functional features. *Placenta.* 1984; 5 (4): 349–69.
7. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, et al. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta.* 1983; 4 (4): 397–413.
8. Kliman HJ. The placenta revealed. *Am J Pathol.* 1993; 143 (2): 332–6.
9. Shih IM, Seidman JD, Kurman RJ. Placental site nodule and characterisation of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol.* 1999; 30 (6): 687–94.

10. Kliman HJ, Nestler JE, Sermasi E, et al. Purification, characterization, and in vitro differentiation of cytotrophoblast from human term placentae. *Endocrinology*. 1986; 118 (4): 1567–83.
11. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*. 2003; 69 (1): 1–7.
12. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest*. 1993; 91 (3): 950–60.
13. DiFederico E, Genbacev O, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am J Pathol*. 1999; 155 (1): 293–301.
14. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype: one cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*. 1997; 99 (9): 2152–64.
15. Pijnenborg R, Vercruysse L, Verbist L, et al. Interaction of interstitial trophoblast with placental bed capillaries and venules of normotensive and preeclamptic pregnancies. *Placenta*. 1998; 19 (8): 569–75.
16. Baker PN, Johnson I, Jones G, et al. *Obstetrics by ten teachers*. 18th ed. London: Hodder Education; 2006.
17. Liu Q, Yan X, Li Y, et al. Pre-eclampsia is associated with the failure of melanoma cell adhesion molecule (MCAM/CD146) expression by intermediate trophoblast. *Lab Invest*. 2004; 84 (2): 221–8.
18. Sood R, Zehnder JL, Druzin ML, et al. Gene expression patterns in human placenta. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103 (14): 5478–83.
19. Feinberg RF, Kliman HJ, Cohen AW. Preeclampsia, trisomy 13, and the placental bad. *Obstet Gynecol*. 1991; 78: 505–8.

Prispelo 8.12.2009

Emozul®

esomeprazol

gastrorezistentne kapsule, 20 mg in 40 mg



Moč v pravem trenutku

Indikacije in odmerjanje Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več: Zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB) Zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa 40 mg enkrat na dan 4 do 8 tednov. Dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni 20 mg enkrat na dan. **Simptomatsko zdravljenje GERB-a** Pri bolnikih brez ezofagitisa 20 mg enkrat na dan 4 tedne. **Odrasli V kombinaciji z ustreznimi antibiotiki za odpravo okužbe z bakterijo Helicobacter pylori** Celjenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo z bakterijo H. pylori, preprečevanje ponovitve peptičnega ulkusa pri bolnikih z ulkusom v povezavi z okužbo z bakterijo H. pylori 20 mg zdravila Emozul, 1 g amoksisilina in 500 mg klaritromicina, vse dvakrat na dan 7 dni. **Bolniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR)** Zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR Običajni odmerek je 20 mg enkrat na dan 4 do 8 tednov. Preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR pri bolnikih s tveganjem 20 mg enkrat na dan. **Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma** Priporočeni začetni odmerek zdravila Emozul je 40 mg dvakrat na dan, odmerek je treba prilagoditi posamezniku in zdravljenje nadaljevati, dokler obstajajo klinične indikacije. Bolniki naj kapsule pogoltne cele z malo vode. Če imajo težave s požiranjem, lahko vsebino kapsule raztopijo v pol kozarca negazirane vode. Bolnikom z ledvično in z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Bolnike s hudo ledvično okvaro je treba previdno zdraviti, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa se ne sme preseči največjega odmerka, tj. 20 mg. Starostnikom odmerka ni treba prilagajati. Ni podatkov o uporabi zdravila pri otrocih, mlajših od 12 let, zato se ga pri njih ne sme uporabljati. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za esomeprazol, substituirane benzimidazole ali katerokoli pomožno snov. Zdravila se ne sme jemati sočasno z atazanavirjem. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri opozorilnih simptomih in pri sumu ali potrjeni diagnozi želodčnega ulkusa je treba pred zdravljenjem izključiti možnost malignega obolenja. Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju so potrebne redne kontrole. Bolnikom, ki zdravilo jemljejo po potrebi, je treba naročiti, naj se obrnejo na svojega zdravnika, če se značilnosti

simptomov spremenijo. Pri predpisovanju esomeprazola za jemanje po potrebi je treba zaradi nihanja plazemskih koncentracij esomeprazola upoštevati posledice njegovega morebitnega medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. Pri predpisovanju esomeprazola za odpravo okužbe s H. pylori je treba upoštevati morebitno medsebojno delovanje vseh komponent kombinirane trojne terapije z drugimi zdravili. Zdravilo vsebuje saharozo, zato ga bolniki z dedno intoleranco na fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharoze izomaltaze ne smejo jemati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Zmanjšana kislota želodčne vsebine med zdravljenjem z esomeprazolom lahko poveča ali zmanjša absorpcijo drugih zdravil, če stopnja kislosti želodčne vsebine vpliva na njihov mehanizem absorpcije. Med zdravljenjem z esomeprazolom se lahko zmanjša absorpcija ketokonazola in itraconazola. Esomeprazol zavira encim CYP2C19, zato so pri kombiniranju zdravil, ki jih omenjeni encim presnavlja, npr. diazepam, citalopram, imipramina, klomipramina, fenitoina ipd., plazemske koncentracije teh zdravil lahko povečane in bo treba njihov odmerek zmanjšati. Esomeprazol nima klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko amoksisilina, kinidina ali varfarina. **Nosečnost in dojenje** Klinične izkušnje pri nosečnicah so omejene, zato mora biti predpisovanje zdravila nosečnicam previdno. Ni znano, ali se esomeprazol izloča v materino mleko. Raziskav pri doječih materah ni bilo, zato se jim v času dojenja zdravila ne sme predpisati. **Neželeni učinki** Pogosto se lahko pojavijo glavobol, diareja, bruhanje, trebušne bolečine, slabost, zaprtje, napenjanje. Drugi neželeni učinki so redki in zelo redki. Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti. **Oprema** 14 in 28 gastrorezistentnih kapsul po 20 mg in 40 mg esomeprazola. **Način izdajanja** Samo na zdravniški recept. **Datum priprave besedila** Marec 2010. **Imetnik dovoljenja za promet** Hygia, družba za proizvodnjo in promet zdravil na debelo, Novo mesto, d. o. o., Foersterjeva ulica 10, 8000 Novo mesto, Slovenija.

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet

Izdeluje



Tea Lanišnik Rižner¹, Martina Ribič - Pucelj²

Estrogeni in endometrioza

Estrogens and Endometriosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: peritonealna endometrioza, endometrioza jajčnika, globoko infiltrativna endometrioza, encimi sinteze in metabolizma estrogenov, receptorji za estrogene

Endometrioza je kompleksna od estrogenov odvisna bolezen, ki je opredeljena kot prisotnost endometrijskih žlez in strome zunaj maternične votline. Etiologija endometrioze vključuje kompleksno medsebojno delovanje med genetskimi, imunološkimi, hormonskimi in okoljskimi dejavniki. Poznamo tri različne oblike endometrioze, ki predstavljajo ločene bolezni z različno etiologijo in patogenezo: peritonealno endometrioza, endometrioza jajčnika in globoko infiltrativno endometrioza. V preglednem članku smo predstavili različne teorije nastanka endometrioze, biosintezo in delovanje estrogenov v ektopičnem endometriju in vlogo posameznih encimov in receptorjev za estrogene. Predstavili smo tudi povezavo med delovanjem estrogenov, procesi vnetja in proliferacije.

ABSTRACT

KEY WORDS: peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, deep infiltrating endometriosis, enzymes of estrogen biosynthesis and metabolism, estrogen receptors

Endometriosis is a complex estrogen-dependent disease that is defined as the presence of endometrial glands and stroma outside the uterine cavity. The etiology of endometriosis is multifactorial and includes complex interactions of genetic, immunological, hormonal and environmental factors. There are three different types of endometriosis with different etiologies and pathogenesis: peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. This review presents current theories on pathogenesis of endometriosis, followed by an overview on estrogen biosynthesis and action in ectopic endometrium. The role of individual enzymes and receptors in estrogen action is discussed and crosstalk between estrogens, inflammation and proliferation is explained.

¹ Prof. dr. Tea Lanišnik Rižner, univ. dipl. kem., Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tea.lanisnik-rizner@mf.uni-lj.si

² Doc. dr. Martina Ribič - Pucelj, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

UVOD

Endometrioza je kompleksna od estrogenov odvisna bolezen, ki jo opredelimo kot prisotnost endometrijskih žlez in strome zunaj maternične votline (1). Najpogosteje se pojavlja pri ženskah v rodnem obdobju, kar pri 10–15 % žensk pred menopavzo. Pri neplodnih ženskah in pri ženskah z bolečinami v medenici jo diagnosticirajo v 35–50 % primerih (1, 2). Trenutne diagnostične metode vključujejo ultrazvočne preiskave, magnetno resonanco, zlati standard pri postavljanju diagnoze pa je še vedno laparoskopija (1, 3–5). Ektopično endometrijsko tkivo se lahko razraste po celotni peritonealni votlini. Manj pogosto ga zasledimo tudi zunaj peritonealne votline v plevri ali celo možganih. Glede na lokacijo ektopičnega endometrija poznamo najmanj tri oblike endometrioze: peritonealno endometrioza, endometrioza jajčnika in globoko infiltrativno endometrioza (1, 6). Po klasifikaciji Ameriškega združenja za reproduktivno medicino endometrioza glede na stopnjo bolezni, velikost, globino in razširjenost lezij, razvrstimo v minimalno, blago, zmerno in hudo obliko (7). Ta razvrstitev ne obsega globoko infiltrativne endometrioze in endometrioze drugih organov (2).

ETIOLOGIJA IN PATOGENEZA ENDOMETRIOZE

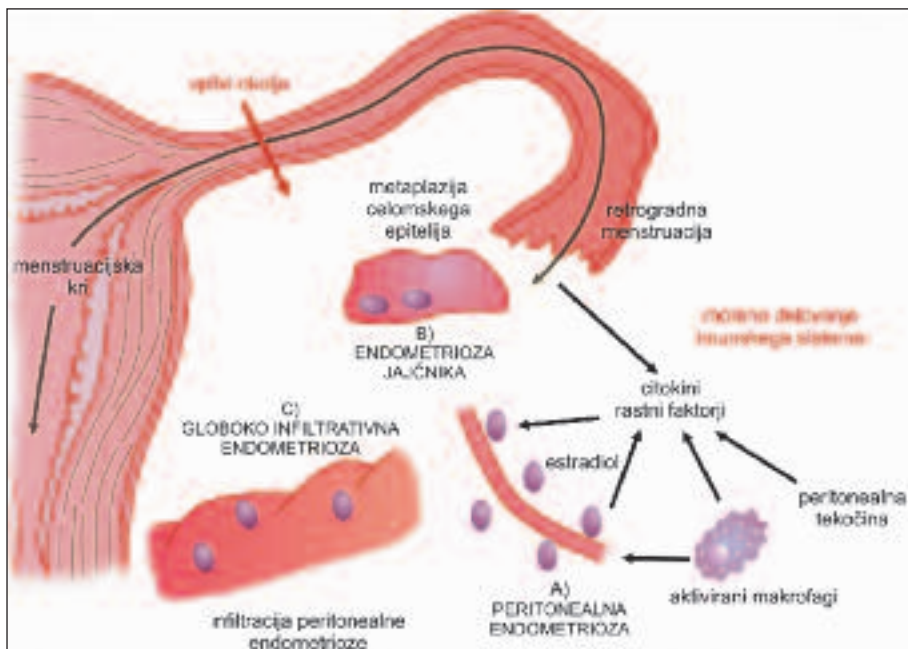
Etiologija in patogeneza endometrioze še nista povsem razjasnjeni. Endometrioza je poligenška, dedna bolezen. Laparoskopsko potrjena endometrioza se pojavlja od šest- do devetkrat bolj pogosto pri sorodnicah bolnic v prvem kolenu v primerjavi z zdravimi ženskami (4, 8). Pri razvoju endometrioze ima imunski sistem pomembno vlogo (1). V peritonealni tekočini žensk z endometrioza so našli povečano koncentracijo limfocitov T, makrofagov in celic ubijalk, pa tudi povečano koncentracijo citokinov, kot so interleukini (IL) IL-1, IL-6, IL-8 in tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF α). Našli so tudi vrsto drugih rastnih in angiogenih dejavnikov, ki verjetno omogočajo preživetje ektopičnega endometrija (9, 10). Razvoj endometrioze je povezan tudi z okoljskimi vplivi (8). Glede povezave med izpostavljenostjo hormonskim motilcem iz okolja,

kot sta dioksin in poliklorirani bifenili (PCB), in verjetnostjo razvoja endometrioze si rezultati nasprotujejo. Poročali so tako o pozitivnih soodvisnostih med dioksinom, PCB in endometrioza, pa tudi o tem, da izpostavljenost tem učinkovinam ni povezana z razvojem endometrioze (11–13). Zadnje študije kažejo, da estradiol v kombinaciji z dioksinom poveča invazivnost endometrijskih stromalnih celic in vpliva na povečano izražanje genov matriks metaloproteaz (14). Predlagali so vrsto teorij, s katerimi naj bi razložili etiologijo in patogenezo endometrioze, vendar nobena izmed njih ne razloži vseh njenih vidikov, kar kaže, da je endometrioza heterogena bolezen in je za različne oblike značilna različna etiologija in patogeneza (15).

Peritonealna endometrioza predstavlja površinske spremembe na peritonealnih in drugih seroznih membranah, vključuje rdeče, črne in subtilne lezije (bele in vezikularne). Razvoj teh sprememb lahko delno razložimo s Sampsonovo teorijo o retrogradni menstruaciji endometrijskega tkiva skozi jajcevoda v peritonealno votlino in nadaljnje vgnednje tkiva (16). Znano je, da se retrogradna menstruacija pojavlja pri 90 % žensk, endometrioza pa se razvije pri 10–15 % žensk v rodni dobi. Ti podatki kažejo, da na razvoj endometrioze vplivajo tudi drugi dejavniki, kot so na primer količina menstruacijskega toka v peritonealni votlini, dejavniki, ki vplivajo na pritrjevanje, implantacijo in proliferacijo endometrijskega tkiva na ektopičnih mestih, pa tudi spremembe v imunskem sistemu, ki neuspešno odstranjuje endometrijsko tkivo iz peritonealne votline (slika 1) (3, 15).

Pri ovarijski endometriozii nastajajo tako imenovane endometriotične ciste (endometriomi), pri katerih je ektopični endometrij obdan z ovojnico. Patogeneza ovarijske endometrioze še ni povsem razjasnjena, najbolj verjetna se zdi teorija o metaplaziji. Ta razlaga, da celomski epitelij metaplazira in na ta način tvori endometrijske žleze in stromo (slika 1) (15). Prisotnost endometrioma pri bolnici z Rokitsansky-Küster-Hauserjevim sindromom, gre za sindrom, pri katerem se maternica ne razvije, potrjuje teorijo o metaplaziji (17).

Globoko infiltrativno endometrioza predstavlja spremembe, ki vraščajajo 5 mm ali več



Slika 1. Etiologija in patogeneza endometrioze: A) peritonealne endometrioze, B) endometrioze jajčnika in C) globoko infiltrativne endometrioze. Prikazane so trenutne teorije patogeneze: teorija retrogradne menstruacije, teorija metaplazije celomskega epitelijskega tkiva in teorija infiltracije peritonealne endometrioze. Prirejeno po Guidice in Kao (1).

v retroperitonej in v sakrouterinih vezeh (lat. *lig. sacrouterinum*), v Douglasovem prostoru, v steni črevesa, nožnici, mehurju in sečevodu. Obstajata dve teoriji o nastanku: Koninckx to obliko endometrioze razlaga s sekundarno infiltracijo peritonealne endometrioze ali adenomioze (slika 1), Donnez s sodelavci pa meni, da gre za metaplazijo ostankov Müllerjevih vodov, zato jo imenujejo tudi rektovaginalna endometrioza (18). Koninckx in Martin sta ugotovila, da tudi globoko infiltrativna endometrioza vključuje tri oziroma štiri podtipa z različno patogenezo (19).

Patogenezo različnih oblik endometrioze razlagajo še z drugimi teorijami. Teorija o indukciji predvideva, da menstrualni endometriji sprošča dejavnike, ki sprožajo tvorbo endometriotičnih sprememb (6, 20). Druga teorija predvideva razširjanje endometrijskih celic preko limfnega in žilnega sistema in razlaga razvoj endometrioze zunaj medenične votline, na oddaljenih mestih, kot so plevra in možgani (20–22).

ENDOMETRIOZA JE OD ESTROGENOV ODVISNA BOLEZEN

Endometrioza se večinoma pojavlja pri ženskah v rodni dobi in redkeje pri posameznikah po menopavzi, običajno pri tistih s povečano koncentracijo estrogenov ali tistih, ki so se zdravile z estrogensko nadomestno terapijo. Zaviranje sinteze estrogenov z agonisti gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH) vodi v nazadovanje nastalih sprememb, vendar po prekinitvi zdravljenja običajno sledi ponovitev bolezni, kar kaže, da je rast endometriotičnega tkiva odvisna od estrogenov (23). Pri bolnicah z endometriozo so v menstrualni krvi zaznali višje koncentracije aktivnega estrogena, estradiola (E2), kar potrjuje hipotezo o povečani lokalni sintezi E2 v evtopičnem endometriju (24). Tudi uspešno zdravljenje več primerov endometrioze z inhibitorji aromataze, encima, ki katalizira sintezo estrogenov, nadalje potrjuje, da je endometrioza od estrogenov odvisna bole-

zen (25, 26). Histološka potrditev endometriotičnega tkiva pri starejših moških, ki so se zaradi raka prostate zdravili z estrogeno terapijo, še dodatno potrjuje pomen estrogenov (27, 28). Pri teh moških so endometriotično tkivo našli na črevesu, prostati, spodnji abdominalni steni in paratestikularni regiji (28).

BIOSINTEZA ESTROGENOV IN NJIHOVO DELOVANJE

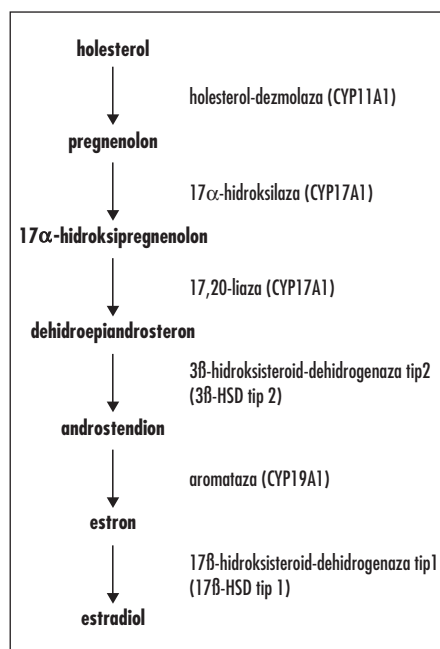
Med estrogene uvrščamo E2, estron in estriol. E2 je najbolj aktiven estrogen z največjo afiniteto vezave do receptorjev za estrogene. Pri ženskah pred menopavzo estrogeni nastajajo v jajčnikih in perifernem tkivu (na primer maščobnem tkivu) (29–31). Po menopavzi se estrogeni sintetizirajo le v perifernem tkivu. Biosintezo E2 iz holesterola katalizirajo encimi holesterol-dezmolaza (CYP11A1), 17 α -hidroksilaza/C17-20-liaza (CYP17A1), 3 β -hidroksisteroid-dehidrogenaza/ Δ^4 - Δ^5 -izomeraza

tip 2 (3 β -HSD tip 2), aromataza (CYP19A1) in 17 β -hidroksisteroid-dehidrogenaza tip 1 (17 β -HSD tip 1) (slika 2).

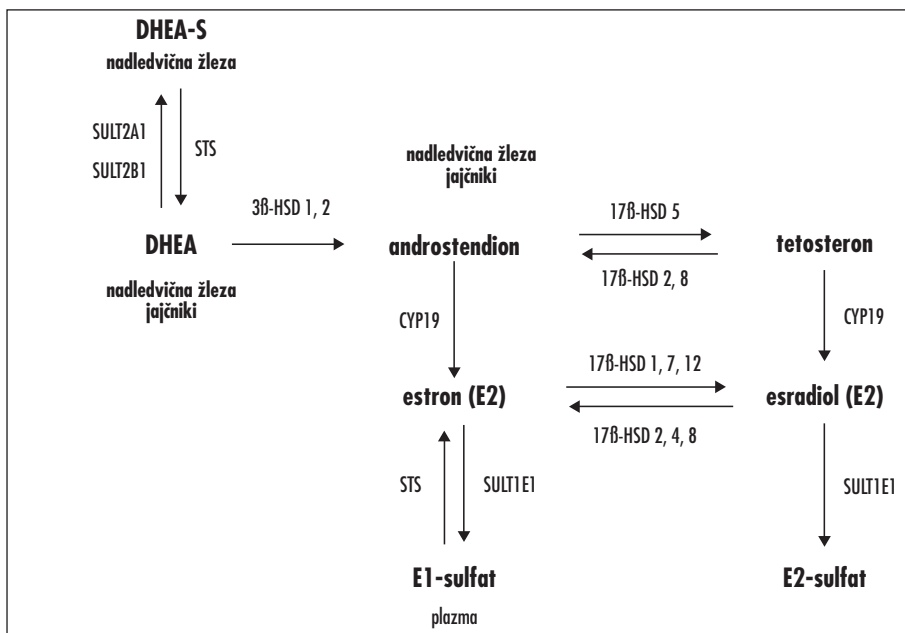
Povečano sproščanje gonadotropinov pri deklicah vodi v povečano sintezo E2 in s tem v nastop pubertete (32). V celicah teke jajčnih foliklov poteka sinteza androgenov pod vplivom luteinizirajočega hormona (LH), v celicah granulose pa pretvorba androgenov v estrogene pod vplivom folikle stimulirajočega hormona (FSH), pa tudi E2 (32). V lutealni fazi se E2 sintetizira tudi v rumenem telescu (lat. *corpus luteum*). Med menstrualnimi cikli se biosinteza estrogenov spreminja ciklično v odvisnosti od gonadotropinov, z najnižjo serumsko koncentracijo E2 v folikularni fazi, najvišjo koncentracijo v preovulatorni fazi in visoko koncentracijo v lutealni fazi (32). V folikularni in lutealni fazi E2 zavra izločanje GnRH hipotalamusa, FSH in LH hipofize z negativno povratno zanko, v pozni folikularni oziroma preovulatorni fazi pa E2 doseže zadostno koncentracijo, da lahko spodbudi izločanje LH, kar vodi do vrha izločanja FSH in LH ter posledično ovulacije.

Estrogeni delujejo preko receptorjev za estrogene (ER). Poznamo dve različni obliki, ER α in ER β . Oba ER spadata v proteinsko nadružino jedrnih receptorjev in delujeta kot transkripcijska faktorja. ER se običajno vežejo na specifične odzivne elemente (angl. *estrogen response elements*, ERE) v promotorski regiji tarčnih genov. Preko interakcij z drugimi transkripcijskimi faktorji, na primer z aktivirajočim proteinom-1 (AP-1), stimulirajočim proteinom-1 (SP-1), pa lahko uravnavajo tudi izražanje genov, ki tega področja nimajo (33). Poleg dobro znanega genomskega delovanja na ravni prepisovanja genov je v zadnjem času čedalje bolj jasen tudi pomen negenomskega delovanja estrogenov (34). To delovanje poteka preko membranskih receptorjev, ER α ali GPR30, pred kratkim opisanega s proteini G povezanega receptorja, preko z mitogeni aktivirane protein-kinazne (MAPK) poti, fosfatidilinozitol-3-kinazne (PI3-K) poti, preko vnosa kalcijevih ionov ali po poti cikličnega andenozin monofosfata (AMP) (33–35).

Študije izničenja genov za ER α in ER β pri miškah in uporaba selektivnih ligandov za oba receptorja so razkrili vlogo obeh izoob-



Slika 2. Biosinteza estrogenov v jajčnikih. Biosintezo estradiola iz holesterola katalizirajo encimi holesterol-dezmolaza (CYP11A1), 17 α -hidroksilaza/C17-20-liaza (CYP17A1), 3 β -hidroksisteroid-dehidrogenaza/ Δ^4 - Δ^5 -izomeraza tip 2 (3 β -HSD tip 2), aromataza (CYP19A1) in 17 β -hidroksisteroid-dehidrogenaza tip 1 (17 β -HSD tip 1).



Slika 3. Lokalna biosinteza estrogenov. Prikazana je sinteza estrogenov iz androgenov nadledvične žleze ali jajčnikov in iz plazemskega estron-sulfata ter inaktivacija estrogenov s sulfotransferazo in oksidativnimi izoblikami 17β-hidroksisteroid-dehidrogenaz. DHEA – dehidroepiandrosteron, DHEA-S – dehidroepiandrosteron sulfat, E1-S – estron sulfat, E2-S – estradiol sulfat, STS – steroid-sulfataza, SULT1E1 – estrogen-sulfotransferaza, SULT2A1, SULT2B1 – DHEA-sulfotransferaza, 3β-HSD – 3β-hidroksisteroid-dehidrogenaza, 17β-HSD – 17β-hidroksisteroid-dehidrogenaza, CYP19 – aromataza.

lik (36, 37). ERα je pomemben za normalno delovanje maternice, miške z izničnim genom so bile neplodne in se niso odzivale na estrogensko terapijo. Miške z izničnim genom za ERβ so se bolj odzivale na estrogensko terapijo, kar kaže, da ERβ modulira delovanje ERα (36, 37). V endometriju sta prisotni obe izobliki ER, ERα je več kot ERβ, njuna prisotnost pa se spreminja med menstrualnim ciklusom. Pri boleznih endometrija, kot sta rak endometrija in endometrioza, je izražanje genov za ER moteno (38–40).

LOKALNA BIOSINTEZA ESTROGENOV

Estrogeni izvirajo iz: jajčnikov, plazemskega estron-sulfata, ki se pretvori v aktivne estrogene v tarčnem tkivu, lahko pa se sintetizirajo v samem tarčnem tkivu (30). Lokalno se estrogeni sintetizirajo iz neaktivnih steroidov nadledvične žleze (dehidroepiandrosteron-sulfata (DHEA-S), dehidroepiandrosterona (DHEA), androstendiona (A)) in ovarijskih

neaktivnih androgenov (DHEA, A) ali iz estron-sulfata (slika 3). Estrogeni se torej sintetizirajo po tako imenovani aromatazni poti iz DHEA-S, DHEA, A ali testosterona, s pomočjo steroid-sulfataze (STS), 3β-hidroksisteroid-dehidrogenaz (3β-HSD), aromataze in reduktivnih 17β-hidroksisteroid-dehidrogenaz (17β-HSD) in po tako imenovani sulfatazni poti iz estron-sulfata s pomočjo STS in reduktivnih izoblik 17β-HSD (slika 3).

BIOSINTEZA IN METABOLIZEM ESTROGENOV PRI ENDOMETRIOZI

V ektopičnem endometriju, ki predstavlja endometrij zunaj maternične votline, so poročali o spremembah v izražanju vrste genov biosinteze in metabolizma estrogenov, kar naj bi vodilo do povečane sinteze in zmanjšane inaktivacije E2 in s tem povečane koncentracije E2, ki nadalje omogoča proliferacijo ektopičnega endometrija (1). Spremembe so zaznali tudi v endometriju v maternični vot-

lini, evtopičnem endometriju bolnic z endometrioza. Domnevamo, da lokalno okolje ektopičnega endometrija parakrino vpliva na izražanje genov, kar lahko delno razloži tudi razlike v izražanju genov pri različnih oblikah endometrioze.

Aromataza (CYP19A1)

CYP19A1 katalizira pretvorbo androstendiona v estron in v manjši meri testosterona v E2. Povečano izražanje gena CYP19A1 na mRNA in proteinski ravni so zaznali v ektopičnem endometriju bolnic z endometrioza jajčnika, s peritonealno in globoko infiltrativno endometrioza (41–47). Izražanje CYP19A1 se ni spreminjalo med menstruacijskimi fazami (45). CYP19A1 so zaznali tudi v evtopičnem endometriju bolnic, medtem ko v endometriju zdravih žensk izražanja niso zaznali ali pa je bilo le-to šibko (41, 45, 48). Če primerjamo izražanje CYP19A1 pri različnih oblikah endometrioze, je močno izražanje značilno za endometrioza jajčnika, sledi peritonealna in globoko infiltrativna endometrioza (49). Zanimivo je, da so Bukulmez in sodelavci našli povečano raven mRNA v rdečih lezijah, manj v črnih lezijah in v endometriomih (45). Posamezne skupine so CYP19A1 zaznale v celicah strome, večina pa v žleznihih epitelijskih celicah (42, 45, 48, 50–52). Vloga CYP19A1 pri razvoju endometrioze je dobro raziskana in inhibitorji tega encima se že uporabljajo kot zdravilne učinkovine.

17 β -hidroksisteroid-dehidrogenaza 17 β -HSD tip 2

17 β -HSD tip 2 katalizira oksidacijo E2 v manj aktiven estrogen estron. Pri endometriozii naj bi bil gen HSD17B2 manj izražen. Nizko raven mRNA ali proteina so zaznali v ektopičnem endometriju bolnic z endometrioza jajčnika, peritonealno in globoko infiltrativno endometrioza (42, 43, 46, 53, 54). Znano je, da progesteron spodbuja inaktivacijo E2, zato bi manjše izražanje gena HSD17B2 lahko bilo tudi odraz motenega delovanja progesterona (53). Pokazali so, da stromalne endometriotične celice ne sintetizirajo parakrinih dejavnikov, nujno potrebnih za sintezo transkripcijskega dejavnika Sp1, ki v epitelijskih celicah sproža izražanje HSD17B2 (55).

V nekaterih študijah sprememb v izražanju HSD17B2 pri endometriozii jajčnika niso zaznali (44, 54). Razlagali so, da pri tej obliki endometrioze proliferacijo spodbujajo parakrini dejavniki (54). Skupina Carneiro in sodelavci je pred kratkim poročala celo o povečanem izražanju HSD17B2 na ravni mRNA pri endometriozii jajčnika in peritonealni endometriozii (56). Čeprav večina študij poroča o zmanjšanem izražanju HSD17B2 na ravni mRNA pri vseh treh oblikah endometrioze, so na ravni proteinov manjše izražanje potrdili samo pri peritonealni endometriozii (53). Študije, ki manjšega izražanja niso potrdile, nakazujejo, da vloga encima 17 β -HSD tip 2 pri različnih oblikah endometrioze še ni povsem jasna.

17 β -hidroksisteroid-dehidrogenaza 17 β -HSD tip 1

17 β -HSD tip 1 ima ključno vlogo pri sintezi E2, saj katalizira redukcijo estrona v najbolj aktiven estrogen E2. Izražanje HSD17B1 so zaznali pri peritonealni endometriozii, kakor tudi v evtopičnem endometriju (53). Kasneje smo – naša skupina z Inštituta za biokemijo Medicinske fakultete, Borghese s sodelavci in Dassen s sodelavci – poročali o povečanem izražanju HSD17B1 na ravni mRNA pri endometriozii jajčnika in globoko infiltrativni endometriozii, medtem ko Aghajanova in sodelavci niso našli razlik v izražanju (43, 44, 46, 47). V nasprotju s temi rezultati je skupina Dassen in sodelavci v epitelijskih in stromalnih celicah evtopičnega in ektopičnega endometrija bolnic z endometrioza zaznala statistično značilno nižjo količino proteina v primerjavi z normalnim endometrijem (43). Jasno je, da vloga 17 β -HSD tip 1 pri endometriozii še ni povsem raziskana. Trenutni rezultati kažejo povečano izražanje pri endometriozii jajčnika in globoko infiltrativni endometriozii, izražanja pri peritonealni endometriozii do sedaj še niso proučevali. Na ravni proteinov so prisotnost 17 β -HSD tip 1 potrdili samo pri globoko infiltrativni endometriozii (43). Zaradi ključne vloge tega encima v sintezi E2 bo prisotnost 17 β -HSD tip 1 pri različnih oblikah endometrioze v prihodnje potrebno proučiti tudi na ravni proteinov.

Sulfataza (STS) in sulfotransferaza (SULT1E1)

STS katalizira pretvorbo estron-sulfata v estron, SULT1E1 pa konjugacijo E2 in estrona s sulfatom. Rezultati raziskovalnih skupin, ki proučujejo ta dva encima pri endometriozii, si nasprotujejo. Študije metabolizma so pokazale statistično značilno nižjo sulfatazno aktivnost v ektopičnem endometriju v primerjavi z evtopičnim endometrijem bolnic z endometriozo jajčnika, medtem ko je naša skupina zaznala povečano izražanje STS pri endometriozii jajčnika v primerjavi s kontrolnim endometrijem (44, 57). Tudi pri peritonealni endometriozii je aktivnost STS nižja v ektopičnem kot evtopičnem endometriju (58). Pri globoko infiltrativni endometriozii niso zaznali razlik v izražanju STS med ektopičnim in evtopičnim tkivom, kakor tudi normalnim endometrijem kontrolne skupine (43). Pred kratkim je Purohit s sodelavci poročal, da pri peritonealni endometriozii aktivnost STS sovпада s fazo bolezni, še več, v vzorcih peritonealne endometrioze in evtopičnega endometrija je bila ta višja kot aromatazna aktivnost, kar kaže, da je sulfatazna pot sinteze E2 pomembna pri patogenezi endometrioze in bi bili inhibitorji STS primerni za zdravljenje te bolezni (58). Čeprav do nedavnega razlik v izražanju gena SULT1E1 pri treh oblikah endometrioze niso zaznali, je pred kratkim Borghese s sodelavci poročal o nižji ravni mRNA pri endometriozii jajčnika, kar potrjuje pomen sulfatazne poti pri razvoju te oblike endometrioze (43, 44, 46, 52).

Drugi encimi biosinteze in metabolizma estrogenov

Pri endometriozii so proučevali tudi izražanje drugih encimov biosinteze in metabolizma estrogenov. Naša skupina je preverila prisotnost reduktivnih izoencimov, 17 β -HSD tip 5 (AKR1C3), 17 β -HSD tip 7 in 12 (HSD17B7, HSD17B12). Pri endometriozii jajčnika smo v primerjavi s kontrolnim endometrijem na ravni mRNA zaznali statistično značilno povišano izražanje vseh treh genov (44, 59). Borghese in sodelavci razlik v izražanju HSD17B7 niso zaznali, vendar so primerjali izražanje med ektopičnim in evtopičnim endometrijem istih bolnic (46). Med oksida-

tivnimi izoencimi 17 β -HSD so pri endometriozii jajčnika in globoko infiltrativni endometriozii poročali o manjšem izražanju HSD17B4 na ravni mRNA, vendar naša skupina razlik v izražanju tega gena pri ovarijski endometriozii ni zasledila (44). Podobno kot Borghese in sodelavci pri endometriozii jajčnika nismo zaznali razlik v izražanju gena HSD17B8 (46, 59).

Pri endometriozii jajčnika in peritonealni endometriozii je izražen tudi gen HSD3B2, ki kodira za 3 β -HSD tip 2, pomemben encim v biosintezi steroidnih hormonov (60). Pred kratkim so pri endometriozii jajčnika poročali o povečanem izražanju HSD3B2 in HSD3B1 v primerjavi z evtopičnim endometrijem (46). Prisotnost encimov 3 β -HSD in STS potrjuje hipotezo o sintezi E2 iz neaktivnih androgenov nadledvične žleze in jajčnikov, ne samo A, pač pa tudi DHEA in DHEA-sulfata. Znano je, da sinteza DHEA in DHEA-S v nadledvični žlezi narašča z leti in doseže vrh med 20. in 30. letom starosti (61). Pri endometriozii jajčnika in peritonealni endometriozii so pokazali, da so poleg aromataze in 3 β -HSD tip 2 prisotni tudi steroidogeni akutni regulatorni protein (STAR) in drugi steroidogeni encimi, holesterol desmolaza (angl. *steroid side chain cleavage enzyme*, SCC oziroma CYP11A1) in 17 α -hidroksilaza/C17-20-liaza (CYP17A1), kar omogoča sintezo E2 iz holesterola *de novo* (60, 62, 63). Pred kratkim so poročali tudi o povišanih ravneh mRNA teh steroidogenih genov v ektopičnem endometriju bolnic s peritonealno endometriozo v primerjavi s kontrolnim endometrijem, kar potrjuje prejšnje študije in kaže, da se tudi androgeni, ki se s pomočjo aromataze pretvorijo v estrogene, lahko sintetizirajo lokalno (64).

RECEPTORJI ZA ESTROGENE IN ENDOMETRIOZA

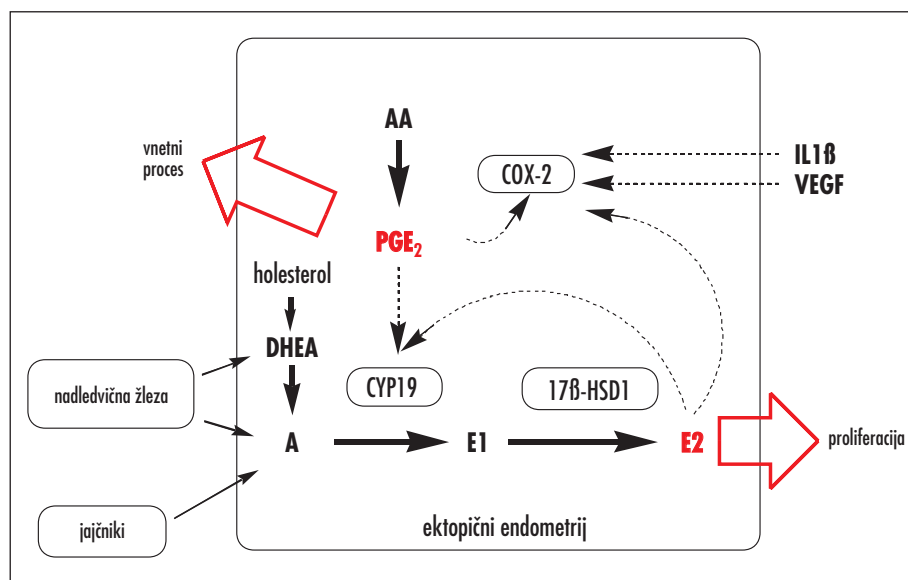
V evtopičnem endometriju bolnic z endometriozo so zaznali ER α in ER β v vseh fazah menstruacijskega ciklusa, ER α je bilo več kot ER β . Obeh izooblik je bilo več v proliferativni kot sekrecijski fazi (65). V ektopičnem endometriju prisotnost ER ne sovпада s fazo menstruacijskega ciklusa (65, 66). Pri endometriozii jajčnikov in peritonealni endometriozii je izražanje gena za ER α (ESR1) manjše

v ektopičnem endometriju kot v evtopičnem, posledično je tudi razmerje ER α /ER β manjše (44, 45, 66–69). Pri globoko infiltrativni endometriozi izražanja genov za ER še niso proučevali. Pri endometriozi jajčnika je povečano izražanje gena za ER β (ESR2) oziroma enaka ali povečana raven ER β glede na ER α (44, 45, 68).

Povečano izražanje gena ESR2 v ektopičnem endometriju lahko razložimo z motnjami v metilaciji promotora gena. Promotor ESR2 je v normalnem endometriju statistično značilno bolj metiliran, medtem ko je promotor v ektopičnem endometriju manj metiliran, posledično pa je izražanje gena ESR2 povečano (70). Posledice večje količine ER β v ektopičnem endometriju še niso dobro raziskane, domnevajo, da povečano izražanje gena ESR2 deluje protivnetno (45). Pred kratkim so predlagali, da ER β uravnava celični cikel in naj bi tako pripomogel k proliferaciji endometriotičnih celic strome (71).

DOMNEVNA VLOGA ESTROGENOV PRI ENDOMETRIOZI

Na osnovi objavljenih rezultatov predlagamo naslednjo hipotezo o delovanju estrogenov pri endometriozi ter o medsebojni povezavi delovanja estrogenov s procesi vnetja in proliferacije (slika 4). Ektopični endometrij v peritonealni votlini sproža vnetni odziv. Makrofagi in endometriotično tkivo sintetizirajo IL-1 β in VEGF, le-ta pa inducirata ciklooksigenazo-2 (COX-2); medtem ko E2, ki se sintetizira v ektopičnem endometriju, inducira COX-2 in CYP19A1 (72–75). COX-2 katalizira sintezo prostaglandina G2 (PGG₂), ki se nadalje pretvori v PGE₂ (62). Indukcija COX-2 tako vodi do povečane koncentracije PGE₂, najmočnejšega spodbujevalca STAR in CYP19A1 ter srednje močnega spodbujevalca CYP11A1, CYP17A1 in HSD3B2 v endometriotičnih celicah strome (64, 76). COX-2 posredno poveča lokalno koncentracijo E2 in na ta način vzpo-



Slika 4. Medsebojna povezava delovanja estrogenov s procesi vnetja in proliferacije. Ektopični endometrij sproži vnetje v peritonealni votlini, interlevkin-1 β (IL-1 β) in vaskularni epitelijski rastni dejavnik (VEGF) makrofagov ali ektopičnega endometrija inducirata ciklooksigenazo-2 (COX-2), le-ta pa katalizira tvorbo prostaglandina G2 (PGG₂) iz arahidonske kisline (AA). PGG₂ se nadalje pretvori v prostaglandin E2 (PGE₂). Povečana koncentracija PGE₂ inducira aromatazo in tako posredno vpliva na povečanje koncentracije estradiola (E2), le-ta pa inducira izražanje aromataze in COX-2 ter na ta način vzpostavi pozitivno povratno zanko, začaran krog neprestane sinteze E2 in prostaglandinov ter s tem povečane proliferacije in vnetnega procesa. Povečana količina E2 v ektopičnem endometriju deluje proliferativno preko receptorjev za estrogen α (ER α) ali preko drugih receptorjev oziroma drugih signalnih poti.

stavi pozitivno povratno zanko, začarani krog sinteze E2 in prostaglandinov (slika 4) (59).

Povečana koncentracija E2 v ektopičnem endometriju vpliva tudi na izražanje ER, predvsem ESR1 (71). Zaradi manjšega izražanja gena ESR1 pri endometriozii jajčnika in peritonealni endometriozii lahko proliferativno delovanje estrogenov razložimo klasično z delovanjem preko manjših količin ER α , E2 se lahko veže tudi na druge receptorje in deluje preko MAPK, AKT signalnih poti ali preko ER β (44, 45, 66–69, 71, 77, 78). Proliferacijo spodbujajo tudi rastni dejavniki in citokini, ki jih izločajo peritonealni makrofagi, sam peritonej ali ektopični endometrij. Večja koncentracija ER β pri endometriozii jajčnika in povečano razmerje ER β /ER α pri peritonealni endometriozii lahko vpliva na proliferativno delovanje estrogenov preko ER α in lahko zmanjša izražanje pro-vnetnih genov (44, 45, 67–69). Pred kratkim so ugotovili, da v endotelijskih celicah placente ER β vpliva na izražanje COX-2 in tako stimulira sintezo prostaglandinov (79).

MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA ENDOMETRIOZE

Trenutno endometriozo zdravijo z zmanjšanjem koncentracije endogenih estrogenov ali kirurško z odstranitvijo endometriotičnih sprememb, pogosto tudi v kombinaciji z antiestrogeni (1). Zmanjšanje koncentracije estrogenov dosežemo z agonisti GnRH, ki povzročajo psevdomenopavzo in se zaradi resnih stranskih učinkov lahko uporabljajo le krajši čas. Uporabljajo se tudi kombinirani oralni kontraceptivi in progestini. Stranski učinki progestinov in kombiniranih oralnih kontraceptivov se v obeh primerih razlikujejo glede na vrsto progestina oziroma estrogena (80). Pred časom se je za zdravljenje endometrioze uporabljal predvsem androgen danazol, vendar pa se zaradi androgenih stranskih učinkov zadnje čase opušča (81). Po operativnem zdravljenju ali prekinitvi terapije se v 9 letih simptomi ponovijo kar pri 40 % bolnic (80). Potrebno je torej dolgotrajno zdravljenje, za ta namen pa je treba razviti nova učinkovita zdravila s čim manj stranskimi učinki.

Eden izmed pristopov razvoja novih zdravilnih učinkovin se usmerja na lokalno sintezo E2 in s tem na encime, povezane s preko-

merno sintezo E2 v ektopičnem endometriju. Prisotnost aromataze v endometriotičnem tkivu je znana že od leta 1996, inhibitorje aromataze pa so preverjali že v štirih kliničnih raziskavah (41, 82–85). Do sedaj so poročali o učinkovitosti tovrstnega zdravljenja pri bolnicah pred in po menopavzi (25, 26). Za zdravljenje endometrioze pri bolnicah pred menopavzo so inhibitorje aromataze uporabili v kombinaciji z agonisti GnRH, progestini, progesteronom ali kombiniranimi oralnimi kontraceptivi. V teh primerih je bil v obdobju 24 mesecev po zaključnem zdravljenju večji odstotek bolnic brez simptomov v primerjavi s kontrolno skupino (63). Poleg aromataze je pri endometriozii povečano izražanje tudi drugih genov encimov sinteze in metabolizma estrogenov, ki predstavljajo nove farmakološke tarče.

Pri endometriozii je moteno tudi izražanje genov ESR1 in ESR2. Na kliničnih modelih so ugotovili, da selektivni agonisti ER β delujejo protivnetno, zato bi bili lahko koristni tudi pri zdravljenju endometrioze. Tudi povečano izražanje gena ESR2 pri endometriozii jajčnika in povečano razmerje ER β /ER α pri peritonealni endometriozii nakazuje možnost zdravljenja endometrioze z agonisti ER β . Selektivni agonisti ER β verjetno ne bi povzročali enakih stranskih učinkov kot agonisti GnRH, saj v negativni povratni zanki med estrogeni, hipotalamusom in hipofizo sodeluje ER α , ne pa ER β (36, 86).

ZAKLJUČKI

Trenutni rezultati izražanja genov biosinteze in metabolizma estrogenov in estrogenskih receptorjev kažejo različne mehanizme lokalne biosinteze E2 pri peritonealni endometriozii, endometriozii jajčnika in globoko infiltrativni endometriozii ter potrjujejo, da gre za tri ločene bolezni z različno etiologijo in patogenezo. Nadaljnje študije izražanja genov na ravni mRNA in na proteinski ravni, skupaj s študijami metabolizma estrogenov, bodo pripomogle k boljšemu razumevanju biosinteze, metabolizma in delovanja estrogenov in omogočile prepoznavo novih tarč za razvoj terapevtikov, kakor tudi novih molekularnih označevalcev za ugotavljanje različnih oblik endometrioze.

LITERATURA

1. Guidice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004; 364: 1789–99.
2. Ribič - Pučelj M. Endometrioza – epidemiologija, etiologija, patofiziologija in klasifikacija. In: Ribič - Pučelj M, eds. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007. p. 163–8.
3. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1759–69.
4. Kennedy S, Hadfield R, Westbrook C, et al. Magnetic resonance imaging to assess familial risk in relatives of women with endometriosis. *The Lancet*. 1998; 352: 1440–1.
5. Carbone G, Girardi V, Pinali L, et al. Assessment of pelvic endometriosis: correlation of US and MRI with laparoscopic findings. *Radiol Med*. 2006; 111: 687–701.
6. Nap AW, Groothuis PG, Demir AY, et al. Pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18: 233–44.
7. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997; 67: 817–21.
8. Hompes PG, Mijatovic V. Endometriosis: The way forward. *Gynecol Endocrinol*. 2007; 23: 5–12.
9. Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, et al. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003; 1: 123.
10. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, et al. Pathogenesis of endometriosis: natural immune dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med*. 2003; 9: 223–8.
11. Pauwels A, Schepens PJC, D'Hooghe TD, et al. The risk of endometriosis and exposure to dioxin and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. *Hum Reprod*. 2001; 16 (10): 2050–5.
12. Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspectives*. 2002; 110 (7): 629–34.
13. Louis GM, Weiner JM, Whitcomb BW, et al. Environmental PCB exposure and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005; 20 (1): 279–85.
14. Yu J, Wang Y, Zhou WH, et al. Combination of estrogen and dioxin is involved in the pathogenesis of endometriosis by promoting chemokine secretion and invasion of endometrial stromal cells. *Hum Reprod*. 2008; 23 (7): 1614–26.
15. Story L, Kennedy S. Etiology of endometriosis. In: Sutton C, Adamson D, Jones KD, eds. *Modern Management of Endometriosis*. Informa Healthcare; 2005. p. 17–24.
16. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927; 14: 442–69.
17. Rosenfeld DL, Lecher BD. Endometriosis in a patient with Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1981; 139: 105.
18. Donnez J, Nisolle M, Smoes P, et al. Peritoneal endometriosis and »endometriotic« nodules of the rectovaginal septum are two different entities. *Fertil Steril*. 1996; 66: 362–8.
19. Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertil Steril*. 1992; 58: 924–8.
20. Nissolle M, Foidart JM. Pathogenesis of peritoneal endometriosis. In: Sutton C, Adamson D, Jones KD, eds. *Modern Management of Endometriosis*. Informa Healthcare; 2005. p. 25–40.
21. Augoulea A, Lambrinoudaki I, Christodoulakos G. Thoracic endometriosis syndrome. *Respiration*. 2008; 75: 113–9.
22. Ichida M, Gomi A, Hiranouchi N, et al. A case of cerebral endometriosis causing catamenial epilepsy. *Neurology*. 1993; 43: 2708–9.
23. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, et al. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002; 83: 149–55.
24. Takahashi K, Nagata H, Kitao M. Clinical usefulness of determination of estradiol levels in the menstrual blood for patients with endometriosis. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1989; 41: 1849–50.
25. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, et al. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril*. 1998; 69: 709–13.
26. Razzi S, Fava A, Sartini A, et al. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *BJOG*. 2004; 111: 182–4.
27. Martin JD Jr, Hauck AE. Endometriosis in the male. *Am Surg*. 1985; 51: 426–30.
28. Giannarini G, Scott CA, Mora U, et al. Cystic endometriosis of the epididymis. *Urology*. 2006; 68: 203.e1–3.e3.
29. Labrie F. Intracrinology. *Mol Cell Endocrinol*. 1991; 78: C113–8.
30. Fang Z, Yang S, Gurates B, et al. Genetic or enzymatic disruption of aromatase inhibits the growth of ectopic uterine tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 3460–6.
31. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003; 86: 225–30.
32. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med*. 2002; 346 (5): 340–52.
33. Cheskis BJ, Greger JG, Nagpal S, et al. Signaling by estrogens. *J Cell Physiol*. 2007; 213: 610–7.

34. Young SL. Complexity in endometrial estradiol signalling. *Reprod Sci.* 2008; 14: 627-8.
35. Levin ER. Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogens. *Mol Endocrinol.* 2005; 19: 1951-9.
36. Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocr Rev.* 1999; 20: 358-417.
37. Harris HA. Estrogen receptor-beta: resent lessons from in vivo studies. *Mol Endocrinol.* 2007; 21: 1-13.
38. Utsunomiya H, Suzuki T, Harada N, et al. Analysis of estrogen receptor alpha and beta in endometrial carcinomas: correlation with ER beta and clinicopathologic findings in 45 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2000; 19: 335-41.
39. Sakaguchi H, Fujimoto J, Aoki I, et al. Expression of oestrogen receptors α and β in uterine endometrial and ovarian cancers. *Eur J Cancer.* 2002; 38 Suppl 6: 74-5.
40. Hu K, Zhong G, He F. Expression of estrogen receptors ERalpha and ERbeta in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15: 537-41.
41. Noble LS, Simpson ER, Johns A, et al. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 174-9.
42. Matsuzaki S, Canis M, Pouly JL, et al. Analysis of aromatase and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 messenger ribonucleic acid expression in deep endometriosis and eutopic endometrium using laser capture microdissection. *Fertil Steril.* 2006; 85: 308-13.
43. Dassen H, Pundayera C, Kamps R, et al. Estrogen metabolizing enzymes in endometrium and endometriosis. *Hum Reprod.* 2007; 22: 3148-58.
44. Šmuc T, Ribič-Pucelj M, Šinkovec J, et al. Expression analysis of the genes involved in estradiol and progesterone action in human ovarian endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23: 105-11.
45. Bukulmez O, Hardy DB, Carr BR, et al. Inflammatory status influences aromatase and steroid expression in endometriosis. *Endocrinology.* 2008; 149: 1190-204.
46. Borghese B, Mondon F, Noël JC, et al. Research resource: gene expression profile for ectopic versus eutopic endometrium provides new insights into endometriosis oncogenic potential. *Mol Endocrinol.* 2008; 22: 2557-62.
47. Aghajanova L, Hamilton A, Kwintkiewicz J, et al. Steroidogenic enzyme and key decidualization marker dysregulation in endometrial stromal cells from women with versus without endometriosis. *Biol Reprod.* 2009; 80: 105-14.
48. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod.* 1997; 57: 514-9.
49. Heilier JF, Donnez O, Van Kerckhove V, et al. Expression of aromatase (P450 aromatase/CYP19) in peritoneal and ovarian endometriotic tissue and deep endometriotic (adenomyotic) nodules of the rectovaginal septum. *Fertil Steril.* 2006; 85: 1516-8.
50. Zeitoun K, Takayama K, Michael MD, et al. Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element. *Mol Endocrinol.* 1999; 13: 239-53.
51. Fechner S, Husen B, Thole H, et al. Expression and regulation of estrogen-converting enzymes in ectopic human endometrial tissue. *Fertil Steril.* 2007; 88: 1029-38.
52. Hudelist G, Czerwenka K, Keckstein J, et al. Expression of aromatase and estrogen sulfotransferase in eutopic and ectopic endometrium: evidence for unbalanced estradiol production in endometriosis. *Reprod Sci.* 2007; 14: 798-805.
53. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 4474-80.
54. Matsuzaki S, Canis M, Pouly JL, et al. Differential expression of genes in eutopic and ectopic endometrium from patients with ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 2006; 86: 548-53.
55. Cheng YH, Imir A, Fencki V, et al. Stromal cells of endometriosis fail to produce paracrine factors that induce the epithelial 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene and its transcriptional regulator Sp1: a mechanism for defective estradiol metabolism. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 391. e1-8.
56. Carneiro MM, Morsch DM, Camargos AF, et al. Expression of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in pelvic endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23: 188-92.
57. Carlström K, Bergqvist A, Ljungberg O. Metabolism of estrone sulfate in endometriotic tissue and in uterine endometrium in proliferative and secretory cycle phase. *Fertil Steril.* 1988; 49: 229-33.
58. Purohit A, Fusi L, Brosens J, et al. Inhibition of steroid sulphatase activity in endometriotic implants by 667 COUMATE: a potential new therapy. *Hum Reprod.* 2008; 23: 290-7.
59. Šmuc T, Hevir N, Ribič - Pucelj M, et al. Disturbed estrogen and progesterone action in ovarian endometriosis. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 301: 59-64.
60. Tsai SJ, Wu MH, Lin CC, et al. Regulation of steroidogenic acute regulatory protein expression and progesterone production in endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5765-73.
61. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, et al. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev.* 2003; 24: 152-82.

62. Bulun SE, Lin Z, Imir G, et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment. *Pharmacol Rev.* 2005; 57: 359–83.
63. Attar E, Bulun SE. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational approach. *Hum Reprod.* 2006; 12: 49–56.
64. Attar E, Tokunaga H, Imir G, et al. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 623–31.
65. Matsuzaki S, Fukaya T, Uehara S, et al. Characterization of messenger RNA expression of estrogen receptor-alpha and -beta in patients with ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 2000; 73: 1219–25.
66. Matsuzaki S, Murakami T, Uehara S, et al. Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 2001; 75: 1198–205.
67. Brandenberger AW, Lebovic DI, Tee MK, et al. Oestrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta isoforms in normal endometrial and endometriosis-derived stromal cells. *Mol Hum Reprod.* 1999; 5: 651–5.
68. Fujimoto J, Hirose R, Sakaguchi H, et al. Expression of oestrogen receptor-alpha and -beta in ovarian endometriomata. *Mol Hum Reprod.* 1999; 5: 742–7.
69. Hudelist G, Keckstein J, Czerwenka K, et al. Estrogen receptor beta and matrix metalloproteinase 1 are coexpressed in uterine endometrium and endometriotic lesions of patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 2005; 84: 1249–56.
70. Xue Q, Lin Z, Cheng YH, et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biol Reprod.* 2007; 77: 681–7.
71. Trukhacheva E, Lin Z, Reierstad S, et al. Estrogen receptor (ER) beta regulates ERalpha expression in stromal cells derived from ovarian endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 615–22.
72. Tamura M, Sebastian S, Yang S, et al. Interleukin-1beta elevates cyclooxygenase-2 protein level and enzyme activity via increasing its mRNA stability in human endometrial stromal cells: an effect mediated by extracellularly regulated kinases 1 and 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3263–73.
73. Tamura M, Sebastian S, Yang S, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin synthesis in endometrial stromal cells by malignant endometrial epithelial cells. A paracrine effect mediated by prostaglandin E2 and nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem.* 2002; 277: 26208–16.
74. Tamura M, Deb S, Sebastian S, et al. Estrogen up-regulates cyclooxygenase-2 via estrogen receptor in human uterine microvascular endothelial cells. *Fertil Steril.* 2004; 81: 1351–6.
75. Bukulmez O, Hardy DB, Carr BR, et al. Androstenedione up-regulation of endometrial aromatase expression via local conversion to estrogen: potential relevance to pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3471–7.
76. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 600–6.
77. Vivacqua A, Bonfiglio D, Recchia AG, et al. The G protein-coupled receptor GPR30 mediates the proliferative effects induced by 17beta-estradiol and hydroxytamoxifen in endometrial cancer cells. *Mol Endocrinol.* 2006; 20: 631–46.
78. Guzeloglu Kayisli OG, Kayisli UA, Luleci G, et al. In vivo and in vitro regulation of Akt activation in human endometrial cells is estrogen dependent. *Biol Reprod.* 2004; 71: 714–21.
79. Su EJ, Lin ZH, Zeine R, et al. Estrogen receptor-beta mediates cyclooxygenase-2 expression and vascular prostanoid levels in human placental villous endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200 (4): 427. e1–8.
80. Schweppe KW. Long-term use of progestogens-effects on endometriosis, adenomyosis and myomas. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23 (Suppl 1): 17–21.
81. Selak V, Farquhar C, Prentice A, et al. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 4: CD000068.
82. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, et al. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril.* 2005; 84: 300–4.
83. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, et al. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril.* 2004; 81: 290–6.
84. Shippen ER, West JR Jr. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril.* 2004; 81: 1395–8.
85. Soysal S, Soysal ME, Ozer S, et al. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod.* 2004; 19: 160–7.
86. Harris HA, Bruner-Tran KL, Zhang X, et al. A selective estrogen receptor-beta agonist causes lesion regression in an experimentally induced model of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005; 20: 936–41.

Nina Jančar^{1*}, Eda Vrtačnik Bokal^{2*}

Predrakave spremembe materničnega vratu

Cervical Precancerous Lesions

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: predrakava sprememba, maternični vrat, humani virusi papiloma

Rak materničnega vratu se razvije preko več stopenj predrakavih sprememb in ga zato lahko preprečimo, če z učinkovitim presejalnim programom odkrivamo in zdravimo predrakave spremembe materničnega vratu. Ugotovili so, da je za nastanek predrakavih sprememb materničnega vratu in raka materničnega vratu potrebna dolgotrajna okužba z visokorizičnimi genotipi humanih virusov papiloma. Histološko razdelimo predrakave spremembe ploščatih celic v naslednje stopnje: cervikalna intraepitelijska neoplazija prve stopnje, cervikalna intraepitelijska neoplazija druge stopnje in cervikalna intraepitelijska neoplazija tretje stopnje. Adenokarcinom materničnega vratu se razvije preko predrakavih sprememb iz maligno spremenjenih žlezni celic. Predrakave spremembe materničnega vratu preprečujemo tako, da poskušamo omejiti širjenje spolno prenosljive okužbe s humanimi virusi papiloma. V ta namen imamo v zadnjem času na voljo tudi profilaktično cepljenje proti okužbi z dvema najpogostejšima visokorizičnima genotipoma humanih virusov papiloma, in sicer, 16 in 18. V prispevku so povzete slovenske smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu.

275

ABSTRACT

KEY WORDS: precancerous lesion, uterine cervix, human papillomavirus

Cervical cancer evolves through several stages of precancerous lesions and can therefore be prevented by means of organized screening program and effective treatment of precancerous lesions. Persistent infection with high-risk or oncogenic human papillomavirus genotypes has been accepted as the single necessary etiological factor for cervical precancerous lesions and cervical cancer. Histologically we divide cervical squamous cell precancerous lesions into three grades; cervical intraepithelial neoplasia of first grade, second grade and third grade. Cervical adenocarcinoma evolves through precancerous lesions of malignantly transformed glandular cells. Cervical precancerous lesions can be prevented by means of limiting sexually transmitted infection with high-risk human papillomavirus genotypes. Prophylactic vaccination against two most commonly encountered human papillomavirus genotypes, 16 and 18, has been introduced recently. Slovenian Guidelines for management of women with cervical precancerous lesions are summarized in the manuscript.

¹ Dr. Nina Jančar, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana; nina.jancar@kclj.si

² Prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

* Avtorici si delita prvo mesto.

UVOD

Rak materničnega vratu (RMV) se razvije preko več stopenj predrakavih sprememb. Zaradi svojega počasnega razvoja je eden redkih primerov raka, ki ga lahko preprečimo z učinkovitim presejalnim programom. V devetdesetih letih preteklega stoletja so ugotovili, da je spolno prenosljiva okužba s specifičnimi, visokorizičnimi ali onkogenimi genotipi humanih virusov papiloma (angl. *human papilloma virus*, HPV) edini potreben, vendar ne zadosten, dejavnik tveganja za nastanek predrakavih sprememb materničnega vratu (MV) in RMV (1). Zaradi znane virusne etiologije se v zadnjem času z razvojem profilaktičnih cepiv odpirajo nove možnosti preprečevanja predrakavih sprememb in RMV.

NASTANEK PREDRAKAVIH SPREMEMB MATERNIČNEGA VRATU

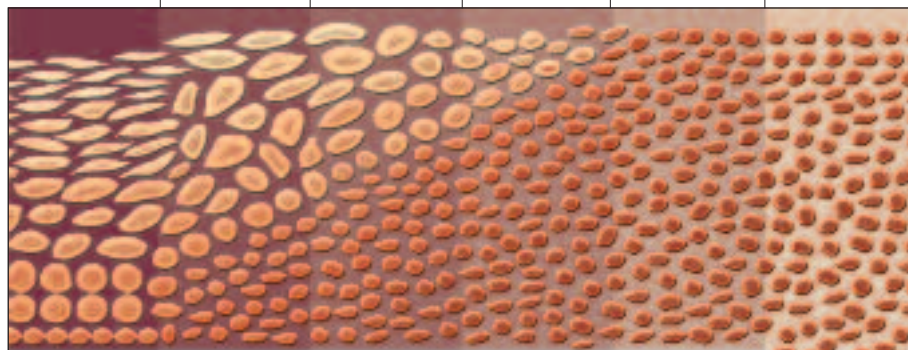
Epitelij MV je sestavljen iz ploščatoceličnega epitelija na ektocerviksu in visokoprizmatškega epitelija na endocerviksu. Na meji med obema je ves čas prisotna ploščatocelična metaplazija in ta predel je najdovzетnejši za

neoplastično transformacijo, ki jo lahko povzroči HPV. Po puberteti se ta meja iz konca endocervikalnega kanala premakne dalje na predel ektocerviksa. Predel med prvotno in novo mejo med obema epitelijema se imenuje transformacijska cona. Transformacijska cona je najpogostejša lokacija predrakavih sprememb in RMV (2).

Visokorizični genotipi HPV okužijo bazalne celice epitelija MV in njihova deoksiribonukleinska kislina (DNA) se lahko vgradi v gostiteljski genom. S tem se okužene celice preobrazijo in lahko postanejo nesmrtnе, saj povečana ekspresija zgodnjih virusnih genov (predvsem E6 in E7), katerih beljakovine se vežejo na gostiteljski tumor supresorski beljakovini p53 in pRb, zavre delovanje teh tumor supresorskih beljakovin.

RMV se razvije preko več stopenj predrakavih sprememb ploščatih in žleznihi celic. Razvoj predrakavih sprememb je shematsko prikazan na sliki 1. Pogostejše so spremembe ploščatih celic. Citološko razdelimo predrakave spremembe ploščatih celic v naslednje skupine: atipične ploščate celice, atipična ploščatocelična metaplazija, blago diskariotične ploščate celice, zmerno diskariotične ploščate celice, hudo diskariotične ploščate celice.

Citologija	PIL-NS	PIL-VS		
Histologija	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Normalen epitelij	Blago diskariotične ploščate celice	Zmerno diskariotične ploščate celice	Hudo diskariotične ploščate celice	Karcinom <i>in situ</i>
				Invazivni RMV



Slika 1. Shematski prikaz razvoja predrakavih sprememb materničnega vratu (prirejeno po Jhingranu in sodelavcih (5)). PIL-NS – ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje, PIL-VS – ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje, CIN – cervikalna intraepitelijska neoplazija.

celice/karcinom *in situ* (CIS) ter ploščatocelični karcinom. Leta 2006 smo v Sloveniji pričeli uporabljati novo klasifikacijo in terminologijo ocenjevanja brisov MV (BMV) po vzoru klasifikacije po Bethesda, ki je v uporabi v ZDA (3, 4). Po tej terminologiji se blago diskariotične ploščate celice imenujejo tudi ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS), zmerno diskariotične ploščate celice in hudo diskariotične ploščate celice pa se skupno imenujejo ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS).

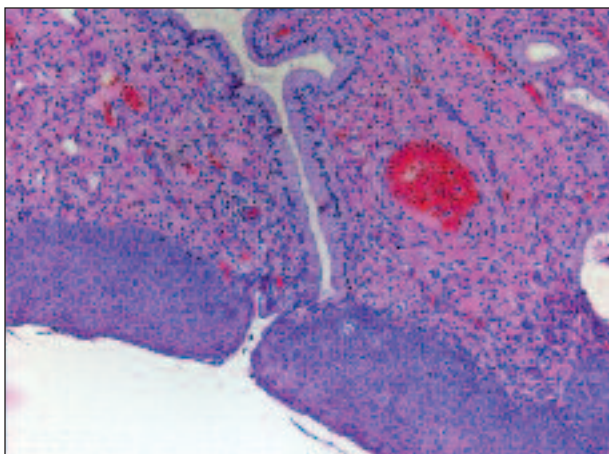
Histološko razdelimo predrakave spremembe ploščatih celic v naslednje stopnje: cervikalna intraepitelijska neoplazija prve stopnje (CIN 1), cervikalna intraepitelijska neoplazija druge stopnje (CIN 2) in cervikalna intraepitelijska neoplazija tretje stopnje (CIN 3). Analogno ploščatoceličnemu karcinomu se adenokarcinom MV razvije preko predrakavih sprememb iz maligno spremenjenih žleznihih celic.

Spremembe CIN se po stopnjah razdelijo glede na to, kolikšen del epitelijskega sloja je spremenjen. Normalni epitelij MV je zgrajen iz sloja bazalnih celic, dveh do treh slojev parabazalnih celic ter vmesnega in povrhnjega celičnega sloja, ki se na površini lušči. Mitoze zasledimo le v bazalnih celicah. Pri CIN 1 tretjino debeline epitelijskega sloja tvorijo diskariotične, bazalnim celicam podobne celice, za katere je značilno povečano razmerje med jedrom in citoplazmo, jedrna hiperkromazi-

ja in patološke mitoze. Pri CIN 2 podobne morfološke spremembe opazimo v do dveh tretjinah debeline epitelijskega sloja, pri kateri so diskariotične celice razširjene skoraj po vsej debelini epitelijskega sloja, celice s patološkimi mitozami pa najdemo tudi v zgornjem sloju. Na površini CIN 3 lahko opazimo tanek sloj keratinocitov, ki normalno dozorevajo. Tega dozorevanja pri CIS ne opazimo več (6). Mikroskopska slika spremembe MV CIN 2–3 je prikazana na sliki 2. Večina lezij CIN 1 in malo manj kot polovica lezij CIN 2 spontano izzveni v nekaj mesecih (7, 8). Tudi lezije CIN 3 spontano izzvenijo v eni tretjini primerov, vendar jih večina brez ustreznega zdravljenja napreduje do invazivnega karcinoma. Povprečen čas, ki je potreben, da iz blage stopnje displazije nastane intraepitelijski karcinom, je 10 let (6, 7).

PREVENTIVA PREDRAKAVIH SPREMENB MATERNIČNEGA VRATU

V prvi vrsti skušamo omejiti širjenje spolno prenosljive okužbe s HPV. Pri tem so v uporabi enaki postopki kot pri preprečevanju širjenja drugih spolno prenosljivih okužb. Združeni so pod kratico ABC, pri kateri A pomeni abstinenco v spolnih odnosih (angl. *abstinence*), B pomeni biti zvest enemu partnerju (angl. *be faithful*), C pa pomeni uporabo



Slika 2. Mikroskopska slika CIN 2–3 (avtor: prim. Jasna Šinkovec, dr. med.).

kondoma pri vsakem spolnem odnosu (angl. *condom*).

MLADE JE TREBA poučiti o vzroku nastanka predrakavih sprememb in RMV ter jim ponuditi cepljenje proti HPV. Na tržišču sta trenutno dve cepivi proti HPV. Eno zaščiti pred okužbo z genotipi HPV 6, HPV 11, HPV 16 in HPV 18 ter je učinkovito pri preprečevanju genitalnih bradavic pa tudi predrakavih in rakavih sprememb zunanjega spolovila, nožnice in materničnega vratu (9). Drugo zaščiti pred okužbo s HPV 16 in HPV 18 ter je učinkovito pri preprečevanju predrakavih sprememb materničnega vratu in RMV (10). V Sloveniji je ministrstvo za zdravje leta 2009 sprejelo odločitev, da bo za deklice v 6. razredu cepljenje s cepivom proti HPV 6, HPV 11, HPV 16 in HPV 18 brezplačno in vključeno v program cepljenja.

Z rednimi ginekološkimi pregledi odkrivamo predrakave spremembe MV. Odkrite spremembe zdravimo in nato bolnice po zdravljenju v rednih časovnih intervalih sledimo.

Dobro načrtovani in vodeni državni programi organiziranega presejanja za RMV z odvzemom BMV so v zadnjih 30 letih učinkovito zmanjšali problem raka materničnega vratu v nekaterih državah, čeprav ga nikjer niso uspeli odpraviti (11, 12). Ključni problem je neodzivnost nekaterih žensk na povabilo k odvzemu BMV. Lahko pa se pojavijo tudi nekatere pomanjkljivosti v multidisciplinarno potekajočem in zahtevnem programu organiziranega presejanja. Glede na izsledke obsežnih raziskav je mogoče z uporabo testiranja na prisotnost okužbe z visokorizičnimi HPV odkrivanje predrakavih sprememb in s tem preprečevanje RMV izboljšati (12, 13). S testiranjem HPV je mogoče ugotoviti, ali je ženska okužena z visokorizičnimi genotipi HPV in ima zato povečano tveganje za nastanek CIN 2 in CIN 3 ter RMV.

HUMANI VIRUSI PAPILOMA (HPV)

HPV so zelo heterogena skupina virusov, ki jih etiološko povezujemo z benignimi in malignimi spremembami kože in epitelijske sluznice. Taksonomsko HPV uvrščamo v družino *Papillomaviridae*, rod *Papillomavirus* (14, 15). HPV so goli ikozaedrični virusni delci, ki v preme-

ru merijo približno 55 nm. Virusne delce pokriva dvoslojni beljakovinski plašč ali kapsida. HPV razvrščamo v različne virusne genotipe in podtipove na podlagi skladnosti nukleotidnih zaporedij DNA v odprtem bralnem okvirju (ORF) gena L1.

Okužba s HPV je spolno prenosljiva z vrhom prevale v starostni skupini od 20 do 24 let (16, 17). Nato prevalenca okužbe z leti pada, vendar pa ponoven vrh beležijo pri ženskah, starih od 45 do 54 let (17). Večina okužb je prehodnih s povprečnim trajanjem od 6 do 12 mesecev (18). Če človeški imunski sistem ne uspe očistiti okužbe s HPV v dveh letih, je velika verjetnost, da bo prišlo do dolgotrajne oziroma vztrajajoče okužbe (19). Pet do deset odstotkov okužb je vztrajajočih in prav te so odločilne za nastanek predrakavih sprememb MV in RMV (20).

Večina žensk po svetu ima vsaj enkrat v življenju genitalno okužbo s HPV. V nedavni metaanalizi je bilo objavljeno, da je okoli 10,4 % žensk z normalnim izvidom BMV okuženih s HPV (17). Prevalenca okužbe s HPV je višja v manj razvitih predelih (13,4 %) in nižja v razvitih deželah (8,4 %).

Nedavno smo v Sloveniji izvedli raziskavo, v kateri smo opredelili zastopanost posameznih genotipov HPV pri slovenskih ženskah s hudo obliko predrakavih sprememb MV (CIN 3) (21). Od 261 vzorcev brisov MV, odvzetih enakemu številu žensk s CIN 3, jih je bilo 253 (96,9 %) HPV-pozitivnih. V 204/253 vzorcih (80,6 %) smo našli le en visokorizični genotip, v drugih vzorcih smo našli po več genotipov HPV (od 2 do 9 genotipov). Najpogostejše je bil zastopan genotip HPV 16, ki smo ga našli v 59 % vzorcev, sledil mu je HPV 31, ki smo ga našli v 7,5 % vzorcev. Po padajoči pogostosti so jima sledili še genotipi HPV 33, HPV 58, HPV 51, HPV 52, HPV 18, HPV 66, HPV 45, HPV 35, HPV 39, HPV 67, HPV 73, HPV 56, HPV 68, HPV 53, HPV 82 in HPV 59.

ODKRIVANJE PREDRAKAVIH SPREMEMB MATERNIČNEGA VRATU

Od okužbe z visokorizičnimi genotipi HPV do razvoja invazivnega RMV mine ponavadi 10 let ali več, zato lahko z ustreznim zdravljenjem proces ustavimo, če ga pravočasno

odkrijemo (6). S člankom, objavljenim leta 1941, sta Papanicolaou in Traut postavila pomemben mejnik v zgodovini preventivne medicine (22). Odkrila sta, da lahko v BMV po ustrezni pripravi in barvanju odkrijemo predrakavo in rakavo spremenjene epiteljske celice. Bris po Papanicolaouu (test PAP) se v mnogih razvitih državah uporablja že od petdesetih let preteklega stoletja. Čeprav je njegova občutljivost nizka, je v večini držav uspel zmanjšati incidenco RMV za okoli 70 % (23, 24). Uspeh testa PAP je pogojen z jemanjem BMV v rednih časovnih intervalih pri čim večjem številu žensk.

V Evropi so organiziran program presejanja na nacionalni ravni začeli uvajati že kmalu po letu 1970 v skandinavskih državah in na Nizozemskem (12). Oportunistično presejanje se je v okviru ginekoloških ambulant v Sloveniji izvajalo od leta 1960, prvi odvzem brisa po Papanicolaouu pa je bil zabeležen že leta 1953 (25). Zaradi večanja incidence RMV, ki je bila v Sloveniji zabeležena v devetdesetih letih preteklega stoletja, je bilo v ljubljanski regiji leta 1998 in v obalni regiji leta 2001 poskusno uvedeno organizirano presejanje zaradi RMV. Leta 2003 je vsa Slovenija prešla iz oportunističnega presejanja v organiziran program presejanja DP ZORA (Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb) (26). DP ZORA je zasnovan tako, da pošljejo vabilo na ginekološki pregled in odvzem BMV vsaki ženski, stari od 20 do 64 let, ki v zadnjih treh letih ni imela zabeleženega nobenega citološkega izvida BMV. Po dveh zaporednih letnih negativnih BMV pri ženski brez ginekoloških težav nadaljujemo s presejanjem na 3 leta (27).

Najpomembnejše pomanjkljivosti presejanja z BMV so: izvid je odvisen od kakovosti odvzetega brisa, ocena BMV je zelo subjektivna metoda in je odvisna od izkušenosti preiskovalca, oboje lahko zato vodi v napačne ocene brisov. Predvsem lažno negativni izvidi so skupina nepravilno ocenjenih BMV, ki povzročajo največjo strokovno, ekonomsko in ponekod tudi pravno škodo. Vzročna povezava med okužbo z visokorizičnimi genotipi HPV in RMV, enostavnost in ponovljivost testa HPV ter tudi visoka občutljivost za odkrivanje CIN 2 in več so bili pomembni vzroki, ki so vodili v številne raziskave na področju pome-

na testiranja HPV pri presejanju za RMV. Prednosti testiranja HPV so: višja občutljivost za odkrivanje patoloških sprememb, pričakovano zmanjšanje števila RMV in podaljšanje intervala presejanja. Vendar pa v Sloveniji presejalnega komplementarnega testiranja HPV skupaj s citološko oceno BMV za zdaj še ne izvajamo dosledno.

Trenutno je najbolj uporaben test za diagnostiko genitalne okužbe s HPV test *Hybrid Capture 2* (HC2) (Qiagen, Geithersburg, MD, ZDA), ki ima tudi dovoljenje Ameriške uprave za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) za uporabo v humani medicini. Metoda temelji na tekočinski hibridizaciji, pri kateri pride do hibridizacije tarčne DNA HPV z značilnimi enovijačnimi lovkami ribonukleinske kisline (RNA) prosto v tekočini. Mešanica lovk je iz dveh kompleto- enovijačnih RNA: en komplet lovk prepozna nizkorizične, drugi pa visokorizične genotipe HPV. S kompletom lovk za visokorizične oz. nizkorizične genotipe HPV lahko s testom HC2 dokažemo 13 visokorizičnih (HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 39, HPV 45, HPV 51, HPV 52, HPV 56, HPV 58, HPV 59 in HPV 68) in 5 nizkorizičnih (HPV 6, HPV 11, HPV 42, HPV 43 in HPV 44) genotipov HPV (28).

RAZVRŠČANJE CITOLOŠKIH SPREMOMB V BRISIH MATERNIČNEGA VRATU

Leta 2006 smo v Sloveniji prešli na nov način klasifikacije in terminologije BMV (29). Prej je bila v uporabi klasifikacija po Papanicolaouu in so se BMV razvrščali v 5 kategorij od PAP I do PAP V, pri čemer je PAP I pomenil normalen bris, PAP IV in PAP V pa karcinomske celice. Sedaj so BMV v grobem razdeljeni v dva razreda: prvi razred – normalen izvid BMV in drugi razred – patološki izvid BMV.

V prvem razredu so izvidi BMV, označeni z oznako A – normalen bris. V prvi razred sodijo tudi izvidi BMV, označeni z oznako B – reaktivne spremembe, če so v njih spremembe zaradi vnetja ali prisotnosti materničnega vložka.

V drugem razredu so izvidi BMV, označeni s C – patološke spremembe. Sem sodijo atipične ploščate celice (C1), atipična plošča-

tocelična metaplazija (C10), blago diskariotične ploščate celice (PIL-NS, C3), zmerno diskariotične ploščate celice (PIL-VS, C4), hudo diskariotične ploščate celice/karcinom *in situ* (PIL-VS/CIS, C5), ploščatocelični karcinom (PIL-VS, C6), atipične žlezne celice (C2), huda atipija žleznih celic/adenokarcinom *in situ* (AIS, C9), adenokarcinom (C7), sumljive celice, neopredeljene (C11), druge maligne celice (C8). V ta razred sodijo tudi izvidi, označeni z N – brisa ni mogoče oceniti.

OBRAVNAVA ŽENSK S PREDRAKAVIMI SPREMEBAMI MATERNIČNEGA VRATU

V Sloveniji je smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu pripravilo Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo januarja leta 2006 in vključujejo tako obravnavo žensk s patološkim BMV kot tudi obravnavo žensk s CIN (30). V njih so upoštevane smernice Ameriškega združenja za kolposkopijo in cervikalno patologijo (ASCCP) iz leta 2001 s prilagoditvami, ki so bile potrebne zaradi razlik v načinu jemanja BMV in dostopnosti testa za določanje DNA onkogenih genotipov HPV (test HPV) (31, 32). V ZDA je namreč večinoma v uporabi tekočinska citologija (angl. *liquid-based cytology*) in je zato v vzorcu BMV mogoče naknadno izvesti tudi test HPV, ki je v ameriških smernicah za obravnavo žensk s patološkim BMV formalno sprejet kot dodaten test poleg citološkega testiranja (33, 34). V Sloveniji smernice priporočajo uporabo testa HPV, vendar uradno še ni sprejet kot del ginekološkega pregleda v sklopu presejanja zaradi RMV. S predhodnimi raziskavami je bilo potrjeno, da je testiranje HPV klinično uporabno pri triažiranju žensk, starejših od 30 let, z začetno patološkimi BMV (35). Testiranje HPV je učinkovito tudi za spremljanje žensk po zdravljenju CIN, saj ima večjo občutljivost kot citologija, predvsem pa zelo visoko negativno napovedno vrednost (36). Testiranje HPV pa bi se lahko uporabljalo tudi kot primarno presejanje za RMV, samostojno ali v kombinaciji s citološkim testiranjem (36, 37).

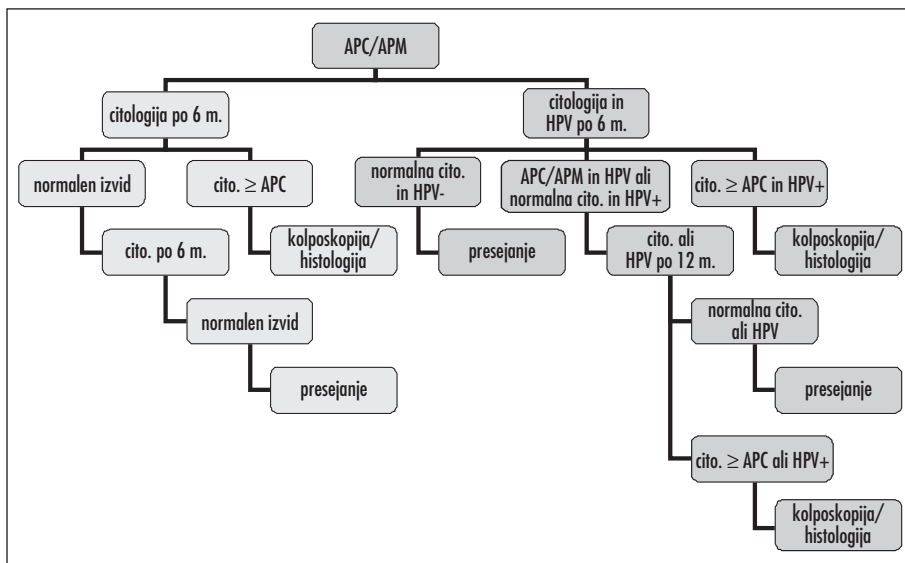
Pomembno vlogo pri obravnavanju žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu imata kolposkopija in ciljana biopsija. Kolposkopija se pri nas uporablja kot sekundarni diagnostični postopek pri citološko nenormalnih in sumljivih izvidih. Je deloma subjektivna metoda, s katero ugotavljamo sicer nevidne, zgodnje spremembe na MV. Pri kolposkopiji s posebnim binokularnim mikroskopom (kolposkopom) opazujemo maternični vrat z delom cervikalnega kanala, nožnico in zunanje spolovilo. V kolposkop je vgrajen sistem leč s 3- do 15-kratno povečavo, izvor svetlobe, zelen in moder svetlobni filter, lahko pa tudi kamera. Maternični vrat med preiskavo najprej tuširamo s 3 % očetno kislino, ki obarva patološke spremembe belo, nato z razredčeno jodovo raztopino, ki pobarva normalen epitelij rjavo, in opazujemo značilnosti epitela. Po pregledu ocenimo transformacijsko cono za normalno ali atipično. S pojmom atipična transformacijska cona opredelimo spremembe epitela (levkoplakija, bel epitel) in spremembe žilja (punktacije, mozaik, atipično žilje). Občutljivost metode je približno 80 %, specifičnost pa 60 %. Kolposkopija skupaj s citologijo omogoča v idealnih razmerah do 99 % zanesljivost pri detekciji predrakavih sprememb MV. Če pri kolposkopiji ugotovimo sumljive lezije, potem na teh delih materničnega vratu z biopsijskimi kleščicami odvezamemo košček tkiva in ga pošljemo na histološko preiskavo (38).

SLOVENSKE SMERNICE ZA CELOSTNO OBRAVNAVO ŽENSK S PREDRAKAVIMI SPREMEBAMI MATERNIČNEGA VRATU

Omenjene smernice so obsežne in kompleksne, zato so v nadaljevanju povzete v poenostavljeni obliki. Poenostavljeni sta tudi shemi za obravnavo najpogostejše odkritih citoloških nepravilnosti BMV.

Pri makroskopsko očitni rakavi spremembi je potrebna biopsija, pri sumljivi spremembi pa kolposkopija in biopsija, če je transformacijska cona atipična.

Pri izvidu BMV atipične ploščate celice ali atipična ploščatocelična metaplazija je treba



Slika 3. Smernice za obravnavo žensk z izvidom blago diskariotične ploščate celice – atipične ploščate celice (APC) ali atipična ploščatocelična metaplazija (APM). Cito. – citologija, HPV – humani virus papiloma, m. – meseci (30).

BMV po 6 mesecih ponoviti oziroma po 6 mesecih napraviti BMV in test HPV. Druga možnost ima prednost pred prvo. Ob ponovnem patološkem BMV oziroma pozitivnem testu HPV in patološkem BMV je potrebna kolposkopija, pri sumljivih spremembah pa ciljana biopsija. Če je en test pozitiven, drugi pa negativen, oba ponovimo čez 12 mesecev (slika 3).

Pri izvidu BMV blago diskariotične ploščate celice (PIL-NS) po 6 mesecih ponovimo BMV oziroma se pri mlajših od 35 let odločimo za kolposkopijo; pri ženskah, starih 35 let ali več, pa napravimo po 6 mesecih ponovni BMV in test HPV. Pri pozitivnem testu HPV ali ponovnem izvidu blago diskariotične ploščate celice napravimo kolposkopijo in ciljano biopsijo (slika 4).

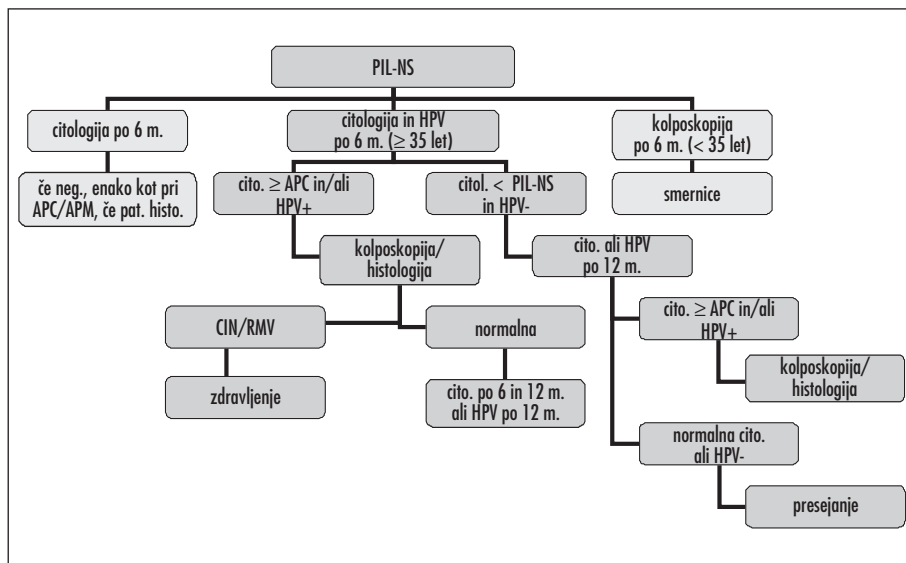
Pri izvidu BMV zmerno ali hudo diskariotične ploščate celice ali ploščatocelični karcinom moramo takoj napraviti kolposkopijo in ciljano biopsijo.

Pri spremembah žleznihih celic je treba izvesti kolposkopijo in abrazijo cervikalnega kanala oziroma frakcionirano abrazijo pri neopredeljeni krvavitvi ali starosti nad 35 let.

Postopki pri dokazani CIN 1 se razlikujejo glede na starost ženske. Ker vemo, da večina

na teh lezij spontano izzveni in so pri mladostnicah še posebno pogoste zaradi pogostih prehodnih okužb z onkogenimi genotipi HPV, se, predvsem pri mladih, odločimo za konzervativno spremljanje z BMV na 6 mesecev ali za test HPV po 12 mesecih (16). Če gre za žensko, staro nad 35 let, jo spremljamo z BMV na 6 mesecev ali s kolposkopijo oziroma zdravimo. Destrukcijske metode (laserska vaporizacija, krioterapija) imajo pri dokazani CIN 1 prednost pred ekscizijskimi.

Pri dokazanih CIN 2 ali CIN 3 je postopanje odvisno od starosti ženske in zadovoljivosti kolposkopske ocene. Kolposkopska ocena je zadovoljiva, kadar si lahko dobro ogledamo celotno transformacijsko cono. Mladostnice tudi pri spremembah CIN 2 spremljamo z BMV in kolposkopijo na 6 mesecev, saj skoraj polovica teh lezij spontano izzveni. Pri zadovoljivi kolposkopiji se odločimo za ekscizijo spremembe, dovoljene pa so tudi destruktivne metode. Pri nezadovoljivi kolposkopiji moramo narediti diagnostično ekscizijo transformacijske cone z električno zanko (LLETZ) ali klasično konizacijo. Čeprav tretjina lezij CIN 3 spontano izzveni, se v večini primerov odločimo za zdravljenje z ekscizijskimi metodami (16).



Slika 4. Smernice za obravnavo žensk z izvidom blago diskariotične ploščate celice (PIL-NS). APC – atipične ploščate celice, APM – atipična ploščatocelična metaplazija, CIN – karcinom in situ, Cito. – citologija, HPV – humani virus papiloma, m. – meseci, neg. – negativna, pat. – patološka, RMV – rak materničnega vratu (30).

AIS je redka sprememba in je pogosto ne odkrijemo pravočasno. Pri ženskah, ki še želijo roditi, napravimo obsežnejši LLETZ, sicer je metoda izbora klasična konizacija.

ZAKLJUČEK

RMV je drugo najpogostejše rakavo obolenje žensk, ki se počasi razvije preko predrakavih sprememb. Predrakave spremembe MV se razvijejo iz ploščatih in žleznih celic, ki se spremenijo zaradi dolgotrajne okužbe s spolno prenosljivimi visokorizičnimi genotipi HPV. Odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb MV je pomemben del preventivne

dejavnosti ginekologov. Odkrivamo jih s pomočjo odvzemanja BMV pri vseh ženskah, starih od 20 do 64 let, na tri leta, za kar skrbi ZORA. V zadnjem času se za odkrivanje predrakavih sprememb MV vse bolj uporablja tudi testiranje HPV. Za zdravljenje začetne stopnje predrakavih sprememb se najpogostejše uporablja laserska vaporizacija, za zdravljenje napredovalih oblik pa uporabljamo ekscizijske metode, kot sta LLETZ in klasična konizacija. Pomemben mejnik v prevenuti predrakavih sprememb MV in RMV je uvedba profilaktičnega cepljenja proti najpogostejšima visokorizičnima genotipoma HPV (HPV 16 in HPV 18).

LITERATURA

- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189: 12–9.
- Jhingran A, Russell AH, Seiden MV, et al. Cancers of the cervix, vulva, and vagina. In: Abeloff M, Armitage JO, Niederhuber JE, et al, eds. *Abeloff's clinical oncology*, 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p. 1745–65.
- Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Repše-Fokter A, et al. Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu. 2. prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2005.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama* 2002; 287 (16): 2114–9.

5. Jhingran A, Levenback C. Malignant Diseases of the Cervix: Microinvasive and Invasive Carcinoma: Diagnosis and Management. In: Katz V, Lentz GM, Lobo RA, eds. *Comprehensive Gynecology*, 5th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. p. 759–77.
6. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175 (4 Pt 2): 1099–104.
7. Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996; 65 (1): 45–53.
8. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004; 364 (9446): 1678–83.
9. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007; 356 (19): 1928–43.
10. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369 (9580): 2161–70.
11. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland with an example on implementing alternative screening methods. *Coll Antropol*. 2007; 31 Suppl 2: 17–22.
12. Franceschi S, Herrero R, La Vecchia C. Cervical cancer screening in Europe. What next? *Eur J Cancer*. 2000; 36 (17): 2272–5.
13. Vrtacnik - Bokal E, Rakar S, Jancar N, et al. Role of human papillomavirus testing in reducing the number of surgical treatments for precancerous cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005; 26 (14): 427–30.
14. zur Hausen H, de Villiers EM, Gissmann L. Papillomavirus infections and human genital cancer. *Gynecol Oncol*. 1981; 12 (2 Pt 2): S124–8.
15. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; 324 (1): 17–27.
16. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998; 338 (7): 423–8.
17. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7 (7): 453–9.
18. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis*. 1995; 171 (4): 1026–30.
19. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370 (9590): 890–907.
20. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 2002; 325 (7364): 572.
21. Kovanda A, Juvan U, Sterbenc A, et al. Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) lesions in Slovenia. *Acta Dermatovenol Alp Panonica Adriat*. 2009; 18 (2): 47–52.
22. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med*. 1997; 121 (3): 211–24.
23. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*. 1995; 141 (7): 680–9.
24. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000; 132 (10): 810–9.
25. Kirn VP, Kovacic J, Primic Zakelj M. Epidemiological evaluation of cervical cancer screening in Slovenia up to 1986. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1992; 13 (1): 75–82.
26. Pohar - Marinsek Z, Pogacnik A. Cytopathology in Slovenia. *Cytopathology*. 2004; 15 (1): 53–7.
27. Primic Zakelj M, Pogacnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2005 in 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2008.
28. Poljak M, Brencic A, Seme K, et al. Comparative evaluation of first- and second-generation digene hybrid capture assays for detection of human papillomaviruses associated with high or intermediate risk for cervical cancer. *J Clin Microbiol*. 1999; 37 (3): 796–7.
29. Repše-Fokter A. Vrednotenje citološkega izvida in nova klasifikacija. *Onkologija* 2007; 11: 56–9.
30. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana; 2006.
31. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *Jama* 2002; 287 (16): 2120–9.
32. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189 (1): 295–304.
33. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197 (4): 340–5.

34. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197 (4): 346–55.
35. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol.* 2004; 103 (2): 304–9.
36. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine.* 2008; 26 Suppl 10: K29–41.
37. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer.* 2009; 124 (3): 516–20.
38. Noller KL. Intraepithelial neoplasia of the lower genital tract (cervix, vulva): etiology, screening, diagnostic techniques, management. In: Katz V, Lentz GM, Lobo RA, eds. *Comprehensive Gynecology*, 5th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. p. 743–55.

Prispelo 11. 2. 2010

Nina Jančar¹*, Eda Vrtačnik Bokal²*

Rak materničnega vratu

Cervical Cancer

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak materničnega vratu, humani papilomavirus, presejanje, histološka oblika, zdravljenje

Rak materničnega vratu je drugo najpogostejše rakavo obolenje žensk v svetu. Razvije se preko več stopenj predrakavih sprememb in ga je z učinkovitim presejalnim programom mogoče preprečiti oziroma odkriti in v zgodnjem stadiju uspešno zdraviti. Za nastanek raka materničnega vratu je nujno potrebna dolgotrajna okužba z visokorizičnimi genotipi humanih papilomavirusov. V Sloveniji je bila incidenca raka materničnega vratu leta 2002 v primerjavi z evropskim povprečjem sorazmerno visoka. Po uvedbi organiziranega državnega presejalnega programa leta 2003 se je do leta 2008 število novih primerov raka materničnega vratu zmanjšalo. Najpogostejša histološka oblika je ploščatocelični karcinom, sledita mu žlezni karcinom in žlezno-ploščatocelični karcinom. Zdravljenje je v začetnih stadijih predvsem kirurško, pri napredovalih oblikah pa sta v uporabi obsevanje in kemoterapija.

ABSTRACT

KEY WORDS: cervical cancer, human papillomavirus, screening, histological type, treatment

Cervical cancer is the second most common cancer in women worldwide. It evolves through several stages of precancerous lesions and can therefore be prevented by means of organized screening program. If discovered in an early stage it can also be effectively treated. In Slovenia, the incidence of cervical cancer in the year 2002 has been relatively high compared to average European incidence. Since the introduction of organized national screening program in the year 2003, the number of newly diagnosed cervical cancer cases has already fallen substantially by the year 2008. Squamous cell carcinoma is the most common histological type of cervical cancer, followed by adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma. Treatment of cervical carcinoma in early stages is primarily surgical, while radiation and chemotherapy are applied in advanced stages.

¹ Dr. Nina Jančar, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana; nina.jancar@kclj.si

² Prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

* Avtorici si delita prvo mesto.

UVOD

Rak materničnega vratu (RMV) je maligna preobrazba celic na nožničnem delu materničnega vratu, v področju transformacijske cone med ploščatim in žleznim epitelijem. Je sedmo najpogostejše rakavo obolenje nasploh in drugo najpogostejše rakavo obolenje pri ženskah. Ocenjeno je bilo, da je bilo leta 2002 po svetu odkritih okoli 493.000 novih primerov RMV in zabeleženih okoli 274.000 smrti zaradi njega. Okoli 80 % primerov RMV se pojavi v deželah v razvoju (1).

Zaradi počasnega razvoja preko več stopenj predrakavih sprememb je RMV eden redkih primerov raka, ki ga lahko preprečimo z učinkovitim presejalnim programom. Redni preventivni pregledi nam omogočijo tudi, da ga odkrijemo v zgodnjem stadiju, ko je kirurško zdravljenje še zelo uspešno. Zaradi znane virusne etiologije pa se z razvojem profilaktičnih cepiv odkrivajo tudi nove možnosti preprečevanja RMV.

EPIDEMIOLOGIJA RAKA MATERNIČNEGA VRATU V SLOVENIJI

V Sloveniji se je groba letna incidenca RMV večala od leta 1950 (22,5/100.000 žensk) do leta 1962, ko je bila 34/100.000 žensk. Po letu 1962 sta se zaradi uvedbe odvzemanja in citološkega ocenjevanja brisa materničnega vratu (BMV) incidenca in umrljivost začeli zmanjševati do leta 1979, ko je bila incidenca najmanjša (14/100.000 žensk). Leta 1994 se je začela ponovno večati in je leta 1997 dosegla vrh (23,1/100.000) (2). Po incidenci večine rakavih obolenj je leta 2002 Slovenija sodila nekje na sredino lestvice evropskih držav, po incidenci RMV pa je sodila v vrh evropske lestvice (3). Leta 2003 je bilo v Sloveniji registriranih 209 novih primerov RMV. Po tem letu pa je prišlo že do upada incidence, saj je bilo leta 2006 zabeleženih 162 primerov RMV in je bila groba incidenca 15,8/100.000, leta 2007 pa je bilo 153 primerov RMV in groba incidenca 14,9/100.000 žensk (4, 5). Umrljivost za RMV pri nas kljub večji incidenci nikoli ni bila zelo velika (5).

Leta 2006 je bil RMV po pogostosti osmo najpogostejše rakavo obolenje pri ženskah v Sloveniji in je predstavljal 3,1 % vseh rakavih obolenj (4). V nerazvitih državah je RMV tudi v zadnjih letih drugo najpogostejše rakavo obolenje pri ženskah (3). Učinkovitost presejalnega programa se odraža v razmerju med predrakavimi spremembami hude oblike (cervikalna intraepitelijska neoplazija tretje stopnje, CIN 3) in RMV. Leta 2006 je bilo tako odkritih okoli 7-krat več CIN 3 (1177) kot RMV (4).

ETIOLOGIJA

Epidemiološki profil žensk z RMV je že v preteklosti nakazoval, da je v etiologijo te bolezni zelo verjetno vključen dejavnik, ki je spolno prenosljiv. Zato so sprva preučevali razne povzročitelje spolno prenosljivih okužb, kot so: sifilis, gonoreja in virus herpesa simpleksa tipa 2 (6). Razvoj molekularnih metod za dokazovanje genetskega materiala humanih virusov papiloma (angl. *human papillomavirus*, HPV) v celičnih vzorcih je omogočil, da je bila v devetdesetih letih preteklega stoletja spolno prenosljiva okužba z visokorizičnimi ali onkogenimi genotipi HPV priznana kot edini potreben, vendar ne zadosten dejavnik tveganja za nastanek predrakavih sprememb na materničnem vratu in RMV (7). HPV so zelo heterogena skupina virusov, ki jih etiološko povezujemo z benignimi in malignimi spremembami kože ter epitelijske sluznice (8). Okužba s HPV je spolno prenosljiva z vrhom pogostosti v starostni skupini 20–24 let (9). Večina okužb je prehodnih s povprečnim trajanjem 6–12 mesecev, 5–10 % okužb je dolgotrajnih in prav te so odločilne za nastanek predrakavih sprememb in RMV (10). Kot dejavniki tveganja za nastanek RMV se v literaturi pojavljajo še: večje število spolnih partnerjev, pogostejši spolni odnosi, zgodnji začetek spolne aktivnosti, prostitucija, druge spolno prenosljive okužbe, kajenje, uporaba hormonske kontracepcije več kot 5 let, nižja izobrazba, dejavniki okolja in zmanjšana odpornost organizma (HIV, imunosupresivi, genetski dejavniki) (11–14). Molekularno epidemiološke raziskave so pokazale, da je večina naštetih dejavnikov povezana s povečano verjetnostjo okužbe s HPV (15–17).

PREDRAKAVE SPREMEMBE MATERNIČNEGA VRATU

Visokorizični genotipi HPV okužijo bazalne celice epitelija materničnega vratu (MV) in ob dolgotrajni okužbi se njihova deoksiribonukleinska kislina (DNA) vgradi v gostiteljski genom. Na ta način lahko okužene celice postanejo nesmrtni, saj povečano izražanje zgodnjih virusnih genov (predvsem E6 in E7) povzroči kopičenje virusnih beljakovin E6 in E7, ki se vežeta na gostiteljski tumorje zaviralni beljakovini p53 in pRb in tako zavreta njuno delovanje.

RMV se razvije preko več stopenj predrakavih sprememb ploščatih in žleznihih celic. Pogostejše so spremembe ploščatih celic. Citološko razdelimo predrakave spremembe ploščatih celic v naslednje skupine: atipične ploščate celice, atipična ploščatocelična metaplazija, blago diskariotične ploščate celice, zmerno diskariotične ploščate celice, hudo diskariotične ploščate celice/karcinom *in situ* (lat. *carcinoma in situ*, CIS) ter ploščatocelični karcinom (PCK). Histološko razdelimo predrakave spremembe v naslednje stopnje: cervikalna intraepitelijska neoplazija prve stopnje (CIN 1), cervikalna intraepitelijska neoplazija druge stopnje (CIN 2) in cervikalna intraepitelijska neoplazija tretje stopnje (CIN 3). Analogno PCK se adenokarcinom (AK) MV razvije preko predrakavih sprememb iz maligno spremenjenih žleznihih celic.

PREVENTIVA RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Preventivo RMV delimo na primarno, sekundarno in terciarno. V primarno preventivo so vključeni postopki, s katerimi skušamo omejiti širjenje spolno prenosljive okužbe s HPV. Ti so enaki kot pri preprečevanju širjenja drugih spolno prenosljivih okužb. Združeni so pod kratico ABC, pri kateri A pomeni abstinenco v spolnih odnosih (angl. *abstinence*), B pomeni bodi zvest enemu partnerju (angl. *be faithful*), C pa pomeni uporabo kondoma pri vsakem spolnem odnosu (angl. *condom*).

V primarni preventivi je pomembno mlade osveščati o etiologiji RMV in jim ponuditi tudi cepljenje proti HPV. Na tržišču sta trenutno dve cepivi. Eno zaščiti pred okuž-

bo z genotipi HPV 6, HPV 11, HPV 16 in HPV 18 ter je učinkovito pri preprečevanju tako genitalnih bradavic kot tudi predrakavih in rakavih sprememb zunanega spolovila, nožnice in MV (18). Drugo zaščiti pred okužbo s HPV 16 in HPV 18 ter je učinkovito pri preprečevanju predrakavih sprememb materničnega vratu in RMV (19). V Sloveniji je ministrstvo za zdravje v letu 2009 sprejelo odločitev, da bo cepljenje s cepivom proti HPV 6, HPV 11, HPV 16 in HPV 18 vključeno v program cepljenja in bo brezplačno. Možnost brezplačnega cepljenja imajo deklice v 6. razredu devetletke, nekatere občine pa subvencionirajo cepljenje tudi za deklice v 7., 8. in 9. razredu.

Sekundarna preventiva RMV je odkrivanje že prisotnih predrakavih sprememb MV in uspešno zdravljenje ter sledenje bolnic po zdravljenju. Dobro načrtovani in vodeni državni programi organiziranega presejanja za RMV z odvzemom BMV so v zadnjih 30 letih učinkovito zmanjšali problem raka materničnega vratu v nekaterih državah, čeprav ga nikjer niso uspeli odpraviti (20, 21). Največji problem je neodzivnost žensk na povabilo k odvzemu BMV, lahko pa se pojavijo tudi nekatere pomanjkljivosti v multidisciplinarno potekajočem in zahtevnem programu organiziranega presejanja. Glede na izsledke obsežnih raziskav je z uporabo testiranja na prisotnost okužbe z visokorizičnimi HPV mogoče odkrivanje predrakavih sprememb in s tem preprečevanje RMV izboljšati (21–24). S testiranjem HPV je mogoče ugotoviti, ali je ženska okužena z visokorizičnimi genotipi HPV in ima zato povečano tveganje za nastanek CIN 2 in CIN 3 ter RMV.

Terciarna preventiva vključuje zdravljenje invazivnega RMV, rehabilitacijo po zdravljenju, spremljanje bolnic po zdravljenju in skrb za boljše kvaliteto življenja žensk z diagnozo RMV.

PRESEJANJE ZA RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Od okužbe z visokorizičnimi genotipi HPV do razvoja invazivnega RMV po navadi mine 10 let ali več, zato lahko z ustreznim zdravljenjem proces ustavimo, če ga pravočasno odkrijemo (25). Papanicolaou in Traut sta

leta 1941 odkrila, da lahko v BMV po ustreznih pripravi in barvanju odkrijemo predrakavo in rakavo spremenjene epiteljske celice (26). Bris po Papanicolaou (test PAP) se v mnogih razvitih državah uporablja že od petdesetih let preteklega stoletja. Čeprav je njegova občutljivost nizka, je v večini držav uspel zmanjšati incidenco RMV za okoli 70% (27, 28). Uspeh testa PAP je pogojen z jemanjem BMV v rednih časovnih intervalih pri čim večjem številu žensk.

Zaradi večanja incidence RMV, ki je bila v Sloveniji zabeležena v devetdesetih letih preteklega stoletja, je bil leta 2003 uveden organiziran program presejanja (Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb – DP ZORA) (2). DP ZORA je zasnovan tako, da pošljejo vabilo na ginekološki pregled in odvzem BMV vsaki ženski, stari 20–64 let, ki v zadnjih treh letih ni imela zabeleženega nobenega citološkega izvida BMV. Po dveh zaporednih letnih negativnih BMV pri ženski brez ginekoloških težav nadaljujejo s presejanjem na 3 leta (5).

Vzročna povezava med okužbo z visokorizičnimi HPV in RMV, enostavnost in ponovljivost testa HPV ter visoka občutljivost za odkrivanje CIN 2 ali hujših sprememb so bili pomembni vzroki, ki so vodili v številne raziskave na področju pomena testiranja HPV pri presejanju za RMV. Prednosti testiranja HPV so: višja občutljivost za odkrivanje patoloških sprememb, pričakovano zmanjšanje števila RMV in podaljšanje intervala presejanja (23). Vendar pa v Sloveniji za zdaj še nismo sprejeli enotnih priporočil, kako najučinkoviteje združiti testiranje HPV in citološko oceno BMV. Trenutno je najuporabnejši test za diagnostiko genitalne okužbe s HPV test *Hybrid Capture 2* (HC2) (Qiagen, Geithersburg, MD, ZDA), ki ima tudi dovoljenje ameriške uprave za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) za uporabo v humani medicini. Metoda temelji na tekočinski hibridizaciji, pri kateri pride do hibridizacije tarčne DNA HPV z značilnimi enovijačnimi lovki ribonukleinske kisline (RNA) prosto v tekočini. Mešanica lovk je iz dveh kompletov enovijačnih RNA: en komplet lovk prepozna nizkorizične, drugi pa visokorizične genotipe HPV. S kompletom lovk za visokorizične oziroma nizkorizične genotipe HPV

lahko s testom HC2 dokažemo 13 visokorizičnih (HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 39, HPV 45, HPV 51, HPV 52, HPV 56, HPV 58 in HPV 68) in 5 nizkorizičnih (HPV 6, HPV 11, HPV 42, HPV 43 in HPV 44) genotipov HPV (29).

RAZPOREDITEV GENOTIPOV HUMANIH VIRUSOV PAPILOMA PRI SLOVENSКИH BOLNICAH Z RAKOM MATERNIČNEGA VRATU

Nedavno smo izvedli raziskavo, s katero smo opredelili zastopanost visokorizičnih genotipov HPV pri bolnicah z RMV v Sloveniji (30). Zbrali smo 284 vzorcev RMV, med katerimi je bilo 90 brisov, 17 svežih tkivnih vzorcev in 177 parafinskih vzorcev. Po kontrolnem pomnoževanju odseka humanega gena za beta globin smo morali iz nadaljnje analize prisotnosti HPV DNA izključiti 6 vzorcev, pri katerih je bilo kontrolno pomnoževanje neuspešno. Pri vseh vzorcih smo uporabili metodo verižne reakcije s polimerazo (PCR) z začetnikoma GP5+/GP6+. Pri GP5+/GP6+ negativnih vzorcih smo uporabili še PCR z začetnikoma CPI/CPII g oziroma komercialno dostopni genotipizacijski test HPV INNO LiPA. Za genotipizacijo smo uporabili metodo neposrednega določanja nukleotidnega zaporedja dobljenih pridelkov PCR. HPV DNA smo dokazali v 262/278 vzorcih RMV (94,2%). Z našo raziskavo smo prvič v Sloveniji na reprezentativnem vzorcu bolnic z RMV opredelili zastopanost vseh visokorizičnih genotipov HPV v RMV neposredno pred uvedbo profilaktičnega cepljenja proti HPV. Genotipi HPV so si sledili v naslednjem vrstnem redu po padajoči pogostnosti: HPV 16, HPV 18, HPV 33, HPV 45, HPV 31, HPV 51, HPV 58, HPV 59, HPV 35, HPV 52, HPV 73 in HPV 82. HPV 16 in HPV 18 sta bila prisotna v 77,1% primerov RMV v Sloveniji.

HISTOLOŠKE VRSTE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Najpogostejši so epiteljski tumorji. Med njimi prednjačita ploščatocelični karcinom, ki se pojavlja v 80–85%, ter žlezni karcinom, ki se pojavlja v 15–20%. V to skupino spadajo še: žlezno-ploščatocelični karcinom, adenoid-

no cistični karcinom, adenoidno bazalni karcinom, nevroendokrini tumorji in nediferencirani karcinom, ki so redkejši. Med epiteljskimi tumorji velja izpostaviti nevroendokrine tumorje (karcinoid, atipični karcinoid, drobnocelični karcinom, velikocelični karcinom), ki se pojavljajo pri mlajših ženskah, se obnašajo zelo agresivno in so pogosto povezani z razširjenimi metastazami v več oddaljenih organov (31).

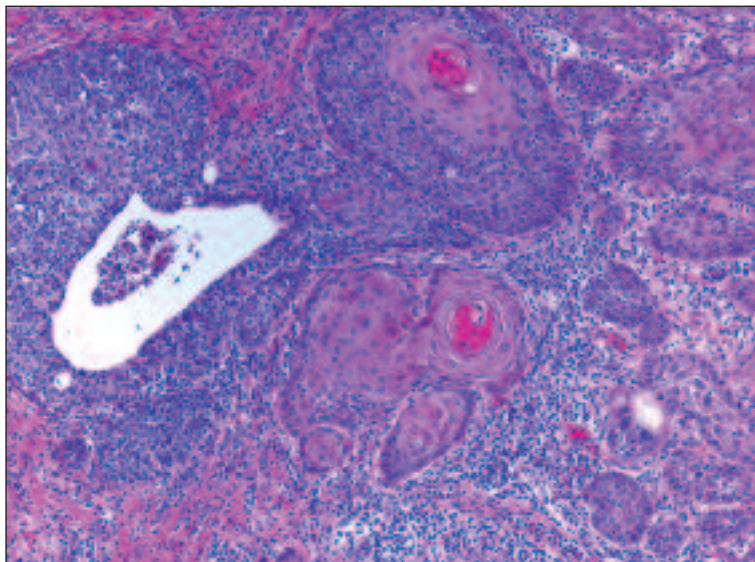
V zadnjih letih se je incidenca RMV in ploščatoceličnega karcinoma zmanjševala, vendar pa se je incidenca žleznega karcinoma in žlezno-ploščatoceličnega karcinoma MV, predvsem pri mlajših ženskah, povečevala. Ta trend je bilo opaziti tudi v državah z dobro razvitim presejalnim programom (32, 33). Ploščatocelični karcinom, žlezni karcinom in žlezno-ploščatocelični karcinom so etiološko povezani z dolgotrajno okužbo z visokorizičnimi genotipi HPV (34, 35).

Zelo redko se pojavljajo druge histološke vrste, kot so mezenhimski tumorji, med katere štejemo *sarcoma botryoides*, leiomiosarkom in angiosarkom. Prav tako redki so mešani epiteljski in mezenhimski tumorji (karcinosarkom, adenosarkom, Wilmsov tumor), melanocitni tumorji (maligni melanom), tumorji zarodnih celic (teratomi), tumorji krvnih celic (limfomi, levkemije) in sekundarni tumorji (36, 37).

Ploščatocelični karcinom

Ti tumorji izvirajo iz ploščatoceličnega epitelija ektocerviksa. Rastejo lahko pretežno eksofitično ali pretežno endofitično. Posebna podvrsta te skupine je mikroinvazivni ploščatocelični karcinom, ki je definiran kot predklinična rakava lezija, ki je vidna le mikroskopsko. Globina invazije pod nivo bazalne membrane epitelija ne sme biti večja od 3 mm (vendar se v literaturi pojavlja tudi meja 5 mm), na površini pa lezija ne sme biti daljša od 7 mm (38). Pri mikroinvazivnem ploščatoceličnem karcinomu je majhna verjetnost (< 1 %) za širjenje v bezgavke in za ponovitev.

Ploščatocelični karcinomi se med seboj razlikujejo glede na način maligne rasti, po tipu celic in stopnji diferenciacije (lat. *gradus*). Ločimo poroženevajoči, neporoženevajoči, bazaloidni, bradavičasti, kondilomatozni, papilarni, limfoepiteliomu podobni in prehodnocelični ploščatocelični karcinom (podoben urotelijskem karcinomu sečnega mehurja). Najpogostejši je velikocelični neporoženevajoči tip (slika 1), predvsem zadnji dve podvrsti pa sta zelo redki. Po stopnji diferenciacije rakavih celic se delijo na dobro diferencirane, poroženevajoče (G1), zmerno diferencirane (G2) in slabo diferencirane (G3) ploščatocelične karcinome. Stopnja dife-



Slika 1. Mikroinvazivni poroženevajoči ploščatocelični karcinom materničnega vratu (avtor: prim. Jasna Šinkovec, dr. med.).

renciacije ne vpliva na prognozo. Najboljšo prognozo ima bradavičasti ploščatocelični karcinom, ki ne zaseva, se pa rad ponovi lokalno, najslabšo pa bazaloidni ploščatocelični karcinom (32, 33).

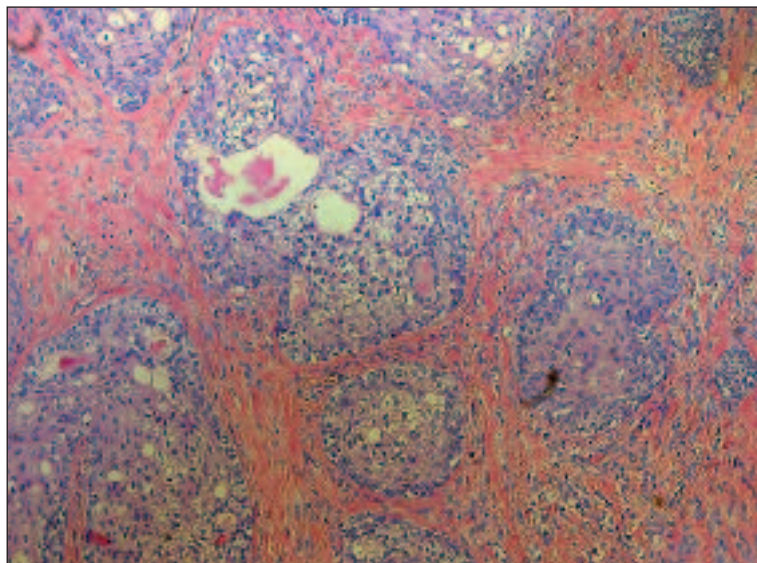
Žlezni karcinom

Žlezni karcinom MV izvira iz žleznih celic endocerviksa. Polovica žleznih karcinomov raste s površine navzven in tvori polipoidne ali papilarne mase, drugi pa rastejo po površini ali pa tvorijo razjede na MV. Če globoko infiltrirajo steno MV, nastane tako imenovani bombirani MV. Pri približno 15 % bolnic se lezije ne vidi, ker je skrita v kanalu MV. Tudi pri žleznom karcinomu je najzgodnejša stopnja mikroinvazivni žlezni karcinom, za katerega veljajo enaki kriteriji kot za mikroinvazivni ploščatocelični karcinom. Za ločevanje primarno endocervikalnih in primarno endometrijskih tumorjev ter različnih podvrst žleznih karcinomov je večinoma treba uporabiti imunohistokemične metode barvanja na estrogen-ske receptorje, vimentin, karcinoembrionalni antigen, serotonin in gastrointestinalno-pankreatični peptid. Prva podvrsta žleznega karcinoma MV je mucinozni adenokarcinom, pri katerem ločimo endocervikalni tip, črevesni tip, tip iz celic v obliki pečatnega prstana

(angl. *signet-ring cell*), tip z najmanjšim odklonom (angl. *minimal deviation variant*) in resičasto-žlezni tip. Najpogostejša oblika žleznega karcinoma MV je endocervikalni tip mucinoznega žleznega karcinoma, ki se pojavlja v kar 70 %. Tip z najmanjšim odklonom se pogosto pojavlja v povezavi z neoplazijami jajčnika, predvsem z mucinoznim žleznim karcinomom ovarija, oboje pa je lahko v sklopu Peutz-Jeghersovega sindroma. Druga podvrsta je endometrioidni žlezni karcinom, ki se pojavlja v 30 % in ima podobne lastnosti kot endometrioidni žlezni karcinom endometrija. Naslednji podtip je svetlocelični žlezni karcinom (ang. *clear cell adenocarcinoma*) (slika 2), ki je povezan z znotrajmaternično izpostavljenostjo dietilstilbestrolu. Sledi serozni žlezni karcinom, pri katerem moramo najprej izključiti, da ne gre za primarni tumor endometrija, jajčnika ali peritoneja, ker so to pogostejše lokacije za ta tip žleznega karcinoma. Izjemno redek pa je mezonefrični žlezni karcinom (38).

Žlezno-ploščatocelični karcinom

To so tumorji, ki so sestavljeni iz žleznih in ploščatoceličnih karcinomskih elementov. V nekaterih prevladuje žlezna, v drugih pa ploščatocelična komponenta. Posebna podvr-



Slika 2. Svetlocelični adenokarcinom materničnega vratu. (avtor: prim. Jasna Šinkovec, dr. med.)

sta je steklastocelični karcinom (angl. *glassy cell carcinoma*), ki predstavlja 1–2 % RMV. Pojavi se pri mladih ženskah, raste hitro, hitro zaseva v oddaljene organe in se slabo odziva na obsevanje (38).

KLINIČNA SLIKA IN SIMPTOMI RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Zgodnji invazivni RMV je po navadi asimptomatski in ga odkrijemo le z dobro organiziranimi presejalnimi pregledi. Z rastjo tumorja se pojavi rjavkast izcedek iz nožnice, krvavitve po spolnem odnosu ali nožnična krvavitev. Če tumor raste lateralno v parametrije, se lahko pojavi slabša prehodnost sečevoda, razširjenje ledvičnega meha in ledvičnih čašic ter končno tudi prenehanje izločanja urina iz ledvic in uremija. Bolečina je pri RMV dokaj pozen simptom. Stiskanje živcev povzroči motnje in bolečine v področju presakralnega pleteža ter ishiadikusa in obturatornega živca. Če tumor zajame tudi stransko medenično steno, se pojavi išias in redkeje zastojni edem spodnjih okončin ali zunanega spolovila. Širitev tumorja navzpred pogosto povzroči siljenje na vodo, boleče, pekoče ali ovirano uriniranje s krvavim urinom, lahko pa pride tudi do zastajanja urina zaradi zapore izho-

da mehurja in patološke povezave (fistule) med mehurjem in nožnico. Širitev navzad pa lahko povzroči bolečine v spodnjem delu hrbta, boleče in neučinkovito napenjanje pri iztrebljanju ter fistulo med nožnico in danko. Pozneje se pojavijo še slabokrvnost, hujšanje, splošno slabo počutje in oslabelost (38). Napoved poteka bolezni je odvisna predvsem od: patohistološkega tipa tumorja, velikosti tumorja in njegove diferenciacije (gradusa), globine invazije v stromo in invazije v limfnožilni prostor. RMV se širi predvsem z vraščanjem v okolno tkivo (lat. *per continuitatem*), po mezgji in redko po krvi.

DIAGNOSTIKA RAKA MATERNIČNEGA VRATU IN NAČELA RAZVRSTITVE

Ginekološki pregled v spekulu razkrije rdečkasto, ranljivo, izbočeno ali pa spodjedeno spremembo na MV. Z vaginalnim in rektalnim tipanjem lahko določimo širjenje tumorja v parametrije, danko ali spredaj proti mehurju (32, 38). Diagnozo RMV postavimo na podlagi izvida biopsije spremembe na MV, ki jo opravimo ambulantno. Stadij tumorja določamo na podlagi ginekološkega pregleda,

Tabela 1. Klasifikacija FIGO stadijev raka materničnega vratu (RMV).

Stadij	Opis	TNM
I	Karcinom, omejen na maternični vrat.	T1
IA	Invazivni karcinom, ki je viden le mikroskopsko.	T1a
IA1	Stromalna invazija, ki meri ≤ 3 mm v globino in ≤ 7 mm v širino.	T1a1
IA2	Stromalna invazija, ki meri > 3 mm in ≤ 5 mm v globino ter ≤ 7 mm v širino.	T1a2
IB	Klinično vidna lezija ali mikroskopska lezija, večja od IA2.	T1b
IB1	Klinično vidna lezija, ki v premeru meri ≤ 4 cm.	T1b1
IB2	Klinično vidna lezija, ki v premeru meri > 4 cm.	T1b2
II	Tumor, ki se je razširil čez mejo materničnega vratu, vendar ne do medenične stene ali spodnje tretjine nožnice.	T2
IIA	Tumor ne zajema parametrijev.	T2a
IIA1	Tumor, velik ≤ 4 cm.	T2a1
IIA2	Tumor, velik > 4 cm.	T2a2
IIB	Tumor zajema parametrije.	T2b
III	Tumor sega do medenične stene, zavzema spodnjo tretjino nožnice ali povzroča hidronefrozo oziroma nedelujočo ledvico.	T3
IIIA	Tumor zajema spodnjo tretjino nožnice, ne sega pa do medenične stene.	T3a
IIB	Tumor sega do medenične stene ali povzroča hidronefrozo oziroma nedelujočo ledvico.	T3b
IV	Tumor se je razširil preko meja medenice ali pa klinično invadira mukozo sečnega mehurja oziroma rektuma.	T4
IVA	Tumor se je razširil v sosednje organe (rektum, sečni mehur).	T4
IVB	Prisotne so oddaljene metastaze.	M1

ki ga opravita najmanj dva preiskovalca (če je mogoče v splošni anesteziji), in kliničnega pregleda bolnice, pri katerem otipamo tudi dostopne bezgavke. Klinični pregled dopolnimo s celotno krvno sliko in rentgenskim slikanjem prsnih organov, pri napredovalih stadijih pa je treba dodati še cistoskopijo, rektosigmoidoskopijo, kontrastno slikanje črevesja z barijem, intravensko pielografijo, računalniško tomografijo, magnetno resonančno slikanje ali pozitronsko emisijsko tomografijo (32, 38). Stadije razvrščamo na podlagi klasifikacije, ki jo je sprejela Mednarodna zveza za ginekologijo in porodništvo (angl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO) in je bila zadnjič posodobljena leta 2009 (32, 33, 38, 39). Klasifikacija RMV FIGO je povzeta v tabeli 1. Stadiji po klasifikaciji glede na primarni tumor, prizadetost bezgavk (angl. *node*) in oddaljene zasevke (angl. *metastasis*) (TNM) so pri RMV razvrščeni podobno (tabela 1). Klasifikacija FIGO upošteva anatomsko razširjenost bolezni in ne kirurškega stadija ter razdeli invazivni RMV v štiri stadije. Tumor, ki je omejen le na MV, opredelimo kot stadij I (slika 3). Invazivna rast v maternično telo ne spremeni stadija. V stadij II je razvrščen RMV, ki se širi izven maternice, vendar ne do medenične stene in/ali se širi v nožnico (zgornji dve tretjini). Če se tumor širi do medenične stene in/ali povzroča hidronefrozo ali afunkcijo ledvice (ledvic), bolezen opredelimo kot stadij III. Stadij IV vključuje tumorje, ki se širijo izven male medenice navzven in/ali rastejo infiltrativno

v mehur in/ali danko (tabela 1). V zadnji posodobitvi klasifikacije FIGO je bilo poudarjeno, da je vdor karcinomskih celic v limfnožilni prostor prognostično pomemben in ga je pri RMV vedno treba opisati.

Karcinomske celice se po limfnih poteh širijo v primarne (lokalne) bezgavke. To so: paracervikalne bezgavke, parametrijske bezgavke, hipogastrične bezgavke (bezgavke ob notranji iliakalni arteriji, obturatorne bezgavke), bezgavke ob skupni iliakalni arteriji in zunanji iliakalni arteriji, presakralne bezgavke in lateralne sakralne bezgavke. Iz te primarne skupine se sekundarno širijo v paraaortne bezgavke. Ingvinalne bezgavke so redko infiltrirane, vendar pa so medialne ingvinalne bezgavke vključene v primarne bezgavke, če tumor zajema tudi spodnjo tretjino nožnice. Iz paraaortnih bezgavk lahko karcinomske celice vdrejo v levo supraklavikularno bezgavko. Če je zajeta ta bezgavka, je to znak, da se je tumor razširil preko meja trebušne votline. Po krvi najpogosteje zaseva v pljuča in možgane (40).

ZDRAVLJENJE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Za obliko zdravljenja se odločimo glede na stadij tumorja, starost bolnice in željo po ohranitvi plodnosti. Pri intraepitelijskem karcinomu je priporočeno zdravljenje izrezanje z diatermično zanko ali s klasično konizacijo. Osnovni načeli primarnega zdravljenja invazivnega RMV sta kirurški poseg ali radioterapija. Dokončna odločitev o zdravljenju temelji na mnenju multidisciplinarnega ginekološko-onkološkega konzilija. Z radioterapijo lahko zdravimo vse stadije ploščatoceličnega RMV, primarno kirurško pa zdravimo le bolnice v stadijih od I do IIA. Pri kirurškem zdravljenju RMV stadija IA upoštevamo priporočila, ki smo jih izdelali na Ginekološki kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Priporočila temeljijo na točkovanju, upoštevajoč patomorfološke kriterije, kot so: celični tip karcinoma, mitotična aktivnost, tip invazije, obrambna reakcija, invazija v žile in globina invazije. Glede na celokupno število točk je lahko priporočena konizacija, vaginalna ali abdominalna histerektomija (z vaginalno manjšeto ali brez nje) oziroma abdominalna histe-



Slika 3. Operativni preparat raka materničnega vratu stadija IB1, pridobljen z radikalno operacijo. (avtor: dr. Nina Jančar, dr. med.)

rektomija z limfadenektomijo (z vaginalno manšeto ali brez nje). Cilj sodobnega kirurškega zdravljenja zgodnjih stadijev RMV je povzročiti čim manj škodljivih posledic za bolnico ob optimalnem zdravljenju. V posebnih primerih lahko maternico ohranimo (želja po rojevanju) in konizaciji pridružimo še pelvično limfadenektomijo. Najnovejši podatki raziskav kažejo, da je odstranitev materničnega vratu (trahelektomija) in odstranitev pelvičnih bezgavk pri izbranih bolnicah s stadijem IA2 in IB1 (tumor velik manj kot 2 cm) dovolj učinkovito zdravljenje, ki omogoča uspešno zanositev pri več kot 50 % bolnic (32, 38).

Pri stadiju IA1 (mikroinvazivni karcinom) je zadostna terapija klasična konizacija, vendar pa sta pri tem potrebna pogoja, da je sprememba odstranjena v zdravo in da ni vdora karcinomskih celic v limfnožilni prostor. Po konizaciji je treba te bolnice spremljati z BMV, kolposkopijo in kiretažo materničnega vratu na 3 mesece 1 leto po operaciji. Če bolnica ne želi več zanositi, potem sta ustrezni obliki kirurškega zdravljenja pri tem stadiju tudi vaginalna ali abdominalna histerektomija (32, 38).

Pri stadiju IA2 (mikroinvazivni karcinom) je verjetnost za zasevke v lokalnih bezgavkah 2–5 %, zaradi česar se zato pogosto odločimo za radikalnejše zdravljenje. V poštev pride prilagojena radikalna histerektomija (odstranitev maternice z vaginalno manšeto, paracervikalnega tkiva, obeh parametrijev, dela okroglega ligamenta (lat. *ligamentum rotundum*) in dela uterosakralnega ligamenta) z obojestransko pelvično limfadenektomijo. Lahko pa zdravimo tudi z radioterapijo. Petletno preživetje bolnic z RMV stadija IA je ocenjeno na 95 % (33).

Pri stadijih IB1, IB2 in IIA so uspehi kirurškega zdravljenja in radioterapije primerljivi. Kirurško zdravljenje je radikalna histerektomija s pelvično limfadenektomijo, ki jo imenujemo tudi Wertheim-Meigs-Novakova operacija, pri kateri odstranimo maternico, zgornjo tretjino nožnice, paracervikalno, parametrijsko in paravaginalno tkivo do medenične stene ter del uterosakralnih ligamentov, uterine žile pa ligiramo ob njihovem izvoru. Odstranitev jajčnikov pri bolnicah, mlajših od 45 let in z začetnim RMV, ni potrebna zaradi redko pojavljajočih se zasevkov v jajčnikih.

Pri stadiju IB1 in IIA (premer tumorja 4 cm ali manj) je potrebno tudi vzorčenje paraaortnih bezgavk. Če tumorsko tkivo zajema več kot polovico debeline MV ali če so prisotni zasevki v bezgavkah, je potrebna še pooperativna radioterapija. Petletno preživetje bolnic z RMV stadija IB je ocenjeno na 80 %, bolnic z RMV stadija II pa na 70 % (32, 33).

Pri stadijih IIB in III zdravimo z radioterapijo ali s kombinacijo radioterapije in kemoterapije.

Pri radikalni radioterapiji obsevamo od zunaj po posebni shemi (teleradioterapija) in tudi intrakavitarno (brahiterapija). Pri kemoterapiji se največ uporabljata cisplatin in 5-fluorouracil, vendar v zadnjem času nekateri uporabljajo tudi epirubicin, vinkristin, mitomicin C, bleomicin, doksorubicin in paklitaksel. Kombinacija radioterapije in kemoterapije naj bi bila pri napredovalih stadijih RMV uspešnejša kot samo radioterapija. Petletno preživetje bolnic z RMV stadija III je ocenjeno na 50 % (32, 33).

Stadij IVA zdravimo s kombinacijo radioterapije in kemoterapije. Pri redkih bolnicah je pri stadiju IVA možen izbor zdravljenja tudi medenična eksenteracija. Pri zdravljenju RMV z oddaljenimi zasevki (IVB) je obsevanje paliativno, z obsevanjem ali s kemoterapijo zdravimo tudi oddaljene zasevke. Kombinacija obsevanja in kemoterapije s cisplatinom ali 5-fluorouracilom naj bi pri napredovalih stadijih karcinoma zagotavljala boljše rezultate zdravljenja. Zdravljenje ponovljene bolezni pa je v večini primerov neuspešno. Petletno preživetje bolnic z RMV stadija IV, zdravljenih le z radioterapijo, je ocenjeno na 20 %.

Radioterapija žleznih karcinomov MV je manj uspešna oblika zdravljenja, zato je kirurški poseg, če je to izvedljivo, primarno zdravljenje. Napredovale stadije obsevamo enako kot ploščatocelični karcinom (32, 33).

NAČELA SLEDENJA BOLNIC

Po Wertheim-Meigs-Novakovi operaciji pri bolnicah brez simptomov opravimo prvi ginekološki pregled po dveh do treh mesecih, vključno z ultrazvokom, s testi ledvične funkcije in s krvno sliko, kasneje opravljamo preglede na vsake tri do štiri mesece (test PAP). Po obsevalni terapiji opravljamo klinični in

ginekološki pregled na tri mesece s testom PAP in ultrazvočnim pregledom. Za bolnice, ki so zaradi RMV operirane z radikalno operacijo, svetujemo tudi balneoterapijo in podaljšano rehabilitacijo v za to ustreznem zdravilišču.

NADOMESTNO HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Bolnicam s simptomi pomanjkanja estrogenov zaradi odstranitve obeh jajčnikov lahko predpišemo nadomestno hormonsko zdravljenje. Bolnice, ki niso bile zdravljene s histerektomijo, ampak le s konizacijo ali trahelektomijo, morajo poleg estrogenov ciklično ali kontinuirano prejemati tudi progesterogene.

ZAKLJUČEK

RMV je pogost rak, ki pa ga je na srečo mogoče preprečiti. Če s primarno preventivo ne uspemo, imamo učinkovite načine zdravljenja, ki lahko bolezen pozdravijo pod pogojem, da jo odkrijemo v zgodnjem stadiju. Preventivni ginekološki pregledi so zelo pomembni, saj nam omogočajo odkrivanje predrakavih sprememb in zgodnjega RMV pri ženskah, ki še nimajo simptomov bolezni. V zadnjem času imamo na voljo profilaktično cepljenje proti najpogostejšima visokorizičnima genotipoma HPV. Po naših podatkih bi bilo z doslednim izvajanjem cepljenja proti HPV mogoče preprečiti do 77,1 % primerov RMV, ki jih povzročata HPV 16 in HPV 18.

LITERATURA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74–108.
2. Pohar - Marinsek Z, Pogacnik A. Cytopathology in Slovenia. *Cytopathology.* 2004; 15: 53–7.
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No 5 [CD-ROM]. Verzija 20. Lyon: IARC Press; 2004.
4. Primic Žakelj M, Bračko M, Hočevnar M, et al. Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka za Slovenijo; 2009.
5. Primic Žakelj M, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2006 in 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2008.
6. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 244–65.
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189: 12–9.
8. zur Hausen H, de Villiers EM, Gissmann L. Papillomavirus infections and human genital cancer. *Gynecol Oncol.* 1981; 12 Suppl 2: 124–8.
9. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998; 338: 423–8.
10. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370: 890–907.
11. Peto R, zur Hausen H. Viral origin of cervical cancer. Bambury report no. 21. New York: Cold Spring Harbor CSH Press; 1986.
12. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control.* 2003; 14: 805–14.
13. Epstein RJ. Hormonal contraception and cervical cancer. *Lancet.* 2003; 361: 1915.
14. Serraino D, Carrieri P, Pradier C, et al. Risk of invasive cervical cancer among women with, or at risk for, HIV infection. *Int J Cancer.* 1999; 82: 334–7.
15. Franco EL. The sexually transmitted disease model for cervical cancer: incoherent epidemiologic findings and the role of misclassification of human papillomavirus infection. *Epidemiology.* 1991; 2: 98–106.
16. Bosch FX, Muñoz N, de Sanjosé S, et al. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer.* 1992; 52: 750–8.
17. Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol.* 2008; 37: 536–46.

18. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1928–43.
19. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369: 2161–70.
20. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland with an example on implementing alternative screening methods. *Coll Antropol.* 2007; 31 Suppl 2: 17–22.
21. Franceschi S, Herrero R, La Vecchia C. Cervical cancer screening in Europe. What next? *Eur J Cancer.* 2000; 36: 2272–5.
22. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 346–55.
23. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol.* 2004; 103: 304–9.
24. Vrtacnik - Bokali E, Rakar S, Jancar N, et al. Role of human papillomavirus testing in reducing the number of surgical treatments for precancerous cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005; 26: 427–30.
25. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175: 1099–104.
26. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med.* 1997; 121: 211–24.
27. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol.* 1995; 141: 680–9.
28. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 810–9.
29. Poljak M, Brencic A, Seme K, et al. Comparative evaluation of first- and second-generation digene hybrid capture assays for detection of human papillomaviruses associated with high or intermediate risk for cervical cancer. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 796–7.
30. Jancar N, Kocjan BJ, Poljak M, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in women with cervical cancer in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 145: 184–8.
31. Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 65: 45–53.
32. Jhingran A, Levenback C. Malignant Diseases of the Cervix: Microinvasive and Invasive Carcinoma: Diagnosis and Management. In: Katz V, Lentz GM, Lobo RA, eds. *Comprehensive Gynecology*, 5th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. p. 759–77.
33. Jhingran A, Russell AH, Seiden MV, et al. Cancers of the cervix, vulva, and vagina. In: Abeloff M, Armitage JO, Niederhuber JE, eds. *Abeloff's clinical oncology*, 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p. 1745–65.
34. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, et al. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* 1998; 75: 536–45.
35. Bulk S, Visser O, Rozendaal L, et al. Cervical cancer in the Netherlands 1989–1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer.* 2005; 113: 1005–9.
36. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 303–15.
37. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007; 121: 621–32.
38. Wells M, Ostor AG, Crum CP, et al. Tumours of the uterine cervix. Epithelial tumours. In: Tavassoli F, Devilee P, eds. *WHO classification of tumours Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.* Lyon: IARC Press; 2003. p. 262–80.
39. Pecorelli S, Zigliani L, Oicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 105: 107–8.
40. Shepherd JH. Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103: 405–6.



"So you're a rocket scientist? That don't impress me much." — *Shania Twain*



KAKO PISATI MEDICINSKE PRISPEVKE? PREDAVANJA IN DELAVNICE

23. in 24. 11. 2010 v prostorih *MF*

Podrobnejši program in informacije:

www.medrazgl.si

Prijave in prispevki za delavnice:

info@medrazgl.si do 29. 10. 2010



Kotizacije ni. Vabljeni!

Lilijana Horvat Jezeršek¹, Andrej Žmitek²

Motnje slušnega zaznavanja

Disturbances of Auditory Perception

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: duševne motnje, shizofrenija, slušne halucinacije, motnje slušnega zaznavanja, senčni reženji, notranji govor, halucinacije – patofiziologija

Slušno zaznavanje je lahko moteno na različnih nivojih. V prispevku je poudarek na tistih motnjah, ki se pogosto pojavljajo pri osebah z duševnimi motnjami. Predvsem so opisane slušne halucinacije, ki spadajo med dramatičnejše duševne simptome in lahko močno vplivajo na bolnikovo delovanje ter na njegov odnos z okolico, prizadenejo pa tudi bolnikove svojce. Prispevek na kratko predstavi še tiste motnje slušnega zaznavanja, ki so pomembne pri diferencialni diagnozi slušnih halucinacij. Pomembno je, da zdravnik pozna razlike med posameznimi motnjami slušnega zaznavanja, motnjo natančno opredeli in ustrezno ukrepa. Kadar so motnje slušnega zaznavanja vzrok za avto- in heteroagresivno vedenje, je potrebno urgentno ukrepanje. Nekatere pa se pojavljajo tudi pri zdravih osebah in ne zahtevajo posebne obravnave.

ABSTRACT

KEY WORDS: mental disorders, schizophrenia, acoustic hallucinations, disturbances of auditory perception, temporal lobe, inner speech, hallucinations – pathophysiology

Auditory perception is prone to disturbances on various levels. The article deals with those usually encountered in patients with mental disorders, auditory hallucinations being the most frequent. The article also presents phenomena, which are similar to auditory hallucinations and are hence important in differential diagnosis. It is important for physician to know the differences between various disturbances of auditory perception. This knowledge enables him to make a correct diagnosis and to take appropriate steps. When auditory hallucinations or illusions cause the patient to be violent against himself or others, urgent measures are necessary. Certain disturbances of auditory perceptions may also be experienced by healthy individuals and do not require special treatment.

¹ Lilijana Horvat Jezeršek, dr. med., Psihiatrična bolnišnica Begunje, Begunje 55, 4275 Begunje na Gorenjskem; lili.jezersek@pb-begunje.si

² Prim. Andrej Žmitek, dr. med., Psihiatrična bolnišnica Begunje, Begunje 55, 4275 Begunje na Gorenjskem

UVOD

Zdravniki se pri svojem delu pogosto srečujejo z bolniki, ki imajo motnje slušnega zaznavanja. Proučevanje in zdravljenje takih motenj sodi predvsem v domeno psihiatrije, nevrologije in otorinolaringologije.

Prispevek obravnava predvsem psihiatrični vidik motenj slušnega zaznavanja. Najbolj znane motnje s tega področja so slušne halucinacije, ki spadajo med dramatičnejše psihične simptome. Pogosto močno vplivajo na bolnikovo delovanje in vedenje, prizadenejo pa tudi bolnikove svojce. Predvsem v primerih, ko je bolnik pod njihovimi vplivi avto- ali heteroagresiven, zahtevajo urgentno ukrepanje.

Motnje slušnega zaznavanja delimo v več skupin. Pomembno je, da jih znamo natančno opredeliti in med njimi razlikovati. Pri tem si pomagamo s podrobno avto- in heteroanamnezo ter z opazovanjem bolnikovega vedenja. Natančno opredeljena motnja slušnega zaznavanja je zdravniku v pomoč pri postavitvi diagnoze.

Prispevek vsebuje razdelitev in opis posameznih motenj slušnega zaznavanja. Nekoliko podrobneje so predstavljene slušne halucinacije in bolezenska stanja oz. duševne motnje, pri katerih se slušne halucinacije pojavljajo. Opisan je pomen motenj slušnega zaznavanja za bolnika, njegovo okolico in zdravnika. Predstavljenih je tudi nekaj bolnikov s temi motnjami. Za lažje razumevanje kaže opozoriti na problem izraza motnja v slovenskem psihiatričnem izrazju. Tega se žal uporablja tako v smislu bolezni (duševna motnja, npr. shizofrenija) kot v smislu simptoma (npr. motnja slušnega zaznavanja, halucinacija). Razprava o tem problemu bi seveda daleč presegla obseg tega članka.

ZAZNAVANJE

Zaznavanje je definirano kot proces pretvorbe fizikalnega dražljaja v psihološko informacijo oz. kot duševni proces, s katerim so senzorni dražljaji preneseni v zavest (1).

DELITEV MOTENJ SLUŠNEGA ZAZNAVANJA

Poznamo več vrst motenj slušnega zaznavanja. Etiologija nekaterih motenj je opredeljena

in organski vzrok natančno definiran, pri večini pa je še veliko nejasnosti. Delimo jih v več skupin.

Elementarne motnje

Elementarne motnje se pojavljajo pri okvari senzornega aparata kjer koli na poti od slušnih receptorjev do primarnih in sekundarnih projekcijskih polj v možganski skorji. S tovrstnimi motnjami se ukvarjajo otorinolaringologi (predvsem z motnjami na nivoju receptorjev in perifernih živcev) in nevrologi (z okvarami perifernega in centralnega živčevja). Tako otorinolaringologi kot nevrologi in psihiatri pa se srečujemo z bolniki, ki doživljajo trenutne in nedoločljive zvočne fenomene, kot so šumi in poki, ki jih imenujemo akoazmi; tudi ti spadajo med elementarne motnje zaznav (2). V to skupino štejemo tudi tinitus – nadležno piskanje, brenčanje ali zvonjenje brez zunanjega izvora zvoka (3).

Hypoacusis

Naglušnost (lat. *hypoacusis*) je prevodna ali zaznavna izguba sluha, ki je lahko eno- ali obojestranska. Z njo se večinoma ukvarjajo otorinolaringologi (4).

Akustična agnozija

To je zaznavna motnja, pri kateri bolnik slušni dražljaj zazna, vendar ne more razumeti njegove vsebine. Najpogostejše jo srečujemo pri bolnikih po možganski kapi (5).

Hyperacusis

Hyperacusis je glasnejša zaznava določenega zvoka, kot je njegova dejanska glasnost. Pojavlja se v stanjih izrazito usmerjene pozornosti, npr. med hipnozo (6). Opisana je tudi pri otrocih z avtistično motnjo (7).

Sinestezije

To so zaznavne motnje, pri katerih je stimulacija ene senzorne modalitete zaznana kot senzacija druge modalitete, npr. vidni dražljaj sproži zaznavo zvoka, ki sicer nima osnove v zunanjem slušnem dražljaju (6).

Iluzije

Iluzije nastanejo na osnovi resničnih zvočnih fenomenov, vendar je njihovo doživljanje izkrivljeno ali napačno zaradi nepazljivosti, kvalitativnih motenj zavesti ali posebnega čustvovanja (2). Prestrašena mati npr. zazna škripanje vrat kot jok svojega otroka. Pogosto se pojavljajo tudi pri osebah brez duševnih motenj, oseba včasih lahko celo vpliva na začetek in trajanje teh zaznav. Ponekod v starejši literaturi so živahne slušne iluzije, ki se pojavijo ob objektivno manj jasnem ali izginjajočem zvoku, imenovali pareidolije (6).

Flashback

Flashback je pojav intenzivnega podoživljanja preteklih zaznav, ki so temeljile bodisi na resničnih dogodkih ali na motnjah zaznav. V prvem primeru se flashback pojavi kot del posttravmatske stresne motnje, ko oseba npr. po prometni nesreči še več mesecev ali let podoživlja glasove, ki jih je v prometni nesreči dejansko slišala. Nasprotno pa flashback po uživanju halucinogenih drog, npr. LSD-ja, ne temelji na objektivnih zunanjih dražljajih, ampak pomeni žive predstave halucinacij in spremljajočih občutkov, ki jih je oseba (lahko pred več meseci) doživljala pod vplivom droge (6, 8).

Halucinacije

Halucinacije so patološke zaznave, ki se pojavljajo v odsotnosti zunanjega slušnega dražljaja. Griesinger je leta 1867 zapisal, da bolnik resnično sliši, vidi ali vonja in ne le misli, da sliši, vidi ali vonja (9). Navaja primer bolnika, ki komentira svoje halucinacije: »Slišim glasove, ker jih pač slišim. Ne vem, od kod izvirajo, so pa zame prav tako razločni kot vaš glas. Če priznam resničnost vašega glasu, mi morate tudi vi dovoliti, da verjamem v resničnost teh mojih glasov, saj slišim oboje enako jasno.«

Slušne halucinacije ljudje opisujejo kot prisluhe ali glasove. Lahko se pojavljajo kot posamezne besede (kar imenujemo fone-mi), v obliki stavkov ali kot pogovori med različnimi osebami. Njihova vsebina je lahko prijetna ali neprijetna (kar je pogostejše), stalna ali spremenljajoča. Glasovi so lahko tihi ali glasni, bolniku znani ali tuji. Bolnik jih pri-

pisuje okolici ali pa meni, da izvirajo iz njegovega telesa; običajno jih doživlja kot del zunanje resničnosti. Zlasti kadar je vsebina halucinacij neprijetna, je bolnik ob njihovem pojavu zaskrbljen, prestrašen ali celo grozav. Halucinacije lahko pomembno vplivajo na njegovo vedenje. Slušne halucinacije sodijo med najdramatičnejše simptome za bolnika, pa tudi za njegove svojce (2).

Zaradi njihovega posebnega pomena so halucinacijam v nadaljevanju namenjena tri ločena poglavja.

HALUCINACIJE PRI SHIZOFRENIJI

Najpogostejša diagnoza pri bolnikih s slušnimi halucinacijami je shizofrenija, pri teh bolnikih se slušne halucinacije pojavljajo kar v 60 do 90 %. Slušne halucinacije pri shizofreniji imajo pogosto eno od naslednjih značilnosti:

- bolniki pogosto poročajo o glasovih, ki naj bi bile njihove glasne misli, kar imenujemo tudi ozvočenje misli;
- halucinacije so pogosto v obliki glasov, ki komentirajo bolnikova dejanja in/ali o bolniku razpravljajo kot o tretji osebi;
- pogosto imajo bolniki s shizofrenijo ukazovalne slušne halucinacije, to so glasovi, ki bolniku ukazujejo, kaj naj stori, npr.: »Ugasni cigareto!« ali pa »Ne jej kosila!« Ukazovalne halucinacije so lahko tudi nevarne zlasti tedaj, ko bolnika napeljujejo k hetero- ali avtoagresivnim dejanjem in se jim bolnik ne more upreti (6).

Primer 1:

37-letni bolnik s shizofrenijo je ob opustitvi antipsihotičnega zdravljenja slišal glasove, ki so mu ukazovali, naj ubije svojo mamo. Sprva se je glasovom upiral in jih ni »ubogal«, po nekaj neprespanih nočeh pa jim je podlegel. Sredi noči, ko so bili glasovi zelo intenzivni, je prišel v mamino spalnico z rokavicami na rokah in mamo začel daviti. K sreči ji je uspelo pobegniti in poklicati na pomoč. Bolnika so pripeljali v bolnišnico, kjer so glasovi po uvedbi antipsihotika postopno izzveneli. Bolnik je postal do svojega heteroagresivnega vedenja kritičen in ga je obžaloval, mami pa se je opravičil.

Primer 2:

Pri 52-letni bolnici s shizofrenijo so se po smrti hčerke v prometni nesreči pojavili glasovi, naj skoči skozi okno, sicer bo izgubila še sina. Ko je mož zaspal, je vstala iz postelje, odšla v kuhinjo, odprla okno in zlezla na okensko polico. Mož, ki ga je zbudilo odpiranje okna, jo je zadnji hip zgrabil in potegnil s police. Kasneje je bolnica povedala, da bi zagotovo skočila skozi okno z namenom, da reši sina, če ji mož tega ne bi preprečil.

Patofiziološki vidiki slušnih halucinacij pri shizofreniji

Halucinacija lahko načelno nastane zaradi okvare na katerem koli mestu v določeni senzorni poti. Tako se pojavijo zelo elementarne vidne halucinacije, fosfemi, zaradi pritiska na zrklo in akufemi zaradi izpostavljenosti močnemu slušnemu dražljaju.

Kompleksnejše slušne halucinacije v smislu glasov ali glasbe pa so – če gre za okvaro tkiva ali električno draženje – večinoma povezane s skorjo senčnega režnja. Pri okvari tkiva naj bi šlo za kompenzatorno hiperaktivnost celic okoli mesta okvare (10).

Pri bolnikih s shizofrenijo praviloma ni najti žariščnih makroskopskih lezij možganovine. Na podlagi strukturnih slikovnih raziskav (zlasti tistih z magnetno resonanco) pa ugotavljajo zmanjšanje zgornje vijuge levega senčnega režnja – velikost zmanjšanja je v korelaciji z izraženostjo slušnih halucinacij (11, 12). Različne raziskave so povezale slušne halucinacije tudi z drugimi strukturnimi spremembami, vendar najpogosteje opisujejo prav zmanjšanje zgornje vijuge levega senčnega režnja (13).

Raziskave možganske funkcije (s funkcijsko magnetno resonanco ali pozitronsko emisijsko tomografijo) so ob pojavu slušnih halucinacij ugotovile povečanje aktivnosti senčne (akustične) skorje večinoma na levi strani, v posameznih primerih pa tudi desno ali obojestransko. Podobno se poveča aktivnost vidne skorje pri optičnih halucinacijah in somatosenzorne skorje ob halucinacijah telesnega občutka (13). V načelu se med doživljanjem slušnih halucinacij torej aktivira tisti del skorje, ki v normalnih okoliščinah sprejema zunanje slušne dražljaje.

Shergill in sodelavci so spremljali časovni potek aktivnosti možganske skorje. Ugotovili so, da se je nekaj sekund pred začetkom slušnih halucinacij povečala aktivnost leve spodnje čelne vijuge (ki se v običajnih okoliščinah aktivira med notranjim govorom), neposredno ob nastopu halucinacij pa se je aktivacija obojestransko razširila še na srednjo in zgornjo senčno vijugo. Avtorji so zato sklepali, da je izvor halucinacij notranji govor; senčna skorja pa ga napačno prepozna kot dražljaj, ki izvira iz zunanjega sveta (14). Notranji govor je sestavljen iz subvokalnih motoričnih reprezentacij. Te so kodirane v obliki artikulacijskih gibov, ki bi bili potrebni za izvedbo običajnega govora; pri tem je uporabljen premotorični program artikulacije (15). Tu torej ne gre za kakršno koli razmišljanje, ampak za tisto, ki poteka v jezikovni obliki. Poenostavljeno rečeno, gre za neizvršena povelja govornim mišicam.

Tudi druge raziskave aktivnosti možganske skorje med slušnimi halucinacijami kažejo, da se aktivirata področje za produkcijo jezika in/ali področje za zaznavo zvoka (13). Ob prisotnosti izrazitih halucinacij pa sočasen zunanji govor povzroči manjše povečanje aktivnosti senčnega režnja kot v normalnih pogojih. To dopušča sklepanje, da zaznavanje tako zunanjega govora kot slušnih halucinacij uporablja isti nevronske aparat, resnične in halucinirane vsebine torej »tekmujejo« za iste nevrofiziološke zmogljivosti (16). Ta koncept se ujema s klinično izkušnjo, ko številni bolniki s slušnimi halucinacijami poročajo, da jim poslušanje npr. glasbe začasno omili ali celo odpravi halucinatorno doživljanje.

Bolniki s shizofrenijo, ki imajo v anamnezi slušne halucinacije, niso pa jih imeli med raziskavo, v primerjavi z drugimi bolniki s shizofrenijo in z zdravimi osebami slabše ločijo, ali je na predvajanem posnetku njihov lastni govor ali govor drugih oseb. Hkrati tako bolniki brez halucinacij kot zdrave osebe bolj aktivirajo levo zgornjo senčno vijugo, kadar gre za tuj glas, pri bolnikih s halucinacijami v anamnezi pa takšne razlike ni. Kadar je predvajani posnetek glasu slabše razumljiv, pride pri prvi in drugi skupini do aktivacije sprednje cingulate vijuge, pri bolnikih s halucinacijami v anamnezi pa ne; ta del možganov je sicer povezan z usmerjeno pozornostjo,

selekcijo in monitoriranjem odgovora (17). Tudi ti podatki kažejo, da imajo bolniki s halucinacijami težave z ločevanjem zunanje in notranje nastalih slušnih dražljajev, razlog pa bi lahko bil v moteni pozornosti.

Posamezni opisi primerov kažejo, da nekateri bolniki v času doživljanja halucinacij dejansko subvokalno izgovarjajo določene vsebine. To so dokazali tako z elektromiografijo ustnic in brade ter tudi z mikrofoni. Z uporabo posebnega mikrofona nad grlom so v enem takih primerov ugotovili, da je bolnik izgovarjal (za opazovalce neslišno) iste vsebine, o katerih je potem poročal, da jih je slišal. To, kar je raziskovalec preko ojačevalca slišal kot bolnikov šepet, je bolnik slišal kot haluciniran glas ženske osebe – z značilnostmi halucinacij pri shizofreniji: glas je govoril o bolniku v tretji osebi, komentiral njegova dejanja, mu dajal navodila in uporabljal vulgarne besede, ki jih bolnik sicer v običajni komunikaciji ni (18).

Pri človeku je tvorba jezika povezana zlasti z levo možgansko poloblo. Glede na hipotezo, da je pri shizofreniji motena takšna jezikovna lateralizacija, so posamezni avtorji raziskovali, če bi bila nenormalna aktivnost desne poloble povezana s halucinacijami. Tako so na primer ugotovili, da bolniki s shizofrenijo kažejo znižano jezikovno lateralizacijo v čelni skorji (19). V preizkusu verbalne fluentnosti se je obojestransko aktiviralo Brocovo področje; zmanjšanje lateralizacije je bilo v korelaciji z izrazitostjo halucinacij. Vendar pa večina raziskav kaže, da gre med doživljanjem halucinacij za večjo aktivnost levega senčnega režnja – tako kot ob sprejemanju zunanjih zvočnih dražljajev pri zdravih osebah (13).

Za ponazoritev kompleksnosti problema halucinacij je zanimiva raziskava kontinuitete bele substance, pri kateri so uporabili metodo magnetne resonance z difuzijskim tenzor-skim slikanjem; ta temelji na anizotropni difuziji vode v tkivih, ki je največja v smeri vlaken (npr. nevronske) in najmanjša pravokotno nanje (20). Avtorji so primerjali skupino bolnikov s shizofrenijo, ki so imeli halucinacije, z zdravimi osebami (21). Proučevali so kontinuiteto nitja arkuatnega fascikla, ki povezuje predvsem čelni in senčni reženj. Ta je bila pri skupini bolnikov

pomembno večja v lateralnem delu, ki povezuje predvsem Brocovo in Wernickejevo področje, v primerjavi z medialnim delom, ki vsebuje ostalo frontotemporalno nitje. Pri zdravih osebah take razlike niso našli. Avtorji sklepajo, da večja kontinuiteta morda omogoča disfunkcionalno sočasno aktivacijo skorje, ki »proizvaja« jezika, in akustične skorje, kar bi lahko vodilo v napačno prepoznavanje lastnega govora kot zunanjega. Relativno močnejša kontinuiteta lateralnega dela arkuatnega fascikla bi lahko prispevala tudi k jasnosti in izrazitosti akustične zaznave notranjega govora, ki tako postane neločljiva od zaznave zunanjih dražljajev (15).

Interpretacija zgornjih ugotovitev je seveda zahtevna. Zelo verjetno je izvor slušnih halucinacij notranji govor, ki nastaja v čelni skorji (normalen proces), patološki pa je odziv akustične skorje, ki prepozna notranji govor kot dražljaj iz zunanjega sveta. Razlaga, ki jo sprejema večina avtorjev, uporablja pojem kopije eferentnega sporočila (22, 23). Motorično področje skorje pošlje kopijo sporočila, ki je sicer namenjeno izvršitvi, tudi senzornemu delu skorje, da se ta »pripravi« na spreminjen senzorni dotok, ki bo posledica izvršitve motoričnega navodila. Tako npr. ob običajnem gibu očesnih zrklet ne dobimo vtisa spremembe vidnega sveta, vtis spremembe pa se pojavi, če zrklo premaknemo s prstom (22). Kaže, da gre pri bolnikih s shizofrenijo za motnjo v pošiljanju ali sprejemanju kopije eferentnega sporočila: senzorna skorja ne dobi (dovolj dobre) informacije motorične skorje in zato bolnik ne prepozna izpeljane akcije kot svoje, pa naj gre za premike okončin (čemur sledi simptom občutja pasivnosti in temu blodnje vplivanja) ali pa za notranji govor. Pri slednjem gre za predstavo motoričnega akta ali tudi za deloma izpeljan motorični akt, akustična skorja pa ga napačno prepozna kot tuj, zunanji slušni dražljaj (slušna halucinacija) (18). Verjetno gre za vsaj delno podobno dogajanje pri simptomu ozvočenja misli, pri katerem bolnik sliši svoje misli v obliki akustičnega dražljaja, ki naj bi bil prisoten v zunanjem svetu, a se hkrati zaveda, da so misli njegove. K razvoju zgornjega koncepta sta pomembno prispevala tudi slovenska avtorja, ki sta pri bolnikih s shizofrenijo opisala zmanjšano sposobnost popravljanja

motoričnih napak ob izključeni eksteroceptivni povratni zvezi (24).

Za razumevanje patofiziologije halucinacij je pomembna učinkovitost transkranialne magnetne stimulacije (25, 26). Tu gre za zunanjo uporabo močnega, pulzirajočega magnetnega polja, ki v možganskem tkivu inducira šibek električni tok. Takšna nizkofrekvenčna stimulacija zmanjša aktivnost možganske skorje, ki je v neposrednem dosegu magnetnega polja. Uporaba magnetne stimulacije s frekvenco 1 Hz nad levo senčno-temensko skorjo pomembno ublaži slušne halucinacije, medtem ko jih lažna magnetna stimulacija ne. Zmanjša se predvsem pogostost halucinacij in njihov pomen za bolnika. Različni avtorji so metodo izvajali 5–35 minut dnevno, 4–10 dni v enem ciklu zdravljenja. Kakih pomembnih stranskih učinkov niso zasledili, tudi do negativnega vpliva na spoznavne funkcije ni prišlo.

HALUCINACIJE PRI DRUGIH DUŠEVNIH MOTNJAH

Druge psihotične motnje

Pri akutni in prehodni psihotični motnji slušne halucinacije nastopijo akutno in hitro izzvenijo. Pri trajni blodnjavi motnji, pri kateri so blodnje glavni del klinične slike, so slušne halucinacije občasne in predstavljajo manj pomemben del simptomatike. Tudi pri shizotipski motnji so slušne halucinacije le občasne in prehodnega značaja. Za shizoafektivno motnjo so značilne halucinacije v sklopu shizofrenskih simptomov in so običajno po vsebini skladne z razpoloženjem (27).

Motnje razpoloženja

V tem sklopu se slušne halucinacije pojavljajo bistveno redkeje od blodenj. Praviloma se pojavljajo le pri zelo izraženih bolezenskih stanjih in jih v sklopu blažjih kliničnih slik ne srečamo. Pogosto naj bi bolj spominjale na halucinacije pri organskih duševnih motnjah kot na tiste pri shizofreniji. Večinoma so bežne, bolniki jih le redko doživljajo v prisotnosti drugih oseb, z zdravljenjem se dokaj hitro umaknejo. Pogostejše so v nočnem času in večinoma imajo bolniki občutek, da ne izvi-

rajo iz okolice, ampak iz njihovega lastnega telesa (28).

Srečujemo jih pri 10 % bolnikov z depresijo, pri katerih imajo običajno neprijetno (npr. kritizirajočo, sadistično) vsebino. Pri maniji so opisane pri 20 % bolnikov in so pogosto vezane na bolnikove pretirano poudarjene ali celo neresnične lastnosti oz. sposobnosti (npr. bolnik sliši glasove, ki mu govorijo, da je on stvarnik vesolja, božji izbranec ali najpametnejši človek na svetu) (6).

Anksiozne in osebnostne motnje

Tudi bolniki z anksioznimi motnjami, pri katerih je v ospredju občutek strahu, poročajo o slušnih halucinacijah; običajno slišijo zvočenje telefona, hišnega zvonca ali klicanje svojega imena. Značilno za anksiozne motnje pa je, da bolniki postanejo kritični do halucinacij, ko vidijo, da te ne temeljijo na resničnih dogodkih. Slušne halucinacije se lahko pojavljajo še pri motnji multiple osebnosti, to je redka disociativna (konverzivna) motnja, za katero je značilno, da ima bolnik dve (ali celo več) osebnosti, druga navadno vznikne v času čustvene krize in nadomesti prvo za nedoločen čas (od nekaj ur do nekaj let). Obe osebnosti sta si povsem različni, se druga druge ne zavedata, vsaka pa je amnestična za obdobje druge (29). Tudi pri Ganserjevem sindromu lahko bolnik sprva simulira psihične simptome, nato pa zapade v stanje psevdodemence, ko doživlja prave slušne halucinacije (2). Pri Jeruzalemskem sindromu se pojavi psihotična simptomatika med obiskom svetega mesta, slušne halucinacije pri teh bolnikih imajo pogosto versko vsebino (30). Bolniki z Münchausenovim sindromom si hoteno in zavestno izmišljajo razne simptome, med drugim lahko tudi slušne halucinacije. Včasih so celo tako prepričljivi, da tudi v sebi zabrišejo mejo med resničnim in izmišljenim (2).

Organske duševne motnje

Shizofrenijo in v tem poglavju zgoraj našteje duševne motnje so v preteklosti imenovali funkcionalne motnje, ker niso poznali organskega vzroka zanje. Z današnjimi preiskovalnimi metodami je tudi pri teh motnjah mogoče ugotoviti spremembe možganov. Slu-

šne halucinacije pa se lahko pojavljajo tudi pri klasičnih »organskih« boleznih, kot so demenca, delirij, alkoholna halucinoza, amnestični sindrom, epilepsija, degenerativne bolezni (npr. Parkinsonova bolezen), intrakranialni ekspanzivni procesi (npr. meningiom), poškodbe glave, infekcijske bolezni, endokrine, metabolne, imunske, nutritivne motnje, demielinizirajoče bolezni (npr. multipla skleroza), intoksikacije z različnimi toksini in zdravili ter raba raznovrstnih psihoaktivnih snovi (npr. LSD, kanabis). Slušne halucinacije in iluzije lahko pri osebah z duševnimi motnjami in tudi pri zdravih osebah sproži tudi popoln odvzem dražljajev (senzorna deprivacija), ki se izvede tako, da osebo zapremo v majhen prostor in popolnoma izključimo vse dražljaje zunanjega sveta. Slušne halucinacije v obliki glasov ali glasbe pa opisujejo tudi osebe, ki so gluhe in brez psihotične motnje (6).

POSEBNE OBLIKE HALUCINACIJ

Pseudohalucinacije

Pseudohalucinacije v literaturi nimajo enotne definicije. Po nekaterih avtorjih gre za zaznave, katerih izvor je po bolnikovem prepričanju v njegovem telesu in ne v zunanjem svetu. Drugi pomen so halucinacije, v katerih resničnost bolnik dvomi, lahko jih označimo kot halucinacije z uvidom. Nekateri jih imenujejo tudi delne halucinacije (6).

Primer 3:

51-letni bolnik z anksiozno depresivno motnjo je opisal, da sliši neznane moške glasove, ki so mu govorili, naj naredi samomor. Zdelo se mu je, da glasovi nastajajo v njegovi glavi. Prepričan je bil, da mu jih nihče ne pošilja iz okolice in da niso resnični. Pripisoval jih je svoji duševni motnji.

Hipnagogne in hipnapompne halucinacije

Te motnje spadajo med oneiroidne pojave, kar pomeni, da se pojavijo v fazi uspavanja (hipnagogne) oz. prebujanja (hipnapompne) (2). Gre za motnje slušnega (pa tudi vidnega, taktilnega ali multisenzornega) zaznavanja, ki so običajno kratkotrajne in trajajo nekaj sekund do nekaj minut. Prepletajo se vsebine sanj in

zavednega doživljanja, pogosto so bizarne in moteče. Prekinejo se s trzljajem (npr. okončine), zvočnim ali vidnim dražljajem. Pojavlja se tudi pri povsem zdravih osebah, posebno pogosto pa pri osebah z motnjami spanja, npr. pri narkolepsiji (31).

Funkcionalne halucinacije

Funkcionalne halucinacije se pojavijo v prisotnosti zunanjega dražljaja in izzvenijo, ko se dražljaj prekine. Npr. ko se bolnik približa potoku, šumenje potoka sproži pojav slušnih halucinacij, tako da bolnik sliši sočasno potok in halucinacije. Ko pa se oddalji od potoka in šumenja več ne sliši, izginejo tudi halucinacije (32). Pri tem ne gre za iluzije, saj bolnik hkrati sliši zunanji dražljaj in halucinacijo (33).

Negativne halucinacije

Te halucinacije nastanejo zaradi usmerjene pozornosti, ki povzroči izpad zaznave slušnega dražljaja. Oseba med hipnozo npr. ne sliši zvokov iz okolice, čeprav njena akustična senzorna pot ni okvarjena (6).

Psihogena gluhot

Psihogena gluhot se pojavlja pri disociativnih oz. konverzivnih motnjah, običajno nastopi nenadoma in sledi stresnemu dogodku (29). Bolnik s psihogeno gluhoti ima nepoškodovan senzorni aparat, navaja pa, da ne sliši zvokov iz okolice, čeprav ravna skladno z njimi (2). Bolnica npr. trdi, da nihče ne sliši, hkrati pa se odzove na jok svojega otroka v so sednjem prostoru.

OPREDELITEV MOTNJE SLUŠNEGA ZAZNAVANJA

Za opredelitev motnje slušnega zaznavanja je potrebna natančna avto- in heteroanamneza o njenem trajanju, vsebini, časovnem poteku preko dneva, o njeni čustveni spremljavi, o bolnikovi razlagi in uvidevnosti do tega doživljanja. Pogosto pa si pomagamo tudi z opazovanjem bolnikovega vedenja, na podlagi katerega lahko sklepamo na motnjo slušnega zaznavanja. Npr. pri bolniku, ki trdi, da nima halucinacij, hkrati pa sredi pogovora utihne, postane prestrašen, si začne zatiskati

ušesa in kriči, naj ga pusti pri miru, ker noče skočiti pod vlak, lahko sklepamo na ukazovalne halucinacije.

POMEN MOTENJ SLUŠNEGA ZAZNAVANJA

Motnje slušnega zaznavanja, še zlasti slušne halucinacije, sodijo med najdramatičnejše simptome v sklopu duševnih motenj. Pri bolniku lahko povzročijo celo paleto različnih čustvenih stanj, od občutkov sreče, ki se pojavijo ob prijetnih glasovih, pa vse do grozavosti, ki pogosto prevzame bolnike ob ukazovalnih ali grozečih vsebinah. Sam pojav slušnih halucinacij ali pa njihova vsebina sta lahko tudi vzrok za nastanek depresivnega sindroma. Prisotnost motenj slušnih zaznav lahko močno vpliva na bolnikovo delovanje. Bolnik posluša glasove, razmišlja o njih, si razlaga njihov pomen, se ravna po njihovih navodilih, spremenjeno pa je tudi njegovo čustvovanje. Zato je oviran pri vsakdanjih opravilih, na poklicnem področju in v medosebnih odnosih.

Kot že omenjeno, je pojav slušnih halucinacij pretresljiv tudi za bolnikove svojce. Prvič, ker jih preplavi strah pred duševno motnjo sorodnika in ker ne vedo, kako naj reagirajo, in drugič, ker je bolnik pod vplivom halucinacij lahko nepredvidljiv, spremenjen v vedenju in avto- ali heteroagresiven. Vse to pa izrazito negativno vpliva na odnose znotraj družine.

Motnje slušnega zaznavanja so pomembne tudi za zdravnika, saj mu pomagajo pri postavitvi diagnoze. Seveda pa je pri tem pomembna natančna opredelitev.

Če bolnik npr. poroča o glasovih in ga ne povprašamo natančno, kdaj se glasovi pojavljajo, ne dobimo podatka, da se pojavljajo med uspavanjem. Tako lahko postavimo napačno diagnozo psihotične motnje, v resnici pa gre za hipnagogne halucinacije, ki so pogoste tudi pri osebah brez psihoze. Podobno lahko pri bolniku z anksiozno motnjo glasove napačno pripišemo psihotični motnji, če ne povprašamo po vsebini glasov in po bolnikovi kritičnosti do njih. Lahko pa se zgodi tudi, da zgrešimo psihozo, npr. pri mladostniku, ki se zapira v svojo sobo, se občasno smehlja sam pri sebi in ga ne povprašamo po glasovih.

ZAKLJUČEK

Motenj slušnega zaznavanja je več vrst in med seboj se precej razlikujejo. Zlasti halucinacije lahko povzročajo bolniku in njegovi okolici hude težave ter utegnejo zahtevati urgentno psihiatrično obravnavo. Določene motnje pa se pojavljajo tudi pri zdravih osebah (npr. iluzije) in ne potrebujejo vedno posebnih ukrepov. Za zdravnika je pomembno, da razlike med posameznimi motnjami slušnega zaznavanja pozna, motnje pri konkretnem bolniku pravilno opredeli in ustrezno ukrepa.

LITERATURA

1. Manley MRS. Diagnosis and Psychiatry: Examination of the Psychiatric Patient. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. Comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 652-788.
2. Kobal MF. Znaki in simptomi duševnih bolezni. In: Tomori M, Žihel S, eds. Psihijatrija. Ljubljana: Litterapicta Ljubljana; 1999. p. 47-100.
3. Benson DF, Gorman DG. Hallucinations and delusional thinking. In: Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM, eds. Neuropsychiatry. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 307-23.
4. Vatovec J, Gros A. Bolezni ušesa in mastoida. In: Moravec - Berger D, ed. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene. 10. revizija. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 1995. p. 459-70.
5. Chow TW, Cummings JL. Neuropsychiatry: Clinical Assessment and Approach to Diagnosis. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. Comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 221-385.
6. Yager J, Gitlin MJ. Clinical Manifestations of Psychiatric Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. Comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 789-823.

7. Volkmar FR, Klin A. Pervasive Developmental Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. Comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 2659–78.
8. Miličinski L. Bolezni odvisnosti II: Uživanje drog in nealkoholne toksikomanije. In: Miličinski L, ed. Psihiatrija. Ljubljana: Dopisna delavska univerza Univerzum; 1978. p. 511–40.
9. Griesinger W. Mental pathology and therapeutics. New York: Hafner Publishing company; 1965.
10. Braun CMJ, Dumont M, Duval J, et al. Brain modules of hallucination: An analysis of multiple patients with brain lesions. *J Psychiatry Neurosci*. 2003; 28 (6): 432–49.
11. Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, et al. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyrus volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1990; 147: 1457–62.
12. Onitsuka T, Shenton ME, Salisbury DF, et al. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1603–11.
13. Allen P, Laroi F, McGuire PK, et al. The hallucinating brain: A review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008; 32: 175–91.
14. Shergill SS, Brammer MJ, Amaro E, et al. Temporal course of auditory hallucinations. *Br J Psychiatry*. 2004; 185: 516–7.
15. Atkinson JR. The perceptual characteristics of voice-hallucination in deaf people: insights into the nature of subvocal thought and sensory feedback loops. *Schizophr Bull*. 2006; 32: 701–8.
16. Woodruff PW, Wright IC, Bullmore ET, et al. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry*. 1997; 154: 1676–82.
17. Allen P, Amaro E, Fu CH, et al. Neural correlates of the misattribution of speech in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2007; 190: 162–9.
18. Green P, Preston M. Reinforcement of vocal correlates of auditory hallucinations by auditory feedback: a case study. *Br J Psychiatry*. 1981; 139: 204–8.
19. Weiss EM, Hofer A, Golaszewski S, et al. Language lateralization in unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia: a functional MRI study. *Psychiatry Res*. 2006; 146: 185–90.
20. Bassar PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 1994; 66 (1): 259–67.
21. Hubl D, Koenig T, Strik W, et al. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61: 658–68.
22. Feinberg I, Guazzelli M. Schizophrenia – a disorder of the corollary discharge systems that integrate the motor systems of thought with the sensory systems of consciousness. *Br J Psychiatry*. 1999; 174: 196–204.
23. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull*. 2009; 35: 509–27.
24. Mlakar J, Jensterle J, Frith CD. Central monitoring deficiency and schizophrenic symptoms. *Psychol Med*. 1994; 24: 557–64.
25. Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorgieva R, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 49–56.
26. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 416–21.
27. Miličinski L. Duševne in vedenjske motnje. In: Moravec-Berger D, ed. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene. 10. revizija. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 1995. p. 311–87.
28. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. Oxford: Oxford University Press; 2007.
29. Kocmur M. Nevrotske, stresne in somatoformne motnje. In: Tomori M, Ziherl S, eds. Psihiatrija. Ljubljana: Littera-picta Ljubljana; 1999. p. 229–58.
30. Bar-el Y, Durst R, Katz G, et al. Jerusalem Syndrome. *Br J Psychiatry*. 2000; 176: 86–90.
31. Black JE. Narcolepsy and syndromes of primary excessive daytime somnolence. *Semin Neurol*. 2004; 24 (3): 271–82.
32. Kecmanović D. Najčešći simptomi i sindromi psihičkih poremećaja. In: Kecmanović D, ed. Psihiatrija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1989. p. 718–43.
33. Cutting J. Descriptive psychopathology. In: Hirsch SR, Weinberger DR, eds. Schizophrenia. Part one. Descriptive aspects. Oxford: Blackwell Publishing; 2003. p. 15–24.

Prispelo 29. 4. 2009

Študentski medicinski raziskovalni kongres 8.12.2010

Kongres bo potekal 8.12.2010 v prostorih Medicinske fakultete v Ljubljani. Raziskovalna dela bodo predstavljena v obliki predavanj in posterjev.

Raziskovalci, svoje izvlečke pošljite do 15.10.2010 na info@medrazgl.si.

**Več informacij na
www.medrazgl.si.**



Tomaž Velnar¹, Uroš Smrdel², Božidar Casar³, Roman Bošnjak⁴, Gorazd Bunc⁵

Kratek pregled stereotaktičnih radiokirurških tehnik

A Short Review of Stereotactic Radiosurgery Techniques

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: radioterapija, stereotaksija, nevrokirurške tehnike, gama nož, linearni pospeševalnik, možganski tumorji

Poleg nevrokirurških tehnik se radioterapija že dolgo uporablja za zdravljenje malignih in benignih znotrajlobanjskih tumorjev ter drugih znotrajlobanjskih sprememb. Znotrajlobanjske tumorje obsevamo na tri načine: s frakcionirano radioterapijo, stereotaktično radioterapijo in stereotaktično radiokirurgijo, slednje najpogosteje z uporabo gama noža ali posebej prirejenega linearne pospeševalnika. Radiokirurgija se vse bolj uporablja tudi v kombinaciji s sistemsko terapijo pri zdravljenju zasevkov.

ABSTRACT

KEY WORDS: radiotherapy, stereotaxy, neurosurgical techniques, gamma knife, linear accelerator, brain tumours

Radiotherapy has long been used in conjunction with classical neurosurgery as a treatment option for benign and malignant tumours, as well as for intracranial lesions. The three possible modalities include fractionated radiotherapy, stereotactic radiotherapy and radiosurgery, the latter employing a gamma knife unit and a linear accelerator system. Radiosurgery is also increasingly applied in combination with systemic therapy for the treatment of metastatic disease.

¹ Tomaž Velnar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; tvelnar@hotmail.com

² Mag. Uroš Smrdel, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³ Božidar Casar, univ. dipl. ing. fiz., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

⁴ Prof. dr. Roman Bošnjak, dr. med., Klinika za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

⁵ Doc. dr. Gorazd Bunc, dr. med., Oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

V moderni nevrokirurgiji se je v zadnjem času razvilo več novih tehnologij, ki omogočajo učinkovitejše in bolj usmerjeno zdravljenje in s tem manjšo poškodbo okoliških tkiv (1, 2). Eno takšnih zdravljenj je tudi moderna nevroonkološka radioterapija (2). Radioterapija se že zelo dolgo uporablja za zdravljenje malignih in benignih znotrajlobanjskih tumorjev. Njena uporaba omogoča boljše kontrolo rasti tumorja in daljše preživetje bolnikov. Nevrokirurg Harvey Cushing je v začetku 20. stoletja napravil več kot 2000 operacij možganskih tumorjev, od tega okrog 800 gliomov. Med posegom je pri nekaterih bolnikih v tumor vstavil radioaktivne radijeve igle ali žice, ki jih je imenoval radijeve bombe, ki naj bi pomagale obsevati tumor in s tem podaljšale preživetje bolnikov (3). To tehniko imenujemo brahiterapija. Je vrsta radioterapije, kjer vir radioaktivnega elementa s kirurškim posegom namestimo neposredno v tumor (4). V nekaterih centrih to tehniko še vedno uporabljajo za zdravljenje možganskih zasevkov in primarnih možganskih tumorjev, kot so glioblastomi, oligodendrogliomi, astrocitomi, meningeomi in kraniofaringeomi (5–7). Prvotni rezultati so bili dobri, vendar se preživetje tudi z uporabo brahiterapije ni podaljšalo, kot najbolj nevaren zaplet pa se je pojavljala pozna nekroza tkiva zaradi obsevanja (4, 8).

RADIOKIRURŠKE TEHNIKE ZA ZDRAVLJENJE ZNOTRAJLOBANJSKIH TUMORJEV

Z razvojem obsevalnih in kirurških tehnik so težnje usmerjene v uporabo obsevanja kot primarnega ali sekundarnega zdravljenja možganskih tumorjev. Za njihovo uspešno zdravljenje je potrebna zadostna doza ionizirajočega sevanja, usmerjena na tarčni volumen, ki zagotovi učinkovito uničenje tumorskega tkiva, obenem pa kar najbolj ohrani zdravo tkivo (9). Takšen način obsevanja je mogoč z visokodoznim, tarčno usmerjenim obsevanjem. Obstajajo trije načini obsevanja znotrajlobanjskih tumorjev: frakcionirana radioterapija, stereotaktična radioterapija in

stereotaktična radiokirurgija. Stereotaksija pomeni natančno tridimenzionalno lokalizacijo tarče v prostoru. Stereotaktična radiokirurgija je v sorodu s stereotaktično nevrokirurgijo in radioterapijo. Vse tri metode, predvsem pa obe stereotaktični, temeljita na natančni prostorski lokalizaciji tarče in pozicioniranju bolnika, tako da je obsevanje vedno usmerjeno na isto mesto (9, 10). Razlikujejo se v številu frakcij, ki se aplicirajo do celotne skupne doze, ki jo bolnik lahko prejme, kakor tudi v samem načinu aplikacije (10). Pri frakcionirani in stereotaktični radioterapiji uporabljamo več frakcij do skupne doze, razlika med njima pa je, da pri stereotaktični radioterapiji žarek stereotaktično usmerimo v tarčo. Pri stereotaktični radiokirurgiji celotno dozo v eni frakciji stereotaktično apliciramo na tarčo.

Kakšna vrsta zdravljenja bo uporabljena, je odvisno od velikosti, lokacije in števila sprememb, doze obsevanja, potrebne za uničenje tumorske mase, volumna zdravega tkiva, ki bo obsevanje prejel, in pomembnih struktur v okolici ter tolerance zdravih tkiv na dozo in njihovo sposobnost za obnovo. Delitev obsevanja v frakcije omogoča zdravim celicam, da popravijo poškodbe genetskega materiala po nizkodoznem obsevanju med posameznimi frakcijami (9–12).

Švedski nevrokirurg Lars Leksell, pionir stereotaktične radiokirurgije, ki je sodeloval tudi pri razvoju gama noža, je definiral radiokirurgijo kot metodo, ki usmeri enkratno visoko dozno ionizirajoče sevanje na znotrajlobanjsko tarčo, natančno določeno z računalniško tomografskimi (CT) in magnetnoresonančnimi (MR) posnetki ter uporabo stereotaktičnega okvirja ali poliestrske mrežaste maske za fiksacijo glave, tako da stereotaktično usmeri multiple žarkovne snope na to točko in s tem nanjo aplicira terapevtsko dozo brez incizije tkiva (9, 12). Načrtovanje za obsevanje tarče naredi računalnik, ki med seboj združi in oblikuje CT- in MR-posnetke, nato pa zdravnik in fizik določita tarčo, ki jo bo aparat obseval, in izračunata doze, ki jih bo vsako tkivo prejelo. Določitev tarče poteka na osnovi koordinatnega sistema, tako da je vsaka tarča določena s koordinatami v x-, y- in z-osi. Računalnik pred terapevtskim obsevanjem napravi simulacijo, med katero se aparat postavi v položaj za obsevanje tar-

če (9–11). Stereotaktični okvir se med globinskim slikanjem uporablja za planiranje koordinat tarče in ima nalogo zunanje reference koordinatnega sistema. Takšen način obsevanja omogoča, da najvišjo dozo prejme tarča, nato pa doza v okolici strmo pade. Zdravo tkivo prejme zanemarljivo dozo sevanja, kar omogoči boljšo kvaliteto življenja. Zgornja meja premera velikosti tarče je okrog 3 cm, metoda pa je primerna predvsem za majhne možganske zasevke in primarne znotrajlobanjske spremembe.

Dve najpogostejše uporabljeni enoti v radiokirurgiji sta linearni pospeševalnik in gama nož. Značilnosti obeh so:

- aplikacija visoke enkratne doze sevanja,
- stereotaktična lokalizacija lezije s CT- in MR-slikanjem,
- uporaba računalniškega dozimetričnega načrtovanja, kjer lahko natančno določimo količino sevanja, ki ga bodo prejele strukture v centralnem živčevju,
- strmi dozni gradient, tako da tarča prejme najvišjo dozo, nato pa ta proti okolici strmo pade in zdravo tkivo prejme zanemarljivo oziroma sprejemljivo dozo, in
- prostorsko in dozimetrično zelo natančna aplikacija sevanja.

Tehnični razvoj je omogočil še natančnejše obsevanje znotrajlobanjskih sprememb in načrtovanje obsevanja sprememb nepravilnih oblik (1, 13, 14).

Gama nož

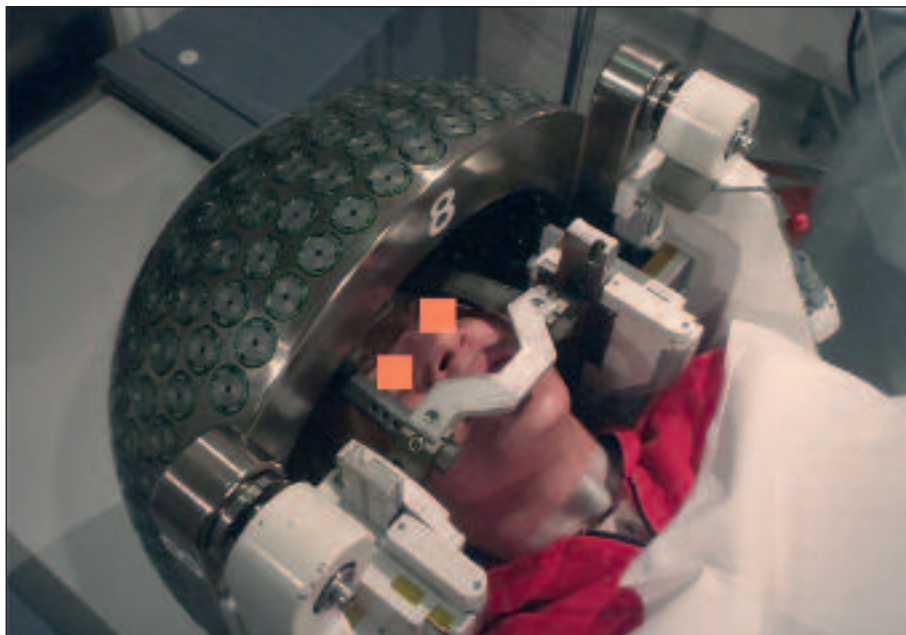
Gama nož so razvili leta 1968 (slika 1). Sodobni gama nož je opremljen z 201 virom radioaktivnega vira kobalta (izotop ^{60}Co), vgrajenim v posebni »čeladi«.

Gama nož omogoča aplikacijo ozkih žarkovnih snopov, usmerjenih natančno na predhodno določeno področje v možganih, kjer se nahaja sprememba (slika 2, slika 3).

S tem je dozni gradient na periferiji tarčnega volumna zelo strm, tako da tarča prejme visoko dozo sevanja, okoliško tkivo pa se ohrani nepoškodovano. Zdravljenje je načrtovano s stereotaktično določeno slikovno bazo in z računalniškim programom. Zdravljenje je običajno zaključeno v enem dnevu, torej v eni seansi. Gama nož je primeren za zdravljenje globokih in kirurško nedostopnih znotrajlobanjskih sprememb z zelo nizko smrtnostjo in z malo stranskimi učinki obsevanja in za kontrolo sprememb, ki so neobčutljive na konvencionalno radioterapijo. Uporablja se tudi za zdravljenje funkcional-

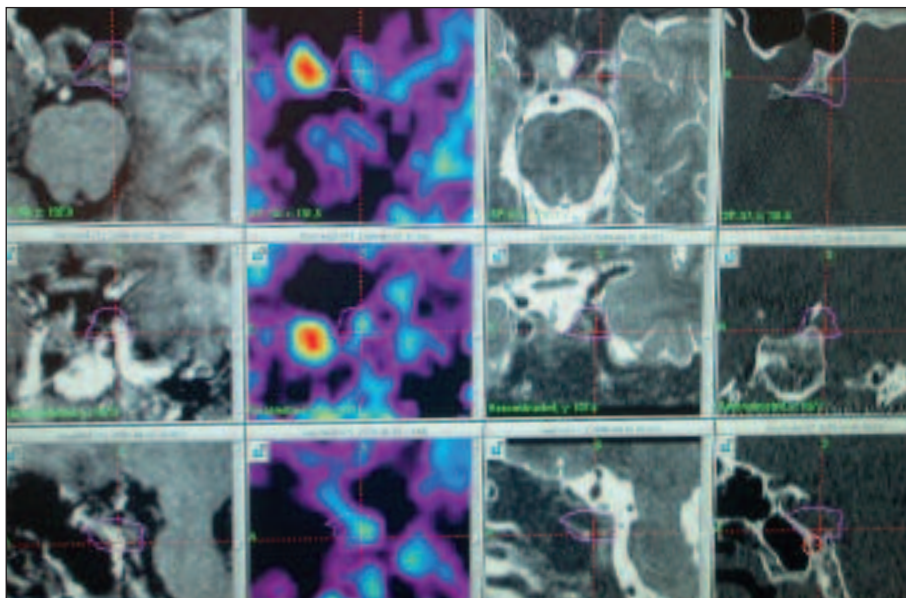


Slika 1. Gama nož in lega bolnika pred posegom.



Slika 2. Kobaltovi izvori v pokrovu gama noža, nameščenim nad bolnikovo glavo.

310



Slika 3. Primer računalniškega planiranja za obsevanje ostanka adenoma hipofize, ki ni bil dostopen s transfenoidnim pristopom, z gama nožem. V štirih stolpcih si od leve proti desni sledijo posnetki z magnetno resonanco (MR), pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) in računalniško tomografijo (CT). Puščica na slikah s PET kaže na minimalno aktivnost (kopičenje radioaktivnega elementa) okrog zadnjega zavoja notranje karotidne arterije.

nih motenj, bolečinskih sindromov (nevralgična bolečina trigeminalnega živca), arteriovenskih malformacij, benignih in tudi malignih možganskih tumorjev ter njihovih ostankov po operaciji. Uspehi so predvsem pri zdravljenju arteriovenskih malformacij, od tumorjev pa pri meningeomih, adenomih hipofize in možganskih zasevkih (1, 2, 15).

Radiokirurgija je namenjena tudi zdravljenju epilepsije in motenj gibanja, kjer z elektromagnetnim valovanjem v globokih možganskih jedrih na točno določenem mestu naredimo poškodbo, ki naj bi izboljšala bolnikove težave. V zadnjem času namesto tega zdravljenja vedno bolj uporabljamo tudi nevromodulatorne tehnike. Možganska jedra ali skorjo stimuliramo ali inhibiramo z vsaditvijo elektrod in tako izboljšamo delovanje živčnih poti. Prednost teh tehnik je, da so reverzibilne in poškodujejo manj tkiva (16). V primerjavi z mikronevrokirurgijo so nevrološke okvare pri bolnikih, zdravljenih z radiokirurško tehniko manjše, vendar pa obstajajo določene tehnične omejitve in tveganje za sevalne poškodbe možganov. Čeprav je gama nož minimalno invazivna metoda za številne znotrajlobanjske bolezni, zdravljenje ni brez tveganja in se lahko pri nekaterih bolnikih raz-

vijejo tudi zapleti, kot so epizode sinkop, anksioznosti in akutnih žilnih zapletov. Kot pozni zapleti so opisani pojavi glavobolov, močna obrazna bolečina (v primeru zdravljenja nevralgične bolečine trigeminalnega živca), novo nastale motnje motorike (z edemom povzročena ataksija, pareza obraznega in okulomotornega živca, ki lahko nastopi tudi dalj časa po posegu), primeri hidrocefalusa in poznih epileptičnih napadov. Najpogostejše indikacije za zdravljenje z gama nožem so: metastaze (33 %), vestibularni švanomi (17 %), meningeomi (16 %), nevralgične bolečine trigeminalnega živca (14 %), arteriovenske malformacije (8 %), gliomi (5 %) in ostanki adenomov hipofize po operaciji (2 %) (17–19).

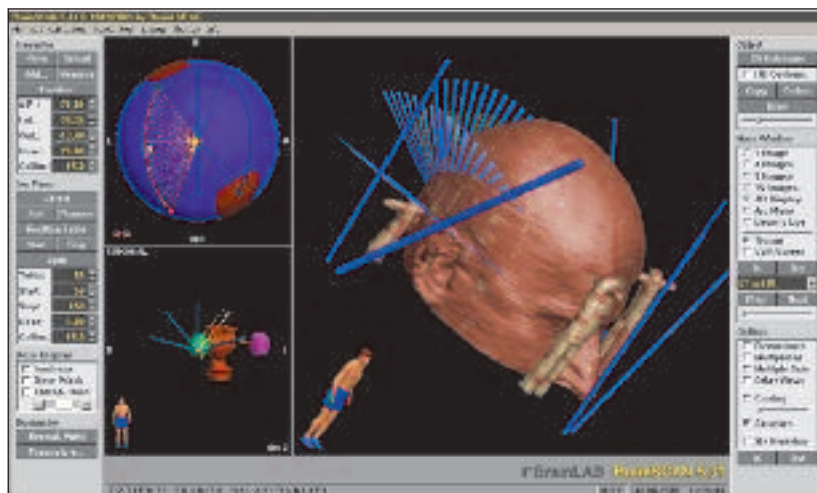
Linearni pospeševalnik (Linear accelerator - Linac)

Linearni pospeševalniki, ki so jih začeli uporabljati v sedemdesetih letih, so danes najpogostejše uporabljene aparature za konvencionalno radioterapijo in radiokirurgijo (slika 4).

Delujejo tako, da usmerjen in oblikovan snop x-žarkov fokusirajo na stereotaktično določeno tarčo. Glavna smer vstopa snopa žarkov linearnega pospeševalnika (angl. *gantry*)



Slika 4. Obsevanje z linearnim pospeševalnikom (Linac).



Slika 5. Računalniška slika, ki na veliki sliki desno kaže položaj lokalizacijske kocke, nameščene na stereotaktični okvir (debele modre črte) in smeri obsevanja znotrajlobanjske spremembe z rentgenskimi žarki (tenke modre črte). Mali sliki levo kažeta položaj dveh znotrajlobanjskih sprememb, ki bosta obsevani.

rotira preko bolnika in tako oblikuje lok žarčenja, ki je vedno usmerjen na tarčo (slika 5).

Bolnikovo ležišče lahko rotira v vodoravni ravnini in s tem omogoča obsevanje z več nekoplanarnimi loki, ki se v določeni točki, to je v izocentru tarče oziroma linearnega pospeševalnika, med seboj sekajo (1, 20). Kakor pri gama nožu lahko loki sevanja, ki se v tarči sekajo, proizvedejo visoko dozo ionizirajočega sevanja, medtem ko okoliško možgansko tkivo prejme le minimalno dozo sevanja. Linearni pospeševalniki za oblikovanje in usmerjanje žarkov uporabljajo posebne naprave – kolimatorje. Poleg primarnih in sekundarnih kolimatorjev lahko s terciarnimi krožnimi divergentnimi kolimatorji različnih velikosti dodatno oblikujemo žarek. Modifikacije linearnih pospeševalnikov vključujejo sistem (angl. *gantry*), ki obrača robotsko mizo z bolnikom sinhrono z vstopom snopa žarkov v tarčo, sistem za stereotaktično lokalizacijo sprememb in izboljšane kolimatorje. Z vse širšo uporabo linearnih pospeševalnikov je možno tudi zdravljenje večjih tarč. Cirkularni kolimatorji so bili prvotno razviti za tarče, manjše od 3 cm v premeru in za tarče nepravilnih oblik; pri obsevanju večjih tarč je v obsevalni volumen že zajeta nesprejemljiva prostornina normalnega tkiva. Zato so razvili kolimatorje, ki omogočajo radiokirur-

gijo z dinamičnim oblikovanjem obsevalnega polja in s tem obsevanje sprememb nepravilnih, tudi konkavnih oblik. Ti so izdelani tako, da so dopolnjeni še s posebnim večlistnim kolimatorskim sistemom, ki omogoča natančno oblikovanje obsevalnih polj, in vsebujejo številne mikrolističe, kar omogoča obsevanje še večjih (skupni premer 3–4 cm) in geometrično zapletenejših sprememb (1, 9, 20, 21).

Prednost linearnih pospeševalnikov v primerjavi z gama nožem je njihova še večja natančnost oblikovanja polja obsevanja, možnost širšega obsega nastavitve velikosti kolimatorja, kar omogoča bolj homogeno polje obsevanja velikih sprememb, večje energije obsevanja, možnost obsevanja tudi drugih delov telesa, uporabo sodobnih računalniških programov in nižje stroške. Linearni pospeševalniki se široko uporabljajo tudi za stereotaktično fokusirano frakcionirano radioterapijo, in kakor gama nož, za radiokirurške posege, možno pa je tudi radiokirurško zdravljenje zunajlobanjskih sprememb (21).

Najnovejša različica linearnih pospeševalnikov je robotizirani nož (angl. *Cyber knife*). To je robotski radiokirurški sistem, ki je računalniško voden s pomočjo globinske slike. Za njegovo delovanje je potrebna interakcija med avtomatskim vodilom, slikovnim sistemom in linearnim pospeševalnikom. Sistem za vode-



Slika 6. Stereotaktični okvir s štirimi vodili za vijake (puščica) in lokalizacijsko kocko, ki se namesti na bolnikovo glavo pred slikanjem z računalniško tomografijo.

nje vključuje enoto za slikovno diagnostiko z žarki x, naprava za aplikacijo sevanja pa je linearni pospeševalnik, ki je nameščen na robotski roki. Zaradi posebnega sistema za vodenje robotske roke med obsevanjem pri robotiziranem nožu rigidne učvrstitve na

stereotaktični okvir (kakor pri obsevanju z linearnim pospeševalnikom) niso potrebne. Položaj bolnika med zdravljenjem je zato nekoliko udobnejši kot pri gama nožu ali linearnem pospeševalniku. Obsevanje traja od 30 do 90 minut, odvisno od vrste tumorja. Navadno je zaključeno v eni seansi, včasih pa bolnik lahko prejme tudi do pet obsevanj. Z robotiziranim nožem lahko poleg znotrajlobanjskih tumorjev obsevamo tudi druge organe: pljuča, jetra, prostato, ledvice in trebušno slinavko. Prednost robotiziranega noža je, da lahko zdravimo tudi tumorje, ki so respiratorno pomični (slika 6, slika 7) (22).

ZAKLJUČEK

Radiokirurgija je poleg nevrokirurgije privlačna možnost sekundarnega zdravljenja številnih znotrajlobanjskih sprememb, kot primarno zdravljenje pa je primerna predvsem pri globokih, kirurško nedostopnih ali multiplih spremembah, pri katerih konvencionalne oblike radioterapije (obsevanje celotne glave) zaradi večje obsevalne poškodbe tkiva niso tako primerne. Mednje sodijo arteriovenske malformacije, vestibularni švanomi, meningiomi, nekateri izbrani primarni možganski tumorji in možganske metastaze.



Slika 7. Nastavljanje stereotaktičnega okvirja in aplikacija lokalne anestezije pred namestitvijo vijakov skozi kožo v lobanjsko kost.

Število metastaz, ki jih lahko zdravimo z radiokirurgijo, je do 5 oz. do skupnega premera 3,5 cm. Uporaba pri zdravljenju epilepsije in nekaterih motnjah gibanja in obnašanja je omejena samo na nekaj centrov po svetu. Radiokirurško zdravljenje sprememb zahteva izbor visoko energijskih žarkov za obsevanje, način aplikacije doze in njeno konformacijo na tarčni volumen z ohranitvijo okoliškega tkiva (17, 18, 23).

Radiokirurško tehniko lahko uporabljamo kot samostojno obliko zdravljenja, če volumen spremembe ni prevelik, in kot del kombini-

ranega zdravljenja s kirurško odstranitvijo ali znotrajžilnimi posegi. Kombinacija visokoločljivostne slikovne diagnostike, zmogljivih računalnikov, robotskih sistemov, obsevalnih tehnik in novih pridobitev v radiobioloških raziskavah omogoča dober uspeh zdravljenja (23, 24). Poleg zdravljenja znotrajlobanjskih sprememb se radiokirurgija uspešno uporablja tudi v kombinaciji s sistemsko terapijo pri razširjenih rakavih obolenjih, kot lokalna ablativna terapija s stereotaktičnim obsevanjem zasevkov v pljučih, jetrih in hrbtenici (1, 25).

LITERATURA

1. Rahman M, Murad GJ, Bova F, et al. Stereotactic radiosurgery and the linear accelerator: accelerating electrons in neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2009; 27: E13.
2. Noda SE, Lautenschlaeger T, Siedow MR, et al. Technological advances in radiation oncology for central nervous system tumors. *Semin Radiat Oncol*. 2009; 19: 179–86.
3. Schuller M, Loeffler JS, Howes AE, et al. Historical vignette: The radium bomb: Harvey Cushing and the interstitial irradiation of gliomas. *J Neurosurg*. 1996; 84: 530–2.
4. Vitaz TW, Warnke PC, Tabar V, et al. Brachytherapy for brain tumors. *J Neurooncol*. 2005; 73: 71–86.
5. Fabrin MG, Perrone F, De Franco L, et al. Perioperative high-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent malignant gliomas. *Strahlenther Onkol*. 2009; 185: 524–9.
6. Vitaz TW, Warnke PC, Tabar V, et al. Brachytherapy for brain tumors. *J Neurooncol*. 2005; 73: 71–86.
7. Kreth FW, Faist M, Rossner R, et al. The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas. *Radiother Oncol*. 1997; 43: 253–60.
8. Wowra B, Schmitt HP, Sturm V. Incidence of late radiation necrosis with transient mass effect after interstitial low dose rate radiotherapy for cerebral gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989; 99: 104–8.
9. Weil MD. Stereotactic radiosurgery for brain tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001; 15: 1017–26.
10. Plowman PN. Stereotactic intracranial radiotherapy/radiosurgery has come of age. *J R Coll Physicians Lond*. 2000; 34: 273–81.
11. Debus J, Pirzkall A, Schlegel W, et al. Stereotactic one-time irradiation (radiosurgery). The methods, indications and results. *Strahlenther Onkol*. 1999; 175: 47–56.
12. Weil MD. Advances in stereotactic radiosurgery for brain neoplasms. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2001; 1: 233–7.
13. Khuntia D, Tomé WA, Mehta MP. Radiation techniques in neuro-oncology. *Neurotherapeutics*. 2009; 6: 487–99.
14. Sahgal A, Ma L, Chang E, et al. Advances in technology for intracranial stereotactic radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat*. 2009; 8: 271–80.
15. Yu C, Shepard D. Treatment planning for stereotactic radiosurgery with photon beams. *Technol Cancer Res Treat*. 2003; 2: 93–104.
16. Lefaucheur JP. Treatment of Parkinson's disease by cortical stimulation. *Expert Rev Neurother*. 2009; 9: 1755–71.
17. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. The application of stereotactic radiosurgery to disorders of the brain. *Neurosurgery*. 2008; 62: 707–20.
18. Friehs GM, Park MC, Goldman MA, et al. Stereotactic radiosurgery for functional disorders. *Neurosurg Focus*. 2007; 23: E3.
19. Vachhrajani S, Fawaz C, Mathieu D, et al. Complications of Gamma Knife surgery: an early report from 2 Canadian centers. *J Neurosurg*. 2008; 109: 2–7.
20. Vesper J, Bölke B, Wille C, et al. Current concepts in stereotactic radiosurgery – a neurosurgical and radiooncological point of view. *Eur J Med Res*. 2009; 14: 93–101.

21. Shields CB, Guan YT, Almond PR, et al. Radioneurosurgery using the LINAC scalpel: technique, indications, and literature review. *J Ky Med Assoc.* 1993; 91: 276-83.
22. Adler JR Jr, Chang SD, Murphy MJ, et al. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1997; 69: 124-8.
23. Song DY, Kavanagh BD, Benedict SH, et al. Stereotactic body radiation therapy. Rationale, techniques, applications, and optimization. *Oncology.* 2004; 18: 1419-30, 1432, 1435, 1436.
24. Lo SS, Fakiris AJ, Teh BS, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9: 621-35.
25. Rubin P, Brasacchio R, Katz A. Solitary metastases: illusion versus reality. *Semin Radiat Oncol.* 2006; 16: 120-30.

Prispelo 24. 11. 2009

Matevž Topolovec¹, Igor Frangež², Andrej Hari³, Dragica Maja Smrke⁴

Kronični poobremenitveni utesnitveni sindrom

Chronic Exertional Compartment Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: poobremenitveni utesnitveni sindrom, golen – mišična loža, zvišan tkivni tlak, fasciotomija

Kronični poobremenitveni utesnitveni sindrom se lahko pojavi na vseh mestih, kjer se nahajajo mišične lože. Najpogosteje ga najdemo v goleni (95 %), in sicer pri športnikih, pri katerih tek predstavlja večino napora. Diagnosticiramo ga s pomočjo anamneze, kliničnega statusa, radioloških preiskav in z meritvami tkivnega tlaka v prizadeti mišični loži. Če so normalne vrednosti tlaka presežene, je potrebno kirurško zdravljenje, tj. fasciotomija. Opisane so klinične značilnosti sindroma v primeru goleni, njegova diagnostika in zdravljenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: exertional compartment syndrome, shank – myofascial compartment, elevated tissue pressure, fasciotomy

Chronic exertional compartment syndrome can occur in all body parts in which compartments can be found. Most frequently, it emerges in the lower leg (95 %) in athletes, in whom running represents the greatest strain. The diagnosis consists of the patient's history, clinical status, radiological procedures and pressure measurements in connective tissues within the damaged compartment. When pressure exceeds normal values, fasciotomy is required. This article contains the descriptions of clinical characteristics in cases with affected lower leg, as well as their diagnostics and therapy.

¹ Matevž Topolovec, dr. med., Ortopedska bolnišnica Valdoltra, Jadranska cesta 31, 6280 Ankaran

² Asist. mag. Igor Frangež, dr. med., dr. dent. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

³ Andrej Hari, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana; andrej.hari@gmail.com

⁴ Prof. dr. Dragica Maja Smrke, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Utesnitveni sindrom je stanje, pri katerem povečan tlak znotraj omejenega prostora (mišične lože) ogroža pretok krvi in posledično funkcijo tkiva v tem prostoru (1). Poobremenitveni utesnitveni sindrom se lahko pojavi pri telesni vadbi v kronični ali akutni obliki. Kronična oblika je mnogo pogostejša kot akutna, vendar hkrati manj poznana. Prvi, ki je objavil novico o kroničnem poobremenitvenem utesnitvenem sindromu, je bil Mavor leta 1956 (2). Predstavil je primer obojestranske bolečine na prednji strani goleni pri profesionalnem igralcu nogometa, ki se je pojavila pri telesni vadbi in bila uspešno kirurško zdravljena. V letu 1975 je Reneman objavil študijo 61 primerov kroničnega poobremenitvenega utesnitvenega sindroma. V 90 % primerov so bili bolniki vojaki in v vseh primerih je bila bolečina lokalizirana v prednji in stranski mišični loži goleni (3).

Pojavnost in pogostnost sindroma sta podcenjeni. Na eni strani zato, ker bolniki raje prilagodijo življenjski slog in prenehajo z aktivnostjo, kot da bi poiskali zdravniško pomoč. Na drugi strani je pogosto tudi nepoznavanje

sindroma in njegovih simptomov s strani splošnih zdravnikov (1).

Pojavnost kroničnega poobremenitvenega utesnitvenega sindroma v splošni populaciji ostaja neznanka. Obstaja sicer več študij bolnikov s kronično poobremenitveno bolečino v goleni, pri katerih se pogostnost poobremenitvenega utesnitvenega sindroma giblje med 14–33 % (2).

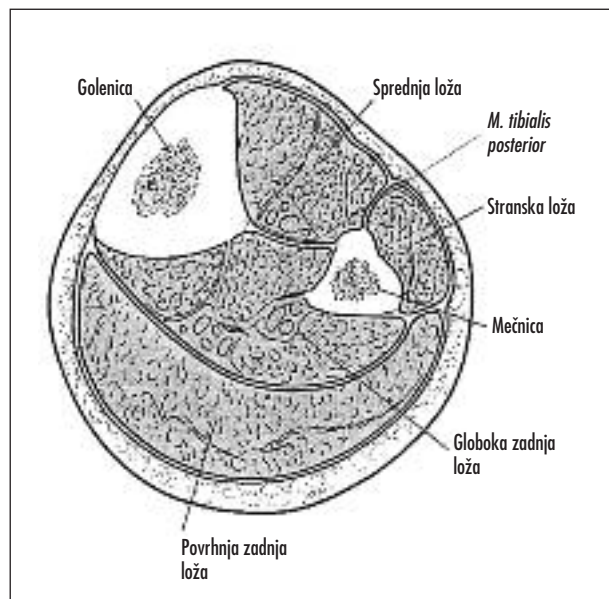
Sindrom se večinoma (95 %) pojavlja v predelu goleni, vendar zasledimo zapise o njegovi pojavnosti tudi na drugih delih telesa (stegno, roka, podlaket) (1, 4–6). Pojavi se lahko na vseh mestih, kjer se nahajajo mišične lože (7).

V preglednem članku bomo predstavili klinične značilnosti sindroma ter podrobneje razpravljali o negotovostih pri postavljanju diagnoze in zdravljenju. Osredotočili se bomo na področje goleni.

ANATOMIJA

Golen delimo v štiri jasno ločene mišične lože:

- prednjo (lat. *anterior*),
- stransko (lat. *lateralis*),
- povrhnjo zadnjo (lat. *superficialis posterior*) in
- globoko zadnjo (lat. *profunda posterior*) (slika 1).



Slika 1. Prečni prerez goleni s prikazom štirih glavnih mišičnih lož in ločeno ložo mišice *tibialis posterior*.

Dodatno je bilo dokazano, da se mišica *tibialis posterior* nahaja v svoji loži, zato jo lahko obravnavamo kot peto ložo goleni (8).

Sprednja loža vsebuje mišice *tibialis anterior*, *extensor hallucis longus*, *extensor digitorum longus* in *peroneus tertius*. Živčno-žilne strukture v tej loži predstavljajo arterija *tibialis anterior* in vena ter globoka veja živca *peroneus communis*. Stranska loža vsebuje mišici *peroneus longus* in *peroneus brevis* ter živec *peroneus communis*. Povrhna zadnja loža vsebuje mišice *soleus*, *plantaris* in *gastrocnemius* ter živec *suralis*. V globoki zadnji loži ležijo mišice *flexor digitorum longus*, *flexor hallucis longus* in *popliteus*. Živčno-žilne strukture pa predstavljajo arterija *tibialis posterior* in vena ter živec *tibialis*. V peti loži se nahaja samo mišica *tibialis posterior*.

ETIOLOGIJA

Etiologija kroničnega poobremenitvenega utesnitvenega sindroma je večinoma neznan (1, 9). Do povečanja tlaka znotraj lože lahko pride zaradi povečanja prostornine vsebine lože ali kot posledica zmanjšanja njene velikosti (10, 11).

Pri telesni vadbi se za približno 20% poveča volumen mišičnega tkiva (1, 10, 12). Dodatno se lahko zaradi mikropoškodb, ki nastanejo pri teku na trdih površinah, sproščajo proteinsko vezani ioni, ki povečajo onkotski tlak in izzovejo edem (11, 13). Povečanje prostornine do določene mere razbremenijo mišične ovojnice oziroma njihove elastične lastnosti (1).

Pri obravnavi poobremenitvenega utesnitvenega sindroma se občasno opazi zadebelitev mišičnih ovojnic, vendar do danes še ni bilo pojasnjeno, ali zadebelitev ovojnic nastopa kot vzrok ali kot posledica poobremenitvenega utesnitvenega sindroma (1).

Pri opredeljevanju dejavnikov tveganja za njegov nastanek je malo znanega. Kot dejavnik tveganja se obravnava predhodna, tudi minimalna poškodba goleni (14). Do večine poškodb pride že leta pred nastopom simptomov, kot najpogostejši tip poškodbe pa se navaja udarnina mišic (9). Poškodba mišic naj bi vodila v zadebelitev mišičnih ovojnic, ki so nesposobne izravnati prostorninsko poveča-

nje mišic med telesno vadbo. Dodatno naj bi mišična poškodba ovirala venski in limfatični odtok, to pa naj bi povzročalo povečanje tlaka znotraj omejenega prostora (9).

Kadar je povečanje prostornine prekomerno oziroma je omejena njegova izravnava, tlak znotraj lože naraste čez fiziološko dopustne vrednosti in povzroča klinične simptome.

MEHANIZEM NASTANKA

Lože so omejene s kostmi in z mišičnimi ovojnici, zato imajo sorazmerno stalno prostornino. Vsakršno dogajanje v loži, ki vodi v povečanje tlaka znotraj nje, ima za posledico zmanjšano prekrvitev tkiva in posledično tkivno presnovno motnjo (7). Patofiziološke razlage dogajanja pri kroničnem poobremenitvenem utesnitvenem sindromu so osnovane na spoznanjih iz akutnega utesnitvenega sindroma in temeljijo na principu ishemično povzročene bolečine ter poškodbe (2, 11).

Zaradi povečanega tkivnega tlaka znotraj lože, ki presega venski tlak, se venule zaprejo. Če se ob tem ohrani tok krvi skozi kapilare, se v določenem trenutku venski tlak dvigne nad tkivni tlak in venska drenaža je ponovno vzpostavljena. Posledično se zmanjša arteriovenska razlika v tlaku, to pa vodi v zmanjšanje arterijskega pritoka (7, 10, 11).

Toda ta teorija vendarle ni splošno sprejeta. Amendola s pomočjo magnetnoresonančnih pretočnih študij ni uspel dokazati ishemične spremembe pri bolnikih s kroničnim poobremenitvenim utesnitvenim sindromom (15). Podobno je bil neuspešen tudi Balduini z uporabo spektroskopije ³¹P-NMR. Pokazal je, da naj bi do ishemije prišlo samo pri zelo visokih vrednostih tlaka znotraj lože (≥ 160 mm Hg). Iz tega je domneval, da bolečina ni ishemične narave, temveč naj bi bila posledica draženja senzoričnih živcev v pokostnici in mišičnih ovojnicah zaradi previsokega tlaka znotraj lože (16).

Kot možen vzrok za nastanek bolečine je treba omeniti tudi sproščanje vazoaktivnih snovi (histamin, serotonin itn.), in sicer kot posledico minimalno zmanjšane pretoka krvi (7).

DIAGNOZA

Ugotavljanje pravilne diagnoze se vedno prične z dobro anamnezo in ustreznim lokalnim statusom. Bolniki so večinoma tekači ali športniki, pri katerih tek predstavlja večino fizičnega napora. Pritožujejo se nad topo, krčevito bolečino, ki se pojavi v prvih 30 minutah treninga in bistveno zmanjšuje njihovo atletske sposobnosti. Bolečina je ponavadi lokalizirana nad prizadeto ložo in se lahko širi v predel gležnja in stopala. Ob počitku ponavadi v nekaj minutah popusti (1, 2, 17). Kar 75–95 % bolnikov navaja simptome obojestransko (1, 10).

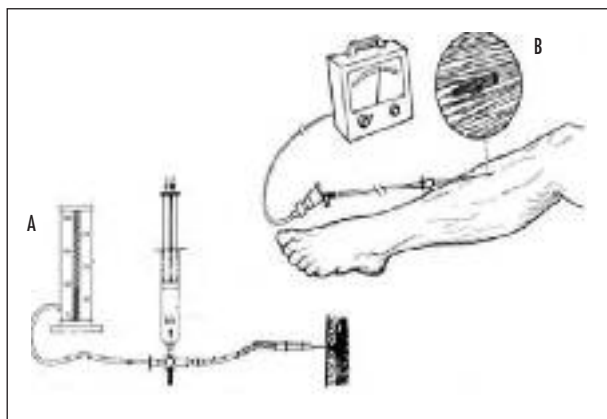
Lokalni status mirujočega bolnika brez simptomov je neznačilen (2). Pri pregledu lahko opazimo mišično atrofijo, pri globoki palpaciji pa povečano občutljivost in natezno napetost prizadete lože (11). Po izpostavitvi bolnika telesni vadbi (npr. teku) se pojavijo značilni simptomi, pri lokalnem statusu pa lahko dodatno opazimo nevrološke spremembe, kot so padajoče stopalo, parestezije in zmanjšanje mišične moči (2, 17). Že pasivno raztezanje prizadetih mišic izzove bolečino. Periferni pulzi ponavadi niso prizadeti (11). Protokoli telesne vadbe za odkritje tipičnih simptomov se med ustanovami razlikujejo. Bolniki za prikaz simptomov ponavadi tečejo po tekočem traku 10–15 min (1, 9). Laboratorijski izvidi so v mejah normale. Pozorni moramo biti predvsem na vrednosti kreatinina in mioglobina, ki lahko v razvijajočem se akutnem poobremenitvenem utesni-

tvenem sindromu presežejo mejne vrednosti in okvarijo ledvično delovanje (17).

Pri postavitvi pravilne diagnoze uporabljamo tudi slikovne tehnike: rentgen, magnetno resonanco, posnetek kosti s tehnečijevim pirofosfatom in dopplerski ultrazvok. Z njimi večinoma izključimo druge verjetne diagnoze. Navadno rentgensko slikanje, ki ga ponavadi uporabimo kot prvo diagnostično metodo, nam služi za izključitev diagnoz, kot so stresni zlomi in kronično prisoten medialni tibialni stres sindrom (angl. *medial tibial stress syndrome*, MTSS).

Najpomembnejša metoda, s katero diagnosticiramo poobremenitveni utesnitveni sindrom, pa je merjenje tlaka znotraj lože (1–3, 10, 11, 17). Za to merjenje so bile razvite različne metode in naprave, vse s svojimi dobrimi in slabimi lastnostmi (2, 10). Na splošno lahko katetrške sisteme delimo v dve skupini: tekočinske, kamor spadata *wick*- in *slit*-kateter, in netekočinske katetre s pretvorniškimi oz. elektronskim tipalom (slika 2) (18, 19). Najpogosteje uporabljena je tehnika s *slit*-katetrom. Pri uvajanju tipala katetra se predhodno lokalno anestetizirajo koža, podkožje ter mišična ovojnica. Prodiranju globoko v mišico se je treba izogibati, kajti le-ta lahko vpliva na meritev tlaka (9).

Objektivna merila za diagnozo poobremenitvenega utesnitvenega sindroma goleni je postavil Pedowitz po študiji tlaka znotraj lože pri 131 bolnikih s prisotno kronično poobremenitveno bolečino v goleni (20).



Slika 2. Shematični prikaz meritev tkivnega tlaka. A – merilni sistem na tekočinski osnovi, B – merilni sistem na elektronski osnovi.

Za postavitev diagnoze mora biti izpolnjeno eno od naslednjih meril:

- tlak znotraj lože pred naporom ≥ 15 mm Hg;
- tlak znotraj lože 1 min po naporu ≥ 30 mm Hg;
- tlak znotraj lože 5 min po naporu ≥ 20 mm Hg.

Pri merjenju tlaka znotraj lože je treba vedeti, da lahko vrednosti nihajo glede na položaj kolena in gležnja. Zato se priporoča merjenje tlaka v naprej dogovorjenih položajih omenjenih sklepov. Stopalo naj bo 20° v plantarni fleksiji, koleno pa $10\text{--}30^\circ$ v fleksiji (2, 22). Čeprav meritve tlaka predstavljajo dokaj varno in zanesljivo metodo, je le-ta še vedno invazivna. V eni izmed magnetnoresonančnih študij je Verleisdonk s statistično značilnostjo dokazal obteženo signalno intenzivnost T2 v prednji loži bolnikov s kroničnim poobremenitvenim utesnitvenim sindromom. Učinek je po fasciotomiji izginil (23). Čeprav je za diagnozo kroničnega poobremenitvenega utesnitvenega sindroma potrebno še veliko študij za določitev praznih vrednosti, bi lahko magnetna resonanca predstavljala neinvazivno možnost za ugotavljanje povišanih vrednosti tkivnega tlaka (2).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Diferencialna diagnoza bolečine v nogi zajema različno patologijo. Med najpogostejšimi so:

- globoka venska tromboza,
- akutni poobremenitveni utesnitveni sindrom,
- MTSS,
- stresni zlomi golenice in mečnice,
- poškodbe mišične ovojnice,
- periferna žilna bolezen in
- ledvena utesnitev medvretenčne ploščice.

V študiji, ki je zajela 150 bolnikov, ki se jim je bolečina v goleni pojavila ob naporu, so ugotovili naslednjo porazdelitev: 33 % je bilo diagnosticiranih kot kronični poobremenitveni utesnitveni sindrom, 25 % kot stresni zlomi, 14 % kot nateg mišice, 13 % MTSS in 10 % kot nevropatije (24). Akutni poobremenitveni utesnitveni sindrom se pojavlja sorazmerno redko in ob nepravočasnem zdravlje-

nju lahko predstavlja hujše posledice za posameznika (17). Opisanih je veliko primerov, kjer se pri znanem kroničnem poobremenitvenem utesnitvenem sindromu razvije akutna oblika (25). Zato je pomembno poznavanje posameznih kliničnih slik bolezenskih stanj, kajti pravočasna postavitev diagnoze narekuje ustrezno zdravljenje in s tem izogibitev hujšim posledicam.

ZDRAVLJENJE

Pri obravnavi kroničnega poobremenitvenega utesnitvenega sindroma je treba preveriti vse dejavnike, ki bi lahko bili povezani z njegovim nastankom. Po potrebi prilagodimo obuvanje, delovno površino, intenzivnost treninga in vrsto športa (26). Pri bolnikih, pri katerih tek predstavlja sredstvo za ohranjanje zmogljivosti, lahko nudi dobro izbiro kolesarjenje z manjšo možnostjo za povečanje tkivnega tlaka (2). Micheli je preiskoval različne načine konzervativnega zdravljenja, od počitka in uporabe ledu do električne stimulacije in raztezanja, ter zaključil, da je bil učinkovit le počitek (27). Možna nevarnost pri konzervativnem zdravljenju lahko predstavlja razvoj akutnega poobremenitvenega utesnitvenega sindroma (1).

Kot najučinkovitejša in v primeru akutnega poobremenitvenega utesnitvenega sindroma edina učinkovita metoda zdravljenja se izkaže kirurška tehnika. Pri fasciotomiji s prerezom mišičnih ovojnic sprostimo napetost oziroma tlak v notranjosti mišične lože in omogočimo ponovno vzpostavitev normalne prekrvitve v prizadetih tkivih. Mnenja, kje postaviti mejno vrednost za fasciotomijo, so deljena. Normalne vrednosti tkivnega tlaka znašajo 0–15 mm Hg. Vrednosti, pri katerih se odločimo za fasciotomijo, znašajo 30–45 mm Hg (7). Nekateri pri odločanju o fasciotomiji upoštevajo vrednosti sistemskega krvnega tlaka (28). Primer so vrednosti perfuzijskega tlaka (delta-p), tj. razlika med srednjim arterijskim tlakom in tlakom znotraj lože, ki znašajo manj kot 40 mm Hg ter predstavljajo indikacijo za fasciotomijo (17, 19). Fasciotomijo mora napraviti izkušen kirurg. Opisanih je veliko kirurških tehnik, vendar imajo vse enak namen: razcepiti mišično ovojnico in povečati prizadeto ložo. Mubarak

in Owen sta opisala fasciotomijo za prednjo in stransko mišično ložo preko enojnega anterolateralnega vreza (lat. *incisio*) (29). Dva centimetra nad mečnico spredaj napravimo 10 cm dolg vzdolžen rez. Ko si prikažemo medmišični septum, zarezemo mišično ovojnico prednje lože na polovici med septumom in grebenom golenice. Za podaljšanje odprtine v mišični ovojnici navzgor in navzdol uporabimo dolge tope reze. Nato napravimo vzdolžen rez v mišični ovojnici stranske lože. Potrebna je previdnost, da pri tem ne poškodujemo živca *peroneus superficialis*, ko ta izstopa iz stranske lože v področju spoja med spodnjo in srednjo tretjino noge. Zaradi tega Rorabeck utemeljuje fasciotomijo prednje in stranske golenske lože preko proksimalnega in distalnega 4 cm dolgega vreza, ki sta ločena s 15 cm dolgim kožnim mostom (30). Pri tem moramo odkriti in zavarovati živec *peroneus superficialis* na mestu, kjer prodira skozi globoko mišično ovojnico. Prav tako lahko s tehniko enojnega ali dvojnega vreza sprostimo zadnji golenski loži (2). Opisana je tudi tehnika za sprostitev vseh petih lož goleni z enojnim vrezom (8). Za sprostitev prednje in stranske lože uspešno uporabljajo tudi endoskopske tehnike, za katere so dokazali, da so varne in učinkovite (31). Čeprav fasciotomija predstavlja zdravljenje izbora, kljub temu nosi določeno tveganje. Zapleti se pojavljajo v 4,5–13 % (2, 12). Najpogostejše so okužbe, okvare žil in živcev, krvavitev, ukleščenje živca, oblikovanje seroma, globoka venska tromboza, limfokela in ponovitev simptomov (12). Pomemben del uspešnega zdravljenja predstavlja tudi rehabilitacija po operaciji. Bolnika je treba vzbuditi k čim hitrejši mobilizaciji, običajno drugi pooperativni dan z uporabo bergel (1). Zaradi neaktivnosti mišic se lahko mišične ovojnice zarastejo v prvotnem položaju. Le-to ob nepo-

polno opravljeni fasciotomiji predstavlja enega izmed razlogov za neuspešen izid zdravljenja (11). Že 2–3 tedne po operaciji je dovoljen rahel tek in drugi načini srčno-žilnega treninga. Popolna obremenitev in vrnitev k prvotni športni dejavnosti je možna 6–8 tednov po operaciji (12).

V preteklosti so bolnikom s prednjim poobremenitvenim utesnitvenim sindromom običajno naredili fasciotomijo tako prednje kot stranske lože. Pred leti je bilo dokazano, da ob samostojno prizadeti prednji loži hkratna sprostitev obeh ni potrebna, saj samo podaljšuje rehabilitacijo za približno tri tedne (32).

ZAKLJUČEK

Kronični poobremenitveni utesnitveni sindrom se večinoma pojavlja v goleni pri športnikih, pri katerih tek predstavlja večino napora. Etiologija in patofiziologija sindroma ostajata večinoma nepojasneni. Verjetno ima pri njegovem nastanku pomembno vlogo ishemija prizadetih mišic. Diagnosticiramo ga na podlagi anamneze, kliničnega statusa, radioloških preiskav (rentgen, magnetna resonanca, posnetek kosti s tehnecejevim pirofosfatom), ultrazvočnih metod, predvsem pa z meritvami tkivnega tlaka v prizadeti mišični loži. Vedno pomembnejše je neinvazivno postavljanje diagnoze s pomočjo magnetne resonance, vendar je potrebnih še več študij za dokaz njene uporabnosti. Kirurško zdravljenje je edina in logična metoda za zdravljenje sindroma. Fasciotomijo mora opraviti izkušen kirurg. Na voljo je več tehnik operacije, vse pa težijo k istemu cilju: razcepiti mišično ovojnico in povečati oziroma razbremeniti prizadeto ložo. Pri bolnikih, kjer je bila operacija pravilno utemeljena in izpeljana ter uspešno vodena fizioterapija, lahko pričakujemo uspešnost zdravljenja tudi do 100 %.

LITERATURA

1. Verleisdonk EJ. The exertional compartment syndrome: a review of the literature. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2002; (4) 5: 626–31.
2. Bong MR, Polatsch DB, Jazrawi LM, et al. Chronic exertional compartment syndrome: diagnosis and management. *Bull Hosp Jt Dis.* 2005; 62 (3–4): 77–84.
3. Reneman RS. The anterior and the lateral compartment syndrome of the leg due to intensive use of muscles. *Clin Orthop Relat Res.* 1975; 113: 69–80.

4. Styf J, Lysell E. Chronic compartment syndrome in the erector spinae muscle. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1987; 12 (7): 680-2.
5. Söderberg TA. Bilateral chronic compartment syndrome in the forearm and the hand. *J Bone Joint Surg Br*. 1996; 78 (5): 780-2.
6. Raether PM, Lutter LD. Recurrent compartment syndrome in the posterior thigh: report of a case. *Am J Sports Med*. 1982; 10 (1): 40-3.
7. Richard P. Compartment Syndrome: Extremity. *Emedicine* [internet]. 2002 [citirano 2010 Jan 31]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/828456-overview>
8. Davey JR, Rorabeck CH, Fowler PJ. The tibialis posterior muscle compartment: an unrecognized cause of exertional compartment syndrome. *Am J Sports Med*. 1984; 12 (5): 391-7.
9. Edmondsson D, Toolanen G, Sojka P. Chronic compartment syndrome also affects nonathletic subjects: a prospective study of 63 cases with exercise-induced lower leg pain. *Acta Orthop*. 2007; 78 (1): 136-42.
10. Rajesh KR. Compartment Syndrome: Orthoteers [internet]. 2000 [citirano 2010 Jan 31]. Dosegljivo na: [http://www.orthoteers.org/\(S\(e0p4imiop0eijeeup241tc45\)\)/mainpage.aspx?section=27&article=315](http://www.orthoteers.org/(S(e0p4imiop0eijeeup241tc45))/mainpage.aspx?section=27&article=315)
11. Patel RV, Haddad FS. Compartment syndromes. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2005; 66 (10): 583-6.
12. Farr D, Selesnick H. Chronic exertional compartment syndrome in a collegiate soccer player: a case report and literature review. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2008; 37 (7): 374-7.
13. Miozzari HH, Gerard R, Stern R, et al. Acute, exertional medial compartment syndrome of the foot in a high-level athlete: a case report. *Am J Sports Med*. 2008; 36 (5): 983-6.
14. Tubb CC, Vermillion D. Chronic exertional compartment syndrome after minor injury to the lower extremity. *Mil Med*. 2001; 166 (4): 366-8.
15. Amendola A, Rorabeck CH, Vellett D, et al. The use of magnetic resonance imaging in exertional compartment syndromes. *Am J Sports Med*. 1990; 18 (1): 29-34.
16. Balduini FC, Shenton DW, O'Connor KH, et al. Chronic exertional compartment syndrome: correlation of compartment pressure and muscle ischemia utilizing ³¹P-NMR spectroscopy. *Clin Sports Med*. 1993; 12 (1): 151-65.
17. Stollsteimer GT, Shelton WR. Acute atraumatic compartment syndrome in an athlete: a case report. *J Athl Train*. 1997; 32 (3): 248-50.
18. Mubarak SJ, Hargens AR, Owen CA, et al. The wick catheter technique for measurement of intramuscular pressure. A new research and clinical tool. *J Bone Joint Surg Am*. 1976; 58 (7): 1016-20.
19. Rorabeck CH, Castle GS, Hardie R, et al. Compartmental pressure measurements: an experimental investigation using the slit catheter. *J Trauma*. 1981; 21 (6): 446-9.
20. Pedowitz RA, Hargens AR, Mubarak SJ, et al. Modified criteria for the objective diagnosis of chronic compartment syndrome of the leg. *Am J Sports Med*. 1990; 18 (1): 35-40.
21. Mollica MB, Duyshart SC. Analysis of pre- and postexercise compartment pressures in the medial compartment of the foot. *Am J Sports Med*. 2002; 30 (2): 268-71.
22. Tsintzas D, Ghosh S, Maffulli N, et al. The effect of ankle position on intracompartmental pressures of the leg. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2009; 43 (1): 42-8.
23. Verleisdonk EJ, van Gils A, van der Werken C. The diagnostic value of MRI scans for the diagnosis of chronic exertional compartment syndrome of the lower leg. *Skeletal Radiol*. 2001; 30 (6): 321-5.
24. Clanton TO, Solcher BW. Chronic leg pain in the athlete. *Clin Sports Med*. 1994; 13 (4): 743-59.
25. Adesina OO, Beall DP, Madden GW, et al. Leg pain in a young soccer player: the diagnosis of acute exertional compartment syndrome. *J Okla State Med Assoc*. 2009; 102 (3): 82-4.
26. Graff C. Compartment Syndrome: Running Online [internet]. 1999 [citirano 2010 Jan 31]. Dosegljivo na: <http://www.runningonline.com/zine/Injuries/17.sht>
27. Micheli LJ, Solomon R, Solomon J, et al. Surgical treatment for chronic lower-leg compartment syndrome in young female athletes. *Am J Sports Med*. 1999; 27 (2): 197-201.
28. Anderson KD. Missed diagnosis of acute exertional compartment syndrome, occurring after a short run. *Am J Emerg Med*. 2005; 23 (2): 215-6.
29. Mubarak SJ, Owen CA. Double-incision fasciotomy of the leg for decompression in compartment syndromes. *J Bone Joint Surg Am*. 1977; 59 (2): 184-7.
30. Rorabeck CH, Bourne RB, Fowler PJ. The surgical treatment of exertional compartment syndrome in athletes. *J Bone Joint Surg Am*. 1983; 65 (9): 1245-51.
31. Leversedge FJ, Casey PJ, Seiler JG 3rd, et al. Endoscopically assisted fasciotomy: description of technique and in vitro assessment of lower-leg compartment decompression. *Am J Sports Med*. 2002; 30 (2): 272-8.
32. Schepisis AA, Gill SS, Foster TA. Fasciotomy for exertional anterior compartment syndrome: is lateral compartment release necessary? *Am J Sports Med*. 1999; 27 (4): 430-5.

Zvonka Zupanič - Slavec¹

Alkoholizem kot družbeni in zdravstveni problem od starih civilizacij do danes*

*Alcoholism as a Social and Health Problem from Ancient Civilizations to the Present**

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: alkohol, alkoholizem – zgodovina, protialkoholni boj, Kranjska, 19. stoletje, javnozdravstvena politika

Alkohol od nekdaj spremlja človeštvo in mu prinaša sončne in senčne trenutke. Najstarejša in najbolj opevana vrsta je vino. V svoji dolgi zgodovini je bilo hranilo, zdravilo (anestetik), preventivno sredstvo (baktericid), predvsem pa poživilo in omamljajoča pijača. Ravno zaradi slednjega sta se pospeševala gojenje trte in pridelava vina v vseh kulturah in civilizacijah, hkrati pa je to pripeljalo do njegove zlorabe. Vendar alkoholizem ni od nekdaj obravnavan kot bolezen. Dolgo so pijančevanje tolmačili kot moralni, verski ali sodni problem. V prispevku je popisan protialkoholni boj na Kranjskem v 19. stoletju. V začetku 20. stoletja se je gibanju pridružilo še Društvo zdravnikov na Kranjskem, ki je skupaj s Slovensko protialkoholno zvezo delovalo med ljudmi in poskušalo vplivati na deželno vlado za sprejetje ustrezne zakonodaje. Slovenija se po količini zaužitega alkohola neslavno uvršča v sam svetovni vrh. S tem podatkom gredo v korak tudi statistike o zdravstvenih, družbenih, družinskih, ekonomskih, sodnih in drugih posledicah, ki jih povzročajo in nosijo s seboj odvisni od alkohola. Le z ozaveščanjem, prosvetljevanjem in ustrezno javnozdravstveno politiko lahko zaustavimo grozečo katastrofo.

ABSTRACT

KEY WORDS: alcohol, alcoholism – history, fight against alcoholism, Carniola, 19th century, public health policy

Since times long past, alcohol has accompanied humankind, bringing both sunny and shadowy moments. The oldest and most celebrated form is wine, which throughout its legendary history has served as nourishment, medicine (anesthetic), preventive means (bactericide), and above all as a stimulant and an intoxicating beverage. It was, indeed, the latter that was advanced by the cultivation of wines and the maturing of wines in all cultures and civilizations, thus leading at the same time also to the abuse of wine. Alcoholism was not, actually, treated as a disease from the very start. For a long time, excessive drinking was regarded more as a moral, religious or juridical problem. In this paper, a record is given of the anti-alcohol struggle in Carniola in the 19th century. At the beginning of the 20th century, the movement was further joined by the Carniolan Doctors' Association, and, together with Slovenian anti-alcohol alliance, it continued to influence the regional government to adopt the appropriate legislation. In terms of *per-capita* consumption of alcohol, Slovenia ranks ingloriously close to the peak of the worldwide scale. This fact is also closely supported by statistics on the health, social, family, economic, legal and other consequences which are incurred by alcoholics themselves. It is only through the enhancement of public awareness and education and through an appropriate public health policy that this menacing catastrophe can be forestalled.

¹ Prof. dr. Zvonka Zupanič - Slavec, dr. med., Inštitut za zgodovino medicine, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7a, 1000 Ljubljana; zvonka.zupanic-slavec@mf.uni-lj.si

* Članek je bil objavljen tudi v knjigi: Zupanič Slavec Z. Alkoholizem kot družbeni in zdravstveni problem od starih civilizacij do danes. In: Zupanič Slavec Z, ed. Osnovne značilnosti dipsobiostatike – zlorabe alkohola oziroma na podlagi zdravniškega opazovanja nastala politično-statistična predstavitev njenih posledic, ki se odražajo na prebivalstvu in življenjski dobi. Ljubljana: Založba ZRC, ZRC SAZU: Znanstveno društvo za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije; 2005. p. 63–79.

UVOD

Sodobna družba je obremenjena s težnjo po popolnosti. Zaradi te težnje se posebej mladi težko uveljavljajo. Nanje pritiska okolica, neuspehi v šoli, nezadovoljstvo staršev, brezposelnost, težave v partnerstvu in drugi razlogi, tako da se zatekajo v omamo in ječo odvisnosti (1). Spekter psihoaktivnih drog je širok, v tem prispevku se bomo omejili le na alkohol.

Vzroki za popivanje in pojav odvisnosti so najrazličnejši. Količina zaužitega alkohola in pogostost uživanja sta odvisna od posameznika, družine, družbe, bivalnega in delovnega okolja, od dostopnosti do alkohola, nenazadnje tudi od osebnih, verskih in drugih pogledov (2). Alkoholizem je huda bolezen odvisnosti, ki prizadene človeško telo, duševnost, odnose med ljudmi in sposobnost za ustvarjalno življenje.

VINSKA TRTA IN NJEN SAD SKOZI ČAS

Vino je od nekdaj povezano s človekovim bitjem in življenjem, zdravjem in boleznijo, veseljem in žalostjo. Je plemenit dar narave in kulturna pijača. Zmerno uživanje vina deluje dobrodejno na duha in telo ter odganja skrbi. Zdravemu daje moč in samozavest, bolniku je zdravilo in krepcilo. Slavo so mu peli številni poeti, tudi slovenski, od nekdaj je zapisano v umetniški besedi in celo v slovenski himni. Dandanes je vino nepogrešljivo pri različnih obredih, zdravicah, svečanostih, sklepanju pogodb, pa tudi pri družabnih srečanjih, za preganjanje tesnobe in utrujenosti.

Divja trta *Vitis vinifera* je zrasla na našem planetu pred približno 40 milijoni let, ko človeška vrsta še ni obstajala. Odtise trtnih listov iz prazgodovinskih časov so našli v okolici Pariza. Plodove trte so ljudje obirali že v davni preteklosti. Ko je človek spoznal blagodejni učinek vina, je začel trto gojiti. Vinska kultura je stara že vsaj osem tisoč let. Dokaz za to je stiskalnica iz 6. tisočletja pr. n. št., najdena blizu Damaska (3). Mlajše arheološke najdbe pričajo predvsem o tem, kako so vino hranili. Današnja plemenita trta izvira iz vrste *Vitis silvestris*, ki je uspevala na območju Srednjega vzhoda in Kavkaza. S trgovino

se je prenesla tudi v Sredozemlje. Grki in Feničani so jo razširili v Dalmacijo, Rimljani pa v naše kraje.

Najstarejši ohranjeni zapisi, ki so urejali uživanje vina, so iz 2. tisočletja pr. n. št.: babilonski kralj Hamurabi je v svojem zakoniku gostilničarjem prepovedal točiti slabo vino. V starih kulturah in antiki so vino pripisovali različnim bogovom: egipčanskemu Ozirisu, grškemu Dionizu in rimskemu Bakhhu, kristjani pa izraelskemu Noetu. Noe naj bi bil tudi prvi človek, ki se je z vinom do onemoglosti opil, kar je lepo upodobljeno na freski v Olimju. Starim Egipčanom je vino predstavljalo sveto pijačo, ki so jo darovali bogu rodovitnosti Ozirisu. O vinogradih in vinski kulturi je v 8. stoletju pr. n. št. pel slepi grški pesnik Homer. Pri antičnih Grkih in Rimljanih so vino smeli piti le moški. Cenili so ga visoko in uživali so ga redno in zmerno, redčili so ga z vodo. Ob verskih praznikih, ko so častili boga vina Dioniza, so se opijali in veseljačili do onemoglosti. Ob zatonu cesarstva so Rimljani podobno pretiravali s čašenjem Bakhusa in pijančevanjem na t. i. bakanalijah. Proti njim se je začelo pravo gibanje.

Antični filozofi so imeli izoblikovano svoje mišljenje o vinu. Sokrat je rekel: »Kar zadeva pitje vina, prijatelji moji, imate moj pristanek. Vino prepoji dušo, blaži naše bridkosti in hkrati prebuja naša čustva.« Iz tega obdobja je ohranjenih še nekaj misli znanih pesnikov in mislecev. Pesnik Alkaj je svetoval: »Ne sadi nobenega drevesa, dokler nisi zasadil vinograda. Pij ga po želji, da se zaščitiš pred mrazom.« Besede pesnika Anakreona ga postavljajo ob bok pesništvu: »Ljudje ljubijo staro vino in nove pesmi.« Pesnik Teokrit je svaril: »Vino razgali človeško misel«, filozofu Pitagori pa je bilo vino kot Venerino mleko. Rimski pesniki Vergil, Ovid in Horac so prav tako opevali vinsko trto. Grški pisec Plutarh pa je zapisal: »Med pijačami najkoristnejše, med zdravili najokusnejše in med hrano najprijetnejše je vino.« (4)

Srednjeveški svet je manj pil zaradi katoliškega nasprotovanja uživaštvu, prevlade Arabcev in njihove verske prepovedi pitja. To spodbudno stanje se je končalo s križarji, ki so ponovno začeli popivati. V evropski civilizaciji je pojav žganja zelo pospešil širjenje alkoholizma. S pojavom piva, recept zanj naj

bi bil sestavil legendarni flamski kralj Gambrinus v karolinški dobi, se je še bolj pospešilo pitje alkohola. S protestantizmom so začeli svobodneje razlagati Biblijo. Užitek ob pitju alkohola naj ne bi bil tako pregrešen in zato je sledilo več popivanja. V naših krajih se je pitje vina razširilo predvsem v 16. in 17. stoletju. Od 17. stoletja dalje so že pili pivo, žganje pa šele od začetka 19. stoletja (5). Pitju so nasprotovali redki duhovniki in razumni, ki so zahtevali njegovo omejevanje z davki in s plačevanjem globe zanj. S proučevanjem zgodovinskih perspektiv alkoholizma v povezavi z medicino, demografijo, sociologijo ter tudi kulturo in politiko se dandanes po svetu ukvarja tudi socialna zgodovina medicine (6).

Ko nam postane neka beseda domača, se ne sprašujemo, od kod je prišla. Pa vendarle: kako je z besedo alkohol? Beseda je arabskega izvora: al kuhl pomeni plemenito snov (prvotno fin antimonov prah za ličenje). Po legendi naj bi jo bil odkril arabski kemik Al-Jabir ibn Haijan, ki je živel 700 let pr. n. št. in ki je želel najti življenjski napoj za večno mladost. V laboratoriju je pridobil brezbarvno tekočino prijetnega vonja, ki je vlivala telesu moč in povzročala privzdignjeno razpoloženje. Preden je spoznal njene dolgotrajnejše in usodnejše učinke, jo je imenoval za plemenito snov in bil prepričan, da prinaša večno mladost (7).

VPETOST VINA V MEDICINO

Vino so sprva uporabljali samo kot zdravilo, v katerem so namakali različne zdravilne rastline. Iz ljudskega zdravilstva je to znanje prevzela medicina zgodnjih kultur, na Kitajskem jo je na primer popisal Šen-Nung že pred 5000 leti. Najstarejši zapis o vinu kot zdravilu je ohranjen na babilonskih glinenih ploščicah iz leta 2230 pr. n. št. (8). Iz njega zvedemo, da so zdravniki z vinom pripravljali zdravilne zeliščne napitke. Uporabljali so ga tudi kot opojno pijačo, anestetik pri operacijah, porodih in za razkuževanje ran. Ta »medicinska« metoda se še danes uporablja v manj razvitih predelih sveta ali v izrednih razmerah. V začetku našega štetja je davne izkušnje oživil grški farmakolog Dioskurides, v renesansi pa takratni farmakolog Matioli, ki je deset

let živel v Gorici in ki je med farmakopejo uvrstil tudi nekatere zdravilne rastline naših krajev.

Vino je ljudi nemalokrat obvarovalo pred hudimi okužbami. Na številnih osvajalnih pohodih, na primer na Cezarjevih ali Napoleonovih, so vojaki pili vino, da so se izognili pogubnim epidemijam tifusa, paratifusa, griže in drugih bolezni. Danes vemo, da nekatere vrste vina delujejo baktericidno. Fenolne spojine in tanini v rdečem vinu naj bi pri tem imeli pomembnejšo vlogo. Higienško oporečna voda z dodatkom takega vina deluje kot razkužilo. Po mnenju nekaterih avtorjev je dovolj v kozarec vode kaniti le nekaj mililitrov rdečega vina, da se zaradi tanina v rdečem vinu v njej uničijo kužne klice.

Kakšen odnos do vina so imeli nekateri najvidnejši zdravniki? Njihov pravzornik Hipokrat (460–377 pr. n. št.), utemeljitelj znanstvene medicine, je zdravnike zaprisegel, da morajo služiti življenju in rekel: »Vino je lahko za človeka čudovito in primerno, s predpostavko, da ga pri dobrem in slabem zdravju uživamo preudarno in zmerno ter usklajeno s posameznikom.« Rimski zdravnik Galen (129–199) je raziskoval zdravilni učinek vina in ga uporabljal za obkladke, masaže ter ga dajal na rane. Arabski zdravnik Avicenna (980–1037) je v slovitom Kanonu medicine opominjal, da bi morali »vino uživati samo pametni ljudje; neumni, malodušni, naivni in neizkušeni ne znajo piti vina brez zlih posledic.« Uveljavljeni francoski bakteriolog Louis Pasteur (1822–1895) pa je vinu pripisoval tudi razkuževalni učinek: »Vino je najbolj zdrava in higienska pijača.« (9)

ALOKOHOLIZEM Z VERSKEGA STALIŠČA

Alkohol in vera sta od nekdaj tako ali drugače povezana. Nekatere vere alkohol strogo prepovedujejo, druge ga uporabljajo celo pri svojih obredih. V 4. stoletju se je v Evropi utrdilo krščanstvo kot uradna vera cesarstva, ki je za simbol in sredstvo kulta prevzelo kruh in vino. Povzdignjena sta bila v sveti živili. Širjenje krščanstva je pospeševalo sajenje trte in pšenice. Izbira vina v krščanski liturgiji je bila analogna pivu pri nekaterih poganskih ljudstvih severne Evrope. V Svetem pismu so veli-

kokrat omenjeni vino, vinska trta in vinogradniki. Kristus je dejal: »Jaz sem vinska trta in moj oče je vinogradnik. Vsak poganjek na meni, ki ne rodi, bo odrezal in vsakega, ki rodi, bo očistil, da bo več rodil.« (10) Poznan je Kristusov čudež v Kani Galilejski, ko je spremenil vodo v vino; pri zadnji večerji pa je svojim učencem dal piti vino, simbol njegove krvi. To dejanje je kasneje postalo eden temeljev katoliških cerkvenih obredov. Med kristjani zavračajo alkohol Jehove priče, mormoni, baptisti in še nekateri drugi. Judaizem predstavlja v svetovnem merilu majhen odstotek vernikov, a ne nepomembnega. Njihova je biblijska Stara zaveza in uporaba vina kot božjega daru pri vseh obredih: pri obrezovanju, poroki, prazniku pashe ipd. Stopnja alkoholizma med Judi je kljub temu neznatna.

Islam, ki je nastal v 7. stoletju s prerokom Mohamedom, še danes strogo prepoveduje alkohol in v nekaterih muslimanskih državah je to celo uzakonjeno. V tem sta si edini osrednji ločini, sunitska in šiitska. V večini držav z islamom kot državno religijo obstajajo določila o uporabi in prodaji alkohola – njegovo uporabo omejujejo ali ga celo prepovedujejo. Tudi v hinduizmu, tretji največji svetovni religiji, stari 4000–6000 let, velja uživanje alkohola za grešno in vzdržnost je v Indiji, kjer je največ hinduistov, običajna. V eni izmed indijskih petih zveznih držav še danes velja prepoved alkohola. Prav tako v budizmu, ki predstavlja največjo ateistično (nima božanstva) religijo na svetu, med mnoge različice vseh njenih oblik vzdržnosti spada tudi odrekanje alkoholu.

Najširši pregled verstev v odnosu do alkohola kaže, da ga večina svetovnih religij – islam, hinduizem in budizem – prepoveduje. Katoliki, protestanti in pravoslavni pa alkohol uživajo kot božji dar. Židje, čeprav ga pijejo, ne poznajo veliko alkoholizma in imajo med religioznimi opozorili zapisan tudi škodljiv vpliv alkohola.

MED UGODJEM IN ODVISNOSTJO

Vino je pomembna sestavina dobre gastronomije. Znano je prepričanje, da zmerno in kulturno uživanje vina ni škodljivo. Po obroku hrane naj bi bilo koristno zaužiti kozarec

rdečega vina, saj naj bi zniževalo tveganje za nastanek bolezni srca in ožilja, hkrati pa prispevalo k boljši absorpciji železa. Za prave poznavalce pa je pitje dobrih vin ob ustreznih hrani velik užitek. Treba se je zavedati, da se pije samo takrat, ko je vino dopolnilo lepemu trenutku ali dobri hrani. Naučiti se je treba uživati v lastnostih in okusu vina, njegovi aromi in skladnosti številnih sestavin, v njegovem poreklu, letniku in usklajenosti z dobro hrano. Slovenija je vinogradniška dežela, vino pa narodna pijača, zato je dolžnost strokovnjakov, da narodu privzgojijo kulturo pitja. Te kulture pri odvisnosti od alkohola ni.

Kje se začne zloraba alkohola? Izvedenci Svetovne zdravstvene organizacije so leta 1951 opredelili alkoholizem kot socialnomedicinski problem. Alkoholiki so osebe, ki prekomerno uživajo alkoholne pijače, postopoma postajajo od njih odvisne in ki jih spremlja motnje ter spremembe z okvarami na njihovem telesnem in/ali duševnem zdravju, motnje v odnosu do drugih ljudi ter neugodne posledice za družbeno in gmotno blaginjo. Zaradi tega jih je treba zdraviti (11).

Alkoholizma niso že od nekdaj obravnavali kot bolezen, čeprav so na njegove škodljive posledice opozorili že stari Babilonci na klinopisnih glinenih ploščicah pred približno 3500 leti. Takole pravi odlomek iz besedila: »Ne delaj sebe nemočnega s pitjem v krčmi, da se besede tvojega govorjenja ne bodo ponavljale in ne bodo vrele iz tvojih ust, ne da bi vedel, da si jih izgovoril.« (12) Ljudje so torej opazili stranske in škodljive učinke alkohola zaradi čezmernega uživanja že več tisoč let pred novodobnim obravnavanjem bolezenske zasvojenosti z alkoholom.

V začetku 19. stoletja je industrijska revolucija s kapitalizmom prinašala hude socialne stiske. Po mestih se je množil proletariat in rušil življenjske navade preteklosti. Javno življenje je od nekdaj teklo tudi v gostilnah ob pijači. Vse bolj so uživali žgane pijače, torej alkoholne destilate: na Portugalskem portovec, v Franciji vinjak, na Nizozemskem gin, na Škotskem, v Angliji in Severni Ameriki viski, v Srednji Ameriki pa rum, ki je postal popularen predvsem med mornarji. Alkoholna industrija se je trudila pridelati cenejše in obstojnejše alkoholne pijače z destilacijo in dodatkom različnih snovi in stabilizatorjev.

Prav te pijače so postale posebej nevarne za uživalce. Predindustrijska Evropa in Severna Amerika sta se soočali z množičnim pitjem žganih pijač. V štiridesetih letih 19. stoletja se je proti temu začel namenski boj. Zajel je Irsko, Anglijo, Srednjo Evropo in prodrl tudi v Avstrijo s slovenskimi deželami ter zlasti Galicijo in Šlezijo, kjer je bilo pitje žganja posebej pereč problem (13).

Do 19. stoletja je v družbeni zavesti pijančevanje pomenilo bolj socialni, verski in pravni kot pa medicinski problem. Medicinsko razmišljanje o prekomernem pitju se je močnejše razvilo pri šolanih in posledično pri laikih šele z njegovim silnim razmahom. Zdravstvene posledice alkoholizma so pripeljale do spoznanj o alkoholni bolezni, zasvojenosti in potrebi po njenem zdravljenju.

Alkoholizem so obravnavali številni preučevalci tedanje družbe, moralisti in drugi. Zlo steklenice so povezovali s kriminalom, prostitucijo in nasiljem. Dobrodelne organizacije so začele svoj pohod proti pitju, priporočale so vzdržnost, v Ameriki pa so v 20. letih preteklega stoletja (1919–1933) celo alkohol prepovedali (14). Javnost je prvokrat zahtevala, da se pijančevanje obravnava kot zdravstveni problem. Ljudje so se vse bolj zavedali posledic kroničnega pitja, telesnih sprememb, duševne zmedenosti in celo norosti. Leta 1813 je Thomas Sutton prvič zapisal simptom *delirium tremens* kot posledico zlorabe alkohola, Samuel Burton Pearson pa ga je imenoval možganska vročica (angl. *brain fever*) (15).

SLOVENSKO PROTIALKOOLNO GIBANJE V STOLETJU PO LIPIČU

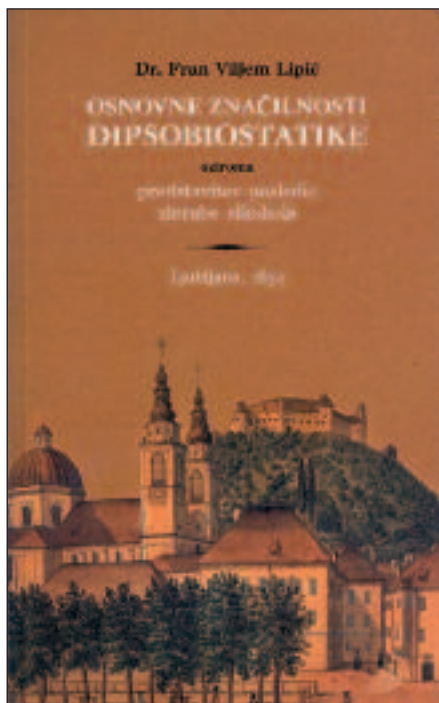
Valvasor je v svoji Slavi zapisal, da je na Koroškem v 16. stoletju delovala Bratovščina sv. Krištofa zoper pijančevanje in preklinjanje. Sestavljalo jo je 80 precej uspešnih plemičev. Okoli leta 1700 je zdravnik Marko Gerbec (1658–1718), doma iz Šentvida pri Stični, pisal o čezmernem pitju in priporočal treznost. Leta 1853 je Janez Volčič izdal knjižico *Žganju slovó! vojskó!* in zahteval popolno vzdržnost od žganja (16). V svoji Topografiji Ljubljane (1834) Lipič piše, da še pred nedavnim v Ljubljani niso poznali kuhanja žganja. V njegovem času pa je v mestu delo-

valo osem žganjarjev, ki so letno skuhal kar 50.000 litrov žganja! Kot najbolj priljubljeno je omenil brinjevo žganje (17) (slika 1–3). Slovenski psihiater Fran Göstl je stoletje kasneje tožil, da je v Sloveniji le osem brezalkoholnih gostiln (18)! Kako pereč problem je bilo pitje žganja v Lipičevem času, govorijo pravila Bratovščine sv. Janža, ki se je borila prav proti temu (12).

Protialkoholni članki v Rokodelskih novicah, Danici in knjigah Mohorjeve družbe tudi niso obrodili sadov. Še najuspešnejši je bil škof Slomšek, ki je na poljuden način opozarjal na škodljivost alkohola. K prevodni knjigi nemškega teologa Daniela Zschokkeja Čujte, čujte, kaj žganje dela! je napisal uvodno besedilo Prijatelji pomagajte! in svojo t.i. Žalostno pesem (19). Slomšek je v Drobčinah iz leta 1846 objavil tudi Veselo povest od svetiga Janša bratovščine, ki spodbuja pivce, da se ji pridružijo (13). Le enkrat samkrat pa se je Slomšek izrekel v dobro žganju:



Slika 1. *Dipsobiostatika*. Ljubljanski mestni fizik dr. Fran Viljem Lipič je napisal prvo znanstveno razpravo o alkoholizmu na svetu, ki je izšla v Ljubljani leta 1834 (iz fotoarhiva Inštituta za zgodovino medicine MF UL).



Slika 2. Naslovnica Lipičevega izvirnega dela o alkoholizmu *Grundzuge zur Dipsosiostatik* iz leta 1834 (iz fotoarhiva Inštituta za zgodovino medicine MF UL).

»Dobro je žganje požreti, kadar v kako nezdravo sapo greš.« (20) Ljubljanski škof Missia je leta 1877 pozival državo, Cerkev in občino, naj se povežejo in ustanovijo protialkoholna društva (21). Leta 1892 je nastalo kranjsko protialkoholno gibanje. Slovenska protialkoholna zveza je skicala prvi protialkoholni shod v septembru 1902. Udeležilo pa se ga je le 50 ljudi, med njimi župniki, zdravniki in učitelji. Za cilj so si postavili dolgoročno zavirati pitje. Z ozaveščanjem so hoteli začeti najprej v šolah, mladini pokazati slike zdravih in zaradi alkohola poškodovanih organov. Uvideli so, da je potrebna samopomoč, dokler ne poseže vlada z omejevalnim načrtom za obratovanje krčem, s prepovedjo veselíc, z iskanjem podpore v glasilih, z ustanavljanjem društev Čebelice, z večstopenjskim zavračanjem alkohola, z neplačevanjem poslov s pijačo in z zahtevo po abstinenci do 14. leta. Na drugem shodu v oktobru 1903 so ugotovili, da se alkoholizem še vedno širi. Izšlo je glasilo Piščalka, zanimivo pisano za trezne in za

alkoholike. Predsednik preimenovanega protialkoholnega društva Abstinenter je leta 1905 postal dr. Janez Evangelist Krek. Sledili so napadi na Društvo, češ da v Bibliji alkohol ni prepovedan. Frančiškanski pater Stanislav Škrabec se je upiral z besedami: »Če je vino strup, potem je Kristus izbral strup za materijo najvišjega sakramenta.« (22) Napade je zavrnil duhovnik in pisatelj F. S. Finžgar s trditvijo, da tudi Galilea nihče več ne preganja, pa čeprav je govoril drugače o vrtenju zemlje kot pa vera – lat. *Eppur si muove* (23). Resnejše so postale polemike o gospodarskih vplivih abstinence na vinorodne kraje, češ da bi tako izgubili svoj dohodek. Predlagali so, naj se grozdje uživa presno, predeluje v sokove in suši v rozine. Razlogi zoper pitje so bili v tistem času po pomembnosti najprej gospodarski, socialni in šele nato zdravstveni. Leta 1907 so v Piščalki pisali o alkoholnem vprašanju predvsem kot o narodnem vprašanju, kako ozdraviti alkoholizma celotno družbo, kako zmanjšati škodo za narod in ne, kako pozdraviti pijance. Dne 29. januarja 1912 so pri Društvu zdravnikov na Kranjskem ustanovili protialkoholni odsek (21). Takrat so zdravniki začeli boj z alkoholizmom in to vlogo do danes obdržali. Na tretjem slovenskem protialkoholnem kongresu decembra 1912 so zdravniki sodelovali z aktualnimi predavanji. Posebej pomembni so sklepi, ki so jih skupaj oblikovali člani zdravniškega društva in protialkoholne zveze. Za protialkoholni boj so predlagali, da bi predavali po srednjih šolah, ustanovili oskrbovališče za alkoholike v Ljubljani in pripravili protialkoholni potovalni muzej. Društvo zdravnikov na Kranjskem je na pobudo prim. Vinka Gregoriča predlagalo tudi, da se žganjarne ločijo od gostiln in se tako zaznamujejo žganjepivci ter da so žganjarne ob koncih tedna in ob praznikih zaprte (24). Vsem dobrim željam in namenom navkljub se je psihiater Fran Göstl, ki je deloval v Kranjski blaznici Studenec, srečeval s pogosto pojavnostjo alkoholikov in njihovo pijansko blaznostjo. Resignirano je zapisal, da je »pijančevanje žalibog prekletstvo Slovanov« (25).

V Kraljevini SHS je delovala razširjena protialkoholna organizacija Sveta vojska, ki je združevala protialkoholne organizacije iz Maribora, Ljubljane in z Reke. Bili so dobro



Slika 3. Fran Viljem Lipič (1799–1845), avtor prve znanstvene študije o alkoholizmu v svetovnem merilu (iz fotoarhiva Inštituta za zgodovino medicine MF UL).

pripravljeni, z velikim številom članov z različnih družbenih področij. Leta 1919 je deželna vlada ustanovila protialkoholni oddelek pri socialnem poverjeništvu. Njegove naloge so bile nadzor nad izpopolnjevanjem vladnih odredb o omejitvah porabe alkohola, skrb za pouk v šolah, v vojašnicah in kaznilnicah, statistično spremljanje alkoholizma, posredovanje med vlado in protialkoholnimi organizacijami. Leta 1920 je minister za socialno politiko izdal nalog za izvajanje zakona proti pijančevanju. Sveta vojska je zbrala statistične podatke. Zakon je propadel zaradi zamenjave ministra (21). Po 2. svetovni vojni se je začel uresničevati del tega programa. Izboljšala so se tovrstna prizadevanja v šolstvu in zdravstvu, z alkoholizmom so se začeli ukvarjati usposobljeni psihiatri. Številnim je še vedno ostal ljubši kozarec kakor strokovna pomoč.

PORABA ALKOHOLA V SLOVENIJI

V Sloveniji je leta 2009 uradno ugotovljena poraba čistega alkohola okoli 11 litrov na prebivalca. To pomeni, da naj bi vsak prebivalec letno spil 56 litrov vina, 90 litrov piva in 2 li-

tra žganih pijač (8). Za primerjavo naj navedemo nekaj podatkov o letni porabi alkohola na prebivalca v drugih evropskih državah: nekoliko prednjačijo Luksemburžani, najbližji so nam Francozi in Nemci, sledijo pa Portugalski, Madžari, Čehi, Avstrijci in Danci. Med narode z najnižjo porabo alkohola spadajo muslimanske dežele, pa tudi Izrael, Islandija, Norveška, Kitajska in druge (7). Neuradno je v Sloveniji okoli 135.000 kroničnih alkoholikov. Po porabi alkohola nas neslavno uvrščajo med vodilne v svetu. Temu sledita tudi obolevnost in umrljivosti zaradi alkoholizma. Visok je delež samomorov in umrljivosti v prometnih nesrečah z alkoholiziranimi udeleženci.

Alkoholni lobiji si zelo prizadevajo za tržno uspešnost. Ko se poraba vzpne nad 4 litre čistega alkohola na prebivalca letno, je dobička, ki ga država dobi z obdavčenjem alkohola, konec. Strmo začnejo naraščati stroški zaradi kvarnih posledic alkoholizma, izgube delovnih dni, upadanja delovne storilnosti in zdravljenja. Da ne govorimo o škodi, ki jo utrpijo družinski člani in vse druge žrtve alkoholizma, ki je gmotno niti ne moremo ovrednotiti.

SKLEP

Poskusi omejevanja porabe alkohola segajo skoraj na začetek njegove uporabe. V zgodovini je ena najbolj poznanih prepovedi alkohola prohibicijski zakon, ki so ga leta 1919 sprejeli v ZDA. Posledice so bile ravno nasprotne pričakovanemu. Namesto razcveta moralnih vrednot se je pojavilo vse tisto, kar naj bi prepoved ustavila. Iz skladišč so izginjale zasežene zaloge alkohola, v prvih treh letih je bilo ubitih okoli 30 vladnih uslužbencev, ki naj bi skrbeli za upoštevanje protialkoholnih predpisov, poleg vsega se je povprečna starost pivcev še znižala. Kljub slabim izkušnjam iz ameriškega okolja vemo, da prosvetljevanje in izobraževanje brez ustrezne prisile pri alkoholizmu ne zaležeta. Zato se sprejemajo ukrepi, kot je bil protialkoholni zakon v času ministra za zdravje Dušana Kebra za slovensko »mokro družbo«, kot jo je minister imenoval. Prepovedano je točenje in prodajanje alkohola, mlajšim od 18 let, alkohola se ne sme prodajati zgodaj zjutraj in poz-

no zvečer v trgovinah ter na bencinskih črpalkah itd. Za vse to je potrebno sodelovanje trgovcev, gostilničarjev, natararjev in nasploh celotne družbe. Razmišlja se tudi o zdravstveni taksi za zdravju škodljive razvade. Govorimo o ukrepah, ki jih je že pred stoletjem predlagalo Društvo zdravnikov na Kranjskem, pred njim pa številni drugi, ker je alkoholizem odvisnost, ki jo je silno težko zdraviti. Dejstvo je, da alkoholizem pri nas predstavlja največji družbeni in zdravstveni problem. Vodi v umiranje na obroke ali v počasni samomor. Je slovenski tanatos.

Alkohol ima lahko blagodejne učinke na človekovo zdravje in dobro počutje. Vprašanje je prava mera, kot je že zdavnaj zapisal Shakespeare. Tega problema ne more rešiti nobena prohibicija uspešneje kot vzgoja in ozaveščanje ljudi. Škodljivost alkohola je treba postaviti v ospredje in s prodornim osvetljevanjem ljudem prikazati resnično sliko kroničnih uživalcev. Premalo je v zavesti resnost posledic za telesne, duševne in umske sposobnosti ljudi, posledično nasilje in razpad družin zaradi alkoholizma. Visoka je cena, ki jo za alkoholike plačujeta družba in država.

LITERATURA

1. Turčin Z. Toksikomanija mladih. In: Merc B. Odvisnost – družbeni problem včeraj, danes, jutri. Zbornik razprav. Maribor: Obzorja; 1995. p. 114–21.
2. Meyer RE. The Disease Called Addiction: Emerging Evidence in a 200-Year Debate. *Lancet*. 1996; 347 (8995): 162–6.
3. Medved D. Vinski brevir. Kako razumeti vino. Ljubljana: Rokus; 1999.
4. Johnson H. Story of Wine. Reprinted. London: Mitchell Beazley; 2002.
5. Šepetavc A. Pijem, torej sem Slovenec – ali alkohol(izem) kot tabu in fenomen slovenstva. *Zgodovina za vse*. 1995; 2 (1): 18–36.
6. Berridge V. What's Happening in History. *Br J Addict*. 1986; 81 (6): 721–3.
7. Čebašek Travnik Z, Hovnik Keršmanec M, Stergar E. Čim manj – tem bolje, otroci in mladostniki pa sploh ne! Ljubljana: Liberalna akademija; 2000.
8. Kapš P. Vino in zdravje. Novo mesto: Erro; 1998.
9. Hamvas B. Filozofija vina. Zagreb: Ceres; 1993.
10. Sveto pismo nove zaveze. Evangelij po Janezu 15, 1–2. Ljubljana: Svetopisemska družba Slovenije; 1995.
11. Može A. Odvisnost od alkohola: razvoj in zdravljenje. Idrija: Bogataj; 2002.
12. Bohak J. Psihodinamika zasvojenosti. In: Merc B. Odvisnost – družbeni problem včeraj, danes, jutri. Zbornik razprav. Maribor: Obzorja; 1995. p. 192–213.
13. Prijatelj A. Čujte, čujte, kaj žganje dela. *Zdrav Vestn*. 1998; 67 (1): 35–6.
14. Hudolin V. Alkoholizam. In: Medicinska enciklopedija, zv. 1. Zagreb: Leksikografski zavod FNRJ; 1957. p. 114–5.
15. Porter R. Introduction. In: Trotter T. An Essay, Medical, Philosophical, and Chemical, on Drunkenness and its Effects on the Human Body. Reprint. London: Routledge; 1988. p. IX–XL.
16. Volčič J. Žganju slovó! vojskó!: škodljivost žganja v pogovoru. Ljubljana: J. R. Milic; 1853.
17. Lipič FV. Topografija c.-kr. deželnega glavnega mesta Ljubljane z vidika naravoslovja in medicine, zdravstvene ureditve in biostatike. Ljubljana: Znanstveno društvo za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije; 2003.
18. Göstl F. Misterij duše. Ljubljana: Zvezna tiskarna in knjigarna; 1924.
19. Zschokke H. Čujte, čujte, kaj žganje dela!: prigradba, žalostna ino vesela za Slovence. Celovec: J. Leon; 1848.
20. Slomšek AM. Blashe ino Neshiza v' nedelški sholi. Celje: 1842.
21. Mrkun A. Zgodovina protialkoholnega gibanja po vsem svetu, zlasti v Sloveniji. Ljubljana: Protialkoholna zveza »Sveta vojska«; 1927.
22. Škrabec S. Piščalka za abstinence, pive in pijance: mesečnik, posvečen protialkoholni gibanju na Slovenskem. 1906; 2: 50.
23. Finžgar FS. Piščalka za abstinence, pive in pijance: mesečnik, posvečen protialkoholni gibanju na Slovenskem. 1906; 2: 50.
24. Logar I. Društvo zdravnikov na Kranjskem. *Zdrav Vestn* 1956; 25: 425–6.
25. Göstl F. Pijanost in blaznost. *Letopis Matice slovenske za leto 1893*.

Prispelo 25. 11. 2009

Povečanje odmerka zaviralca histaminskih receptorjev H1 ublaži simptome trdovratne koprivnice brez povečanja stopnje zaspanosti

Journal of Allergy and Clinical Immunology, marec 2010

Po sodobnih evropskih smernicah naj bi pri bolnikih s trdovratno koprivnico pred drugimi terapevtskimi ukrepi preizkusili zdravljenje z zaviralci histaminskih H1 receptorjev druge generacije v odmerku do 4-krat večjem od običajnega. To priporočilo ni utemeljeno z dokazi, pomisleke pa vzbujata tudi zaspanost kot neželen učinek tako velikega odmerka. Bolgarski, nemški in britanski raziskovalci so odgovore o učinkovitosti in varnosti tega zdravljenja poiskali v randomizirani kontrolirani raziskavi, v katero so zajeli 80 bolnikov, ki so bili zaradi trdovratne kronične koprivnice napoteni v terciarno središče.

Bolnike, stare 19–67 let, so po naključnostnem izboru razporedili v skupino, ki je prejela levocetirizin, in v skupino, ki je prejela desloratadin. Izbira zdravila je bila dvojno zaslepljena. Zdravljenje so v obeh skupinah pričeli z običajnim odmerkom 5 mg dnevno in ga nato tedensko stopnjevali do 20 mg dnevno, ob nezadostnem učinku največjega odmerka so zdravljenje poskusili še z drugim zdravilom v odmerku 20 mg dnevno.

Simptomi so pri 13 bolnikih (9 iz skupine z levocetirizinom in 4 iz skupine z desloratadinom) izginili ob zdravljenju z običajnim odmerkom 5 mg dnevno, so raziskovalci zapi-

sali v poročilu v marčni številki revije *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 676–82). Za tak učinek je 15 bolnikov (8 oziroma 7) potrebovalo 10 mg zdravila, 6 bolnikov (5 oziroma 1) pa 20 mg zdravila dnevno. Od 28 bolnikov, pri katerih ni bilo odziva na zdravljenje z 20 mg desloratadina, so simptomi pri 7 izginili po zamenjavi dotedanjega zdravljenja za 20 mg levocetirizina dnevno, zamenjava levocetirizina za desloratadin pa ni koristila nobenemu od 18 neodzivnih bolnikov.

Povečanje odmerka zaviralca histaminskih receptorjev je izboljšalo kakovost življenja in ni bilo povezano z večjo stopnjo zaspanosti; le-ta se je celo zmanjšala, kar po mnenju raziskovalcev odraža učinek ublažitve simptomov na kakovost spanja. Analiza učinka je pokazala veliko individualno spremenljivost v odzivu: približno 15 % bolnikov se je odzvalo na zdravljenje z običajnim odmerkom, približno 75 % bolnikov se je odzvalo na povečan odmerek, približno 10 % bolnikov pa se ni odzvalo niti na največji odmerek zdravila. Pri nobenem bolniku ni prišlo do neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo treba opustiti zdravljenje.

Zlom kolka dolgotrajno poveča tveganje za smrt

Annals of Internal Medicine, marec 2010

Zlom kolka pomembno poveča tveganje za smrt v 3–6 mesecih, rezultati raziskav, ki so te poškodovance sledile 5–10 let po zlomu, pa so deloma protislovni. Belgijski in ameriški raziskovalci so ta protislovja poskusili razrešiti s sistematičnim pregledom literature in metaanalizo rezultatov izbranih prospektivnih kohortnih raziskav, ki so proučevale umrljivost po zlomu kolka. Z izčrpnimi poizvedbami po elektronskih bibliografskih zbirkah in drugih virih so v metaanalizo zajeli podatke za 22 kohort s skupaj 578.436 ženskami in 17 kohort s skupaj 154.276 moškimi, ki so jih sledili v 24 raziskavah (od tega 17 populacijskih).

Analiza krivulj preživetja, so raziskovalci zapisali v poročilu v marčni številki revije *Annals of Internal Medicine* (Ann Intern Med 2010; 152: 380–90), je potrdila, da je zlom kol-

ka povezan z velikim tveganjem za smrt zaradi katerega koli vzroka v 3 mesecih po zlomu, saj je bila umrljivost pri ženskah 5,75-krat večja, pri moških pa 7,95-krat večja kot pri kontrolnih preiskovankah oziroma preiskovancih brez zloma kolka. Ogroženost se je s časom zmanjševala, vendar je ostala vseskozi večja kot v po starosti in spolu primerljivih kontrolnih skupinah. Raziskovalci so izračunali, da je umrljivost žensk, ki utrpijo zlom kolka v starosti 80 let, v 1, 2, 5 in 10 letih po poškodbi za 8 %, 11 %, 18 % in 22 % večja kot pri ženskah enake starosti brez te poškodbe. Pri moških je po tem izračunu zlom kolka še usodnejši, saj je umrljivost moških, ki utrpijo zlom kolka v starosti 80 let, ob enakih časovnih mejnikih za 18 %, 22 %, 26 % in 20 % večja kot pri moških enake starosti brez te poškodbe.

Hitrost povečevanja telesne teže v nosečnosti povezana s tveganjem za pojav sladkorne bolezni

Obstetrics & Gynecology, marec 2010

Sladkorna bolezen v nosečnosti ni redek zaplet, vendarle pa je njeno povezavo z povečevanjem telesne teže v nosečnosti (ki bi utegnili biti dejavnik tveganja) preučevalo le malo raziskav. Raziskovalci iz sistema zdravstvenega zavarovanja *Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California* v Oaklandu (ZDA) so to povezavo in povezavo s hitrostjo pridobivanja telesne teže proučili v raziskavi primerov s kontrolami, v kateri so podatke za 345 nosečnic, pri katerih je priš-

lo do pojava sladkorne bolezni v nosečnosti, vzporedili s podatki za 800 nosečnic brez tega zapleta. Rezultate je v marčni številki objavila revija *Obstetrics & Gynecology* (Obstet Gynecol 2010; 115: 597–604).

Sladkorna bolezen v nosečnosti je bila potrjena v 24.–28. tednu nosečnosti glede na mejno vrednost koncentracije glukoze v plazmi 3 ure po oralni obremenitvi s 100 g glukoze, kot jo opredeljuje *National Diabetes Data Group*. Statistična analiza, v kateri so izloči-

li vpliv starosti ob porodu, rasnega in narodnostnega izvora, števila porodov in indeksa telesne mase pred nosečnostjo, je pokazala, da se je pojavnost sladkorne bolezni v nosečnosti povečevala z naraščanjem hitrosti pridobivanja telesne teže med nosečnostjo. V primerjavi s tretjino preiskovank z najmanjšimi vrednostmi hitrosti pridobivanja telesne teže (manj kot 0,27 kg/teden) je bila pojavnost sladkorne bolezni v tretjini preiskovank s hitrostjo pridobivanja telesne teže 0,27–0,40 kg/teden 1,43-krat večja (95 % razpon zaupanja

0,96–2,14), v tretjini preiskovank s hitrostjo pridobivanja telesne teže 0,41 kg/teden ali več pa 1,74-krat večja (1,16–2,60).

Dodatne analize so razkrile, da je k tej povezavi največ prispevalo povečanje telesne teže v prvem trimesečju nosečnosti in da je bila najmočnejša pri nebelopolnih ali debelih preiskovankah. Raziskovalci so zato mnenja, da je povečanje telesne teže v prvem trimesečju nosečnosti dejavnik tveganja za pojav sladkorne bolezni, na katerega je mogoče vplivati.

Protitrombotično zdravljenje ne izboljša izida nosečnosti pri ženskah s ponavljajočim se nepojasnjenim spontanim splavom

The New England Journal of Medicine, april 2010

Izsledki nekaterih randomiziranih raziskav so nakazali, da pri ženskah s protifosfolipidnim sindromom in ponavljajočimi se spontanimi splavi zdravljenje z acetilsalicilno kislino in heparinom izboljša izid nosečnosti. Kljub protislovju v dokazih o učinkovitosti tega ukrepa ti zdravili pogosto predpišejo tudi ženskam s ponavljajočim se spontanim splavom neznanega vzroka. Izsledki raziskave *Anticoagulants for Living Fetuses* (ALIFE), objavljeni v zadnji aprilski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 2010; 362: 1586–96), koristi protitrombotičnega zdravljenja v teh okoliščinah niso potrdili.

Od februarja 2004 do januarja 2008 so v 3 nizozemskih univerzitetnih bolnišnicah v raziskavo zajeli 364 žensk, starih povprečno 34 ± 5 let, ki so imele v preteklosti več nepojasnjenih spontanih splavov (približno 60 % preiskovank vsaj 3) in so bodisi želele zanositi bodisi so bile noseče največ 6 tednov. Prib-

ližno 15 % jih je imelo prirojeno trombofilijo. Po naključnostnem izboru so jih razporedili v skupine, ki so dnevno prejemale 80 mg acetilsalicilne kisline in 2.850 enot nadroparina, samo 80 mg acetilsalicilne kisline ali placebo. Zdravljenje z nadroparinom, ki so ga preiskovanke prejemale v podkožni injekciji, ni bilo zaslepljeno.

Med skupinami ni bilo razlik v deležu preiskovank, ki so rodile živega otroka: v skupini, ki je prejemala acetilsalicilno kislino in nadroparin, je bil 54,5 %, v skupini, ki je prejemala samo acetilsalicilno kislino, 50,8 %, v skupini, ki je prejemala placebo, pa 57,0 %. Zdravljenje z nadroparinom in/ali acetilsalicilno kislino tudi ni izboljšalo izida nosečnosti v podskupini 299 preiskovank, ki so zanosile med zdravljenjem (69,1 %, 61,6 % in 67,0 %). Pogostnost neželenih učinkov je bila v skupini, ki je prejemala dve protitrombotični zdravili, večja kot v drugih dveh skupinah.

Zgodnje slikanje možganov z magnetno resonanco spremeni diagnozo ali načrt zdravljenja pri znatnem deležu bolnikov z akutnim infekcijskim endokarditisom

Annals of Internal Medicine, april 2010

V sodobnih smernicah ni neposrednega priporočila za sistematično uporabo slikovnih diagnostičnih preiskav možganov pri bolnikih z akutnim endokarditisom, saj je dokazov o njihovi koristi zelo malo. Francoski raziskovalci v prospektivni raziskavi, ki so jo predstavili v zadnji aprilski številki revije *Annals of Internal Medicine* (Ann Intern Med 2010; 152: 497–504), pokazali, da slikanje možganov z magnetno resonanco (MR) pomembno vpliva na nadaljnjo obravnavo teh bolnikov.

Raziskovalci so opravili slikanje možganov z MR pri 130 bolnikih z akutnim infekcijskim endokarditisom, ki so bili obravnavani v pariški univerzitetni bolnišnici *Hôpital Bichat Claude Bernard*. Preiskavo so opravili največ 7 dni po sprejemu v bolnišnico in pred kakršnim koli kirurškim posegom. Ob sprejemu v bolnišnico je imelo 16 bolnikov simptome

akutne okvare živčevja, endokarditis so v začetni obravnavi ovrednotili kot nedvomen pri 77 bolnikih in verjeten pri 50 bolnikih, pri 3 bolnikih pa so sum na to bolezen ovrgli.

Slikanje z MR je razkrilo bolezenske spremembe v možganih pri 106 bolnikih (82%), vključno z ishemičnimi okvarami pri 68 bolnikih, mikrokrvavitvijo pri 74 bolnikih in brezsimptomno anevrizmo pri 10 bolnikih. Na temelju izvida te preiskave so pri 17 bolnikih spremenili diagnozo v nedvomen (14 bolnikov) ali verjeten (3 bolniki) endokarditis, pri 24 bolnikih pa so spremenili načrt zdravljenja (pri 14 tudi načrt kirurškega zdravljenja). Slikanje z MR je tako spremenilo diagnozo ali načrt zdravljenja pri skupaj 28 % bolnikov. Raziskovalci pa so opozorili, da v raziskavi niso spremljali vpliva z izvidom slikanja z MR utemeljenih sprememb na izid obravnave.

Cepljenje proti pnevmokokom ne zmanjša pojavnosti srčnega infarkta in možganske kapi

The Journal of the American Medical Association, maj 2010

Cepljenje s cepivom proti pnevmokokom pri moških, starejših od 45 let, ni bilo povezano z manjšo pojavnostjo srčnega infarkta in možganske kapi, so v prvi majski številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA 2010; 303: 1699–706) poročali sodelavci raziskovalnega oddelka sistema zdravstvenega zavarovanja *Kaiser Permanente Sout-*

hern California v Pasadeni (ZDA). Predstavili so rezultate prospektivne kohortne raziskave, v katero so zajeli podatke za 84.170 zavarovancev, starih 45–69 let, ki so v zavarovanje vstopili od januarja 2002 do decembra 2003.

Vsaj 1 odmerek cepiva proti pnevmokokom je prejelo 36.309 preiskovancev, ki so bili v povprečju nekoliko starejši od preiskovan-

cev, ki niso bili cepljeni. Med cepljenimi preiskovanci je v 112.837 oseba-letih sledenja prišlo do 1.211 prvih primerov (10,73 na 1.000 oseba-let), med necepljenimi preiskovanci pa do 1.494 prvih primerov srčnega infarkta (6,07 na 1.000 oseba-let). Možgansko kap je v 122.821 oseba-letih sledenja prvič utrpelo 651 cepljenih preiskovancev (5,30 na 1.000 oseba-let) in v 254.541 oseba-letih sledenja 483 necepljenih preiskovancev (1,90 na 1.000 oseba-let). Statistična analiza, v kateri

so upoštevali vpliv zavajajočih dejavnikov in verjetnosti za cepljenje, je pokazala, da med cepljenimi in necepljenimi preiskovanci ni bilo statistično pomenljive razlike ne v pojavnosti srčnega infarkta (razmerje tveganj 1,09; 95 % razpon zaupanja 0,98–1,21) ne v pojavnosti možganske kapi (1,14; 1,00–1,31). Analize tudi niso zaznale učinka cepljenja na pojavnost teh dveh dogodkov v podskupinah kadilcev, bolnikov s sladkorno boleznijo in bolnikov z arterijsko hipertenzijo.

DDW 2010: acetilsalicilna kislina povezana z večjim tveganjem za pojav Crohnove bolezni?

Digestive Disease Week, maj 2010

Nesteroidna protivnetna zdravila škodljivo vplivajo na sluznico prebavil, eksperimentalni podatki kažejo, da lahko acetilsalicilna kislina neposredno okvarja tudi steno črevesa. Dr. Simon S. Chan iz *Norfolk and Norwich University Hospital NHS Foundation Trust* (Norwich, Velika Britanija) je v predavanju na zasedanju o okoljskih dejavnikih in kronični vnetni črevesni bolezni vsakoletnega kongresa ameriških združenj s področja bolezni prebavil *Digestive Disease Week*, ki je letos potekal od 1. do 5. maja v New Orleansu, predstavil rezultate analize podatkov, zbranih v veliki prospektivni raziskavi *European Prospective Investigation into Cancer & Nutrition* (EPIC), s katero so ovrednotili povezavo med acetilsalicilno kislino in pojavom teh bolezni.

Raziskava EPIC je zajela več kot 500.000 zdravih preiskovancev v 10 evropskih državah, v analizo, ki jo je predstavil dr. Chan,

pa so bili zajeti podatki za nekaj več kot 200.000 preiskovancev obeh spolov, ki so jih v raziskavo vključili v letih 1993–1997 v Nemčiji, na Danskem in Švedskem. Preiskovanci so med sledenjem odgovorili na vprašalnik, s katerim so ovrednotili tudi jemanje acetilsalicilne kisline. Podatke za 62 preiskovancev, ki so zboleli za Crohnovo boleznijo, in 126 preiskovancev, ki so zboleli za ulceroznim kolitisom, so vzporedili s podatki za preiskovance, pri katerih ni prišlo do pojava teh dveh bolezni.

Redno jemanje acetilsalicilne kisline vsaj 1 leto je bilo statistično pomenljivo povezano s skoraj 5-krat večjim tveganjem za pojav Crohnove bolezni. Učinek acetilsalicilne kisline je pri preiskovancih, ki so kadili, izgubil statistični pomen, pri preiskovancih, ki niso kadili, pa je bil njegov statistični pomen še močnejši. Acetilsalicilna kislina ni bila povezana s pojavom ulceroznega kolitisa.

Respiratorni sincicijski virus pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti majhnih otrok v svetovnem merilu

Lancet, maj 2010

Akutna okužba spodnjih dihal je eden od vodilnih vzrokov smrti otrok v svetovnem merilu, respiratorni sincicijski virus (RSV) pa naj bi k temu prispeval pomemben, vendar ne zanesljivo opredeljen delež. Velika mednarodna skupina raziskovalcev je s sistematičnim pregledom literature in metaanalizo rezultatov izbranih raziskav ovrednotila pomen tega povzročitelja in ocenila pojavnost z RSV povezanih akutnih okužb spodnjih dihal pri otrocih, mlajših od 5 let. Poročilo o izsledkih je bilo objavljeno v majski številki revije *Lancet* (Lancet 2010; 375: 1545–55).

Raziskovalci so v analizo zajeli podatke iz 36 raziskav: 19 objavljenih populacijskih raziskav pojavnosti z RSV povezane okužbe spodnjih dihal, 7 objavljenih raziskav, v katerih so

pojavnost teh okužb ocenili glede na podatke iz bolnišničnih podatkovnih zbirk, in 10 neobjavljenih populacijskih raziskav. Ocenili so, da je prišlo v letu 2005 do 33,8 milijona (95 % razpon zaupanja 19,3–46,2 milijona) primerov z RSV povezane akutne okužbe spodnjih dihal pri otrocih, mlajših od 5 let, od tega do vsaj 3,4 milijona (2,8–4,3 milijonov) primerov resne okužbe s sprejemom v bolnišnico. Po teh izračunih je v letu 2005 v svetovnem merilu zaradi akutne okužbe spodnjih dihal, povezane z RSV, umrlo 66.000–199.000 otrok, mlajših od 5 let, od tega 99 % v državah v razvoju. Raziskovalci so opozorili, da sta lahko tako pojavnost kot umrljivost v posameznem okolju iz leta v leto zelo spremenljivi.

338

Raven Lp-PLA2 sorazmerna z obolevnostjo in umrljivostjo zaradi bolezni srca in žilja

Lancet, maj 2010

Z lipoproteini povezana fosfolipaza A2 (Lp-PLA2) je encim, ki ga izražajo vnetne celice v aterosklerotičnih lebah in se v krvi nahaja predvsem v delcih LDL. Povezavo med ravno Lp-PLA2 v krvi in pojavnostjo bolezni srca in žilja so proučevali v številnih epidemioloških raziskavah, mednarodna raziskovalna skupina *Lp-PLA2 Studies Collaboration* pa je v prvi majski številki revije *Lancet* (Lancet 2010; 375: 1536–44) predstavila povzetek dosedanjih spoznanj, ki je rezultat analize združenih podatkov za posamezne preiskovance iz 32 prospektivnih raziskav. V raziskavah je sodelovalo skupaj 79.036 preiskovancev, ki so v skupaj 474.976 oseba-letih sledenja utrpeli 17.722 usodnih ali neusodnih srčno-žilnih dogodkov.

V 19 raziskavah so merili aktivnost, v 25 raziskavah pa maso Lp-PLA2, statistična analiza je pokazala, da so rezultati soodvisni tako med seboj kot z rezultati meritev ravni drugih z aterosklerozo povezanih krvnih maščob. Tako aktivnost in masa Lp-PLA2 sta bili v logaritemskem merilu premo sorazmerni s tveganjem za koronarno bolezen srca in tveganjem za smrt zaradi bolezni srca in žilja tudi ob izločitvi vpliva poglavitnih srčno-žilnih dejavnikov tveganja. Velikost povezave je po mnenju raziskovalcev v tej skupini povprečno 64 ± 10 let starih preiskovancev, ki ob vstopu v raziskavo niso imeli klinično očitne srčno-žilne bolezni, ali pa je bila le-ta stabilna, podobna kot velikost povezave za raven ne-HDL-holesterola ali sistoličnega krvnega tlaka.

Mikroalbuminurija znanilec srčno-žilnih in ledvičnih zapletov tudi pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom brez sladkorne bolezni

Clinical Journal of the American Society Nephrology, maj 2010

Povečanje izločanja albuminov s sečem je dobro opredeljen dejavnik tveganja za srčno-žilne dogodke in klinično očitno okvaro delovanja ledvic pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Rezultati raziskave *Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications (MAGIC)*, ki so jih raziskovalci z Univerze v Genovi in drugih središč v Italiji objavili na spletni strani revije *Clinical Journal of the American Society Nephrology* (Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: doi:10.2215/CJN.07271009), pa dokazujejo, da je mikroalbuminurija povezana s temi zapleti tudi pri bolnikih, ki ob zvišanem krvnem tlaku nimajo sladkorne bolezni.

V okviru raziskave MAGIC so skoraj 12 let oziroma skupaj 10.268 oseba-let sledili 917 preiskovancev. Ob vstopu v raziskavo v letih 1993–1997 so jim v enem laboratoriju pred začetkom zdravljenja s protihipertenzijskimi

zdravili izmerili količnik med koncentracijama albuminov in kreatinina v seču. Mejna vrednost tega količnika, ki je označevala mikroalbuminurijo, je bila vsaj 22 mg/g pri moških in vsaj 31 mg/g pri ženskah.

Mikroalbuminurija ob vstopu v raziskavo je bila povezana s 7,6-krat večjim tveganjem (95 % razpon zaupanja 3,2–8,2) za pojav kronične okvare delovanja ledvic in 2,1-krat večjim tveganjem (1,08–4,13) za usodni ali neusodni srčni ali možganskožilni dogodek. Izločitev vpliva zavajajočih dejavnikov (starost, indeks telesne mase, krvni tlak, koncentracija holesterola, delovanje ledvic) ni okrnila statističnega pomena teh ugotovitev, ki tako po mnenju raziskovalcev upravičujejo doslednejše ugotavljanje prisotnosti mikroalbuminurije v obravnavi bolnikov z zvišanim krvnim tlakom kot je bila praksa doslej.

IOF 2010: jemanje pripravka kalcija brez vitamina D povezano z večjo pojavnostjo srčnega infarkta

International Osteoporosis Foundation, maj 2010

Jemanje pripravkov kalcija so v nekaterih poročilih povezali z večjo pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov. Mednarodna skupina raziskovalcev je to povezavo ovrednotila s sistematičnim pregledom literature in meta-analizo podatkov iz izbranih randomiziranih, dvojno slepih in s placebom kontroliranih raziskav, v katerih je vsaj 100 preiskovancev,

povprečno starih več kot 40 let, vsaj 1 leto prejemalo 500 mg ali več kalcija dnevno brez vitamina D. Poročilo o ugotovitvah so predstavili na Svetovnem kongresu o osteoporozi IOF WCO-ECCEO10, ki je potekal od 5. do 8. maja v Firencah (Italija).

Poizvedbe po elektronskih bibliografskih zbirkah, registrih kontroliranih raziskav in

drugih virih so razkrile 15 raziskav, ki so zado-
stile merilom za vključitev v nadaljnje ana-
lize. V 5 raziskavah, za katere so bili na voljo
posamezni podatki za 8.151 preiskovancev, je
srčni infarkt utrpelo 143 preiskovancev, ki so
prejemali kalcij, in 11 preiskovancev, ki so pre-
jemali placebo. Razlika je bila ob oceni raz-
merja tveganj 1,31 in njenem 95 % razponu
zaupanja 1,02–1,67 statistično pomenljiva,
medtem ko je bilo tveganje za možgansko kap

(1,20; 0,96–1,50), tveganje za srčni infarkt,
možgansko kap ali nenadno smrt (1,18;
1,00–1,39) oziroma tveganje za smrt (1,09;
0,96–1,23) le številsko, vendar ne statistično
pomenljivo večje kot v placebo skupini. Po-
dobne so bile tudi ugotovitve analize, v kateri
so združili rezultate 11 raziskav, za katere niso
imeli na voljo podatkov za posamezne prei-
skovance.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti od 1. aprila do 30. junija 2010

Diplomanti medicine

Valcl Uroš	6. 4. 2010	Stres Mojca	31. 5. 2010
Gartnar Mihaela	12. 4. 2010	Butala Živa	1. 6. 2010
Bukovec Andreja	13. 4. 2010	Napotnik Iza	1. 6. 2010
Podjaveršek Breda	13. 4. 2010	Markota Matej	4. 6. 2010
Čokl Neža	16. 4. 2010	Vrečar Vesna	4. 6. 2010
Savič Vedran	16. 4. 2010	Brecl Jakob Gregor	6. 4. 2010
Sitar Selma	19. 4. 2010	Nabergoj Andreja	7. 6. 2010
Vidmar Vesna	19. 4. 2010	Kožar Urška	8. 6. 2010
Cimerman Maja	20. 4. 2010	Potočnik Nataša	8. 6. 2010
Lenart Gordan	20. 4. 2010	Velkavrh Manca	8. 6. 2010
Toplišek Rok	20. 4. 2010	Grošelj Blaž	11. 6. 2010
Frelih Anita	21. 4. 2010	Brežnik Marjeta	14. 6. 2010
Voljč Sebastian	28. 4. 2010	Koser Maruša	14. 6. 2010
Vivoda Martina	29. 4. 2010	Lazar Andrej	14. 6. 2010
Prica Mojca	30. 4. 2010	Počkar Saša	14. 6. 2010
Vičič Peter	30. 4. 2010	Holc Lea	15. 6. 2010
Četina Uroš	3. 5. 2010	Krnjak Katja	15. 6. 2010
Golob Zora	3. 5. 2010	Vidmar Tjaša	15. 6. 2010
Lapoša Andrej	3. 5. 2010	Žitnik Sašo	15. 6. 2010
Germ Julija	4. 5. 2010	Hasovič Lina	16. 6. 2010
Čurić Katarina	10. 5. 2010	Rapnik Jasna	17. 6. 2010
Erjavc Nina	10. 5. 2010	Guna Tina	18. 6. 2010
Jakopič Plešnar Maruša	10. 5. 2010	Žerjav Polonca	21. 6. 2010
Hladnik Veronika	11. 5. 2010	Butenko Tita	23. 6. 2010
Godec Sergej	12. 5. 2010	Snedec Nejc	23. 6. 2010
Lipovšek Zlatka	12. 5. 2010	Jakomini Nina	24. 6. 2010
Sotler Žiga	12. 5. 2010	Kuprivec Tanja	24. 6. 2010
Berelec Maja	14. 5. 2010	Rink Nina	24. 6. 2010
Hojnik Tina	18. 5. 2010	Zabukovec Marina	24. 6. 2010
Dežman Rok	19. 5. 2010	Arnejšek Vid	28. 6. 2010
Dovč Klemen	25. 5. 2010	Ferbežar Gaja	28. 6. 2010
Pelcl Tine	25. 5. 2010	Goste Anže	28. 6. 2010
Lepen Lidija	27. 5. 2010	Potočan Matej	28. 6. 2010

Diplomanti dentalne medicine

Rauter Anja	20. 4. 2010	David Nataša	23. 4. 2010
Turšič Anja	21. 4. 2010	Kralj Srečko	17. 5. 2010
Hočevar Luka	22. 4. 2010		

Navodila sodelavcem Medicinskih razgledov

Uredništvo sprejema v obdelavo samo članke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Dele članka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele) mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Navodila so v skladu z *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. Popolna navodila so objavljena na spletnem naslovu: <http://www.icmje.org/>.

AVTORSTVO

Avtorji morajo izpolnjevati pogoje za avtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oziroma analizi in interpretaciji podatkov, članek morajo intelektualno zasnovati oziroma ga kritično pregledati, strinjati se morajo s končno verzijo članka. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo.

Prispevku priložite izjavo o avtorstvu in avtorskih pravicah, ki je objavljena na spletni strani revije <http://www.medrazgl.si>. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo uvrstili v uredniški postopek. V spremnem pismu naj bo naveden odgovorni avtor (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji. Kakršnekoli spremembe v avtorstvu članka (po oddaji članka v uredništvo) morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega članka.

ETIČNA NAČELA

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene v skladu z načeli Helsinško-tokijske deklaracije. Pri prispevkih, ki obravnavajo poskuse na živalih, mora biti iz besedila razvidno, da so bili opravljeni v skladu z etičnimi načeli.

TIPKOPIS

Prispevke pošljite na naslov uredništva: Medicinski razgledi, Korytkova 2, 1000 Ljubljana. Pošljite natisnjeno verzijo prispevka, datoteke prispevka na zgoščenki in originalne sli-

ke. Tipkopis naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju (pisava Times New Roman, velikost črk 12 pt, razmik med vrsticami 1,5, širina robov najmanj 25 mm), obsega naj največ 30 strani. Zgoščenka naj bo označena s priimkom prvega avtorja in imenom prispevka. Prispevke lahko pošljete tudi po elektronski pošti na naslov info@medrazgl.si.

Naslovna stran naj obsega naslov članka v slovenskem in angleškem jeziku. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedena naj bodo imena piscev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Avtorji, ki so v objavo poslano raziskovalno delo opravili s pomočjo določenega podjetja, naj le-to tu navedejo.

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

Struktura članka. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati, razpravljanje in zaključki. Pregledni članki in primeri iz klinične prakse so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna.

Tabele naj bodo vstavljene v besedilo članka na mestu, kamor sodijo. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti navedena v besedilu. Pod tabelo sodi besedilo, ki naj vsebuje kratek naslov, v njem naj bodo pojasnjene tudi vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Če so slike priložene v digitalni obliki, naj bodo zadostne kakovosti za tisk. Fotografije iz radioloških posnetkov in diapozitivov naj priskrbi avtor sam. Oddajte originalne slik oziroma fotografije, slik ne skenirajte sami. 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 prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

Na zadnji strani slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime prvega avtorja in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj je na sliki zgoraj oziroma spodaj. Slike v digitalni obliki naj imajo zaporedno številko slike ter ime prvega avtorja.

Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj se nahaja v članku na mestu, kjer naj bi slika bila. Vsebuje naj zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika mora biti razumljiva, tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave s slike.

Merske enote naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratic in okrajšav naj v besedilu ne bo preveč, saj se lahko izgubi preglednost nad njimi. Izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot in splošno uveljavljene okrajšave (npr. DNA, EKG ipd.). V naslovih in izvlečku naj ne bo kratice. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta polno izpisana, kratica pa naj bo napisana v oklepaju.

Literatura. Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Referenca naj bo navedena na koncu citirane trditve. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi številkami. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Osební dogovori (lahko je navedeno v besedilu) naj ne bodo navedeni kot reference. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medi-*

cine v *Index Medicus* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=citmed>). Imena revij krajšajte tako, kot določa *Index Medicus* (popoln seznam je objavljen na spletnem naslovu <http://www.nlm.nih.gov/>).

V citatu navedite vse avtorje. V primeru, da so avtorji več kot trije, navedite le prve tri in pripišite »et al«. Isto velja za navajanje urednikov knjig.

Primeri:

• **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 Kawasakijski 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 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.

- **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. Cannabinoids 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 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>

- **knjiga na internetu:**

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>

- **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.

UREDNIŠKO DELO

Uredništvo vsak prispeli članek pregleda. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recenzent ni seznanjen z identiteto avtorjev. Članek da uredništvo v pregled tudi lektorju za slovenski jezik, izvleček v angleškem jeziku pa lektorju za angleški jezik. Avtor na koncu dobi vpogled prve krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinjate.

Medicinski razgledi

Medicinski pregledni, strokovni in raziskovalni članki

Glavni urednik

Klemen Žiberna

Odgovorna urednica

Nina Hojs

Tehnični uredniki

Bogdan Vidmar, Nena Golob

Uredniški odbor

Petra Bavčar, Črt Jamšek, Kaja Jamšek,
Anja Kokalj, Grega Kragelj, Sara Mugerli,
Maša Prelec, Nina Rink, Tomaž Rus,
Katja Stopar, Ana Šubic, Orjana Velikonja,
Manca Velkavrh, Marta Žnidaršič

Lektorji

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevnar Gregorič

Lektor za angleški jezik

Ksenija Davidovič

Naslov uredništva

Medicinski razgledi
Korytkova 2, 1000 Ljubljana
Tel., faks: (01) 52 42 356
<http://www.medrazgl.si>
E-pošta: info@medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

Ključne besede

Inštitut za biomedicinsko informatiko,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

Številko so sofinancirali

Javna agencija za knjigo
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Študentska organizacija Univerze v Ljubljani

Prelom

SYNCOMP d. o. o.

Tisk

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina
cesta IV / 32-34, 1000 Ljubljana

Fotografija na naslovnici

Tomaž Rus

Medicinski razgledi izhajajo štirikrat letno v 2100 izvodih. Cena izvoda je 6 €, za ustanove 10 €, za študente 4 €.

Copyright © Medicinski razgledi 2010

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celote te publikacije s katerim koli sredstvom brez pisanega privoljenja založbe je prepovedano.

Medicinski razgledi

Medical Review, Professional and Research Articles

Editor-in-Chief

Klemen Žiberna

Editor

Nina Hojs

Production Editors

Bogdan Vidmar, Nena Golob

Editorial Board

Petra Bavčar, Črt Jamšek, Kaja Jamšek,
Anja Kokalj, Grega Kragelj, Sara Mugerli,
Maša Prelec, Nina Rink, Tomaž Rus,
Katja Stopar, Ana Šubic, Orjana Velikonja,
Manca Velkavrh, Marta Žnidaršič

Readers for Slovenian

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevar Gregorič

Reader for English

Ksenija Davidovič

Address

Medicinski razgledi
Korytkova 2, 1000 Ljubljana
Tel., fax: (01) 52 42 356
<http://www.medrazgl.si>
E-pošta: info@medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

Key Words

Institute for Biomedical Informatics,
Faculty of Medicine, University of Ljubljana

The Journal is Abstracted/Indexed by

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

The Issue is Subsidised by

Slovenian Book Agency
Faculty of Medicine, University of Ljubljana
Student Organization, University of Ljubljana

D. T. P.

SYNCOMP d. o. o.

Printed by

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina
cesta IV / 32–34, 1000 Ljubljana

Front Cover

Tomaž Rus

Medicinski razgledi issues four times a year. Printed in 2100 copies. The students price is 4 €, regular price for non-students 6 €, institutions 10 €.

Copyright © Medicinski razgledi 2010

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



From 237–345

Pages

Borrelial Lymphocytoma in Children in Slovenia – Demographic, Clinical and Laboratory Characteristics – Klavdija Vuković, Marta Žnidaršič, Maja Arnež	237
Cell Electrofusion – Katja Trontelj, Marko Ušaj, Vladka Čurin Šerbec, Damijan Miklavčič	247
Impaired Trophoblast Invasion in the Pathogenesis of Preeclampsia – Nena Golob	255
Estrogens and Endometriosis – Tea Lanišnik Rižner, Martina Ribič - Pucelj	263
Cervical Precancerous Lesions – Nina Jančar, Eda Vrtačnik Bokal	275
Cervical Cancer – Nina Jančar, Eda Vrtačnik Bokal	285
Disturbances of Auditory Perception – Lilijana Horvat Jezeršek, Andrej Žmitek	297
A Short Review of Stereotactic Radiosurgery Techniques – Tomaž Velnar, Uroš Smrdel, Božidar Casar, Roman Bošnjak, Gorazd Bunc	307
Chronic Exertional Compartment Syndrome – Matevž Topolovec, Igor Frangež, Andrej Hari, Dragica Maja Smrke	317
Alcoholism as a Social and Health Problem from the Ancient Civilizations to the Present – Zvonka Zupanič Slavec	325
News	333
List of graduated students	341