

mr 
medicinski razgledi

| 50 let

Med Razgl | Letnik 50 | Številka 3

Strani

245–374

- 245 ▶ Pomen zgodnjih kliničnih in biokemičnih sprememb pri esencialni arterijski hipertenziji – Klemen Bedenčič, Boštjan Berlot, Bogomir Žižek
- 261 ▶ Variabilnost srčne frekvence pri športnikih in njena povezava z maksimalno aerobno kapaciteto – Peter Vičič, Žarko Finderle, Petra Zupet
- 273 ▶ Akutni abdomen – Aleš Tomažič, Jan Grosek
- 289 ▶ Uhajanje seča po zdravljenju ginekoloških rakov – Iztok Takač, Darja Arko, Nina Fokter
- 297 ▶ Okrnjeno delovanje endotelija – Miodrag Janić, Mojca Lunder, Mišo Šabovič
- 307 ▶ Ali je uporaba kognitivnih modulatorjev smiselna pri zdravljenju bipolarnе razpoloženja? – Julija Kržišnik, Mojca Zvezdana Dernovšek
- 315 ▶ Periferna arterijska bolezen – Petra Adamič, Mladen Gasparini
- 325 ▶ Forenzična genetika – Irena Zupanič Pajnič
- 341 ▶ Akutna ledvična odpoved ob zlorabi kokaina – Nina Hojs, Sebastjan Bevc
- 347 ▶ Zastupitev z etilenglikolom – Nina Hojs, Robert Ekart, Franc Svenšek
- 357 ▶ Poročila
- 359 ▶ Novice
- 369 ▶ Seznam diplomantov

Strani

245–374

245	▶ Pomen zgodnjih kliničnih in biokemičnih sprememb pri esencialni arterijski hipertenziji – Klemen Bedenčič, Boštjan Berlot, Bogomir Žižek
261	▶ Variabilnost srčne frekvence pri športnikih in njena povezava z maksimalno aerobno kapaciteto – Peter Vičič, Žarko Finderle, Petra Zupet
273	▶ Akutni abdomen – Aleš Tomažič, Jan Grosek
289	▶ Uhajanje seča po zdravljenju ginekoloških rakov – Iztok Takač, Darja Arko, Nina Fokter
297	▶ Okrnjeno delovanje endotelija – Miodrag Janić, Mojca Lunder, Mišo Šabovič
307	▶ Ali je uporaba kognitivnih modulatorjev smiselna pri zdravljenju bipolarnе motnje razpoloženja? – Julija Kržišnik, Mojca Zvezdana Demovšek
315	▶ Periferna arterijska bolezen – Petra Adamič, Mladen Gasparini
325	▶ Forenzična genetika – Irena Zupanič Pajnič
341	▶ Akutna ledvična odpoved ob zlorabi kokaina – Nina Hojs, Sebastjan Bevc
347	▶ Zastrupitev z etilenglikolom – Nina Hojs, Robert Ekart, Franc Svenšek
357	▶ Poročila
359	▶ Novice
369	▶ Seznam diplomantov

Klemen Bedenčič¹, Boštjan Berlot², Bogomir Žižek³

Pomen zgodnjih kliničnih in biokemičnih sprememb pri esencialni arterijski hipertenziji

Significance of Early Clinical and Biochemical Changes in Essential Arterial Hypertension

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hipertenzija, inzulinska rezistenca, presnovni sindrom, adiponektin

IZHODIŠČA. Esencialna arterijska hipertenzija je ena najpogostejših kroničnih boleznih obtočil. Pogosto jo povezujejo s presnovnim sindromom, ki vključuje številne klinične in biokemične spremembe krvi. V raziskavi smo želeli natančneje ugotoviti prisotnost biokemičnih sprememb v sestavi krvi še pred pričakovanim zvišanim krvnim tlakom pri zdravih mladih osebah s pozitivno družinsko anamnezo o hipertenziji. **METODE.** V presečno študijo primerov in kontrol smo vključili 77 preiskovancev, med katerimi jih je bilo 38 družinsko obremenjenih, 39 pa njim primerljivih po starosti, vendar s starši normotoniki. Določili smo stopnjo prehranjenosti in izmerili krvni tlak. Vsem preiskovancem smo določili serumsko koncentracijo glukoze, holesterola in trigliceridov, adiponektina in asimetričnega dimetilarginina po encimski metodi, raven serumskega inzulina in C-reaktivnega proteina pa po radioimunski metodi. **REZULTATI.** V primerjavi z neobremenjenimi so imeli družinsko obremenjeni višjo stopnjo prehranjenosti in višji sistolični krvni tlak. Pri družinsko obremenjenih smo ugotovili pomembno višje serumske koncentracije glukoze, celotnega holesterola in lipoproteinov nizke gostote (holesterola LDL), trigliceridov, C-reaktivnega proteina, inzulina ter pomembno nižjo koncentracijo adiponektina, ni pa bilo razlik v koncentraciji asimetričnega dimetilarginina. Pri vseh družinsko obremenjenih preiskovancih smo ugotovili pozitivne povezave med koncentracijo inzulina in družinsko obremenitvijo, stopnjo prehranjenosti, višino sistoličnega krvnega tlaka, koncentracijo trigliceridov, glukoze in C-reaktivnega proteina, negativno povezavo pa s koncentracijo adiponektina. Model multiple regresijske analize je pokazal neodvisen vpliv družinske obremenitve, moškega spola, indeksa telesne mase, koncentracije trigliceridov in adiponektina na zvišane vrednosti koncentracije inzulina. **ZAKLJUČKI.** Preiskovanci z družinsko obremenitvijo so se razlikovali od neobremenjenih ne le po višini krvnega tlaka, ampak tudi po določenih drugih kliničnih značilnostih in po biokemičnih spremembah v krvi, ki so del presnovnega sindroma. Raven adiponektina, ne pa tudi C-reaktivnega proteina, je neodvisno povezana s hiperinzulinemijo/tkivno neodzivnostjo na inzulini. Razlik v koncentraciji asimetričnega dimetilarginina med skupinama ni.

¹ Klemen Bedenčič, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; klemen.bedencic@gmail.com

² Boštjan Berlot, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prim. dr. Bogomir Žižek, dr. med., Železniški zdravstveni dom Ljubljana, Celovška cesta 4, 1000 Ljubljana

ABSTRACT**KEY WORDS:** hypertension, insulin resistance, metabolic syndrom, adiponectin

BACKGROUND. Essential arterial hypertension is one of the most common chronic diseases of the circulation system. It is often linked to metabolic syndrome with corresponding clinical and biochemical changes of blood. We evaluated clinical and biochemical changes in serum in young healthy normotensive offspring of subjects with essential arterial hypertension in comparison to control group. **METHODS.** This cross-sectional study included 77 subjects, 38 of whom were normotonics with familial trait and 39 age matched controls without familial trait. We evaluated anthropometric indexes and measured blood pressure. Serum concentrations of glucose, cholesterol, triglycerides, adiponectin and asymmetric dimethylarginine were measured by enzymatic method, while insulin and C reactive protein were assessed by radio-immunoassay kit. **RESULTS.** Subjects with familial trait had increased anthropometric indexes – body mass index and higher systolic blood pressure. They had also significantly higher concentrations of glucose, total and low-density lipoproteins cholesterol, triglycerides, C reactive protein, insulin and significantly lower concentrations of adiponectin however there were no differences in concentrations of asymmetric dimethyl arginine. In all subjects values of insulin was positively correlated with familial trait, body mass index, systolic blood pressure, concentration of triglycerides, glucose, C reactive protein and negatively correlated to adiponectin concentrations. Multiple regression model analysis revealed independent influence of positive family history, male gender, body mass index, triglyceride and adiponectin concentrations on hyperinsulinaemia. **CONCLUSIONS.** Subjects with familial trait differed from control group not only in blood pressure level, but also in certain clinical parameters and biochemical blood parameters. These parameters are a constitutive part of metabolic syndrome. We revealed independent influence of adiponectin but not of C reactive protein on hyperinsulinaemia (insulin resistance). There were no significant differences between groups in asymmetric dimethylarginine values.

UVOD

Arterijska hipertenzija je najpogostejša kronična bolezen obtočil v razvitem svetu. Večina epidemioloških študij je pokazala razširjenost v zreli dobi, ki je 15–30 %, v Sloveniji je razširjenost pri odraslih, starejših od 40 let 19 % (1). Odvisna je od številnih dejavnikov, med katerimi so najpomembnejši geografski, rasni, prehrabeni, starostni in spolni. Esencialna arterijska hipertenzija (EAH) je najpogostejša oblika hipertenzije in je eden pomembnih dejavnikov za nastanek srčno-žilnih bolezni in njenih posledic. Najdemo jo pri 90–95 % bolnikov s hipertenzijo. EAH je resno bolezensko stanje, ki zahteva celostno obravnavo bolnika.

Teorije o nastanku in razvoju esencialne arterijske hipertenzije

Etiologija in patogeneza EAH je kljub intenzivnemu raziskovanju v zadnjih desetletjih še vedno neznan. Na osnovi opažanj so postavili več hipotez o razvoju in nastanku arterijske hipertenzije (2–4). V zadnjem času so izsledki raziskav najbolj naklonjeni mikrocirkulacijski teoriji nastanka hipertenzije, ki zagovarja nastanek primarne poškodbe na ravni žilja z visokim perifernim uporom. Funkcijske in morfološke spremembe na ravni mikrocirkulacije se namreč pokažejo že zelo zgodaj v razvoju hipertenzije. Funkcijska okvara se kaže kot povečana občutljivost gladkih mišičnih celic na lokalno in sistemsko prisotne vazo-

konstriksijske snovi. Morfološke spremembe se odražajo na malih arterijah kot povečano razmerje med debelino medije in žilno svetlino, na ravni arteriol pa kot razredčenje žilne mreže. Sprva je funkcionalno oz. začasno, nato pa pride do trajnega zaprtja in morfološkega razredčenja perifernega žilja (5, 6).

Pri vzdrževanju žilnega tonusa in perifernega upora ima pomembno vlogo tudi nemoteno delovanje žilnega endotelija, ki s svojim avtokrinim in parakrinim delovanjem izloča vazokonstriksijske (endotelin-1, tromboksan, angiotenzin II) in vazodilatacijske dejavnike (prostaciklin, dušikov oksid (NO)). Na podlagi številnih eksperimentalnih študij so ugotovili, da predvsem NO odločilno vpliva na uravnavanje perifernega upora in s tem na uravnavanje krvnega tlaka (7–9). Ni pa še povsem jasno, ali so spremembe v delovanju mikrocirkulacije, ki jih najdemo pri povišanem tlaku, vzrok ali posledica EAH. Omenjene funkcijske motnje so opazili v najzgodnejših fazah bolezni, odkrili so jih že pri družinsko obremenjenih normotenzivnih preiskovancih, kar govori v prid tezi, da gre za vzročni dejavnik EAH in ne za posledico (10, 11).

Epidemiološke študije so pokazale, da so trebušna debelost, motena toleranca za glukozo, dislipidemija in hipertenzija med seboj povezane (12). Predpostavljajo tudi, da je tkivna neodzivnost na delovanje inzulina oz. inzulinska rezistenca (IR) osnova celotnega skupka presnovnih nepravilnosti. Osebe z metaboličnim sindromom (debelost, visok krvni tlak, nepravilna presnovna maščob in sečne kisline ter sladkorna bolezen odraslih) so zelo ogrožene. Imajo bolj napredovalo žilno bolezen, njihova celokupna umrljivost je povečana (13, 14). Quiñones v nedavno objavljeni raziskavi poroča, da inzulinska rezistenca lahko okvari funkcijo žilne stene sama po sebi brez prisotnosti pridruženih dejavnikov tveganja (15). V literaturi zasledimo deljena mnenja o tem, ali se neodzivnost na inzulin pojavi že v prehipertenzivnem obdobju in je torej genetsko pogojena, ali pa večja razširjenost debelosti med hipertenzivnimi bolniki pogojuje nastanek metabolnega sindroma (16–18). Če predpostavimo, da je osnova vsemu dogajanju tkivna neodzivnost na delovanje inzulina, se spremembe najverjetneje odvijajo po naslednjih mehanizmihih:

- zaradi IR se poveča koncentracija krvnega sladkorja,
- celice β trebušne slinavke začnejo izločati več inzulina in
- visoka raven inzulina v krvi je škodljiva, saj povzroči številne nenormalnosti v delovanju različnih organov, med drugim tudi maščevja.

Pomen maščevja kot endokrinega organa pri razvoju esencialne arterijske hipertenzije

Maščevje smo tradicionalno obravnavali kot mesto shranjevanja energije, znanstveni izsledki zadnjega desetletja pa govorijo v prid tezi, da gre pravzaprav za največji endokrini organ (19). V pogojih IR se maščevje ne povečuje z množenjem maščobnih celic, temveč z njihovo hipertrofijo (20). Takšne hipertrofične maščobne celice postanejo zelo presnovno aktivne. Poveča se izločanje adipocitokinov: leptina, adiponektina, rezistina in nedavno odkritega omentina, ki neposredno ali posredno povzročajo pomembne presnovne motnje, zmanjšano fibrinolizo (presežek inhibitorja aktivatorja plazminogena) in vnetje – povečana koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP), dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) in interleukina 6 (IL-6) (21–24).

Pri hiperinzulinemiji se zaradi zaviranja lipaze dvigne koncentracija trigliceridov predvsem na račun povišane koncentracije lipoproteinov zelo majhne gostote (angl. *very low-density lipoprotein*, VLDL) in znižanja koncentracije lipoproteinov velike gostote (angl. *high-density lipoprotein*, HDL). Nadalje naj bi se zaradi večje aktivnosti receptorjev povečalo vstopanje in sinteza lipoproteinov majhne gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL) v celicah žilne stene (25, 26). Inzulin spodbuja tudi rast gladkih mišičnih celic medije in njihovo selitev v intimo ter na ta način pospešuje aterosklerozo (27, 28).

Biokemične spremembe pri esencialni arterijski hipertenziji

Adiponektin

Adiponektin je adipocitokin, ki ga izločajo le maščobne celice (29). Maščobno tkivo ga izloča v kri, kjer se nahaja v večjih količinah kot

katerikoli drug hormon. Predstavlja 0,01 % vseh beljakovin v plazmi (30). Koncentracija adiponektina v plazmi je v obratnem sorazmerju s količino maščevja, predvsem visceralnega, in se ob prisotnosti presnovnega sindroma lahko še zniža (31–34). Za razliko od ostalih adipocitokinov, adiponektin deluje protivnetno in inhibira delovanje TNF- α . Epidemiološke študije so pokazale obratno sorazmerje med koncentracijo serumskega adiponektina in označevalci žilnega vnetja, kot sta CRP in fibrinogen (35).

Deloma je njegovo delovanje odvisno od specifičnih receptorjev, ki so jih našli v jetrih, mišicah in žilju (36). Adiponektin spodbuja občutljivost na inzulin, izboljšuje toleranco za glukozo in izboljšuje presnovo maščob (37). Z ravnijo celotnega holesterola (LDL in trigliceridi) je v obratnem sorazmerju, z ravnijo HDL pa v premem sorazmerju. Adiponektin zavira aktivnost številnih vnetnih posrednikov, ki jih izloča maščobno tkivo. Tako zavira aktivnost TNF- α , ki spodbuja izločanje IL-6, pa tudi nastanek CRP-ja v jetrih, vnetnega kazalca, ki je značilno povezan z debelostjo, IR, endotelno disfunkcijo in torej ogroženostjo za razvoj in nastanek srčno-žilnih bolezni. Adiponektin tudi neposredno zaščitno učinkuje na žilno steno (38). Kopiči se v subendotelijski plasti in preprečuje lepljenje adhezivskih molekul na površino endotelijskih celic ter ovira vstopanje aterogenih dejavnikov (holesterol) in vnetic (limfociti T, monociti) v žilno steno (39, 40).

Znižana vrednost adiponektina je tudi tesno povezana z obolenostjo in umrljivostjo za srčno-žilnimi boleznimi (41). V nedavnem poročilu je Schnabel s sodelavci na podlagi prospektivno dobljenih rezultatov z gotovostjo dokazal povezanost med adiponektinom in akutnim koronarnim sindromom pri bolnikih z že prej ugotovljeno žilno boleznijo (42).

C-reaktivni protein

Vnetje igra ključno vlogo pri nastanku in razvoju ateroskleroze. Epidemiološke študije so pokazale, da je CRP dober kazalnik vnetja in močan napovedni dejavnik za nastanek in razvoj srčno-žilnih bolezni tudi brez običajnih dejavnikov tveganja (43, 44).

Sintezo CRP-ja, ki poteka večinoma v jetrih, uravnava predvsem IL-6. Aktivirani levkociti ter v manjši meri fibroblasti in endotelijske celice so glavni vir v krvi krožečega IL-6 (45). Najnovejše študije kažejo na pomen maščevja pri izločanju tega citokina. Domnevajo, da pri zdravih ljudeh maščevje prispeva kar 30% k celokupni ravni IL-6, delež pa je pri debelih ljudeh še višji (46). *In vitro* so dokazali, da maščobno tkivo izloča tako IL-6 kot tudi TNF- α , za oba navedena citokina pa velja, da zmanjšujeta odzivnost na inzulin ter povečujeta hipertrigliceridemijo in aktivacijo endotelija (47–50). CRP je še posebej tesno povezan s presnovnim sindromom oz. njegovimi posameznimi sestavinami (51). CRP se vpleta v proces ateroskleroze in ga na različnih stopnjah lahko pospešuje. Dokazali so, da lahko zmanjšuje učinkovitost fibrinolize, aktivira posamezne sestavine kompleksa, spodbuja izločanje vnetnih citokinov (TNF- α), pospešuje vstop lipoproteinov v žilno steno in njihovo kopičenje v makrofagih, zvišuje raven asimetričnega dimetilarginina (ADMA) ter s tem zmanjšuje bio-razpoložljivost NO (52).

Novejša spoznanja nas opozarjajo, da morada igra vnetje pomembno vlogo v nastanku in razvoju hipertenzivne bolezni. Dokazi so se utrdili na podlagi rezultatov opazovalne raziskave, v katero so vključili več kot 20.000 žensk (53). Raven CRP-ja je bila samostojen dejavnik tveganja za razvoj hipertenzije neodvisno od višine krvnega tlaka, izmerjenega na začetku študije.

Asimetrični dimetilarginin

ADMA nastaja kot stranski produkt pri katabolizmu proteinov, ki vsebujejo metilirane arginine. Ko se ti proteini hidrolizirajo, se sprostitjo metilirani arginini, ki se izločajo v urinu (54). Posledično je ADMA povišan v plazmi bolnikov z ledvičnim popuščanjem. Valance s sodelavci je v svoji pionirski raziskavi ugotovil, da endogen ADMA kot naravni inhibitor encima, ki sodeluje pri sintezi NO (NO-sintaza) zmanjšuje od endotelija odvisno vazodilatacijo. V eksperimentu je uporabil plazmo ledvičnih bolnikov s povišano ravnijo ADMA in *in vitro* povzročil zožitev inkubiranih žilnih obročkov (55, 56). Vpliv ADMA na funkcijo endotela so potrdile številne eksperimental-

ne in klinične raziskave (57). S poskusi na živalih so ugotovili, da 9-kratno povišanje koncentracije ADMA v plazmi zviša periferni žilni upor in sistolični tlak do 15 % (58). Intraarterijska infuzija ADMA (8 nmol/l) zmanjša pri zdravih prostovoljcih prekrvavitve podlahti do 30 % in poviša krvni tlak. Pri izpostavljenosti visokim koncentracijam ADMA raziskovalci poročajo o spremembah endotelija, podobnih tistim, ki jih opazujemo pri zvišanih vrednostih holesterola. Opazili so pritrditev vnetic (monocitov) na površino in njihovo prehajanje v subendotelijsko plast (59–62). Endotelijska disfunkcija pa je reverzibilna ob dodajanju L-arginina, kompetitivnega inhibitorja encima arginin metiltransferaze tipa I, odgovornega za sintezo ADMA (63). Ugotovitve govorijo v prid pomembnemu vplivu ADMA na bio-razpoložljivost NO in s tem na funkcijo endotelija (64).

V kliničnih študijah so potrdili povečane ravni ADMA pri dejavnih tveganja kot so sladkorna bolezen v sklopu presnovega sindroma, hipertenzija in srčno popuščanje, za katere je dobro znano, da povzročajo motnje v delovanju endotelija, te pa so prvi in ključni dogodek v razvoju ateroskleroze (65). Vlogo ADMA kot pomembnega dejavnika tveganja za razvoj ateroskleroze potrjujejo tako klinične kot eksperimentalne študije.

Raziskovalci so zaključili, da je raven ADMA ne le kazalnik motenj v delovanju endotelija, ampak tudi kazalnik napredovalih žilnih poškodb. To domnevo je potrdila nedavna raziskava, ki je proučevala bolnike s koronarno boleznijo (66). Pokazala je, da je raven ADMA neodvisen napovedovalec celokupne in srčno-žilne umrljivosti.

NAMEN IN HIPOTEZE NALOGE

V raziskavi smo želeli natančneje ugotoviti prisotnost biokemičnih sprememb v sestavi krvi še pred pričakovanim zvišanim krvnim tlakom pri zdravih mladih osebah s pozitivno družinsko anamnezo o hipertenziji. Pri tem smo želeli ugotoviti, ali se družinsko obremenjene osebe v določenih kliničnih (indeks telesne mase (ITM), razmerje pas-boki, obseg pasu) in biokemičnih značilnostih (koncentracije inzulina, glukoze, CRP-ja, adiponektina, ADMA) razlikujejo od zdravih preiskovan-

cev. Nadalje smo iskali povezave med posameznimi biokemičnimi dejavniki ter dejavniki in kliničnimi spremenljivkami. Želeli smo določiti, kateri od navedenih dejavnikov najbolj odločilno vpliva na pričakovane spremembe v sestavi krvi in ima morda vpliv tudi na nastanek in razvoj EAH.

METODE

Preiskovanci

K raziskavi smo povabili 86 ljudi, ki so sodelovali v raziskavi leta 2004/2005, od teh smo jih vključili 77 (67). Zaradi novih podatkov o hipertenziji pri starših, bratih ali sestrah v vmesnem času, smo nekatere osebe iz kontrolne skupine vključili v opazovano skupino. Izključili pa smo osebe, ki so v vmesnem času začele kaditi, noseče in doječe ženske. Študija obravnava dve skupini preiskovancev: družinsko obremenjene mlade normotenzivne osebe (n = 38) ter mlade preiskovance, ki niso obremenjeni z družinsko anamnezo o povišanem krvnem tlaku (kontrolna skupina) (n = 39). Vse preiskovance smo seznanili z namenom in potekom raziskave, ki je bila izvedena v skladu s helsinško-tokijsko deklaracijo o biomedicinskih raziskavah. Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije na seji dne 10. 2. 2004. Komisija je ugotovila, da je načrt raziskave z etičnega vidika neoporečen.

Anamneza in klinični pregled

Ugotavljali smo družinsko obremenjenost preiskovancev z EAH. Za družinsko obremenjene so veljali naslednji kriteriji: starši so imeli (imajo) povišan krvni tlak oz. se zdravijo zaradi povišanega krvnega tlaka, ali pa je kdo od ožjih sorodnikov prebolel srčni infarkt, možgansko kap ali periferno arterijsko obliterativno bolezen. Zbirali smo tudi podatke o navzočih dejavnih tveganja za kardiovaskularno obolevnost in umrljivost (sladkorna bolezen, hiperholesterolemija, kajenje) in podatke o uživanju zdravil.

Krvni tlak je bil pri vseh preiskovancih določen kot povprečje treh meritev z živosrebrnim sfigmoidnim ročnim merilnikom po Riva-Roccijevi metodi. Merili smo v sedečem

položaju, po 10-minutnem počitku, med vsako meritvijo je bil 5-minutni premor. Stopnja prehranjenosti je bila ocenjena z ITM, ki ga določijo razmerje med telesno težo in kvadratno telesno višino, z razmerjem obsega pasu in bokov ter z obsegom pasu.

Odvzem krvi in laboratorijske preiskave

Odvzem krvi iz komolčne vene je pri vseh preiskovancih potekal po 12-urnem postu. V krvi smo določali koncentracijo glukoze, holesterola, trigliceridov, inzulina, adiponektina, ADMA in CRP-ja.

Statistična analiza podatkov

Rezultate raziskave smo statistično analizirali s pomočjo programskega paketa *SPSS for Windows* – različica 16.0. Razporeditev rezultatov smo ugotavljali s Kolmogorov-Smirnovim testom. Z neodvisnim dvosmernim Studentovim t-testom (oziroma Mann-Whitneyevim testom za neparametrične spremenljivke) smo najprej opredelili statistično primerljivost obeh skupin po povprečnih vrednostih preiskovanih parametrov. Za kriterij statistične značilnosti smo izbrali raven tveganja (angl. *permutation*, p) $p < 0,05$. Z metodo Pearsonove korelacije (Spearmanove za neparametrične spremenljivke (r)) smo ugotavljali pomembnejše linearne povezave med posameznimi spremenljivkami. Končno smo s pomočjo metode multiple regresije skušali poiskati model, ki bi najbolje pokazal obseg vzročne povezanosti in možnosti medsebojne napovedi med spremenljivkami.

REZULTATI

Klinične značilnosti preiskovancev

Družinsko obremenjeni normotenzivni preiskovanci so se od družinsko neobremenjenih preiskovancev statistično pomembno razlikovali ($p < 0,001$) po višjih vrednostih krvnega tlaka ter po večji stopnji prehranjenosti. Skupini se po starosti nista razlikovali. Tabela 1 predstavlja klinične značilnosti dedno obremenjenih in kontrolne skupine.

Biokemične preiskave

V laboratorijski analizi odvzete krvi smo med skupinama preiskovancev ugotovili pomembne razlike v serumski koncentraciji glukoze, inzulina, lipoproteinov (celotnega in LDL-holesterola ter trigliceridov) in adiponektina ($p < 0,001$). Po koncentracijah HDL-holesterola, ADMA ($p > 0,001$) se preiskovanci obeh skupin niso razlikovali. V tabeli 2 so predstavljene biokemične preiskave dedno obremenjenih in kontrolne skupine.

Analiza povezanosti med različnimi spremenljivkami

Povezava serumske koncentracije inzulina s kliničnimi in biokemičnimi spremenljivkami

Pri obeh skupinah preiskovancev smo z metodo Spearmanove korelacije, ranga za neparametrične spremenljivke, ugotovili, da koncentracija inzulina narašča linearno v odvisnosti ($p < 0,001$) od družinske obremenitve s hipertenzijo ($r = 0,64$), višje stopnje prehranjenosti (obseg pasu, razmerje pas-boki, ITM) ter višjega sistoličnega krvnega tlaka ($r = 0,57$).

Tabela 1. Klinične značilnosti dedno obremenjenih in kontrolne skupine. p – raven tveganja, ITM – indeks telesne mase.

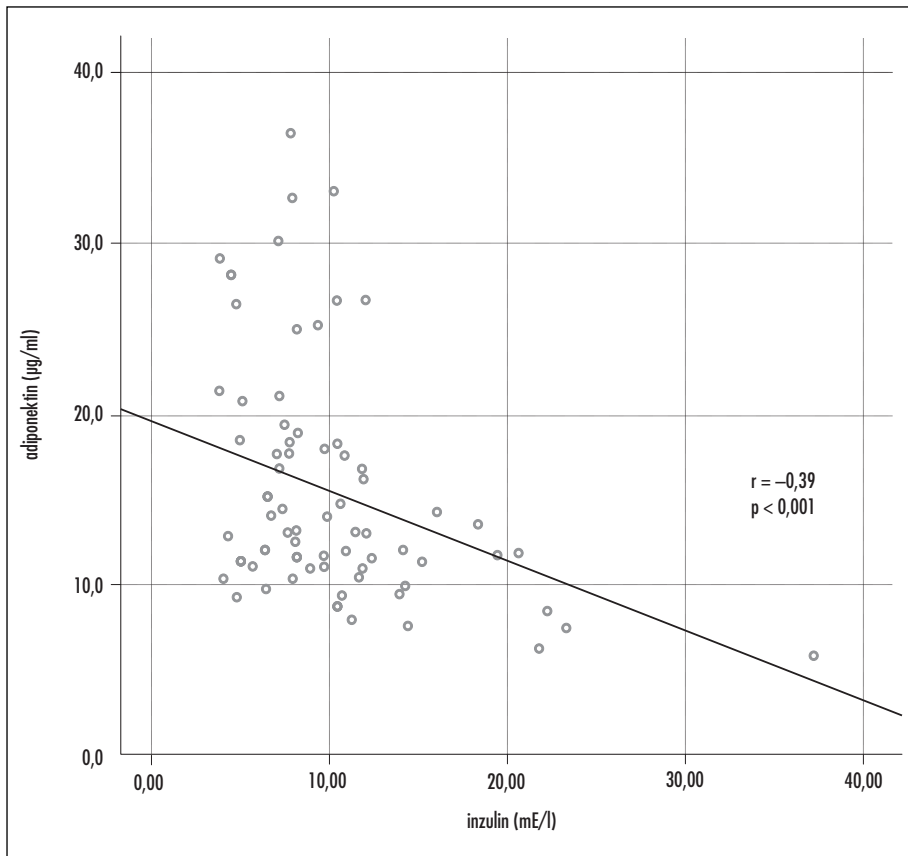
	dedno obremenjeni		kontrolna skupina	
	povprečna vrednost	absolutna napaka	povprečna vrednost	absolutna napaka
diastolični tlak	81,44	± 7,30	74,38	± 6,32
sistolični tlak	125,77	± 10,42	114,06	± 7,86
srednji tlak	96,26	± 7,90	87,56	± 6,39
obseg pasu	93,03	± 9,62	80,76	± 9,38
ITM	26,27	± 3,17	22,34	± 2,70

Tabela 2. Biokemične preiskave dedno obremenjenih in kontrolne skupine.

	dedno obremenjeni		kontrolna skupina	
	povprečna vrednost	absolutna napaka	povprečna vrednost	absolutna napaka
serumska koncentracija glukoze	5,21	± 0,61	4,72	± 0,40
serumska koncentracija inzulina	13,65	± 6,70	7,09	± 2,20
serumska koncentracija lipoproteinov in adiponektina	13,60	± 5,98	17,27	± 7,17

Med biokemičnimi spremenljivkami so se z ravni inzulina najtesneje povezovala koncentracije glukoze ($r = 0,56$), adiponektina ($r = -0,39$), celotnega in LDL-holesterola ter trigliceridov. Spol in starost preiskovancev ter

serumska koncentracija ADMA ne kaže povezave s koncentracijo inzulina ($p > 0,001$). Na sliki 1 je ponazoritev povezave med koncentracijo inzulina in adiponektina pri vseh preiskovancih.

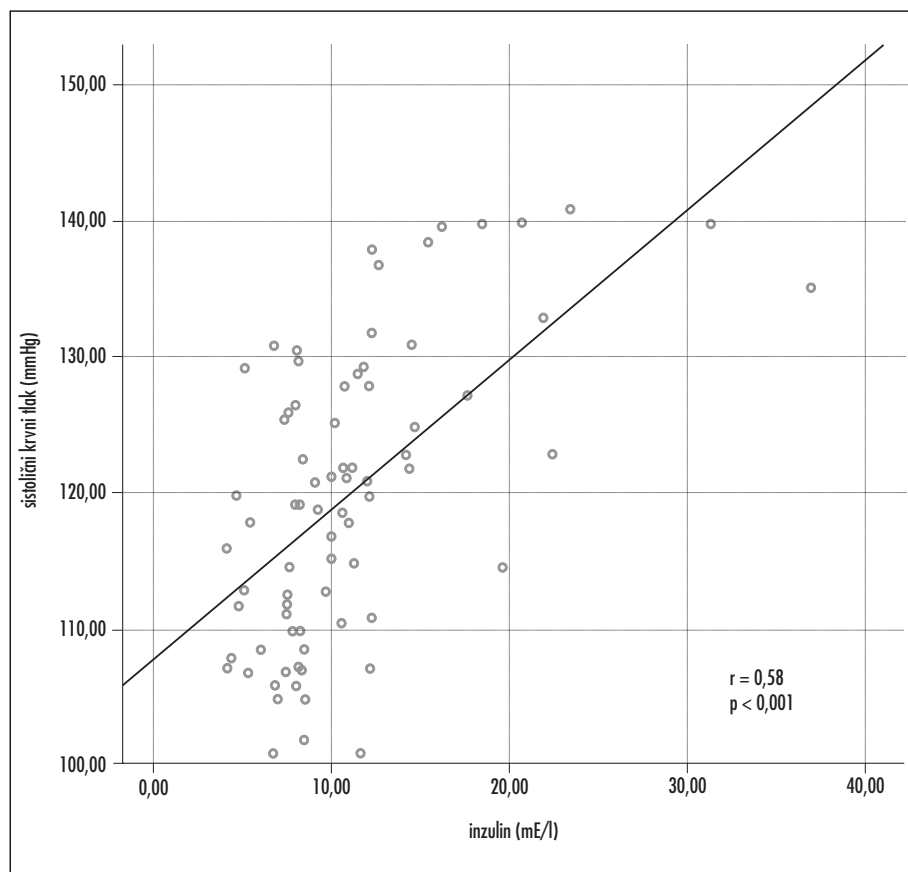
Slika 1. Povezava med koncentracijo inzulina in adiponektina pri vseh preiskovancih. r – Spearmanov koeficient relacije, p – raven tveganja.

Analiza neodvisnih povezav med serumsko koncentracijo inzulina ter kliničnimi in biokemičnimi spremenljivkami

Najboljši model linearne multiple regresijske analize (regresijski koeficient, β) je pokazal neodvisen vpliv koncentracije trigliceridov ($\beta = 0,43$), moškega spola ($\beta = -0,24$), serumске koncentracije adiponektina ($\beta = -0,21$), ITM ($\beta = 0,31$) in družinske obremenitve s hipertenzijo ($\beta = 0,23$) na koncentracijo inzulina. Naštete spremenljivke pojasnijo 58 % variabilnost koncentracije inzulina (determinacijski koeficient modela – $R^2 = 0,58$, $p < 0,001$). K temu modelu največ prispeva koncentracija trigliceridov.

Povezava sistoličnega krvnega tlaka s kliničnimi in biokemičnimi spremenljivkami

Pri obeh skupinah preiskovancev smo s statistično metodo Pearsonove korelacije (Spearmanova korelacija ranga za inzulina) ($p < 0,001$) ugotovili linearno povišanje sistoličnega krvnega tlaka v odvisnosti od družinske obremenjenosti preiskovancev (pozitivna družinska anamneza o hipertenziji) ($r = 0,45$), spola preiskovancev (moški spol) ($r = 0,37$) in stopnje prehranjenosti (obseg pasu, razmerje pas-boki, ITM). Od biokemičnih spremenljivk kažejo značilno povezavo z višjim sistoličnim tlakom krvne koncentracije glukoze ($r = 0,52$), inzulina ($r = 0,58$), adiponektina ($r = -0,43$) in tri-



Slika 2. Povezava med koncentracijo inzulina in sistoličnim krvnim tlakom pri vseh preiskovancih. r – Spearmanov koeficient relacije, p – raven tveganja.

gliceridov ($r=0,44$). Slika 2 prikazuje pove-zavo med koncentracijo inzulina in sistoličnim krvnim tlakom pri vseh preiskovancih.

Analiza neodvisnih povezav med sistoličnim krvnim tlakom ter kliničnimi in biokemičnimi spremenljivkami

Pri družinsko obremenjenih in neobremenjenih preiskovancih smo za ugotavljanje neodvisne povezanosti sistoličnega krvnega tlaka z drugimi spremenljivkami uporabili model multiple regresijske analize. Odvisno spremenljivko je predstavljal sistolični krvni tlak, najboljši model pa je kot neodvisne napovedne spremenljivke opredelil moški spol ($\beta=0,26$), ITM ($\beta=0,24$) in serumska koncentracija inzulina ($\beta=0,44$). Omenjeni model nam je pojasnil 48 % variabilnost sistoličnega krvnega tlaka ($R^2=0,48$, $p<0,001$). K celotni variabilnosti je v tem modelu največ prispeval inzulini.

RAZPRAVA

EAH je ena najpogostejših kroničnih boleznih obtočil. Danes vemo, da pri EAH redko najdemo le en dejavnik tveganja, večkrat nastopajo v družbi z drugimi in tako sestavljajo profil celotne ogroženosti posameznika. Hipertenzijo namreč pogosto povezujejo s presnovnim sindromom, ki vključuje poleg povišanega krvnega tlaka še številne presnovne motnje. Predpostavljajo tudi, da je tkivna IR in posledična hiperinzulinemija osnova celotnega skupka presnovnih nepravilnosti (68). Toda hiperinzulinemije ne najdemo pri vseh bolnikih s hipertenzijo, niti ne najdemo zvišanega krvnega tlaka pri številnih bolnikih s tkivno neodzivnostjo na delovanje inzulina (69).

V raziskavi smo opazili, da so preiskovanci z družinsko obremenitvijo imeli višje vrednosti krvnega tlaka, čeprav še vedno v normalnem območju. Razlikovali so se po večji stopnji prehranjenosti, ki smo jo v raziskavi opredelili na podlagi ITM, obsega pasu in razmerja pas-boki. Razlike smo ugotovili tudi v koncentraciji skupnega holesterola, trigliceridov, adiponektina, CRP-ja ter v koncentraciji inzulina. Zaznali smo neodvisno povezavo s koncentracijo inzulina, z ITM in tudi z razmerjem pas-boki, ki se je izkazal kot najboljši pokazatelj razporeditve maščevja. To

se sklada z nekaterimi predlogi etioloških razlag hiperinzulinemije s t. i. sindromom visceralne zamaščenosti oz. androidnim tipom debelosti (70, 71). V literaturi smo zasledili deljena mnenja o tem, ali je tkivna odpornost na delovanje inzulina in posledična hiperinzulinemija predhodnica debelosti ali pa večja razširjenost debelosti med bolniki s hipertenzijo pogojuje nastanek presnovnega sindroma. Nekaj raziskav je pokazalo povezavo med rezistenco na inzulini in debelostjo, drugi tako povezavo zanikajo in smatrajo, da tkivna neodzivnost na inzulini ni odvisna od debelosti in je verjetno kot taka neposredno dedno pogojena (72–79). Izsledki ene izmed študij govorijo v prid mnenju, da se debelost in z njo povezana hiperinzulinemija pojavita že v prehipertenzivnem obdobju razvoja EAH in sta verjetno podedovani (80).

Naša raziskava je pokazala, da sta debelost in koncentracija trigliceridov med seboj povezani in sta sestavni del presnovnega sindroma. Tej domnevi v prid govori dejstvo, da se z zmanjšanjem telesne teže izboljšata občutljivost na inzulini in presnova lipoproteinov, predvsem pa trigliceridov (81). Rezultati epidemioloških in kliničnih rezultatov o vplivu trigliceridov na srčno-žilna obolenja so različni, večina avtorjev pa meni, da ima hipertrigliceridemija vlogo pri poškodbi tarčnih organov le v sklopu še drugih motenj presnove v okviru presnovnega sindroma (82–90).

Hiperinzulinemija v okviru presnovnega sindroma lahko na različne načine vpliva na razvoj arterijske hipertenzije. Na podlagi bazičnih raziskav so dokazali zvezo med hiperinzulinemijo in večjo aktivnostjo simpatičnega živčevja, zvezo z nenormalnostmi v izločanju natrija v ledvicah ter drugimi motnjami v ravnotežju elektrolitov, predvsem v izmenjavi kalcija v celicah (91–94, 112). Izsledki naše raziskave so pokazali neodvisno povezavo med koncentracijo inzulina in višino krvnega tlaka pri družinski obremenitvi. Rezultati raziskave kažejo na možnost vpliva inzulina na značilno večje vrednosti krvnega tlaka v prehipertenzivnem obdobju razvoja hipertenzije; morda je hiperinzulinemija celo neposredno vzročna povezana z razvojem EAH. Izsledki drugih raziskovalcev, ki so proučevali mlajše preiskovance hipertenzivnih staršev, podpirajo domnevo o povezanosti med hiper-

tenzijo in inzulinom, ki naj bi nastala na dednih osnovah (95).

Adiponektin je adipocitokin, ki ga izločajo le maščobne celice (39). Koncentracija adiponektina v plazmi je v obratnem sorazmerju s količino maščevja, predvsem visceralnega, in se lahko še zniža ob prisotnosti presnovnega sindroma (24, 42–45). Adiponektin spodbuja občutljivost na inzulin, izboljša tkivno porabo glukoze, izboljša presnovo maščob in s tem ugodno vpliva na ravnotežje med aterogenimi dejavniki (96). Adiponektin tudi neposredno zaviralno učinkuje na razvoj žilne bolezni (52). O vzročni povezanosti znižane vrednosti adiponektina in srčno-žilne bolezni so poročali raziskovalci v nedavnih zasledovalnih raziskavah (97).

Nižja raven adiponektina pri družinski obremenitvi je glavna ugotovitev naše študije. Seveda se zastavlja vprašanje, ali so morda nenormalnosti v izločanju adiponektina iz maščevja vpletene v patogenetske mehanizme nastanka in razvoja EAH in ali lahko adiponektin predstavlja povezovalni člen med debelostjo in hipertenzijo. Raziskav na tem področju je malo, rezultati pa so si nasprotujoči. Nekateri poročajo o povezavi adiponektina s hipertenzijo, drugi to zanikajo (57, 58, 98). Vzroki za neskladne rezultate so majhne skupine, neuravnotežene po starosti in spolu, ter prisotnost drugih zavajajočih dejavnikov vključno z maščobami in neupoštevanjem ledvične funkcije (59). Večina študij je bila presečnih, kar onemogoča zaznavanje vzročnih povezav med biokemičnimi označevalci in razvojem hipertenzije.

V naši raziskavi smo potrdili obratno sorazmerno povezanost med ravnijo adiponektina in ravnijo inzulina. Povezanost je ostala značilna tudi v modelu multivariatne analize. Rezultati se skladajo z mnenji drugih raziskovalcev, ki so proučevali bolnike z ustaljeno hipertenzijo in s hipertenzijo družinsko obremenjene preiskovance (57, 99). Nismo pa zaznali neodvisnega vpliva adiponektina na krvni tlak. Ti rezultati podpirajo zamisel, da adiponektin v prvi vrsti spodbuja občutljivost na inzulin, zvišana raven inzulina v pogojih IR pa predstavlja temeljni patogenetski mehanizem, ki verjetno vpliva na razvoj hipertenzivne bolezni na eni in

nastanek dislipidemije ter razvoj žilne bolezni na drugi strani.

Vnetje nizke intenzivnosti igra ključno vlogo pri nastanku in razvoju ateroskleroze. CRP se vpleta v proces ateroskleroze in ga na različnih stopnjah lahko pospešuje. Dokazali so, da lahko zmanjšuje učinkovitost fibrinolize, aktivira posamezne sestavine kompleksa, spodbuja izločanje vnetnih citokinov (TNF- α), pospešuje vstop lipoproteinov v žilno steno in njihovo kopičenje v makrofagih, zmanjšuje izločanje NO iz endotelijskih celic in zvišuje raven ADMA ter s tem zmanjšuje bio-razpoložljivost NO (100). Epidemiološke študije so pokazale, da je CRP dober kazalnik vnetja in močan napovedni dejavnik za nastanek in razvoj srčno-žilnih bolezni tudi brez drugih običajnih dejavnikov tveganja (62, 63). Vnetje in večjo ogroženost spremlja tudi presnovni sindrom oz. njegove posamezne sestavine (27). V prospektivnih študijah so namreč avtorji v pogojih IR nedvomno dokazali višje vrednosti CRP-ja in njegovo tesno in neodvisno povezanost z večjo srčno-žilno obolevnostjo (101).

Etiologija in patogeneza EAH sta kljub intenzivnemu raziskovanju v zadnjih desetletjih še vedno neznani. Novejša spoznanja nas opozarjajo, da vnetje verjetno ne igra pomembne vloge le pri poškodbi žilne stene pri povišanem krvnem tlaku, ampak predstavlja tudi temeljni patogenetski mehanizem pri nastanku in razvoju hipertenzivne bolezni. CRP lahko vpliva na povišan krvni tlak z zmanjšanjem izločanja NO iz endotelija, povečanjem aktivnosti močnih vazokonstriktorjev endotelina-1 in renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), ki je tudi pomemben zaviralec izločanja soli (71).

V naši raziskavi so se vrednosti CRP-ja povezovali z vrednostmi krvnega tlaka, inzulina in drugimi sestavinami presnovnega sindroma (ITM, trigliceridi). Rezultati se skladajo z ugotovitvami raziskovalcev v presečnih in zasledovalnih študijah, kjer so proučevali vpliv CRP-ja na razvoj hipertenzije in na nastanek presnovnega sindroma (102). Glede na rezultate multivariatne analize pa se zdi, da zvišane vrednosti CRP-ja ne igrajo samostojne vzročne vloge pri razvoju hipertenzivne bolezni niti ne pri nastanku presnovnega sindroma, temveč je verjetno CRP le spremljevalec EAH

kot dejavnika tveganja in znanilec večjih presnovnih in žilnih sprememb pri ustaljeni in dalj časa trajajoči hipertenziji (121).

Kot neodvisni napovedni dejavnik za nastanek neodzivnosti na delovanje inzulina se je izkazal moški spol. To kaže na to, da je potek inzulinske rezistence v svojem začetku drugačen pri ženskah kot pri moških. Mladi moški v naši študiji so bili močnejše postave in so imeli nižje vrednosti adiponektina (adipocitokina), ki odločilno spodbuja občutljivost na inzulin in zavira izločanje številnih vnetnih posrednikov. Adiponektin se tudi tesneje povezuje z inzulinom v skupini moških v primerjavi z ženskami. Na podlagi podatkov iz literature sklepamo, da je lahko vzrok za razliko med spoloma različen hormonski status. V eksperimentalnih in kliničnih študijah so namreč ugotovili, da estrogen neposredno uravnava presnovo glukoze in lipidov, drugačno razmerje med estrogeni in androgeni pri moških pa lahko neugodno vpliva na razvoj presnovnega sindroma in posledično na zgodnji pojav srčno-žilnega obolenja (103). Nena zadnje to domnevo potrjujejo intervencijske študije, kjer so ugotovili zaščitni vpliv nadomestnega estrogenskega zdravljenja na IR in na nastanek ter razvoj žilne bolezni (104).

Moški so imeli tudi višje vrednosti krvnega tlaka, čeprav so bile le-te še vedno v normalnih mejah. Ta ugotovitev skupaj z neodvisno povezavo moškega spola s sistoličnim/diastoličnim krvnim tlakom se sklada z epidemiološkimi podatki razširjenosti EAH pri mlajših preiskovancih (105). Mehanizmi zgodnejšega pojavljanja hipertenzije pri moških niso v celoti pojasnjeni, so pa verjetno posledica drugačnih patofizioloških dogajanj ob drugačnem hormonskem statusu. Na podlagi eksperimentalnih in kliničnih raziskav so namreč dognali, da v primerjavi z androgeni in estrogeni nimajo pomembnejšega vpliva na vrednosti krvnega tlaka (106, 107).

Univariatna in multivariatna regresijska analiza sta pokazali, da ima družinska obremenitev največji vpliv na vrednosti inzulina, kar kaže na prevladujoč vpliv podedovane predispozicije za biokemične nenormalnosti v prehipertenzivnem obdobju razvoja bolezni. Ta ugotovitev se sklada s poročili nekaterih avtorjev, ki predpostavljajo, da se lahko okoli 30% razlik pri funkcijskih in morfoloških

spremembah srca in žilja ter biokemičnih sprememb pri EAH pripiše genetskim dejavnikom (108). Temu v prid govorijo tudi izsledki naših predhodnih raziskav na podobnih skupinah preiskovancev, kjer smo pri normotenzivnih družinsko obremenjenih preiskovancih ugotovili funkcijske motnje žilne stene in levega prekata, spremljane z nekaterimi biokemičnimi spremembami že v zgodnjem življenjskem obdobju (109, 110). Zdi se, da primarne, dedno pogojene motnje, lahko igrajo pomembno patofiziološko vlogo pri zgodnjem nastanku in razvoju hipertenzivne bolezni in njenih posledic na tarčnih organih (111).

NO-sintaza je ključni endoteljski encim, ki sproži tvorbo NO iz L-arginina. Ob prisotnosti dejavnikov tveganja in posledičnega vnetja ter povečanega oksidativnega stresa se iz proteinskega kompleksa, ki vsebuje metilirane arginine, sprošča ADMA. Natančen mehanizem delovanja ADMA ni v celoti pojasnjen, zdi pa se, da z zaviralnim delovanjem na NO-sintazo ADMA vpliva na zmanjšano biološko razpoložljivost NO, ki je temeljni patološki mehanizem pri nastanku in razvoju srčno-žilnih bolezni (112). V študijah so potrdili povečane ravni ADMA pri dejavnih tveganja in kliničnih stanjih, kot so sladkorna bolezen (presnovni sindrom), hipertenzija, srčno in ledvično popuščanje, napredovala srčno-žilna bolezen. Za omenjena stanja je dobro znano, da povzročajo motnje v delovanju endotelija (90). Najnovejše ugotovitve kažejo, da je raven ADMA ne le kazalnik motenj v delovanju endotelija, ampak tudi napovedovalec srčno-žilnih dogodkov. To domnevo sta potrdili raziskavi Meinitzerja in Mittermayer s sod., ki sta proučevala bolnike s srčno-žilno boleznijo in bolnike z napredovalo boleznijo perifernega žilja (97, 113). Nekateri eksperimentalni podatki iz literature kažejo tudi na to, da lahko povečana raven ADMA igra pomembno vlogo pri razvoju EAH (114).

V nasprotju s predvidevanji izsledki naše študije niso pokazali značilne razlike med skupinami v koncentraciji ADMA niti nismo opazili njene povezanosti s krvnim tlakom ali drugimi biokemičnimi spremembami. Razlag za te ugotovitve je več. Naši preiskovanci z družinsko obremenitvijo so sicer imeli višje vrednosti krvnega tlaka, razlikovali so se v stopnji prehranjenosti in v koncentraciji biokemičnih

spremenljivk, vendar so bile vrednosti še vedno v tistem normalnem območju, v katerem imajo lahko razlike v koncentracijah ADMA pri relativno majhnem vzorcu premajhno statistično moč.

Druga, bolj verjetna razlaga za naša opažanja je, da v prehipertenzivnem obdobju razvoja arterijske hipertenzije raven ADMA nima zaznavne vloge pri nastanku in razvoju EAH in njenih posledic na žilju, kot tudi ne v pogojih IR. Domnevamo, da imajo na od NO odvisno funkcijsko motnjo žilne stene pri normotenzivnih družinsko obremenitvah, ki smo jo odkrili v eni od naših predhodnih raziskav na enaki skupini preiskovancev, prevladujočo vlogo predvsem drugi, od ADMA neodvisni endotelijski dejavniki z vazokonstriktornim delovanjem (prirojeno zmanjšanje aktivnosti NO-sintaze, endotelina-1, angiotenzina II) (115, 116).

ZAKLJUČKI

Naša raziskava je pokazala, da se družinsko obremenjene mlade in zdrave normotenzivne osebe razlikujejo od neobremenjenih zdravih preiskovancev po določenih kliničnih značilnostih (večji ITM, večji obseg pasu, večje razmerje pas-boki) in po biokemičnih spremembah v krvi (višja koncentracija glukoze, inzulina, celotnega in LDL- holesterola, trigliceridov, CRP-ja ter nižja koncentracija adiponektina). Krvni tlak (čeprav še v normalnem območju) je višji pri tistih, ki so s hipertenzijo družinsko obremenjeni. Omenjeni dejavniki so sestavni del presnovnega sindroma. Raven adiponektina, ne pa tudi CRP-ja, je neodvisno povezana s hiperinzulinemijo (tkivno neodzivnostjo na inzulin). Razlik v koncentraciji ADMA med skupinama ni.

LITERATURA

1. Moravec-Berger D. Epidemiologija arterijske hipertenzije in nekaterih drugih srčno-žilnih bolezni v Sloveniji. In: Dobovišek J, Accetto R, eds. Arterijska hipertenzija. 5th ed. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo; 2004. p. 19–31.
2. Guyton AC, Coleman TG. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. *Circ Res.* 1969; 24 Suppl 5: 1–19.
3. Folkow B. Cardiovascular structural adaptation; its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. *Clin Sci.* 1978; Suppl 4: 3–22.
4. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens.* 1996; 9 (11): 113–20.
5. Hutchins PM, Darnell AE. Observation of decreased number of small arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res.* 1974; 34 Suppl 1: 161–5.
6. Henrich HA, Romen W, Heimgartner W, et al. Capillary rarefaction characteristic of the skeletal muscle of hypertensive patients. *Klin Wochenschr.* 1988; 66 (2): 54–60.
7. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet.* 1989; 2 (8670): 997–1000.
8. Rees DD, Palmer RM, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86 (9): 3375–8.
9. Persson MG, Gustafsson LE, Wiklund NP, et al. Endogenous nitric oxide as a modulator of rabbit skeletal muscle microcirculation in vivo. *Br J Pharmacol.* 1990; 100 (3): 463–6.
10. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992; 20 Suppl 12: 193–5.
11. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation.* 1996; 94 (6): 1298–303.
12. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest.* 1985; 75 (3): 809–17.
13. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, et al. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurism. *Eur J Cardiol.* 2004; 25 (4): 342–8.

14. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683-9.
15. Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H, et al. Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. *Ann Intern Med*. 2004; 140 (9): 700-8.
16. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism*. 1990; 39: 167-74.
17. Widgren BR, Urbanavicius V, Attvall S, et al. Insulin sensitivity is more related to fat distribution than heredity for hypertension in normotensive men. *Metabolism*. 1994; 43 (7): 883-6.
18. Mino D, Wacher N, Amato D, et al. Insulin resistance in offspring of hypertensive subjects. *J Hypertens*. 1996; 14 (10): 1189-93.
19. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipocyte specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 257 (1): 79-83.
20. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci*. 2002; 967: 363-78.
21. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab*. 2004; 30 (1): 13-9.
22. Festa A, D'Agostino R, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation*. 2000; 102 (1): 42-7.
23. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells. Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003; 107 (3): 398-404.
24. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes*. 2003; 27 (4): 443-9.
25. Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Low density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts: mechanism of insulin-induced stimulation. *J Clin Invest*. 1979; 64 (5): 1309-19.
26. Sowers JR, Standley PR, Ram JL, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hyperglycemia: Contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hypertens*. 1993; 6 (7 Suppl 2): 260-70.
27. Capron L, Jarnet J, Kazandjian S, et al. Growth-promoting effects of diabetes and insulin on arteries. An in vivo study of rat aorta. *Diabetes*. 1986; 35 (9): 973-8.
28. Stout R. Insulin as a mitogenic factor: Role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Med*. 1991; 90 Suppl 2: 62-5.
29. Diez JJ, Inglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148 (3): 293-300.
30. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999; 100 (25): 2473-6.
31. Kumada M, Kihara S, Sumitsui S, et al. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2003; 23 (1): 85-9.
32. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetes patients. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2000; 20 (6): 1595-9.
33. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*. 2001; 50 (5): 1126-33.
34. Matsuzawa Y, Shimomura I, Kihara S, et al. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases. *Horm Res*. 2003; 60 Suppl 3: 56-9.
35. Whitehead JP, Richards AA, Hickman JJ, et al. Adiponectin - a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2006; 55 (3): 264-80.
36. Lihn AS, et al. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev*. 2005; 6 (1): 13-21.
37. Kaski JC. Hypertension contributes to atherosclerotic disease via inflammatory mechanisms. *The Europ Cardio*. 2006; 9: N44.
38. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002; 277 (29): 25863-6.
39. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001; 103 (8): 1057-63.
40. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein adiponectin adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res*. 2000; 32 (2): 47-50.
41. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; 291 (14): 1730-7.
42. Schnabel R, Ferrante G, Cosentino N, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J*. 2008; 29 (5): 649-57.

43. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340 (2): 115-26.
44. Ridker P. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003; 107 (3): 363-9.
45. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin - 6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990; 265 (3): 621-36.
46. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Human subcutaneous adipose tissue releases IL6 but not TNF- α in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (12): 4196-200.
47. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of TNF- α in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest.* 1995; 95 (5): 2111-9.
48. Hotamisligil GS, Budavari A, et al. Reduced tyrosin kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes: central role of TNF- α . *J Clin Invest.* 1994; 94 (4): 1543-9.
49. Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 1994; 5 (3): 207-15.
50. van der Poll T, van Deventer SJH, Pasterkamp G, et al. TNF induces von Willebrand factor release in healthy humans. *Thromb Haemost.* 1992; 67 (6): 623-6.
51. Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation.* 2003; 107 (13): 1783-90.
52. Yudkin SJ, Stehouwer CDA, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19 (4): 972-8.
53. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA.* 2003; 290 (22): 2945-51.
54. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of NG-, NG- and NG, N'-G-dimethyl-arginine, N-mono-, di-, and trimethyllysine, and glukosyl galaktosyl-, and galaktosyl- δ -hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem.* 1970; 245 (21): 5751-8.
55. Keilstein J, Boeger R, Bode-Boeger S, et al. Asymmetric dimethyl arginine plasma concentration differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10 (3): 594-600.
56. Hand MF, Haynes WG, Webb DJ. Hemodialysis and L-arginine, but not D-arginine, correct renal failure-associated endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 1998; 53 (4): 1068-77.
57. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (9): 2032-7.
58. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthases in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339 (8793): 572-5.
59. Chan J, Boeger R, Bode-Boeger S, et al. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (4): 1040-6.
60. Tsao P, McEvoy LM, Drexler H, et al. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine. *Circulation.* 1994; 89 (5): 2176-82.
61. Theilmair G, Chan J, Zalpour C. Adhesiveness of mononuclear cells in hypercholesterolemic humans is normalized by dietary arginine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17 (12): 3557-64.
62. Adams MR, McCredie R, Jessup W, et al. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 1997; 129 (2): 261-9.
63. Boger RH, Bode-Boeger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation.* 1998; 98 (18): 1842-7.
64. Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, et al. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension.* 1997; 29 (1 Suppl 2): 242-7.
65. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (9): 2032-7.
66. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease. *Clin Chem.* 2007; 53 (2): 273-83.
67. Žižek B. Zgodnje funkcijske spremembe levega prekata pri esencialni arterijski hipertenziji [raziskovalno delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2005.
68. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 14 (3): 173-94.
69. Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, et al. Prevalence of hyperinsulinemia in patients with high blood pressure. *J Intern Med.* 1992; 231 (3): 235-40.
70. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23 (1): 85-9.
71. Ohno Y, Suzuki H, Yamakawa H, et al. Impaired insulin sensitivity in young, lean normotensive offspring of essential hypertensives: possible role of disrupted calcium metabolism. *J Hypertens.* 1993; 11 (4): 421-6.
72. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23 (1): 85-9.

73. Whitehead JP, Richards AA, Hickman JJ, et al. Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2006; 8 (3): 264–80.
74. Spallarossa P, Cordera R, Andraghetti G, et al. Association between plasma insulin and angiographically documented significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1994; 74 (2): 177–9.
75. Leschke M, Motz W, Strauer BE. Beeinflusst eine antihypertensive Therapie Bluttheology? *Klin Wschr*. 1987; 20: 1006–7.
76. DeFronzo RA, Cooke RC, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest*. 1975; 55 (4): 845–55.
77. Baum M. Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest*. 1987; 79 (4): 1104–9.
78. Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, et al. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes in hypertension in women. *Hypertension*. 1992; 20 (6): 797–801.
79. Weisser B, Grüne S, Spühler T, et al. Plasma insulin is correlated with blood pressure only in subjects with family history of hypertension or diabetes mellitus: results from 11001 participants in the Heureka study. *J Hypertens*. 1993; 11 Suppl 5: 308–9.
80. Papadopoulos DP, Makris TK, Perrea D, et al. Adiponectin-insulin and resistin plasma levels in young healthy offspring of patients with essential hypertension. *Blood Pressure*. 2008; 17 (1): 50–4.
81. NIH Consensus development panel on triglyceride, high density lipoprotein, and coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1993; 269 (4): 505–10.
82. Criqui M, Heiss G, Cohn R, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1993; 328 (17): 1220–5.
83. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J*. 1984; 289 (6454): 1257–61.
84. Donahue RP, Abbot RD, Bloom E, et al. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet*. 1987; 1 (8537): 821–4.
85. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, et al. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest*. 1989; 83 (4): 1168–73.
86. Licata G, Scaglione R, Avellone G, et al. Obesity, hypertension and atherosclerosis. *Int Angiol*. 1993; 12 (4): 326–30.
87. Poli A, Tremoli E, Colombo A, et al. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 1988; 70 (3): 235–61.
88. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, et al. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size and physical activity. *Stroke*. 1994; 25 (1): 66–73.
89. Garipey J, Massonneau M, Levenson J, et al. Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. *Hypertension*. 1993; 22 (1): 111–8.
90. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Thickening of carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? *Stroke*. 1996; 27 (2): 224–31.
91. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation*. 1996; 93 (10): 1809–17.
92. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in healthy population: The Paris Prospective Study, 15 year follow-up. *Diabetologia*. 1991; 34 (5): 356–61.
93. Fuji K, Abe I, Ohya Y, et al. Association between hyperinsulinemia and intima-media thickness of carotid artery in normotensive men. *J Hypertens*. 1997; 15 (2): 167–72.
94. Rett K, Lotz N, Wicklmayr M, et al. Verbesserte Insulinwirkung durch ACE-Hemmung beim Typ-II-Diabetiker. *Dtsch Med Wschr*. 1988; 113 (7): 243–9.
95. Grandi AM. Hyperinsulinemia, family history of hypertension, and essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1996; 9 (8): 732–8.
96. Kaski JC. Hypertension contributes to atherosclerotic disease via inflammatory mechanisms. *The Europ Cardio*. 2006; 9: N44.
97. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 2006; 114 (7): 623–9.
98. Soon Jun Hong, Chang Gyu Park, Hong Seog Seo, et al. Associations among plasma adiponectins, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood press*. 2004; 13 (4): 236–42.
99. Punthakee Z, Delvin EE, O'loughlin J, et al. Adiponectin, adiposity, and insulin resistance in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (6): 2119–25.
100. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2002; 106 (12): 1439–41.
101. Rutter MK. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004; 110 (4): 380–5.

102. Bautista LE., Is C reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001; 19 (5): 857–61.
103. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gend Med*. 2007; 4 Suppl B: S162–77.
104. Muscat-Baron Y, Brincat M, Galea R. Carotid artery wall thickness in women treated with hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1997; 27: 47–53.
105. Kidambi S, Kotchen JM, Krishnaswami S, et al. Hypertension, insulin resistance, and aldosterone: sex-specific relationships. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009; 11 (3): 130–7.
106. Khatibi A, Agardh CD, Nyberg P, et al. Blood pressure in middle-aged women: are androgens involved? A population-based study of Swedish women: the Women's Health in the Lund Area study. *J Hypertens*. 2007; 25 (10): 2044–50.
107. Hak AE, Westendorp IC, Pols HA, et al. High-dose testosterone is associated with atherosclerosis in postmenopausal women. *Maturitas*. 2007 20; 56 (2): 153–60.
108. Post W, Larson M, Myers RH, et al. Heritability of left ventricular mass. *Hypertension*. 1997; 30 (5): 1025–8.
109. Žižek B, Poredoš P, Videčnik V. Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *Heart*. 2001; 85 (2): 215–7.
110. Žižek B, Poredoš P, Trojar A, et al. Diastolic dysfunction is associated with insulin resistance, but not with aldosterone level in normotensive offspring of hypertensive families. *Cardiology*. 2008; 111 (1): 8–15.
111. Lacolpy P, Gautier S, Poirier O, et al. Nitric oxide synthase gene polymorphisms, blood pressure and aortic stiffness in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypert*. 1998; 16 (1): 31–5.
112. Antoniadis C, Shirodaria C, Leeson P, et al. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2009; 30 (9): 1142–50.
113. Mittermayer F, Krzyzanowska K, Exner M, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26 (11): 2536–40.
114. Achan V. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23 (8): 1455–9.
115. Žižek B, Poredoš P. Insulin resistance adds to endothelial dysfunction in hypertensive patients and normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *J Intern Med*. 2001; 249 (2): 189–97.
116. Sütsch G, Wenzel R, Kiowski W, et al. Endothelin and its role in vascular physiology/biology. In: Born GVR, Schwartz CJ, eds. *Vascular endothelium: physiology, pathology, and therapeutic opportunities*. Stuttgart, New York: Schattauer; 1997. p. 221–42.

Prispelo 25. 11. 2010

Peter Vičič¹, Žarko Finderle², Petra Zupet³

Variabilnost srčne frekvenca pri športnikih in njena povezava z maksimalno aerobno kapaciteto

Heart Rate Variability in Athletes and Its Relation to Maximal Aerobic Capacity

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: variabilnost srčne frekvenca, maksimalna aerobna kapaciteta, športniki

IZHODIŠČA. Z večanjem vpliva parasimpatika se povečuje variabilnost srčne frekvenca. Pri fizično dobro treniranih posameznikih se vagalni tonus v primerjavi z neaktivno populacijo zviša. Srčna frekvenca v mirovanju se zniža, njena variabilnost pa poveča. Ugotoviti smo skušali, ali je pri mešani populaciji športnikov variabilnost srčne frekvenca odvisna od maksimalne aerobne kapacitete in ali obstajajo razlike v variabilnosti srčne frekvenca med športniki in športnicami. **METODE.** Vzorec je zajel 63 športnikov obeh spolov iz različnih športnih panog. Vsakemu smo v ležečem položaju v mirovanju posneli 10-minutni EKG in nato izvedli neprekinjeno stopnjevano obremenitveno testiranje na tekoči preprogi za določitev maksimalne aerobne kapacitete. Posamezne komponente variabilnosti srčne frekvenca in njihova razmerja smo nato primerjali z vrednostmi maksimalne aerobne kapacitete. Za ugotavljanje razlik v parametrih variabilnosti srčne frekvenca med skupinama z višjo in nižjo maksimalno aerobno kapaciteto ter med spoloma smo uporabili t-test oziroma ANOVO test za spremenljivke, ki se niso razporejale normalno. Korelacijske koeficiente med maksimalno aerobno kapaciteto in parametri variabilnosti srčne frekvenca smo izračunali po Pearsonovi metodi za normalno porazdeljene spremenljivke in po Spearmanovi metodi za spremenljivke, ki se niso razporejale normalno. Za statistično značilne razlike oziroma korelacije smo uporabili vrednost $p < 0,05$. **REZULTATI.** Spremenljivke variabilnosti srčne frekvenca se med skupino z višjo in nižjo maksimalno aerobno kapaciteto ter med spoloma ne razlikujejo. Korelacije med maksimalno aerobno kapaciteto in spremenljivkami variabilnosti srčne frekvenca nismo uspeli dokazati. **ZAKLJUČKI.** Povezanost med variabilnostjo srčne frekvenca in maksimalno aerobno kapaciteto pri nadpovprečno fizično pripravljenih posameznikih očitno ni tako preprosta kot pri neaktivni populaciji. Uporaba povezanosti variabilnosti srčne frekvenca z maksimalno aerobno kapaciteto pri nadzoru treningov je glede na rezultate naše raziskave vprašljiva.

¹ Peter Vičič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; 5erwichich@gmail.com

² Prof. dr. Žarko Finderle, dr. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

³ Asist. dr. Petra Zupet, dr. med., prof. šp. vzg., Center za medicino športa, Metelkova ulica 9, 1000 Ljubljana

ABSTRACT**KEY WORDS:** heart rate variability, maximal aerobic capacity, athletes

BACKGROUND. Heart rate variability increases with increased vagal effect. Compared to sedentary individuals, athletes have an increased vagal tone. Their resting heart rate decreases and heart rate variability increases. The aim of the study was to determine whether heart rate variability correlates with maximal aerobic capacity in a random population of athletes, and to establish any differences in heart rate variability between male and female athletes. **METHODS.** The study included a sample of 63 athletes of both genders from different sporting disciplines. After recording a 10-minute ECG at rest in the supine position, they underwent a continuous graded stress test on a treadmill to determine their maximal aerobic capacity. The heart rate variability components and their relationships were then compared to maximal aerobic capacity. In order to determine the differences in heart rate variability between the high capacity and low capacity groups, and between the male and female groups, t-test for normally distributed and ANOVA test for non-normally distributed variables were used. The Pearson method for normally distributed variables and the Spearman method for non-normally distributed variables were used to determine the correlation coefficients between heart rate variability and maximal aerobic capacity. The P-value of <0.05 was considered statistically significant. **RESULTS.** No significant differences were found in heart rate variability between the lower and higher maximal aerobic capacity groups or between the males and females. There was also no correlation between heart rate variability and maximal aerobic capacity in our group of athletes. **CONCLUSIONS.** The connection between maximal aerobic capacity and heart rate variability in highly trained individuals is obviously not as direct as in the non-athletic population. According to the results of our study, the use of relation between heart rate variability and maximal aerobic capacity connection for training control is questionable.

UVOD**Fiziologija nadzora srčnega utripa**

Minutni volumen srca je količina krvi, ki jo srce v eni minuti prečrpa iz venskega sistema v pljučno žilje in naprej v arterijski obtok do tkiv. Odvisen je od srčne frekvence in utripnega volumna (količine krvi, ki jo srce prečrpa v enem srčnem ciklu). Glede na metabolne razmere v organizmu je minutni volumen podvržen stalnemu uravnavanju in prilagajanju s strani različnih mehanizmov. Spreminjata se tako srčna frekvenca kot utripni volumen in posledično minutni volumen srca. Najpomembnejši fiziološki načini nadzora srčne akcije so živčni, hormonski in kemijski (1).

Avtonomni živčni sistem predstavlja najmočnejši način uravnavanja, ki stalno tonično deluje na intrinzični srčni spodbujevalnik,

iz katerega izhajajo depolarizacije – v normalnem srcu je to sinoatrialni vozle (SA-vozel) (2). Zavora parasimpatika (PSY) povzroči občuten dvig frekvence (3). Po drugi strani pa zavora simpatika (SY) povzroči le majhno znižanje frekvence (4). To pomeni, da je srce pod precej večjim toničnim nadzorom nitja PSY kot SY. Ob sočasni blokadi obeh avtonomnih komponent znaša frekvenca zdravega odraslega človeka okrog 100 utripov na minuto. To imenujemo intrinzična srčna frekvenca, predstavlja pa število spontanih depolarizacij naravnega srčnega spodbujevalca (SA-vozla) (4, 5).

Komponenti avtonomnega živčevja sta v fizioloških pogojih v stalnem obojesmernem uravnavanju, čemur pravimo simpatovagalno ravnatežje. Eferentni aktivnosti PSY in SY delujeta na sinusni vozle sočasno in z vsakim utripom, uravnavajo pa ju centralni in periferni dražljaji (dražljaji iz vazomotornega in

respiratornega centra, spremembe krvnega tlaka itd.). Na srčno frekvenco oz. na njeno spreminjanje tako vplivajo vsi dejavniki, ki neposredno ali posredno delujejo na avtonomni živčni sistem, kakor tudi dejavniki, ki kakorkoli spreminjajo lastnosti same srčne mišice.

Spremembe v tonusu vagusa se na srcu zelo hitro odrazijo – mogoč je natančen nadzor proženja iz SA-vozla in prevajanja prek atrioventrikularnega vozla od utripa do utripa (angl. *beat-to-beat control*) (6). V nasprotju s hitrim odgovorom srca na draženje PSY pa je učinek SY precej počasnejši in tudi počasneje izzveni; posledično regulacija simpatične aktivnosti na srce ni možna v kratkih časovnih intervalih od utripa do utripa.

Avtonomno živčevje, podobno kot somatsko, lahko deluje skoraj neodvisno od centralnega preko refleksnih lokov (7). Krvni tlak in srčna frekvenca sta v določenem intervalu uravnavana obojesmerno. To pomeni, da bo padec arterijskega tlaka, ki ga zaznajo baroreceptorji aortnega loka in karotidnih sinusov, povzročil zvišanje števila utripov srca in obratno, kar imenujemo baroreceptorski refleks (8, 9). Pri Bainbridgeovem refleksu povečana volumska obremenitev srca, ki jo zaznajo tlačni receptorji v obeh atrijih, povzroči dvig srčne frekvence neodvisno od perifernega krvnega tlaka (10).

Srce je povezano tudi z receptorji na nateg v pljučnem parenhimu. Kombinacija baroreceptorskega, Bainbridgeovega refleksa in refleksa receptorjev na nateg privede do pojava respiratorne sinusne aritmije. Med vdihom se število utripov poveča, med izdihom pa zmanjša. Aktivnost SY se poveča pri vdihu, PSY pa pri izdihu. Med vdihom se raztegujejo pljuča, manjša se intratorakalni pritisk in poveča venski priliv v srce, kar povzroči refleksno zavoro PSY. Zaradi bolj polnjenega srca, ki bije z večjo frekvenco, se dvigne krvni tlak, kar prek baroreceptorskega refleksa zniža srčni utrip. Zaradi hitrega odgovora na dražljaj PSY in počasnejšega na dražljaj SY so nihanja srčne frekvence v povezavi z dihanjem skoraj izključno rezultat vagalne aktivnosti. Z večanjem vagotonusa se povečuje tudi respiratorna sinusna aritmija (11).

Določen vpliv na srčno frekvenco, ritem in kontraktilnost ima tudi centralni živčni sistem (12). Kortikalne regije, kjer so centri

za kontrolo srčne funkcije, so v orbitalnem korteksu, motoričnem in premotoričnem korteksu, srednjem delu temporalnega režnja, inzuli in cingulatnem girusu. Draženje določenih talamičnih jeder povzroči tahikardijo. Do sprememb v frekvenci pride tudi pri draženju predelov hipotalamusa, ki naj bi povzročili odgovor srca ob spremembi temperature okolja. Kortikalni in diencefalni centri so najbrž odgovorni za spremembe v srčni akciji, do katerih pride med različnimi čustvenimi stanji (13, 14).

Hormoni učinkujejo na srčno mišico neposredno in posredno preko sprememb na periferiji. Plini, raztopljeni v krvi, in pH krvi imajo na miokard blage neposredne učinke, bolj pa se s spremembami srčne frekvence izražajo njihovi učinki v perifernih tkivih. Hormoni sredice nadledvične žleze (adrenalin, noradrenalin) povzročijo enake odgovore srca kot SY, med drugim tudi dvig frekvence (15). Hormoni skorje nadledvične žleze (predvsem glukokortikoidi) naj bi ojačali odgovor srčne mišice na spodbujanje s kateholamini (16, 17).

Neposredno in posredno preko zvišane metabolizma in zmanjšanja perifernega upora na srce delujejo tudi ščitnični hormoni (18). Podobno kot adrenalin deluje tudi insulin, srčno frekvenco lahko pospeši tudi glukagon. Učinki omenjenih hormonov pa v primerjavi z učinki avtonomnega živčevja nastopijo počasi in se tudi počasi spreminjajo.

Kemične snovi, raztopljene v krvi, delujejo na srce preko refleksnih povezav. Kemo-receptorji stalno zaznavajo delni tlak kisika in ogljikovega dioksida – hipoksija in hiperkapnija zvišata srčno frekvenco, vendar pride do sprememb šele na nadmorski višini 3.000 metrov (19).

Variabilnost srčne frekvence

Variabilnost srčne frekvence oz. intervala RR (angl. *heart-rate variability*, HRV) pomeni spreminjanje časovnega intervala med posamičnimi utripi in jo merimo v milisekundah. Časovni interval med dvema valoma R tako pri frekvenci 60/min ni vedno 1.000 ms, pač pa se njegova dolžina neprenehoma bolj ali manj spreminja (npr. od 950 do 1.050 ms). Stopnja variabilnosti je odvisna od razmerja vpliva PSY in SY na sinusni vozle, ki se spre-

minja z vsakim srčnim ciklom (20, 21). V dosedanjih študijah se je HRV izkazal za klinično pomemben parameter, primeren za ugotavljanje vplivov avtonomnega živčevja na srce in ocenjevanje proaritmogenih učinkov nesorazmerja med draženjem srca s SY in PSY (22, 23).

Za izračun HRV se uporabljajo tri vrste metod: metode časovne domene, nelinearne metode in metode frekvenčne domene (24). Pri vseh najprej v neprekinjenem večminutnem EKG zapisu določimo posamezne komplekse QRS, ki so posledica širjenja impulza iz sinusnega vozla (normalni QRS), in v njih označimo valove R. Razliko med sosednjima »normalnima« vrhoma R imenujemo interval NN (angl. *normal-to-normal interval*), kjer upoštevamo zgolj iz sinusnega vozla izvirajoče, »normalne«, QRS komplekse).

Metode časovne domene temeljijo na oceni absolutnega časa med sosednjimi intervali NN ali na oceni razlik med njimi. Iz večjega števila sledečih si intervalov NN izračunamo statistične in geometrične spremenljivke, kar pa presega obseg tega članka. Nelinearne metode so novejše, z njimi pa analiziramo nelinearne komponente spreminjanja srčne frekvence, ki naj bi predstavljale sposobnost odziva in prilagoditve srčnožilnega sistema na nenadne hitre spremembe, čeprav njihov klinični pomen še ni dobro ovrednoten (25).

Pri metodah frekvenčne domene je najprej potrebna pretvorba serije časovnih dogodkov v frekvenčne komponente, iz česar dobimo spekter moči, ki predstavlja celotno variabilnost. Spekter nato razdelimo na visokofrekvenčno območje (angl. *high frequency*, HF), nizkofrekvenčno območje (angl. *low frequency*, LF), zelo nizkofrekvenčno območje (angl. *very low frequency*, VLF) in ultra nizkofrekvenčno območje (angl. *ultra-low frequency*, ULF).

Ploščina pod krivuljo v posamičnem frekvenčnem območju nam pove, kako močno posamezen del vpliva na celotno HRV. Pravimo, da imajo HF, LF, VLF in ULF določeno moč znotraj spektralne porazdelitve celotne variabilnosti srčne frekvence določenega EKG zapisa in jih izražamo v absolutni vrednosti z enotami ms^2 . HF predstavlja respiratorno sinusno aritmijo, ki odraža aktivnost PSY. LF predstavljajo spremembe krvnega pritiska, ki so posledica predvsem aktivnosti SY.

Spremembe srčne frekvence v VLF območju naj bi bile posledica delovanja termoregulatornega aparata.

HF in LF komponenti imata značilno celodnevno nihanje; LF vrednosti so višje podnevi, HF pa ponoči. LF komponenta se poveča pri ortostatskih obremenitvah, obe pa sta odvisni od frekvence in ritma dihanja, dihalnega volumna, stopnje telesne obremenitve, delnega tlaka kisika v dihanem zraku, čustvenega stresa, hormonskega stanja, zdravlil in morebitnih bolezni (26). V spektralnem prikazu HRV lahko poleg posameznih komponent analiziramo tudi razmerja med njimi: razmerje LF / HF nam pove, kako močen je simpatikotonus v primerjavi z vagalnim, iz razmerja LF / (LF + HF) lahko razberemo moč SY v primerjavi s celotno HRV in iz razmerja HF / (LF + HF) moč PSY v primerjavi s celotno HRV. Razmerja izražamo v normaliziranih enotah (n. u.).

Številne študije na zdravih preiskovancih so potrdile, da se HRV tako pri moških kot pri ženskah s starostjo zmanjšuje (27). Moč posameznih komponent se dokazano razlikuje med spoloma – pri ženskah prevladuje HF, pri moških pa LF spekter. Ker ima HF komponenta največjo moč v spektru, je HRV pri ženskah v povprečju večji kot pri moških (28). Mnogi raziskovalci ugotavljajo tudi povezavo med zmanjšanim HRV, povečano pojavnostjo aritmij in različnimi boleznimi srca. Visok HRV naj bi pomenil manjšo nagnjenost k aritmijam, nizek pa večjo (21).

Maksimalna poraba kisika

Maksimalna poraba kisika (VO_2max) je največja količina kisika, ki jo je organizem v določeni časovni enoti (npr. v eni minuti) sposoben privzeti iz vdihanega zraka v kri in jo uporabiti za presnovo v tkivih, in sicer pri obremenitvi, ki zajema velik del celotnega mišičja. Pove nam, kakšna je maksimalna aerobna kapaciteta posameznika. Od te sposobnosti sta odvisni toleranca telesa na fizično obremenitev in obnova po obremenitvi. VO_2max je zmnožek največjega minutnega srčnega iztisa in največjega arterijsko-venskega gradienta koncentracije kisika.

Ker s treningom vplivamo na minutni volumen srca v večji meri kot na privzem

kisika iz arterijske krvi, lahko rečemo, da je vrednost $VO_2\max$ dober posredni pokazatelj minutnega srčnega volumna in s tem stopnje fizične kondicije (29, 30). Spreminja se glede na treniranost posameznika. Za natančno določanje $VO_2\max$ je treba izvesti stopenjsko obremenitveno testiranje. Merimo lahko absolutne (l/min) ali relativne (ml/kg × min) vrednosti.

Pri zdravem posamezniku je zmožnost tolerance fizičnega napora odvisna od omejitve transportnega sistema za kisik in razvitosti mitohondrijskih encimskih sistemov v skeletnih mišicah. S treningom prilagajamo organizem na stresne pogoje, v katerih poteka metabolizem nekajkrat hitreje kot v mirovanju. Za to pa mora biti na voljo tudi nekajkrat večja količina kisika, ki se mora porabiti v aktivnih tkivih. V odvisnosti od količine, časa in načina treninga, športne panoge, spola, starosti in ne nazadnje genetskih predispozicij sčasoma pride do prilagoditve tako na nivoju organskih sistemov kot samih celic (31).

$VO_2\max$ je najbolj odvisen od sposobnosti srca zagotavljati aktivnim tkivom dovolj krvi, kar se pri športnikih pokaže s povečanim utripnim volumnom in močjo krčenja. Povečata se pljučna kapaciteta in dihalni volumen, zato se več kisika prenese v kri, v kateri je več hemoglobina (učinek eritropoetina), ki vezani kisik lažje oddaja (učinek bisfosfoglicerata). Srčne in skeletne mišične celice se prilagodijo na višjo raven presnove s sintezo večjega števila mitohondrijev in izboljšano presnovo laktata. Vse to se pri testiranju fizične kondicije odrazi kot zvišana vrednost $VO_2\max$.

Športniki imajo povprečne vrednosti $VO_2\max$ višje od neaktivnih posameznikov. Do razlik pa prihaja tudi med posameznimi panogami. Na testiranih najvišje vrednosti $VO_2\max$ dosejajo vzdržljivostni športniki, katerih treningi temeljijo na aktivnosti, ki je pretežno v aerobnem območju z občasnimi kratkotrajnimi anaerobnimi intervali, npr. tekači na dolge proge, smučarski tekači ali kolesarji. Manjše vrednosti $VO_2\max$ zmorejo doseči tisti, ki se ukvarjajo s športi, pri katerih so pomembnejše anaerobne zmogljivosti, npr. kratki teki, meti ali skoki.

Povezanost variabilnosti srčne frekvenca in maksimalne porabe kisika

V preteklosti se je več raziskav ukvarjalo s povezanostjo aerobne vzdržljivosti in HRV. Rezultati teh študij, ki so večinoma primerjale netrenirane posameznike s treniranimi ali pa iste preiskovance pred in po daljšem obdobju aerobne vadbe, dokazujejo, da ta povezava obstaja (32–35). Vzdržljivostni trening izboljša $VO_2\max$ in poveča tonus PSY, kar se pokaže kot povečan HRV.

Povezanost pa ni tako očitna pri dobro treniranih športnikih. Nam znane maloštevilne raziskave ugotavljajo, da povezave med aerobno vzdržljivostjo in HRV ni ali pa je ta izražena le v določenih parametrih HRV (36, 37). Mogoče je, da že same metode za določanje HRV niso primerne za preiskave dolgotrajno treniranih oseb (37). Obstajajo tudi dokazi, da je pozitiven vpliv PSY na HRV izražen le do določene mere; ko je ta presežena (kar je pri dobro treniranih športnikih verjetneje kot v splošni populaciji), postaja ta vpliv vedno manjši in lahko postane celo negativen (38). Vpliv na HRV treniranih športnikov bi lahko imeli še drugi mehanizmi, npr. preoblikovanje srčne mišice (39, 40).

Namen raziskave

Namen naše raziskave je bil ugotoviti, ali pri športnikih obstajajo razlike v HRV glede na aerobno zmogljivost in ali je HRV pri športnikih v soodvisnosti z $VO_2\max$. Želeli smo tudi ugotoviti, ali obstajajo razlike v HRV med športniki in športnicami. Glede na predhodne študije smo predpostavljali, da so vsi preiskovanci, ki so aktivni športniki, v nadpovprečni fizični kondiciji in da je njihova stopnja variabilnosti srčne frekvenca v primerjavi z nešportno populacijo relativno visoka.

METODE DELA

Preiskovanci

V študijo smo vključili kategorizirane športnike (po kategorizaciji Olimpijskega komiteja Slovenije) ne glede na starost, spol, telesne značilnosti ali športno panogo, saj smo predvidevali, da so vsi nadpovprečno telesno pri-

pravljene in kot taki primerni za raziskavo. Razlog za obisk zdravnika ni smela biti bolezen ali poškodba, pač pa preventivni pregled oz. testiranje telesnih zmogljivosti. Tudi med zdravimi preiskovanci smo izbrali le tiste, ki so obremenitveno testiranje izvedli do svojih skrajnih zmogljivosti.

V raziskavi je sodelovalo 72 preiskovancev (50 moških in 22 žensk), starih med 14 in 41 let (povprečno 19,3 leta). Med njimi je bilo 21 smučarskih skakalcev, 2 nordijska kombinatorca, 6 atletov – tekačev, 3 nogometaši, 1 alpinist, 1 kanuist, 7 igralcev hokeja na ledu, 1 igralec odbojke, 1 judoist, 1 košarkar, 2 strelca, 2 plesalca, 10 alpskih smučarjev, 2 sankalca, 1 umetnostna drsalka, 9 rokometišev, 1 tekmovalc v kick-boksu in 1 igralec namiznega tenisa. Na teden so opravili med 4,5 in 26 ur treningov (povprečno 14,3 ure). 3 so bili občasni kadilci, 30 pa občasni uživalci alkohola.

V končni analizi smo uporabili podatke o HRV 63 preiskovancev. Pri 9 izmed 72 športnikov so bili ti podatki neuporabni (2 preiskovanca sta imela za natančno analizo premalo kakovostna EKG posnetka, 5 športnikov ni doseglo maksimalne obremenitve na testu, 2 preiskovanca pa sta imela stalne ventrikularne ekstrasistole, kar onemogoča določanje HRV).

Najprej smo naredili meritve nekaterih telesnih značilnosti in fizioloških parametrov v mirovanju in med maksimalno obremenitvijo. Te smo nato primerjali med aerobno zmogljivejšo in aerobno manj zmogljivo skupino športnikov ter med spoloma. V drugem delu smo iz pridobljenih EKG posnetkov izračunali spektralno porazdelitev HRV. Ker se HF in LF spremenljivke statistično niso razporejale normalno, smo izračunali njihove naravne logaritme. Te in različna razmerja komponent HRV smo nato primerjali med aerobno zmogljivejšo in aerobno manj zmogljivo skupino športnikov ter med spoloma. V zadnjem delu smo iskali morebitne statistično pomembne soodvisnosti med $VO_2\max$ in HRV: najprej posebej v skupini vseh preiskovancev, nato med moškimi, med ženskami, pri aerobno zmogljivejših in nazadnje pri aerobno manj zmogljivih preiskovancih.

Snemanje elektrokardiograma

Snemanje EKG je bilo vedno opravljeno po pregledu vida in spirometričnih testiranjih ter pred obremenitvenim testiranjem. Pridobili smo 10–12 minut trajajoče 12-kanalne posnetke in pri tem uporabljali standardne elektrode, prilepljene v območju nadključničnih kotanj, nad zgornjima zadnjima medeničnima odrastkoma in na standardnih mestih za snemanje prekordialnih odvodov.

Preiskovanci so bili med snemanjem od pasu navzgor goli, ležali so na hrbtu v vodoravnem položaju in bili naprošeni, naj ves čas snemanja sproščeno dihajo in se ne premikajo, imajo zaprte oči in naj nimajo pri sebi mobilnih telefonov ali drugih morebitno motečih naprav. Vsem smo skušali zagotoviti enake pogoje: temperatura zraka je bila med 19 °C in 26,6 °C (povprečno 23,3 °C) – vsem smo zagotovili subjektivno toplotno udobje, vlažnost zraka med 24,9 % in 63,8 % (povprečno 44,9 %). Čas med zadnjim obrokom in snemanjem EKG je bil med 40 minut in 15 ur (povprečno 4,8 ure).

Obremenitveno testiranje

Protokol testiranja je bil vedno isti: dvominutnemu ogrevanju (počasna hoja) in umerjanju aparata je sledilo stopenjsko povečevanje obremenitve (vsaki dve minuti se je hitrost povečala za 1,5 km/h in naklon dvignil za 1 %), dokler ni bil dosežen plato krivulje $VO_2\max$ ali je zaradi napora preiskovanec sam zahteval konec testa. V času največje obremenitve smo vse preiskovance prosili, naj maksimalni doseženi napor ocenijo (pokažejo s prsti) s številom med 1 in 10, pri čemer 1 predstavlja najmanjšo obremenitev, 10 pa največjo možno. Po koncu testa smo jih vprašali, kaj jih je pri maksimalnem naporu ustavilo oz. najbolj oviralo – bolečine v nogah ali težko dihanje.

Statistična obdelava

Podatke smo obdelali s programom SPSS. Za dokaz normalne porazdelitve smo uporabili Shapiro-Wilkov test. Iskali smo korelacijo med izmerjenimi vrednostmi $VO_2\max$ in različnimi razmerji komponent HRV (LF/HF, LF/LF + HF, LF/HF + HF). Korelacijske koeficiente smo izračunali po Pearsonovi metodi za normalno porazdeljene spremenljivke

in po Spearmanovi metodi za nenormalno porazdeljene spremenljivke. Za statistično značilne razlike smo uporabili vrednost $p < 0,05$.

REZULTATI

Značilnosti preiskovancev

Iz tabele 1 so razvidne nekatere antropometrične značilnosti vseh preiskovancev in vrednosti nekaterih fizioloških parametrov v mirovanju in pri maksimalni obremenitvi.

V tabeli 2 so vrednosti istih parametrov predstavljene primerjalno med aerobno zmogljivejšo in aerobno manj zmogljivo skupino športnikov, v tabeli 3 pa primerjalno med moškimi in ženskami.

Variabilnost srčne frekvenca in maksimalna poraba kisika

V tabeli 4 so predstavljene vrednosti naravnih logaritmov HF in LF ter razmerij posameznih komponent HRV za vse preiskovance.

Tabela 1. Značilnosti vseh preiskovancev. N – število preiskovancev v skupini, VO_{2max} – maksimalna poraba kisika.

	N	Povprečje	Standardna deviacija	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost
Starost (leta)	63	19,6	4,3	14	41
Telesna višina (cm)	63	177,1	8,5	154	192
Telesna masa (kg)	63	68,4	10,8	44	91
Telesna maščoba (%)	63	10,6	7,8	1	31
Frekvenca dihanja (/min)	63	16,7	2,1	11	21
Frekvenca srca v mirovanju (/min)	63	59,7	11,8	40	94
Maksimalna frekvenca srca (/min)	63	190,8	9,3	172	214
VO_{2max} (l/min × kg)	63	57,5	8,3	43,1	75,3
Ure treninga (h/teden)	63	16,4	9,1	5	40

Tabela 2. Primerjava značilnosti med aerobno zmogljivejšimi (skupina 1) in manj zmogljivimi (skupina 2) preiskovanci. N – število preiskovancev v skupini, p – statistična značilnost, VO_{2max} – maksimalna poraba kisika.

	Skupina	N	Povprečje	Standardna deviacija	p
Starost (leta)	1	28	20,4	5,1	0,407
	2	14	19,1	3,6	
Telesna višina (cm)	1	28	177,3	8,4	0,472
	2	14	175,2	9,1	
Telesna masa (kg)	1	28	65,0	8,0	0,198
	2	14	68,8	10,3	
Telesna maščoba (%)	1	28	6,0	4,8	0,000
	2	14	18,1	9,4	
Frekvenca dihanja (/min)	1	28	16,5	2,3	0,500
	2	14	16,9	1,6	
Frekvenca srca v mirovanju (/min)	1	28	60,3	12,1	0,907
	2	14	59,9	8,7	
Maksimalna frekvenca srca (/min)	1	28	191,4	10,8	0,295
	2	14	188,0	7,5	
VO_{2max} (l/kg × min)	1	28	65,4	4,2	0,000
	2	14	46,5	2,1	
Ure treninga (h/teden)	1	28	15,9	7,1	0,274
	2	14	19,0	10,9	

Tabela 3. Primerjava značilnosti med moškimi in ženskimi preiskovanci. *N* – število preiskovancev v skupini, *p* – statistična značilnost, *VO₂max* – maksimalna poraba kisika.

	Spol	N	Povprečje	Standardna deviacija	<i>p</i>
Starost (leta)	M	47	20,4	4,5	0,012
	Ž	16	17,3	2,9	
Telesna višina (cm)	M	47	179,7	7,4	0,000
	Ž	16	169,5	6,9	
Telesna masa (kg)	M	47	70,5	10,3	0,008
	Ž	16	62,4	10,1	
Telesna maščoba (%)	M	47	6,8	4,1	0,000
	Ž	16	21,7	4,8	
Frekvenca dihanja (/min)	M	47	16,6	2,0	0,775
	Ž	16	16,8	2,2	
Frekvenca srca v mirovanju (/min)	M	47	58,7	12,0	0,266
	Ž	16	62,5	11,1	
Maksimalna frekvenca srca (/min)	M	47	190,9	9,7	0,849
	Ž	16	190,4	8,3	
VO ₂ max (l/kg × min)	M	47	59,8	7,7	0,000
	Ž	16	50,8	6,1	
Ure treninga (h/teden)	M	47	16,6	8,6	0,775
	Ž	16	15,9	10,8	

Tabela 4. Vrednosti naravnih logaritmov komponent variabilnosti srčne frekvence in njihovih razmerij za vse preiskovance. *N* – število preiskovancev v skupini, *HF* – visokofrekvenčno območje, *LF* – nizkofrekvenčno območje, *ln* – naravni logaritem, *n. u.* – normalizirane enote.

	N	Povprečje	Standardna deviacija	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost
HF (ln)	63	7,36	1,04	3,61	9,48
LF (ln)	63	7,04	1,08	2,59	9,15
LF/HF (n. u.)	63	1,0	0,9	0,1	5,1
HF/(LF + HF) (n. u.)	63	0,6	0,2	0,2	0,9
LF/(LF + HF) (n. u.)	63	0,4	0,2	0,1	0,8

Tabela 5. Primerjava vrednosti naravnih logaritmov komponent variabilnosti srčne frekvence in njihovih razmerij med aerobno zmogljivejšimi (skupina 1) in manj zmogljivimi (skupina 2) preiskovanci. *N* – število preiskovancev v skupini, *p* – statistična značilnost, *HF* – visokofrekvenčno območje, *LF* – nizkofrekvenčno območje, *ln* – naravni logaritem, *n. u.* – normalizirane enote.

	Skupina	N	Povprečje	Standardna deviacija	<i>p</i>
HF (ln)	1	28	7,29	1,04	0,841
	2	14	7,22	1,26	
LF (ln)	1	28	7,02	1,24	0,859
	2	14	6,95	1,11	
LF/HF (n. u.)	1	28	1,05	0,93	0,257
	2	14	0,75	0,42	
HF/(LF + HF) (n. u.)	1	28	0,56	0,18	0,448
	2	14	0,60	0,12	
LF/(LF + HF) (n. u.)	1	28	0,44	0,18	0,448
	2	14	0,40	0,12	

Tabela 6. Korelacijski koeficienti primerjave med maksimalno porabo kisika in razmerji spektralne porazdelitve variabilnosti srčne frekvence. k_1 – korelacijski koeficient primerjave med $VO_{2,max}$ in $\ln HF$, k_2 – korelacijski koeficient primerjave med $VO_{2,max}$ in $\ln LF$, k_3 – korelacijski koeficient primerjave med $VO_{2,max}$ in HF/LF , k_4 – korelacijski koeficient primerjave med $VO_{2,max}$ in $HF / (HF + LF)$, k_5 – korelacijski koeficient primerjave med $VO_{2,max}$ in $LF / (HF + LF)$, HF – visokofrekvenčno območje, LF – nizkofrekvenčno območje, \ln – naravni logaritem, p – statistična značilnost, VO_2 – maksimalna poraba kisika.

	k_1	p	k_2	p	k_3	p	k_4	p	k_5	p
Vsi	0,08	0,548	0,04	0,781	0,02	0,909	0,03	0,846	-0,03	0,846
Moški	0,09	0,533	0,02	0,898	-0,06	0,687	-0,06	0,684	0,06	0,684
Ženske	0,18	0,502	0,11	0,680	-0,11	0,690	-0,11	0,699	0,11	0,699
Slabše zmogljivi	0,29	0,324	0,26	0,363	-0,21	0,467	0,15	0,600	-0,15	0,600
Bolje zmogljivi	0,23	0,250	0,03	0,880	-0,13	0,522	0,21	0,289	-0,21	0,289

Tabela 7. Primerjava vrednosti naravnih logaritmov komponent variabilnosti srčne frekvence in njihovih razmerij med aerobno zmogljivimi (skupina 1) in manj zmogljivimi (skupina 2) preiskovanci. N – število preiskovancev v skupini, p – statistična značilnost, HF – visokofrekvenčno območje, LF – nizkofrekvenčno območje, \ln – naravni logaritem, $n. u.$ – normalizirane enote.

	Spol	N	Povprečje	Standardna deviacija	p
HF (ln)	M	47	7,34	1,09	0,768
	Ž	16	7,43	0,88	
LF (ln)	M	47	7,06	1,20	0,871
	Ž	16	7,00	0,59	
LF/HF (n. u.)	M	47	1,04	0,98	0,173
	Ž	16	0,69	0,33	
HF/(LF+HF) (n. u.)	M	47	0,56	0,17	0,257
	Ž	16	0,61	0,12	
LF/(LF+HF) (n. u.)	M	47	0,44	0,17	0,257
	Ž	16	0,39	0,12	

Tabela 5 prikazuje primerjavo vrednosti istih parametrov med skupino z večjim $VO_{2,max}$ (skupina 1) in skupino z manjšim $VO_{2,max}$ (skupina 2). V nobenem primeru ne ugotavljamo statistično značilnih razlik.

V tabeli 6 predstavljamo korelacijske koeficiente primerjave med $VO_{2,max}$ in različnimi komponentami in razmerji komponent spektralne porazdelitve HRV ter njihove p -vrednosti za vse preiskovance, športnike moškega in ženskega spola ter aerobno boljše in slabše zmogljive športnike. V nobeni izmed opazovanih skupin nismo ugotavljali statistično pomembnih korelacij.

Variabilnost srčne frekvence in spol

Tabela 7 prikazuje primerjavo med športniki moškega in ženskega spola. Med skupina-

ma v opazovanih parametrih HRV ne najdemo statistično značilnih razlik.

RAZPRAVA

Primerjava med skupino z nižjim $VO_{2,max}$ in skupino z višjim $VO_{2,max}$ pokaže, da med preiskovanci ni bilo pomembnejših razlik niti v starosti, v telesni višini, masi, niti pri srčni frekvenci v mirovanju, maksimalni srčni frekvenci, frekvenci dihanja v mirovanju ali tedenski količini treninga (tabela 2). Na podlagi rezultatov lahko v kasnejši primerjavi teh dveh skupin izključimo razlike v parametrih HRV zaradi vplivov dihanja ali količine vadbe.

Primerljivost srčne frekvence v mirovanju je presenetljiva; glede na to, da je tonus PSY pri aerobno vzdržljivejši populaciji višji kot pri aerobno slabše zmogljivimi, bi namreč pri

skupini z večjim $VO_2\text{max}$ pričakovali pomembno nižjo srčno frekvenco v mirovanju.

Po pričakovanjih se skupini razlikujeta v vrednosti $VO_2\text{max}$, pomembna pa je tudi razlika v deležu telesnega maščevja. To bi lahko, glede na nekatere študije, imelo učinek na soodvisnost med $VO_2\text{max}$ in HRV pri teh dveh skupinah (41, 42). Na $VO_2\text{max}$ naj bi namreč delno vplivala tudi telesna masa, zlasti delež maščevja. Ta telesnim mišicam in srcu odvzame del krvi v krvnem obtoku in kisik, ki ga porabi za lastno presnovo.

Pomembne razlike med moškimi in ženskami so bile v telesni višini, masi, odstotku telesnega maščevja in $VO_2\text{max}$, kar se sklada s pričakovanji (tabela 3). Do razlik med skupinama je prišlo tudi v starosti preiskovancev, vendar pa lahko sklepamo, da bi se ob bolj izenačenem številu preiskovancev obeh spolov tudi ta razlika zbrisala.

Skupini se nista razlikovali v srčni frekvenci v mirovanju, maksimalni srčni frekvenci in v frekvenci dihanja v mirovanju, kar je pomembno za nadaljnje rezultate. Več študij je namreč dokazalo povezanost med frekvenco dihanja in HRV (21, 43, 44). Pri preiskovancih, ki so dihali spontano, je bila povezanost intervala RR in naravni logaritmom HF (lnHF) manjša kot pri preiskovancih, ki so dihali z vsiljeno frekvenco. Prav tako lahko izključimo morebiten vpliv količine treninga na parametre HRV; skupini se v tem namreč nista razlikovali.

Razlike v HRV med aerobno zmogljivejšimi športniki in manj zmogljivimi nismo potrdili. Pomembnih razlik nismo ugotovili niti za lnHF ali naravni logaritem LF (lnLF), niti za razmerja LF / HF, LF / (HF + LF) in HF / (HF + LF) (tabela 5). Pozitivne soodvisnosti med HRV in $VO_2\text{max}$ pri športnikih prav tako nismo dokazali niti pri moških ali ženskah, niti pri športnikih z večjim ali manjšim $VO_2\text{max}$ (tabela 6).

Tudi razlik med HRV športnikov ali športnic nismo potrdili. Pomembnih razlik nismo ugotovili niti za lnHF ali lnLF, niti za razmerja LF / HF, LF / (HF + LF) in HF / (HF + LF). Povprečna vrednost lnHF je bila višja pri ženskah, lnLF in razmerja LF / HF pa pri moških, kar se sklada z dosedanjimi študijami, ki dokazujejo prevlado komponente LF pri moških in HF pri ženskah (tabela 7) (27).

Predhodne študije dokazujejo, da je HRV odvisen od avtonomnega živčevja, predvsem PSY (21). Pri dobro treniranih osebah ima ta višji tonus kot pri neaktivnih posameznikih in posledično je tudi HRV pri njih večji (37). Pokazatelj telesne pripravljenosti pa je $VO_2\text{max}$. Pričakovali bi torej, da ima pri ljudeh z velikim $VO_2\text{max}$ vagus močan vpliv in da je posledično HRV velik.

Kljub splošni dobri pripravljenosti bi glede na značilnosti in zahteve posameznih športnih panog tudi med aktivnimi športniki pričakovali, da nekateri bolj razvijajo srčno-žilni sistem, drugi pa namenjajo več pozornosti razvoju drugih sposobnosti (npr. mišične moči, propriocepcije itd.) in potemtakem bi pri njih lahko pričakovali značilne razlike v HRV. Ker nam tega ni uspelo dokazati, lahko zaključimo, da pri nadpovprečno treniranih osebah kljub razlikam v $VO_2\text{max}$ ni le PSY tisti, ki vpliva na HRV, oz. da vagalni tonus vpliva le do neke mere. To je veliko bolj opazno pri slabše fizično pripravljenih, pri aktivnih športnikih pa se te razlike zabrišejo in večji učinek na HRV kažejo drugi, zaenkrat še neznan mehanizmi.

Potrdili smo zaključke, do katerih je prišel Bosquet s sod., ki pa je v svoji raziskavi uporabil manjši vzorec (28 preiskovancev) v primerjavi z našim (63 preiskovancev) in zgolj eno vrsto športa (tek na dolge proge), mi pa smo vključili naključno izbrane športnike, ki trenirajo med seboj zelo različne panoge (36).

Tudi Marocolo s sod., ki je v svoji študiji dokazal povezavo med $VO_2\text{max}$ in visokofrekvenčno komponento variabilnosti srčne frekvence, je uporabil manjši vzorec (18 preiskovancev) in le tekače na dolge proge. EKG je vedno snemal 24 ur po zadnjem treningu, kar bi lahko prineslo natančnejše rezultate od naših. Utrujenost je namreč povezana z višjim tonusom SY, nižjim tonusom PSY in posledično manjšo HRV (35). Vendar pa tudi nihče izmed naših preiskovancev ni imel tekme ali treninga manj kot 12 ur pred posnetim EKG in izvedbo obremenitvenega testa. Poleg tega smo pri izračunu variabilnosti za razliko od Marcola upoštevali celoten spekter variabilnosti in ne le visokofrekvenčne komponente, čeprav ta k HRV doprinese največ.

V preteklosti so se raziskave ukvarjale s povezavo med HRV, fizičnim treningom in preoblikovanjem srčne mišice; na živalskih modelih so pokazali, da so zdrava, trenirana živalska srca na histološkem nivoju videti drugače kot bolna in slabše trenirana. Celice so povezane v sincicij na drugačen način, več je neposrednih stikov med njimi, spremenijo se lastnosti in količina ionskih kanalčkov.

Obstajajo dokazi, da prav to preoblikovanje prispeva k variabilnosti frekvence (40). Ni pa znano, kako je trening povezan s preoblikovanjem športnikovega srca, kakšne (če sploh) so razlike med športniki v različnih panogah, kako se to odraža v HRV in če so rezultati naše raziskave v kakršnikoli povezavi s preoblikovanjem srčne mišice pri ponavljajočih se naporih treninga.

Do različnih napak, ki bi imele vpliv na končne rezultate, bi lahko prišlo tako med postopkom pridobivanja kot tudi obdelave podatkov. EKG posnetki zaradi tehničnih omejitev niso bili pri vseh preiskovancih enake kakovosti. Filter sicer omogoča dober posnetek, vendar pa določene motnje v signalu ostajajo. Kljub zagotovitvi enakih pogojev med snemanjem je bilo nekaj parametrov, na katere nismo imeli vpliva, čeprav bi ti lahko vplivali na srčno frekvenco (ura snemanja, čas od zadnjega obroka, utrujenost, neprespanost, predhodna fizična aktivnost, subjek-

tivno doživljanje preiskave itd.). Označevanje R-valov, iz katerih se izračunava HRV, je potekalo večinoma ročno, saj avtomatsko odčitavanje velikokrat ni dovolj natančno in je preveč podvrženo motnjam v EKG signalu.

Morda bi lahko dobili drugačne rezultate, če bi v raziskavo vključili še večje število preiskovancev in imeli enako velik vzorec v vseh skupinah. Zanimivo bi bilo tudi natančneje opredeliti, kakšne so povezave med fizičnim treningom in preoblikovanjem srčne mišice pri športnikih ter kako se to odraža v HRV.

ZAKLJUČKI

V raziskavi nismo uspeli dokazati nobene razlike v HRV med športniki z manjšo in športniki z večjo maksimalno aerobno kapaciteto. Prav tako nismo ugotovili nobene razlike v HRV med športniki in športnicami in nobene povezave med $VO_2\max$ in HRV pri športnikih – niti v skupini vseh preiskovancev, niti med športniki z nižjim $VO_2\max$, niti med tistimi z višjim $VO_2\max$ in niti med moškimi ali med ženskami.

Ugotovitve predhodnih podobnih raziskav se razhajajo. V prihodnosti bi zato morali za dokončen odgovor o morebitni (ne) povezanosti telesne kondicije z variabilnostjo srčne frekvence opraviti še dodatne raziskave z večjim vzorcem preiskovancev.

LITERATURA

1. Wilcken DE. Physiology of the normal heart. *Medicine*. 2002; 30 (4): 47–50.
2. Van Stee EW. Autonomic innervation of the heart. *Environ Health Perspect*. 1978; 26: 151–8.
3. Chamberlain DA, Turner P, Sneddon JM. Effects of atropine on heart-rate in healthy man. *Lancet*. 1967; 2 (7505): 12–5.
4. Jose AD. Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *Am J Cardiol*. 1966; 18 (3): 476–8.
5. Kent KM, Cooper T. The denervated heart. A model for studying autonomic control of the heart. *N Engl J Med*. 1974; 291 (19): 1017–21.
6. Levy MN, Yang T, Wallick DW. Assessment of beat-by-beat control of heart rate by the autonomic nervous system: molecular biology techniques are necessary, but not sufficient. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993; 4 (2): 183–93.
7. Wieling W, Brederode JFM, Rijk LG, et al. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologia*. 1982; 22 (3): 163–6.
8. Ludbrook J. Reflex control of blood pressure during exercise. *Annu Rev Physiol*. 1983; 45: 155–68.
9. Fahim M. Cardiovascular sensory receptors and their regulatory mechanisms. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2003; 47 (2): 124–46.
10. Hakumäki MO. Seventy years of the Bainbridge reflex. *Acta Physiol Scand*. 1987; 130 (2): 177–85.
11. Yasuma F, Hayano J. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest*. 2004; 125 (2): 683–90.
12. Michelini LC, Stern JE. Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. *Exp Physiol*. 2009; 94 (9): 947–60.

13. Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation*. 2007; 116 (1): 77–84.
14. Lanza GA, Crea F. The complex link between brain and heart in cardiac syndrome X. *Heart*. 2002; 88 (4): 328–30.
15. Dünser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med*. 2009; 24 (5): 293–316.
16. Scheuer DA, Bechtold AG. Glucocorticoids modulate baroreflex control of heart rate in conscious normotensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002; 282 (2): R475–83.
17. Brotman DJ, Girod JP, Garcia MJ, et al. Effects of short-term glucocorticoids on cardiovascular biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (6): 3202–8.
18. Kabaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev*. 2005; 26 (5): 704–28.
19. Hainsworth R, Drinkhill MJ. Cardiovascular adjustments for life at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007; 158 (2–3): 204–11.
20. Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997; 34 (6): 623–48.
21. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, et al. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput*. 2006; 44 (12): 1031–51.
22. Stys A, Stys T. Current clinical applications of heart rate variability. *Clin Cardiol*. 1998; 21 (10): 719–24.
23. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med*. 1999; 50: 249–61.
24. Komatsu T, Fujiwara Y, Hashimoto A, et al. Analysis of heart rate variability [izvleček]. *Masui*. 2009; 58 (7): 820–31.
25. Ori Z, Monir G, Weiss J, et al. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol Clin*. 1992; 10 (3): 499–537.
26. Yeragani VK, Sobolewski E, Kay J, et al. Effect of age on long-term heart rate variability. *Cardiovasc Res*. 1997; 35 (1): 35–42.
27. Zhang J. Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects. *J Manipulative Physiol Ther*. 2007; 30 (5): 374–9.
28. Voss A, Schulz S, Schroeder R, et al. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*. 2009; 367 (1887): 277–96.
29. Wasserman K. The anaerobic threshold: definition, physiological significance and identification. *Adv Cardiol*. 1986; 35: 1–23.
30. Maizes JS, Murtuza M, Kvetan V. Oxygen transport and utilization. *Respir Care Clin N Am*. 2000; 6 (4): 473–500.
31. Noakes TD. Physiological models to understand exercise fatigue and the adaptations that predict or enhance athletic performance. *Scand J Med Sci Sports*. 2000; 10 (3): 123–45.
32. Janssen M, de Bie J, Swenne CA, et al. Supine and standing sympathovagal balance in athletes and controls. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1993; 67 (2): 164–7.
33. Marocolo M, Nadal J, Benchimol Barbosa PR. The effect of an aerobic training program on the electrical remodeling of heart high-frequency components of the signal-averaged electrocardiogram is a predictor of the maximal aerobic power. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40 (2): 199–208.
34. Melanson EL, Freedson PS. The effect of endurance training on resting heart rate variability in sedentary adult males. *Eur J Appl Physiol*. 2001; 85 (5): 442–9.
35. Pichot V, Busso T, Roche F, et al. Autonomic adaptations to intensive and overload training periods: a laboratory study. *Med Sci Sports Exerc*. 2002; 34 (10): 1660–6.
36. Bosquet L, Gamelin F, Berthoin S. Is aerobic endurance a determinant of cardiac autonomic regulation? *Eur J Appl Physiol*. 2007; 100 (3): 363–9.
37. Sacknoff DM, Gleim GW, Stachenfeld N, et al. Effect of athletic training on heart rate variability. *Am Heart J*. 1994; 127 (5): 1275–8.
38. Goldberger JJ, Kim YH, Ahmed MW, et al. Effect of graded increases in parasympathetic tone on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996; 7 (7): 594–602.
39. Muhl C, Dassen W, Kuipers H. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. *Neth Heart J*. 2008; 16 (4): 129–33.
40. Scott AS, Eberhard A, Ofir D, et al. Enhanced cardiac vagal efferent activity does not explain training-induced bradycardia. *Auton Neurosci*. 2004; 112 (1–2): 60–8.
41. Saltin B, Strange S. Maximal oxygen uptake: «old» and «new» arguments for a cardiovascular limitation. *Med Sci Sports Exerc*. 1992; 24 (1): 30–7.
42. Chia M, Aziz AR. Modelling maximal oxygen uptake in athletes: allometric scaling versus ratio-scaling in relation to body mass. *Ann Acad Med Singap*. 2008; 37 (4): 300–6.
43. Shields RW Jr. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovascular function. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76 (Suppl 2): S37–40.
44. Sandercock G, Gladwell V, Dawson S, et al. Association between RR interval and high-frequency heart rate variability acquired during short-term, resting recordings with free and paced breathing. *Physiol Meas*. 2008; 29 (7): 795–802.

Aleš Tomažič¹, Jan Grosek²

Akutni abdomen

Acute Abdomen

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutni abdomen, bolečina v trebuhu, kirurško zdravljenje

Pod pojmom akutni abdomen razumemo različne bolezenske procese, katerih skupni imenovalec so hude bolečine v trebuhu, slabost z bruhanjem, znaki draženja peritoneja in splošna prizadetost. Vzroki za akutni abdomen so številni, kirurški in nekirurški. Kirurški vzroki so: akutna vnetja trebušnih organov, perforacije votlih organov, ileus, krvavitve v trebušno votlino ali prebavno cev in motnje prekrvavljenosti trebušnih organov. V prvem delu članka je poudarjen celovit pristop k prizadetemu bolniku, ob tem so opisani vodilni simptomi in znaki akutnega abdomna. Razložene so posebnosti v anamnezi, kliničnem pregledu in diagnostiki. Razloženi sta visceralna in somatska bolečina, opisani znaki peritonealnega draženja in splošne prizadetosti. Pri kliničnem pregledu so opisani znaki bolečnosti pri posameznih vnetnih procesih. Med diagnostičnimi preiskavami so najpomembnejše laboratorijske preiskave, ultrazvok in računalniška tomografija. V drugem, specialnem delu članka so predstavljeni najpogostejši kirurški vzroki akutnega abdomna: peritonitis, ileus, krvavitev v trebušno votlino, akutna mezenterijska ishemija, holecistitis, perforacija peptičnega ulkusa, akutni pankreatitis, appendicitis in divertikulitis.

273

ABSTRACT

KEY WORDS: acute abdomen, abdominal pain, surgical therapy

The term acute abdomen refers to signs and symptoms of abdominal pain, tenderness, nausea and vomiting, with or without the signs of local or diffuse peritonitis and systemic illness, a clinical presentation, that often requires emergency surgical therapy. This review provides a framework for understanding abdominal pain, so that practitioners may determine those patients who need a more expedited evaluation. In the first part of the article, a general approach to the patient is outlined. Details in clinical examination and diagnostic possibilities are highlighted as well. The pathways of visceral and somatic pain are described and signs of peritonitis are listed. From among diagnostic methods, laboratory tests, ultrasound and computer tomography are the most important ones for determining the reason of acute abdomen. The second part of the article describes the most frequent causes of acute surgical abdomen: peritonitis, ileus, bleeding, acute mesenteric ischemia, cholecystitis, peptic ulcer perforation, acute pancreatitis, appendicitis and diverticulitis.

¹ Doc. dr. Aleš Tomažič, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; ales.tomazic@kclj.si

² Jan Grosek, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Akutni abdomen je sinonim za nenadne bolezni trebušnih organov, ki jih označuje huda bolečina v trebuhu, bruhanje, znaki peritonealnega draženja in splošne prizadetosti. Zaradi nujnosti stanja je pri akutnem abdomnu pogosto možna le okvirna opredelitev bolezni, ne pa tudi zanesljiva in dokončna diagnoza.

Akutni abdomen je predvsem časovna oznaka določenega obdobja v razvoju bolezni, ko natančna diagnoza še ni ali pa ni več mogoča. Z drugimi besedami lahko rečemo, da v akutni abdomen spadajo vse tiste nenadne bolezni trebušnih organov, ki tako močno prizadenejo bolnika, da nujnost terapijskega ukrepanja prevlada nad natančnejšo diagnostiko.

V prvem delu prispevka bodo opisani etiologija, klinična slika, diagnostika akutnega abdomna in splošno terapijsko ukrepanje. V drugem delu bodo opisane najpogostejše bolezni akutnega abdomna in specifični terapijski ukrepi ob njih.

ETIOLOGIJA

Vzroki akutnega abdomna so številni in bi jih lahko razdelili na kirurške, ginekološke, internistične in nevrološke. Prispevek bo podrobneje obravnaval le kirurške vzroke akutnega abdomna, ki jih lahko uvrstimo v eno od naštetih skupin bolezni:

- akutna vnetja trebušnih organov (vnetje slepiča, žolčnika, divertikulitis, vnetja jajčnikov in jajcevodov, abscesi) vodijo iz lokaliziranega vnetja prizadetega organa postopoma v lokalni in nato generalizirani peritonitis,
- perforacije votlih organov (peptične razjede, žolčnik, črevo) zelo hitro vodijo v difuzni kemični in bakterijski peritonitis,
- ileus,
- krvavitve v trebušno votlino (poškodbe žil ali parenhimskih organov, spontane rupture parenhimskih organov, anevrizem in jajcevodov pri izvenmaternični nosečnosti),
- krvavitve v prebavno cev (iz peptičnih razjed, tumorjev, kroničnih vnetnih bolezni, divertiklov in angiodisplazij) in

- motnje prekrvljenosti trebušnih organov (torzija črevesa, jajčnika, embolija ali tromboza mezenteričnih arterij).

Zunajtrebušni vzroki za klinično sliko akutnega abdomna so lahko:

- bolezni pljuč: plevritis, pljučnica, pnevmotoraks, pljučna embolija;
- srčno-žilne bolezni: infarkt, perikarditis, srčno popuščanje, disekantna anevrizma torakalne aorte in ruptura anevrizme trebušne aorte;
- bolezni ali poškodbe prsne ali trebušne stene, hrbtenice in medenice: prelomi reber, vretenc, medenice, hematomi rektusove ovojnice, herpes zoster;
- bolezni in poškodbe retroperitonealnih organov: nadledvičnih žlez, ledvic, sečevodov in žil;
- presnovne in endokrinološke bolezni: sladkorna bolezen, porfirija, uremija, zastrupitve, hiperlipidemija, hiperparatiroidizem;
- hematološke bolezni: hemofilija, akutna levkemija;
- nevrološke bolezni: tabes dorsalis, siringomielija.

KLINIČNA SLIKA

Vodilni simptomi in znaki pri akutnem abdomnu so bolečina, bruhanje, znaki peritonealnega draženja in znaki splošne prizadetosti.

Bolečina je prvi in največkrat vodilni klinični simptom. Lahko je spontana ali pa jo povzroči otipavanje trebuha. Pogosto jo spremljata slabost in bruhanje. Izvor bolečine je lahko v parenhimskih organih (jetra, vranica, trebušna slinavka), v prebavni cevi in v peritoneju. Vzroki bolečine so različna draženja – napetost, pritisk, trenje, raztezanje, vnetno draženje, kemično draženje, endogeni toksini in neposredne poškodbe. Za razpoznavo bolezni so pomembni podatki o mestu, času in okoliščinah nastanka bolečine, o selitvi in vrsti bolečine (ostra, topa, pekoča, nenadna, stalna, pojemajoča, ponavljajoča se). Ko govorimo o bolečini v trebuhu, ločimo visceralno in somatsko bolečino.

Visceralna bolečina je topa in difuzna. Nastane kot posledica draženja avtonomnega živčevja v steni prebavil zaradi vnetja, raz-

tezanja stene ali zaradi močne peristaltike. Prenese se v dermatom, ki mu avtonomno živčenje pripada (prepona v ramo; želodec, jetra, žolčnik in trebušna slinavka v žličko; tanko črevo v mezogastrij; debelo črevo v hipogastrij). Visceralna bolečina se lahko pojavlja tudi v valovih in je podobna krču. Bolnik je nemiren in skuša zmanjšati bolečino s spreminjanjem položaja. Značilni primeri so kolike pri čezmerni peristaltiki in kolike zaradi ledvičnih ali žolčnih kamnov.

Somatska bolečina praviloma nastane kasneje v poteku bolezni in je jasno omejena, ostra in stalna. Nastane z draženjem parietalne peritoneja. Značilen primer je bolečina ob perforaciji votlega organa. Bolnik s takšno bolečino leži mirno, s pokrčenimi nogami.

Pri vnetnih boleznih je značilen prehod visceralne bolečine v somatsko, lahko tudi z vmesnim obdobjem olajšanja. Bolečina se

preseli iz področja dermatoma v anatomsko področje obolelega organa. Vnetje slepiča se začne z nejasno visceralno bolečino v žlički ali mezogastriju. Ko vnetje napreduje s slepiča na parietalni peritonej, se bolečina spremeni v somatsko in se hkrati preseli na anatomsko mesto slepiča (običajno desni spodnji kvadrant trebuha). Tabela 1 in tabela 2 prikazujeta najpogostejše vzroke za bolečino glede na anatomsko mesto pojavljanja bolečine.

Bruhanje lahko nastane zaradi draženja peritoneja ob vnetju ali/in zaradi motnje v prehodnosti črevesa. Poleg tega je lahko bruhanje tudi reflektorno in spremlja žolčne in ledvične kolike, ileus v začetnem obdobju in začetke vnetnih bolezni, ki vodijo do peritonitisa. Pri napredujočem peritonitisu ali napredovalem ileusu bruhanje preide v nemotno zalivanje ust z umazano, fekulento vsebino tankega črevesa (mizerere).

Tabela 1. Vzroki za bolečino glede na anatomsko mesto pojavljanja bolečine. AAA – anevrizma abdominalne aorte, desc. – descendentnega.

ZGORNJI DESNI KVADRANT	EPIGASTRIJ	LEVI ZGORNJI KVADRANT	PERIUMBILIKALNI PREDEL
Peptični ulkus	Peptični ulkus	Peptični ulkus	Apendicitis (na začetku)
Žolčni vodi	Pankreas	Vranica	Ileus ozkega črevesa
Žolčne kolike	Pankreatitis	Ruptura vranice	Gastroenteritis
Holecistolitiza	Tumorji	Infarkt vranice	Mezenterialna ishemija
Holedoholitiza	Žolčni vodi	Pankreas	Ruptura/Disekcija AAA
Holecistitis	Žolčne kolike	Pankreatitis	
Holangitis	Holecistolitiza	Tumorji pankreasa	
Jetra	Holedoholitiza	Pljuča	
Hepatitis	Holecistitis	Pljučnica	
Tumorji jeter	Holangitis	Subfrenični absces	
Abscesi	Požiralnik	Pljučna embolija	
Kongestivna hepatopatija	Refluksni ezofagitis	Pnevmotoraks	
Pljuča	Infekcijski ezofagitis	Ledvice	
Pljučnica	Medikamentni ezofagitis	Pielonefritis	
Subfrenični absces	Srce	Perinefritični absces	
Pljučna embolija	Ishemija ali miokardni infarkt	Ledvični kamni	
Pnevmotoraks	Perikarditis		
Trebušna stena	Ruptura/disekcija AAA		
Herpes zoster	Mezenterialna ishemija		
Nateg mišic trebušne stene			
Ledvice			
Pielonefritis			
Perinefritični absces			
Ledvični kamni			
Široko črevo			
Kolitis			
Divertikulitis desc. kolona			

Tabela 2. Vzroki za bolečino glede na anatomsko mesto pojavljanja bolečine. Desc. – descendentnega, KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen.

DESNİ SPODNJI KVADRANT	SUPRAPUBIČNI PREDDEL	LEVI SPODNJI KVADRANT	DIFUZNA BOLEČINA
Apendicitis	KVČB	KVČB	Gastroenteritis
KVČB	Ginekološki izvor	Ginekološki izvor	Ileus
Ginekološki izvor	Tumor ovarija	Tumor ovarija	Peritonitis
Tumor ovarija	Torzija ovarija	Torzija ovarija	Mezenterijska ishemija
Torzija ovarija	Ektopična nosečnost	Ektopična nosečnost	KVČB
Ektopična nosečnost	Pelvično vnetje	Pelvično vnetje	Diabetična ketoacidoza
Pelvično vnetje	Taboovarijski absces	Taboovarijski absces	Porfirija
Taboovarijski absces	Dismenoreja	Ledvice	Uremija
Ledvice	Kolon	Pielonefritis	Hiperkalcemija
Pielonefritis	Koloproktitis	Perinefritični absces	Srpastocelična anemija
Perinefritični absces	Divertikulitis	Ledvični kamni	Vaskulitis
Ledvični kamni	Sečila	Črevesne bolezni	Zastrupitev s težkimi kovinami
Široko črevo	Cistitis	Divertikulitis sigme	Mediterranska vročica
Divertikulitis desc. kolona	Ledvični kamni	Ileokolitis	Hereditarni angioedem
Ileokolitis	Prostatitis	Gastroenteritis	Odtrepitev opiatov
Gastroenteritis		Kila	
Kila			

Znaki peritonealnega draženja – mišični defans (fr. *defense musculaire*) so posledica draženja parietalnega peritoneja. Najbolj izraziti so pri perforacijah, nekoliko manj pri vnetnih procesih v trebuhu. Pri krvavitvah v trebušno votlino so le blago izraženi. Defans je sprva omejen na mesto vnetnega dogajanja ali perforacije, s širjenjem vnetja pa se sčasoma razširi na ves parietalni peritonej in postane difuzen. Razvoj iz lokalnega v difuzni peritonitis je zelo hiter pri perforaciji (od ene ure do nekaj ur), počasnejši pa pri vnetnem peritonitisu (od več ur do dva dni).

Draženje peritoneja povzroči tudi parezo črevesa, zato ga spremljata slabost in bruhanje. Pri generaliziranem peritonitisu, ki je nastal počasi kot posledica vnetne bolezni, je trebuh napihnjen (meteorističen), s slabše izraženim defansom. Pri perforaciji peptične razjede je trebuh na začetku vdrtn in trd kot deska (kemični peritonitis) in šele kasneje zaradi pareze postane meteorističen. Avskultatorno je v obeh primerih peristaltika močno oslABLJENA ali pa je sploh ni (popolna tišina v trebuhu).

Znaki splošne prizadetosti so deloma posledica izsušenosti, izgube telesnih tekočin v trebušno votlino in/ali prebavno cev ter posledica sepse. Tahikardija, hipotenzija, oli-

gurija in ostali šokovni znaki se lahko razvijejo v dekompenzirano šokovno stanje. Zaradi tega je pri splošno prizadetih bolnikih z akutnim abdomnom poleg hitre diagnostike zelo pomembno, da hkrati ustrezno zdravimo tudi šokovno stanje, oziroma da z zdravljenjem preprečimo nastanek šoka.

PRISTOP K BOLNIKU

Anamneza naj bo usmerjena in kratka. Pomembni so podatki o prejšnjih boleznih in operacijah, o času nastanka težav, o naravi, jakosti, lokalizaciji in selitvi bolečine, o slabosti in bruhanju, odvajanju blata in seča, o vrsti blata, zadnji menstruaciji ter o zdravljenju, ki jih bolnik redno jemlje.

Pri inspekciji ocenjujemo videz bolnika in njegov položaj. Bolnik je lahko miren ali nemiren in se premetava. Izraz obraza – *facies abdominalis (hippocratica)* – je značilen za peritonitis. Tak bolnik ima halonirane oči, vdrta lica in ošiljen nos. Rdečica obraza je značilna za pankreatitis. Oceniti moramo barvo kože (bleda, cianotična, rumena), posebnosti na koži (pooperacijske brazgotine, kontuzijske značke, pigmentacije), dihanje (plitvo, globoko), jezik (vlažen, suh, obložen) in obliko trebuha (uleknjen, simetričen, meteoristi-

čen). Poleg tega pri inspekciji ocenjujemo še izstopišča kil in spremembe na spolovilu.

Palpacija in perkusija morata biti nežni, s ploskimi rokami. Začnemo jo v tistem delu trebuha, kjer bolnik ne navaja bolečin. Tako najlažje ocenimo trebušno steno in mišični defans. Postopno otipamo ves trebuh, nazadnje predel, kjer bolnik navaja najhujše bolečine. Perkusija nam da pomembne podatke o zamolklinah (normalnih in bolezenskih), o odsotnosti zamolkline jeter pri perforaciji, o prosti tekočini pri peritonitisu, krvavitvah in ascitesu ter o zraku v prebavilih pri meteorizmu. Palpacija in perkusija sta oteženi pri otrocih, pri zelo debelih in pri nosečnicah.

S palpacijo in perkusijo lahko ugotovimo znake neposredne in posredne bolečnosti pri vnetnih procesih, ki nam pomagajo pri postavitvi diagnoze:

- Murphyjev znak je znak akutnega holecistitisa. Levo roko položimo pod desni rebri lok, ob tem palec rahlo pritiska v predel žolčnika. Bolečina, ki nastopi ob globokem vdihu, je Murphyjev znak.
- McBurneyjev znak je bolečnost na neposreden pritisk na sredini med popkom in desno spino iliako anterior superior in je tipičen znak akutnega vnetja slepiča.
- Rowsingov znak je prav tako pozitiven pri akutnem vnetju slepiča. Enakomerno pritiskamo z obema rokama nad descendentnim debelim črevesom. Zaradi premika plinov v smeri cekuma se le-ta raztegne, kar izzove bolečino v tem področju.
- Blumbergov znak: z roko globoko pritisnemo v levi iliakalni predel, roko nato hitro umaknemo. Ko zavalovi trebušna stena, nastopi bolečina na mestu vnetja (npr. v desnem spodnjem kvadrantu pri apendicitisu).
- Znak ileopsoasa izzovemo, ko bolnik dviguje iztegnjeno nogo v zrak, preiskovalec pa s potiskanjem noge navzdol to preprečuje. Bolečina v spodnjem delu trebuha kaže na vnetje slepiča. Znak je pozitiven, če slepič leži za cekumom, torej blizu mišice ileopsoas.
- Obturatorjev znak nastane, če nogo upognemo v kolku in kolenu ter jo obračamo v kolku navzven. Bolečina v hipogastriju, ki nastane pri tem, kaže na draženje obturatorne mišice zaradi vnetnega procesa (medenično ležec slepič, medenični absces).

Z avskultacijo slišimo zvočne fenomene, ki so pri akutnem abdomnu pomembni. Premočno peristaltiko in fenomen pljuskanja v votlem organu lahko slišimo že s prostim ušesom. Poslušati moramo na več mestih in dovolj dolgo, če želimo slišati pomembne slušne fenomene (hiperperistaltika, oslABLJENA peristaltika in grobna tišina), s katerimi lažje postavimo diagnozo.

Rektalni pregled je pomemben del preiskave pri bolniku z akutnim abdomnom. Pravilno opravljen lahko da odločilne podatke za postavitev diagnoze: oceno bolečnosti Douglasovega prostora, izbočenosti Douglasovega prostora, vsebine ampule, barve blata ter tumorskih tvorb.

DIAGNOSTIKA

Prognoza bolnika z akutnim abdomnom je pogosto odvisna od časa, ki mine od začetka bolezni do začetka pravičnega zdravljenja. Zato mora biti diagnostika hitra in smiselna. Kliničnemu pregledu bolnika sledi osnovna laboratorijska in rentgenološka diagnostika.

Laboratorijske preiskave so pomembne za postavitev diagnoze, poleg tega pa jih nujno potrebujemo za oceno stanja bolnika in dobro pripravo na operacijo. Za diagnozo so pomembni predvsem vnetni parametri (levkociti, diferencialna krvna slika, C-reaktivni protein (CRP), prokalcitonin (PCT)), hemogram (krvavitev), amilaza, lipaza (pankreatitis) in hepatogram (alanin-aminotransferaza, aspartat-aminotransferaza, gama glutamil transpeptidaza, alkalna fosfataza), bilirubin (hepatitis, holecistitis, bolezni žolčevodov, alkoholizem ipd.). Za oceno stanja bolnika in ustrezno neoperacijsko zdravljenje je pomemben hemogram, vrednosti elektrolitov, dušičnih retentov, pogosto tudi plinska analiza arterijske krvi in testi hemostaze. Diferencialnodiagnostično je pomemben troponin (miokardni infarkt).

Izjemno pomembne v diagnostiki akutnega abdomna so rentgenološke preiskave. Osnovni preiskavi sta nativna slika trebuha stoje ali na boku in ultrazvok (UZ). Na nativni sliki ugotavljamo ravnine tekočine, kalcinacije, kamne, razporeditev plinov v črevesu, prosti zrak pod prepono ali na drugih nenavadnih mestih (v žolčnih vodih, retroperito-

neju ali v trebušni steni). Posebej pomembna je za oceno ileusa, za odločitev o operaciji pogosto potrebujemo časovno primerjavo izvidov.

UZ-preiskava nam nudi zelo dobre podatke o stanju trebušnih organov (še posebej parenhimskih), o tekočinskih kolekcijah ali prosti tekočini v trebušni votlini in o peristaltiki. Zelo dobra je za oceno apendicitisa, holecistitisa, divertikulitisa, poškodb parenhimskih organov in krvavitev v trebušno votlino. Z Dopplerjevo UZ-preiskavo lahko ocenjujemo tudi prekrvitev (mezenterijska ishemija).

Računalniška tomografija (angl. *computer tomography*, CT) se vedno pogosteje uporablja pri diagnostiki akutnega abdomna. Praviloma je natančnejša od UZ. Edina slabost preiskave je obremenitev bolnika in okolja z ionizirajočim sevanjem. Z angio CT-preiskavo zelo dobro ugotavljamo tudi anatomsko mesta krvavitev oziroma ovir v prekrvljenosti organov. Oboje ravno tako lahko ugotavljamo z angiografijo, pri kateri lahko tudi terapevtsko ukrepamo (interventna radiologija – embolizacija krvavitev, aspiracija embolusov, vstavljanje opornic). Ostale slikovne rentgenološke preiskave uporabljamo le izjemoma.

Če vse preiskave ne razjasnijo klinične slike, stanje bolnika pa se kljub ustreznemu konzervativnemu zdravljenju ne popravlja, je za razjasnitev potrebna diagnostična laparoskopija (ni primerna pri izrazitem ileusu, masivnih krvavitvah) ali pa eksplorativna laparotomija. Pomembnejša od natančne diagnoze je pravilna in pravočasna indikacija za operacijo, saj približno 90% vseh razvitih kliničnih slik akutnega abdomna, ki trajajo dlje kot pol ure, potrebuje nujno operacijsko zdravljenje.

PERITONITIS

Peritonitis je akutno vnetje parietalnega in visceralnega peritoneja, stanje, ki hudo ogroža življenje bolnika. Glede na način nastanka ločimo primarni in sekundarni peritonitis, glede na obseg vnetja pa lokalni in generalizirani peritonitis.

Primarni peritonitis je zelo redek in predstavlja 1–2% vseh peritonitisev. O njem govorimo, ko vnetje nima prepoznavnega vzroka

v trebušnih organih. Povzročitelji so lahko pnevmokoki, streptokoki, *E. coli* ali anaerobi. Okužba nastane hematogeno, limfogeno ali transmuralno. Zanesljivo diagnozo postavimo s kulturo vsebine, ki jo dobimo s punkcijo ali pri operaciji, kjer nismo našli primarnega žarišča. Pri jasni diagnozi (izjemno redko) je zdravljenje konzervativno z antibiotiki in nadomeščanjem tekočin in elektrolitov, z razbremenitvijo prebavil z želodčno sondo in s spodbujanjem peristaltike.

Sekundarni peritonitis je posledica napredovanja vnetij trebušnih organov, perforacije votlega organa, kemično-toksičnih vplivov izločkov (želodni sok, žolč, pankreatični sok, urin) ali posledica iatrogene kontaminacije ali zapleta (razprtje anastomoze) po operaciji ali punkciji. Sekundarni peritonitis lahko nastane že v maternici – mekonijijski peritonitis. Povzročitelji so običajno del normalne črevesne flore, aerobne ali anaerobne bakterije (*E. coli*, streptokoki, stafilokoki, enterokoki, pseuđomonas, klostridiji). Pri bolnikih v slabem splošnem stanju, s pridruženimi boleznimi ali po številnih operacijah so lahko povzročitelji peritonitisa tudi glivice.

O terciarnem peritonitisu govorimo, ko znaki sepe ali okužbe vztrajajo kljub intenzivnemu zdravljenju sekundarnega peritonitisa. Najpogostejši povzročitelji so povzročitelji bolnišničnih okužb, npr. *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, na meticilin odporni *S. Aureus* (angl. *methicilin resistant S. Aureus*, MRSA) in glive.

Bakterije ali telesni sokovi povzročijo burni odgovor visceralnega in parietalnega peritoneja, ki se kaže s transudacijo in eksudacijo z beljakovinami in s celicami bogate tekočine v submezotelialni prostor in v prosto trebušno votlino. Zmanjša se absorpcija iz črevesa in v črevesni svetlini zastaja tekočina. Peristaltika oslabi in sčasoma popolnoma preneha. Sproščanje biogenih aminov vodi do čedalje hujših motenj v prepustnosti kapilar. Izgube znotrajžilne tekočine v tretji prostor so ogromne in lahko znašajo več litrov. Hipotenzija, hipoksična acidoza in motnje mikrocirkulacije vplivajo na delovanje življenjsko pomembnih organov in vodijo v večorgansko odpoved. Makroskopsko pri operaciji vidimo hiperemičen peritonej, edem črevesne stene, fibrinske obloge in gnojno

tekočino. Patoanatomsko ločimo serozni, fibrinozni in gnojni peritonitis.

Klinična slika

Klinično ločimo lokalni, generalizirani in difuzni peritonitis. Pri lokalnem peritonitisu organizem vnetje omeji s sosednjimi organi in *omentumom* (npr. pri apendicitisu, divertikulitisu, holecistitisu). Če se takšno vnetje razširi po trebušni votlini, nastane generalizirani peritonitis. Difuzni peritonitis je največkrat perforacijski; vsebina votlega organa se naenkrat razlije po vsem trebuhu (npr. ob predrtju peptične razjede, cekuma pri ileusu ali ob poškodbeni perforaciji).

Lokalni peritonitis se kaže z zvišano telesno temperaturo, omejeno bolečnostjo, defansom v predelu obolelega organa in včasih tipljivo zatrdlino. Generalizirani nastaja postopoma iz lokalnega, ki se počasi razširi na večji del trebuha. Izraženi so vsi znaki akutnega abdomna: bolečina, slabost, bruhanje, zvišana telesna temperatura, difuzni defans in na koncu tudi znaki šoka. Enaki znaki so prisotni tudi pri difuznem peritonitisu, za katerega pa je značilen tudi hiter in dramatičen potek. Pri otrocih, starejših in imunsko oslajenih so lahko klinični znaki peritonitisa zelo neizraziti.

Diagnostika

V laboratorijskih izvidih najdemo levkocitozo, hemokonzracijo, elektrolitsko neravnovesje in metabolno acidozo. Zvišana sta CRP in PCT. Rentgenska slika lahko pokaže tekočinske nivoje v razširjenih črevesnih vijugah in prosti zrak pri predrtju votlega organa. UZ-preiskava pokaže patološko nabiranje tekočine in vnetne spremembe na organih. Diagnostične preiskave samo pripomorejo pri postavitvi diagnoze, odločilna je klinična slika.

Intraabdominalni abscesi

Posledice nezdravljenega lokalnega ali zdravljenega generaliziranega/difuznega peritonitisa so lahko z ovojnico obdani abscesi v trebušni votlini. Najpogosteje se nahajajo na značilnih mestih: subfrenično levo ali desno, parakolično, ileocekalno in v mali medenici. Bolečine v trebuhu pogosto spremljajo septične temperature z mrzlicami in postopno

slabšanje splošnega stanja bolnika. Levkocitoza, pomik v levo, zvišana CRP in PCT so običajni laboratorijski znaki abscesa. Abscese zaradi lokalizacije lahko spremljajo še drugi značilni znaki (bolečina v rami in pleuralni izliv pri subfreničnih abscesih, driska in boleč rektalni pregled pri abscesu v mali medenici). Diagnozo najlaže potrdimo z UZ- ali CT-preiskavo.

Zdravljenje peritonitisa

Osnovna načela zdravljenja peritonitisa so:

- odstranitev vzroka,
- odstranitev tujih in toksičnih snovi,
- drenaža žarišča navzven in
- antibiotično zdravljenje.

Pri generaliziranem in difuznem peritonitisu je potrebna takojšnja laparotomija, odstranitev vzroka in očiščenje trebušne votline. Poleg drenaže žarišča je včasih treba drenirati tudi značilne predele. Po operaciji je potrebno intenzivno zdravljenje z ustrezno podporo življenjsko pomembnih organov. Nujno je skrbno spremljanje stanja bolnika in pravočasna prepoznava zgodnjih in poznih zapletov. Med zgodnje zaplete spadajo septični šok, ledvična in pljučna odpoved, med pozne zaplete pa ileus zaradi prirastlin in abscesi v trebušni votlini.

Pri lokalnem peritonitisu z blago klinično sliko in jasnim vzrokom (krita perforacija peptične razjede, peritiflitični absces, perisigmoiditis) lahko zadostuje konzervativno zdravljenje (parenteralno hranjenje, antibiotiki). Če vnetni znaki kljub temu napredujejo, je potrebna operacija.

Intraabdominalne abscese pogosto zdravimo s perkutano UZ- ali CT-vodeno drenažo in antibiotiki. Pri utekočinjenem abscesu v mali medenici je potrebna transrektalna ali transvaginalna incizija in drenaža. Če omenjeni ukrepi ne zadostujejo, je včasih še vedno potrebna odstranitev abscesa z laparotomijo.

ILEUS

Ileus pomeni motnjo v prehodnosti črevesa. Vzroki za zaporo so lahko mehanični ali funkcionalni. Glede na časovni potek ločimo akutni, subakutni in kronični ileus, glede na obseg ovire pa popolni in nepopolni ileus.

O visokem ileusu govorimo, če gre za oviro v želodcu ali dvanajstniku, nizki ileus pa delimo na ileus tankega in ileus debelega črevesa. Pri ileusu zastoj v črevesnih vijugah povroča hitro razrast bakterij in nastajanje njihovih toksinov. Pride do razširitve stene črevesa, motenj v mikrocirkulaciji, hipoksije in ishemije črevesne stene, hipovolemije in motenj elektrolitskega in kislinsko-baznega ravnovesja. Sprva področna motnja kmalu postane bolezen vsega organizma, ki vodi na koncu v večorgansko odpoved.

Mehanični ileus

Mehanični ileus je lahko strangulacijski ali obstrukcijski (zaporni). Pri strangulaciji je poleg ovire v prehodu črevesne vsebine motena tudi prekrvitev črevesa (vkleščanje notranje in zunanje kile, volvulus cekuma in sigme, invaginacija). Pri obstrukciji gre za zaporo v sami svetlini črevesa (obturacijski ileus) ali zunaj svetline (adhezijski in kompresijski ileus). Mehanični ileus tankega črevesa najpogosteje povzročajo zarastline po predhodnih operacijah, redkejši vzroki so tumorji, gliste, bezoarji, Crohnova bolezen, žolčni kamni. Pri ileusu debelega črevesa gre najpogosteje za karcinom, redkeje za zožitev v sklopu divertikulitisa ali pa psevdoobstrukcijo pri zaprtju.

Funkcionalni ileus

Funkcionalni ileus lahko delimo na spastični in paralitični ileus. Pogostejši je paralitični, ki nastane kot posledica toksičnih (peritonitis, ishemija) ali presnovnih motenj (hipokaliemija). Lahko je tudi reflektoren (pri kolikah, akutnem pankreatitisu, poškodbah, po operacijah). Spastični ileus je izjemno redek (zastropitev s svincem).

Klinična slika

Pri visokem ileusu sta izražena slabost in bruhanje, trebuh je uplahnjen. Zaradi dolgotrajnega bruhanja pride do hipokaliemije s presnovno alkalozo. Pri mehanskem ileusu tankega črevesa so značilne krčevite bolečine in bruhanje. V začetnem obdobju je izražena hiperperistaltika, kasneje postane trebuh meteorističen. Nastopi zapora vetrov in blata. Izbruhana vsebina je sprva želodčna vse-

bina, pomešana z žolčem, kasneje postane podobna črevesni vsebini s fekulentnim zadahom in videzom (mizerere).

Zapora vetrov in blata je v ospredju pri ileusu debelega črevesa. Splošno stanje je dalj časa dobro. Bruhanje je manj izrazito, trebuh pa postane meteorističen. Pri delujoči Bauchinijevi valvuli se razvije sindrom slepe vijuge. Tlak v razširjenem črevesu pred oviro narašča in pogosto pride do predrtja v predelu cekuma, kjer je stena črevesa najtanjša.

Diagnostika

Temeljni sta anamneza in klinična slika. Laboratorijske preiskave so pomembne predvsem za oceno splošnega stanja in pripravo bolnika na operacijo. Rentgenska slika trebuha na prazno stoji ali leže na boku pokaže značilne tekočinske nivoje v črevesnih vijugah. Njihova razporeditev omogoči oceno kraja zapore. UZ-preiskava dobro oceni peristaltiko, razširjene črevesne vijuge, prosto tekočino v trebušni votlini in včasih tudi oviro.

Zdravljenje

Usoda bolnika je v veliki meri odvisna od vrste ovire in trajanja zapore. Vsak bolnik praviloma potrebuje želodčno sondo in klistir, sečni kateter, ustrezno nadomeščanje elektrolitov in popravo acido-baznega ravnotežja. Bolnika z mehaničnim ileusom je treba hitro pripraviti na operacijo, ki razreši oviro. Z operacijo se mudi predvsem pri strangulaciji, kjer hitro pride do gangrene črevesa. Z operacijo ugotovimo vzrok in vrsto ileusa, ocenimo vitalnost prizadetega črevesa, razrešimo oviro in preprečimo zaplete. Pri paralitičnem ileusu je zdravljenje praviloma konzervativno, razen če nastopi lokalni ali difuzni peritonitis.

KRVAVITEV V TREBUŠNO VOTLINO

Vzroki so poškodbe ali bolezni trebušnih organov, retroperitonealnih organov ali opornih delov (trebušna stena, medenica): spontana ali travmatska ruptura vranice, poškodba jeter, ruptura jetrnega tumorja, ruptura anevrizme aorte ali drugih žil, raztrganje mezenterija, penetrantne poškodbe trebuha, krvavitve pri zlomih medenice, krvavitve iz rodil ipd.

Pri hujši krvavitvi so v ospredju znaki hemoragičnega šoka. Poškodbe spremljajo zunanji znaki poškodb. Trebušni znaki so večinoma neizraziti. Obseg trebuha se veča zaradi nabiranja krvi in pareze črevesa. Defans je slabo izražen. Včasih je prisotna bolečina v rami, ki jo povzroči draženje prepone s krvjo. Kehrov znak je bolečina v levi rami, ki nastane zaradi rupture vranice. Pri starejših ljudeh, ki zbolijo z nenadno bolečino v trebuhu ali križu in pri tem kažejo znake hemoragičnega šoka, moramo posumiti na rupturo aortne anevrizme.

Diagnozo praviloma potrdimo z UZ- ali CT-preiskavo. Laboratorijske izvide potrebujemo za oceno izgube krvi in oceno hemostaze.

Zdravljenje je lahko konzervativno, interventno radiološko ali operacijsko. Konzervativno lahko z infuzijami kristaloidov, transfuzijami krvi oziroma njenih derivatov zdravimo bolnike, ki so cirkulatorno stabilni. Ob tem so potrebne pogoste kontrole hemograma (večkrat dnevno) in prav tako pogoste kontrole z UZ-preiskavo. Včasih lahko krvavitev ustavimo z embolizacijo ali z vstavitvijo stenta pri angiografiji. Če konzervativno ali interventno radiološko zdravljenje nista uspešna, je potrebno operacijsko zdravljenje. Pri tem odstranimo kri iz trebušne votline, ugotovimo vzrok krvavitev, ki ga ustrezno oskrbimo.

AKUTNA MEZENTERIJSKA ISHEMIJA

Akutna mezenterijska ishemija nastane zaradi nenadnega zmanjšanja pretoka krvi v črevesnem krvnem obtoku, ki je dovolj veliko, da ogrozi normalno delovanje organov, predvsem tankega in debelega črevesa.

Najpogosteje prizadene starejše ljudi v sedem ali osmem desetletju, ki imajo sočasno več bolezní, predvsem aterosklerozo koronarnih arterij, zaporo perifernih arterij, motnje srčnega ritma, srčno popuščanje ali okvaro srčnih zaklopk. Kljub napredku v diagnostiki in zdravljenju žilnih bolezni ter čedalje večji prepoznavnosti mezenterijske ishemije ostaja umrljivost visoka. Pomembna je zgodnja diagnostična obravnava in ocena bolnikov, pri katerih obstaja sum na mezenterijsko ishemijo, ter hitro ukrepanje.

Etiologija

Embolija zgornje arterije mezenterike

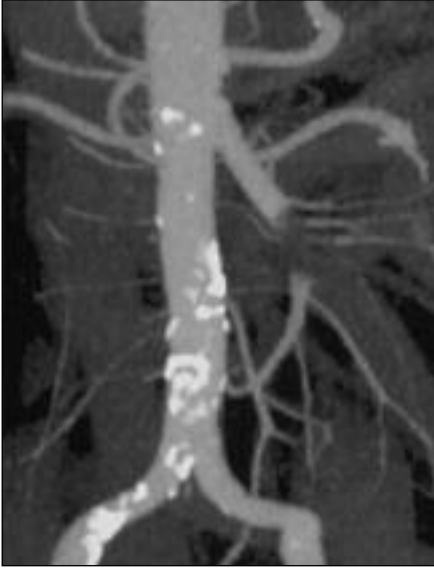
To je najpogostejši vzrok akutne mezenterijske ishemije in predstavlja približno polovico vseh primerov. Emboli pogosto izvirajo iz srca, in sicer iz levega ventrikla po srčnem infarktu, levega atrija pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali iz vegetacij na zaklopkah pri bolnikih z bakterijskim endokarditisom. Redkeje zamašitev arterije povzroči paradokсни embolus, ki izvira iz spodnjih okončin, ali trombembolus, ki nastane v proksimalni aorti. Pomemben dejavnik, ki povzroči embolijo, je tudi uporaba katetra med endovaskularnim posegom. V nekaterih primerih je izvor embolusa nejasen. Obseg ishemične okvare je odvisen od mesta zapore. Embolusi navadno zaprejo glavna razcepišča zgornje mezenterične arterije, najpogosteje ob izvoru srednje količne arterije, redkeje ob distalnejših razcepiščih. Kadar embolus povzroči zaporo zgornje arterije mezenterike ob odcepišču, je prizadet obsežen del črevesja, vse do Treitzovega ligamenta. V približno petini primerov je lahko embolusov tudi več. Kot odgovor na akutno zaporo se lahko razvije vazokonstrikcija, ki še dodatno zmanjša pretok krvi in poveča ishemično okvaro.

Tromboza zgornje arterije mezenterike

Je vzrok za akutno mezenterijsko ishemijo v približno četrtini primerov. V primerjavi z embolijo nastane tromboza zgornje mezenterične arterije in celiakalnega trunkusa, navadno bolj proksimalno, in povzroči ishemijo večjega dela črevesa. Ishemija se najpogosteje razvije zaradi tromboze zožene svetline aterosklerotično spremenjene mezenterične arterije. Tromboza se lahko pojavi med obdobjem relativne hipotenzije, dehidracije ali zaradi krvavitve v aterosklerotični plak. Med redkejšimi vzroki so tudi disekcija aorte, izolirana disekcija mezenterične arterije, druga primarna žilna obolenja in motnje strjevanja krvi.

Neokluzivna mezenterijska ishemija

Obsega približno petino primerov akutne mezenterijske ishemije in nastane zaradi močne vazokonstrikcije v mezenteriju, navadno



Slika 1. Angio CT-preiskava pri 67-letnem bolniku z embolijo zgornje mezenterične arterije. CT – računalniška tomografija (angl. computer tomography).

kot posledica sepse, krvavitve, dekompenzacije srca, uporabe zdravil, kot so na primer alfaadrenergični agonisti, diuretiki, preparati digitalisa, ter zlorabe kokaina. Umrljivost zaradi neokluzivne mezenterijske ishemije (NOMI) je zelo visoka, zato sta hitra postavitve diagnoze in urgentno ukrepanje ključnega pomena. Zaradi hudih spremljajočih bolezni, ki so tudi vzrok NOMI, pa je to klinično pogosto težko.

Mezenterijska venska tromboza

Tromboza v portalnem ali zgornjem mezenteričnem venskem sistemu je redko vzrok akutne mezenterijske ishemije, vključuje le približno 5 % vseh primerov. Lahko gre za primarno obliko, najpogosteje pa mezenterijska venska tromboza (MVT) nastane sekundarno kot posledica različnih hiperkoagulabilnih stanj, poškodb, venske obstrukcije ali intraabdominalnih okužb. V primerjavi z drugimi etiologijami mezenterijske ishemije so bolniki z MVT mlajši, stari 30–60 let, pogosteje so prizadete ženske.

Klinična slika

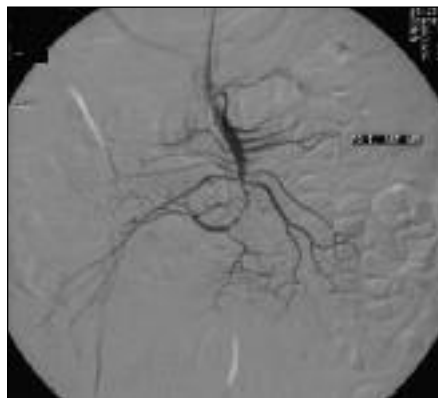
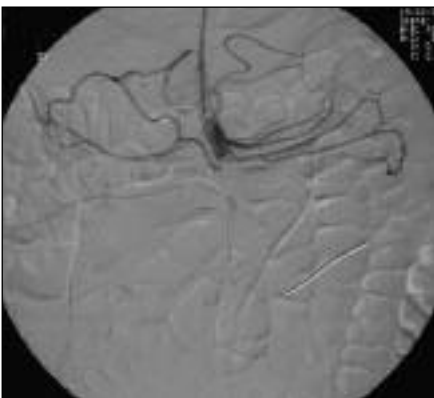
Značilen je nenaden nastop hudih, krčevitih bolečin pri starejšem, pogosto tudi srčnem bolniku. Pridružena sta lahko bruhanje in driska. Kasneje se razvije paralitični ileus, trebuh postane vse bolj boleč, napet, peristaltika odsotna. Bolnik začne bruhati hematinsko tekočino in odvajati meleno.

Diagnoza in zdravljenje

Diagnozo postavimo najlažje z angio CT-preiskavo (slika 1).

V zgodnjem obdobju lahko naredimo angiografijo in z interventno radiološkimi posegi (embolektomija, vstavev stenta) razrešimo zaporo v žilni svetlini in preprečimo razvoj gangrene (slika 2).

Bolniki žal največkrat pridejo v bolnišnico prepozno, ko je črevo že nepopravljivo pri-



Slika 2. Angiografija pred embolektomijo (levo) in po njej (desno).

zadeto. V tem obdobju lahko življenje rešimo le z resekcijo prizadetega odseka črevesa, če preostali del zadostuje za preživetje. Pri emboliji arterije mezenterike superior na odcepišču iz aorte je prizadet večji del tankega in tretjina debelega črevesa, kar ni združljivo z življenjem brez vseživljenjskega parenteralnega hranjenja. Bolj periferne embolije prizadenejo krajše odseke in upi za preživetje so boljši.

ŽOLČNA KOLIKA IN AKUTNI HOLECISTITIS

Žolčna kolika

Akutno klinično sliko, imenovano žolčna kolika, dajejo žolčni kamni, ki zaprejo odtok žolča skozi duktus cystikus. Bolniki bolečino navadno opisujejo kot močno krčevito bolečino pod desnim rebrenim lokom z izžarivanjem v križ, pod desno lopatico in včasih v desno ramo. Taka bolečina je stalna, brez izrazitih intervalov. Navadno bolečine trajajo od nekaj minut do nekaj ur. Začetek napada pogosto spremlja bruhanje. Poleg tega bolnik na postelji nemirno išče položaj, ki bi mu olajšal bolečino.

Pri pregledu bolnika najdemo pod desnim rebrenim lokom včasih tipljivo rezistenco, drugič na tem mestu najdemo le bolečnost. Mišičnega odpora ni. V anamnezi pogosto najdemo podatke o prejšnjih napadih. Diagnozo potrdimo z UZ. Diferencialnodiagnostično moramo pomisliti na perforacijo peptičnega ulkusa, subhepatalno ležeč vnetje slepič, pljučnico in spodnjestenski srčni infarkt. Pri biliarni koliki moramo izključiti spremljajoč akutni pankreatitis. Poleg večje prizadetosti bolnika nam do prave diagnoze lahko pomaga določitev amilaze in lipaze v krvi. Zdravljenje žolčne kolike je konzervativno s spazmoanalgetiki.

Akutni holecistitis

Vzrok za nastanek akutnega holecistitisa, ki predstavlja preko 90% vseh akutnih vnetij žolčnika, je nenadna zapora žolčnika. Sledita napetost in ishemija, stena žolčnika postane hiperemična in edematozna. Kasneje pride do sekundarne okužbe, ki povzroči nastanek abscesov v steni ali celo gangreno vsega žolčnika s perforacijo.

Klinična slika v začetku je podobna žolčni koliki, le bolečina je hujša in sega tudi v žličko. Pomemben je Murphyjev znak. Ob pritisku z roko pod desni rebreni lok prosimo bolnika, naj globoko vdahne. Pri tem ga zaboli in zadrži dih, ker se pritisk prenese na boleč, vnet žolčnik. Zaradi zatekanja eksudata po parakoličnem žlebu je lahko klinično izražen tudi defans v desnem spodnjem kvadrantu trebuha. Temperatura je v začetku normalna in se poviša šele drugi ali tretji dan bolezni. Če zapora popusti, se tudi klinična slika umiri. Če se pojavi zlatenica, je le-ta lahko znak holangitisa pri spremljajoči holedoholitiazii ali pa posledica prehoda vnetja v ležišče žolčnika in v jetrni parenhim. V drugem primeru zlatenica ni močno izražena. Na začetku bolnik ni močno prizadet, kasneje pa se lahko razvije tudi toksični šok.

V laboratorijskih izvidih opazimo zvišane kazalce vnetja (CRP, PCT) in levkocitozo s pomikom v levo. Zvišane so lahko vrednosti jetrnih testov. Določitev amilaze in lipaze nam pomaga pri diagnostiki suma na spremljajoč pankreatitis. UZ, izjemoma pa tudi CT, sta preiskavi, ki sta indicirani za postavitev diagnoze. Diferencialnodiagnostično pride v poštev navadna žolčna kolika, krito predrtje peptičnega ulkusa, subhepatalno ležeč vnetje slepič ali tumor na hepatalni fleksuri kolona.

Bolnike zdravimo konzervativno in operativno. Konzervativno zdravimo bolnike, ki zaradi slabega splošnega stanja niso primerne za operativno zdravljenje, oziroma bolnike, pri katerih načrtujemo operacijo potem, ko se bo vnetje umirilo. Konzervativno zdravljenje sestoji iz spazmoanalgetikov, antibiotikov (amoksiklav) in včasih parenteralnega nadomeščanja tekočin. Kirurško zdravljenje lahko pomeni nujno operacijo, odloženo nujno operacijo ali programsko operacijo. Nujna je operacija v primeru predrtja žolčnika, pri nejasni diagnozi ali pri septičnem stanju. Prednost odložene nujnosti (operiramo v roku 24–48 ur) je v tem, da lahko bolnika, ki je pogosto starejši, bolje pripravimo na operacijo, ki jo izvede izkušena ekipa v najboljših pogojih. Če se bolnikovo stanje v tem času s konzervativnim zdravljenjem bistveno izboljša, ga lahko operiramo tudi kasneje, programsko. Večino bolnikov lahko operiramo laparoskop-

ske in naredimo holecistektomijo. Če to ni možno, naredimo klasično holecistektomijo.

PREDRTJE PEPTIČNEGA ULKUSA

Ulkusi nastanejo iz različnih vzrokov v želodcu, dvanajstniku, tankem črevesu (če je imel bolnik pred tem narejeno gastroenteroanastomozo) ali v Meckelovem divertiklu. Najpogostejši zaplet tega kroničnega procesa je poleg krvavitve predrtje. Dno ulkusa in njegova okolica se zaradi lokalnega draženja peritoneja lahko zlepita z organom, ki leži ob ulkusu (trebušna slinavka, jetra, *omentum*, trebušna stena, široko črevo). Zaradi tega je razumljivo, da so prosta predrtja sorazmerno redka. Če je želodec prazen in predrtje majhno, se lahko hitro samo zapre – krito predrtje (lat. *perforatio tecta*).

V anamnezi nam bolnik pove točen čas začetka in mesto silne bolečine. Trebušna stena je uvlečena, čolničasta. Bolnik skuša zmanjšati bolečino s skrčenimi nogami. Dihanje je plitvo. Včasih bolniki bruhajo, vendar to ni nujno. Pogosto lahko ugotovimo, da je jetrna zamolklna izginila zaradi zraka, ki se je nabral v trebušni votlini.

Pri sumu na predrtje je prva preiskava nativni rentgenogram (RTG) trebuha, ki pokaže značilno sliko prostega zraka v trebušni votlini. CT pokaže tudi manjšo količino prostega zraka, ki je na nativnem RTG ni videti, izključimo pa lahko tudi drugo patološko dogajanje s podobno klinično sliko. V laboratorijskih izvidih lahko opazimo zmerno zvišano amilazo, ki ni dokaz, da gre pri bolniku za pankreatitis.

Diferencialnodiagnostično je treba misliti na holecistitis, predrtje tankega črevesa, peritonitis po predrtju vnetega slepiča, akutni pankreatitis in na postemetično rupturo požiralnika.

Zdravljenje je kirurško, poleg tega bolnika cirkulatorno stabiliziramo in mu damo analgetično terapijo. Kirurško običajno prešijemo predrtje, pri ulkusih želodca je treba zaradi suma na malignom narediti tudi biopsijo roba ulkusa. Redko se odločimo za resekcijo, predvsem pri bolnikih, ki imajo izraženo zoženje pilorusa. Po operaciji bolniki parenteralno prejemajo blokatorje protonske črpalke.

AKUTNI PANKREATITIS

Akutni pankreatitis je vnetno obolenje trebušne slinavke, ki pa lahko prizadene tudi sosednje organe ali celotni organizem. Lahko gre za enkratni dogodek ali pa se večkrat ponovi. Akutni in kronični ponavljajoči se pankreatitis težko ločimo, razen v primerih, ko pride že do eksokrine in endokrine insuficience. Določanje vrednosti amilaze in lipaze sta običajni preiskavi za določitev diagnoze. V večini primerov (90 %) gre za blago obliko bolezni (serozni pankreatitis) z nizko smrtnostjo (1 %). V ostalih primerih gre za težko obliko (nekrotizantni pankreatitis), ki ogroža tudi življenje bolnika in je v 20–30 % smrtna.

Etiologija

Alkohol in žolčni kamni so najpogostejši vzrok za akutni pankreatitis, poleg tega pa lahko do akutnega pankreatitisa pride tudi po endoskopski retrogradni holangiopankreatografiji (ERCP), po abdominalnih operacijah, po hipoperfuziji (kardiopulmonalni obvod, šok), pri prirojenih anomalijah (npr. *pancreas divisum*), hiperkalcemiji, hiperlipidemiji. Vsi ostali vzroki povzročijo 10–20 % akutnih pankreatitisov.

Patogeneza

Spremembe v trebušni slinavki in njeni okolici so posledica aktivacije eksokrinega encimskega sistema. Začne se z aktivacijo protripsinogena v tripsin, ki nato aktivira ostale encime (himotripsin, fosfolipazo A, elastazo, amilazo in lipazo). Obstaja več teorij, kateri so sprožilni dejavniki za aktivacijo (refluks žolča, alkohol). Za težje oblike bolezni so značilne steatonekroze različnega obsega. Sistemski odgovor pri težjih oblikah akutnega pankreatitisa je posledica sproščanja vnetnih mediatorjev (histamin, bradikinin, interleukini, dejavnik tumorske nekroze in dejavnik aktivacije trombocitov). Ti dejavniki povzročijo vazodilatacijo in posledično hipovolemijo, hipotenzijo, hipoksijo in posledično moteno koagulacijo, metabolizem in ledvično odpoved. Neredko pri najhujših oblikah pride do večorganske odpovedi.

Klinična slika

Bolnik zboli z nenadnimi, hudimi bolečinami v zlički, ki jih spremlja bruhanje. Bolečina je stalna in izžareva navzad. Bolnik je prizadet, lahko tudi šokiran. Pogosto opazimo rubeozo obraza. Trebuh je boleč predvsem v zlički, kjer je lahko prisoten defans. Lahko je nekoliko večji. Pogosto imajo bolniki vročino in imajo izražene znake šoka. Približno četrtnina bolnikov je ob sprejemu ikterična. Značilna znaka nekrozantne oblike akutnega pankreatitisa sta Cullenov znak in Grey-Turnerjev znak. Pri prvem opazimo rdečevijolično obarvanost okoli popka, pri drugem pa v ledvenem predelu.

Diagnostične preiskave

Laboratorijske preiskave, ki jih moramo opraviti pri bolniku z akutnim pankreatitisom, so krvna slika z diferencialno krvno sliko, elektroliti, sečnina, kreatinin, trigliceridi, jetrni testi, CRP, PCT, glukoza, plinska analiza krvi in pregled urina. V praksi pogosto uporabljamo zvišane vrednosti amilaze in lipaze kot dokaz za diagnozo pankreatitisa, vendar se moramo zavedati, da sta zvišani vrednosti lahko tudi posledica drugih bolezenskih stanj (ileus, ishemija, perforacija, boleznj slinavk). Povišane vrednosti v krvi se pojavijo v nekaj urah in trajajo nekaj dni.

Od slikovnih preiskav uporabljamo UZ, RTG trebuha in pljuč, CT, endoskopski UZ, ERCP, magnetno resonanco (MR) in magnetnoresonančno holangiopankreatografijo (MRCP). Prvi dve preiskavi uporabljamo predvsem diferencialnodiagnostično. Zaradi meteorizma je preglednost trebušne slinavke ultrazvočno slaba. CT je najpogosteje uporabljena preiskava za oceno stanja bolnikov z akutnim pankreatitisom. V zgodnji fazi bolezni je indicirana le, če želimo rešiti diagnostično dilemo. Sicer je CT indiciran 5–7 dni po začetku bolezni, če ne pride do izboljšanja stanja ali če se razvijejo znaki sepse. V zadnjem času alternativo CT-preiskavi predstavlja MRCP. Gre za MR, pri kateri lahko posebej prikažemo tudi žolčevode in pankreatični vod. ERCP s papilotomijo je indiciran pri bolnikih z dokazanim biliarnim pankreatitisom (vkleščen kamen v skupnem žolčnem vodu ali na papili).

V diferencialni diagnozi je treba misliti na perforacijski peritonitis, mezenterialno ishemijo, mehanski ileus, holecistitis, apendicitis, akutni miokardni infarkt ali penetrantni ulkus.

Zdravljenje je praviloma konzervativno, včasih pa tudi endoskopsko, interventno-radiološko ali kirurško. Bolnike s težko obliko zdravimo v enotah za intenzivno terapijo. Potrebno in pomembno je nadomeščanje tekočine, zagotavljanje primerne oksigenacije, korekcija elektrolitov, analgezija, podpora srčno-žilnemu sistemu, antibiotična profilaksa (imipenem) in nutritivna substitucija.

Endoskopsko zdravljenje zajema papilotomijo in odstranitev morebitnih kamnov iz hloedohusa, ki povzročajo pankreatitis biliarne geneze. Priporočljivo ga je opraviti čim prej, vsekakor v roku 72 ur.

Pri interventnem radiološkem zdravljenju gre za perkutane CT- ali UZ-vodene punkcije nekroz, okuženih nekroz in abscesov. V primeru krvavitev lahko krvavitev zaustavimo tudi z embolizacijo krvavečega mesta.

Kirurško zdravljenje je praviloma indicirano pri zapletih. Najpogostejša indikacija je prisotnost okuženih nekroz. Odstranjevanje sterilnih nekroz je indicirano šele po 14 dneh obolenja, če gre za slabšanje stanja bolnika. Poleg tega je potrebna kirurška preiskava trebuha pri nejasni diagnozi oziroma zaradi izključitve drugih bolezni, ki sicer terjajo takojšnje kirurško ukrepanje. Pri biliarnem pankreatitisu je treba narediti tudi holecistektomijo, praviloma v času iste hospitalizacije, vendar šele po izzvenenju akutnega pankreatitisa.

Prognoza blagega pankreatitisa je praviloma dobra, pri bolnikih s težko obliko akutnega pankreatitisa pa smrtnost znaša tudi do 30%. Vzrok je sindrom sistemskega vnetnega odgovora in posledično multiorganska odpoved.

APENDICITIS

Akutno vnetje slepiča je najpogostejše akutno vnetje v trebuhu, ki terja kirurško zdravljenje. Pojavnost je najvišja v otroštvu in puberteti. Glavni vzrok je zapora svetline slepiča, ki nastane zaradi nabrekliga limfatičnega tkiva ali zagozdenega kopolita ali tujka. Posledica je gangrenozno vnetje in predrtje,

ki se zgodi na antimezenterialni strani. Ko vnetje prehaja na serozo, povzroči reakcijo sosednjih struktur, navadno črevesja in peritoneja, in nastane peritiflitični infiltrat in absces. Absces se lahko resorbira ali pa se razlije v peritonealno votlino. Perforira lahko v črevo ali mehur, širi pa se v malo medenico ali v prednjo trebušno steno.

V anamnezi je značilna selitev bolečine. Najprej se pojavi visceralna bolečina v žlički, kasneje pa somatska bolečina, ki je omejena na ležišče slepiča. Pri motnjah v embrionalni rotaciji kolona lahko najdemo slepič kjerkoli v trebušni votlini. Bolečino pogosto spremljata navzeja in bruhanje. Pri pregledu bolnik pogosto drži desno spodnjo okončino upognjeno v kolku. Psoasov znak je pojav bolečine pri poskusu hiperekstenzije v desnem kolku. Če je slepič pokrit s črevesno vijugo ali leži retroperitonealno, je bolečnost manj izražena. Pri nejasnem izvidu preizkusimo Blumbergov znak. Po globokem pritisku levo spodaj roko hitro odmaknemo, trebušna stena vzvalovi in povzroči jasno bolečino na mestu lokaliziranega vnetja. Rovsingov znak je poskus z iztisnjenjem vsebine kolona proti cekumu. Znak je pozitiven, če pri tem izzovemo bolečino v predelu cekuma. Pri rektalnem pregledu lahko otipamo nizko ležeč, vnetno spremenjen slepič ali pa spremembe na adneksih. Pri apendicitisu je rektalno izmerjena temperatura za 0,7–1 °C višja od merjene pod pazduho.

Levkocitoza je ponavadi blaga (12–15.000), višje število levkocitov v začetku bolezni govori proti diagnozi akutnega apendicitisa. Povišana sta prav tako CRP in PCT. V sedimentu urina lahko najdemo nekaj levkocitov in svežih eritrocitov, pri večjem številu moramo misliti na obolenje ledvic ali sečnih izvodil. UZ trebuha je osnovna in najpogosteje uporabljena slikovna preiskava pri sumu na vnetje slepiča. RTG trebuha redko pokaže apendikolit, pri perforaciji slepiča pa prav tako redko prosti zrak v trebušni votlini. CT-preiskava je indicirana predvsem pri nejasnih primerih.

Velik del diferencialnodiaagnostično pomembnih bolezni prav tako zahteva kirurško zdravljenje. Pravilna diagnoza je kljub temu pomembna, saj z njo določimo pripravo na

operacijo in pristop do patološkega procesa. Posebej pomembno je izključiti bolezni, ki ne terjajo kirurškega zdravljenja, kot so bazalna pljučnica, srčni infarkt, pankreatitis in herpes zoster. Pri majhnih otrocih gre lahko za akutni gastroenteritis, mezenterijski limfadenitis, vnetje Meckelovega divertikla ali invaginacijo. Pri odraslih moramo diferencialnodiaagnostično pomisliti na regionalni ileitis, predrtje ulkusa, akutni holecistitis, divertikulitis, mezenterijsko trombozo ali embolijo. Pogosto gre lahko tudi za urološka obolenja: torzijo testisa, epididimitis, ledvične kamne ali kamne v uretru. Pri ženskah v rodni dobi gre pogosto za vnetna obolenja v mali medenici: adneksitis, salpingitis, torzijo ovarija (običajno s cisto). Podobno klinično sliko vidimo tudi pri izvenmaternični nosečnosti in pri rupturi Grafovega folikla.

Nezdravljen akutni apendicitis v večini primerov vodi v difuzni peritonitis ali peritiflitični absces, zato je najboljše zdravljenje čimprejšnja operacija. Slepič lahko odstranimo laparoskopsko ali klasično. Laparoskopija je posebej primerna v nejasnih primerih in pri debelejših bolnikih.

ZAKLJUČEK

Bolezenske spremembe na trebušnih organih, ki terjajo nujno kirurško pomoč, so tako pogoste, da predstavljajo približno tretjino vseh operativnih posegov na trebušnih organih. Pogosto so to manjši operativni posegi, ki pa rešujejo mnogo življenj. Pomembnejša od natančne diagnoze je pravilna in pravočasna indikacija za operacijo. Približno 90% vseh razvitih kliničnih slik akutnega abdomna, ki trajajo več kot 1–2 ur, potrebuje nujno operacijsko zdravljenje. Vsi primeri zato terjajo hitro obravnavo in smiselno diagnostiko, ki nam ne sme vzeti preveč časa. Med čakanjem na diagnostične preiskave moramo bolnika že pripravljati na morebitni operacijski poseg. Pri odločanju za operativni poseg nam mora biti eno od vodil staro kirurško pravilo, da je bolje narediti deset »nepotrebnih« diagnostičnih laparotomij kot pa zamuditi s pravočasno operacijo enega samega bolnika.

LITERATURA

1. Glasgow RE, Mulvihill SJ. Abdominal pain. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 71–82.
2. Maglinte DDT, Balthazar EJ, Kelvin FM, et al. The role of radiography in the diagnosis of small bowel obstruction. *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 168 (5): 1171–80.
3. Miller RE, Nelson SW. The roentographic demonstration of tiny amounts of free intraperitoneal gas: experimental and clinical studies. *AJR Am J Roentgenol.* 1971; 112 (3): 574–85.
4. Billittier AJ, Abrams BJ, Brunetto A. Radiographic imaging modalities for the patient in the emergency department with abdominal complaints. *Emerg Med Clin North Am.* 1996; 14 (4): 789–850.
5. Ahn SH, Mayo-Smith WW, Murphy BL, et al. Acute nontraumatic abdominal pain in adult patients: abdominal radiography compared with CT evaluation. *Radiology.* 2002; 225 (1): 159–64.
6. Gupta H, Dupuy D. Advances in imaging of the acute abdomen. *Surg Clin North Am.* 1997; 77 (6): 1245–63.
7. Yusoff IF, Barkun JS, Barkun AN. Diagnosis and management of cholecystitis and cholangitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003; 32 (4): 1145–68.
8. Raine PA, Gunn AA. Acute cholecystitis. *Br J Surg.* 1975; 62 (9): 697–700.
9. Sullivan FJ, Eaton SB Jr, Ferrucci JT Jr, et al. Cholangiographic manifestations of acute biliary colic. *N Engl J Med.* 1973; 288 (1): 33–5.
10. Gadžijev EM, Flis V. Akuti abdomen. Maribor: Založba Pivec; 2009.

Prispelo 13. 12. 2010

Iztok Takač¹, Darja Arko², Nina Fokter³

Uhajanje seča pri zdravljenju ginekoloških rakov

Urinary Incontinence after Treatment of Gynecological Cancers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: uhajanje seča, ginekološki rak, zdravljenje

Uhajanje seča je pogost neželeni učinek zdravljenja ginekoloških rakov, ki ima pomemben negativen vpliv na kakovost življenja bolnic. Povzročijo ga lahko vsi trije osnovni načini zdravljenja v ginekološki onkologiji (kirurški posegi, obsevanje in zdravljenje s citostatiki). Do uhajanja seča lahko pride po zdravljenju vseh ginekoloških rakov, pogostnost pojavljanja te težave pa je odvisna predvsem od oblike zdravljenja. Po zdravljenju ginekoloških rakov moramo bolnice ciljano vprašati po uhajanju seča. Pri zdravljenju uhajanja seča skušamo odpraviti vzroke zanj, pri čemer so nam na voljo številne konzervativne in operativne metode. S pravočasnim odkrivanjem in ustreznim zdravljenjem uhajanja seča lahko bistveno izboljšamo kakovost življenja ginekoloških onkoloških bolnic.

ABSTRACT

KEY WORDS: urinary incontinence, gynecological cancer, treatment

Urinary incontinence is a common side effect of treatment of gynecological cancers and has an important negative effect on the patients' quality of life. It can be caused by all of the three main treatment methods in gynecological oncology, namely by surgical procedures, radiation and chemotherapy. Urinary incontinence can result from the treatment of all kinds of gynecological cancers; its incidence primarily depends on the form of treatment. The basic principle of treatment of urinary incontinence is removal of its causes, which can be done by several conservative or operative methods. After treatment of gynecological cancers, doctors should be aware of the possibility of urinary incontinence and should actively ask the patients about this kind of symptoms. Early diagnosis and correct treatment of urinary incontinence can significantly improve the quality of life in gynecological oncological patients.

¹ Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; iztok.takac@ukc-mb.si

² Doc. dr. Darja Arko, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Nina Fokter, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Ginekološke rake zdravimo kirurško, z obsevanjem in s citostatiki. V zgodnjih stadijih jih skušamo odstraniti z radikalno operacijo brez dopolnilnega zdravljenja. Rake v napredovalih stadijih lahko samo obsevamo ali pa jih zdravimo s kombinacijo obsevanja in citostatikov (kemoradiacija). Po obsevanju je mogoče tudi zdravljenje z operacijo. Nekatere vrste tumorjev zdravimo najprej s citostatiki, nato jih zdravimo kirurško (predoperativna, neoadjuvantna kemoterapija). Načrt zdravljenja vedno individualno prilagodimo stanju in lastnostim tumorja ter tudi možnostim zdravljenja in željam bolnice.

Med radikalnim zdravljenjem ginekoloških rakov skušamo zaščititi sosednje organe, predvsem sečni mehur, sečevode, sečnico in črevo. Kljub temu se poškodbam teh organov pogosto ne moremo v celoti izogniti. Poškodbe navedenih organov se lahko odražajo kot organske (vnetja, stenoze, fistule) ali kot funkcionalne motnje mikcije (rezidualni urin, uhajanje seča).

Pri mnogih bolnicah, zdravljenih zaradi ginekoloških rakov, se pojavlja uhajanje seča ali urinska inkontinenca (UI), ki je pomemben kazalec kakovosti življenja. Prisotnost UI pri rutinskih pregledih se pogosto spregleda (1). Velik delež bolnic z UI svojih težav ne omeni zdravniku. Vzrok je delno sram, delno pa dejstvo, da ne vedo, da jih je mogoče zdraviti. Ocenjujejo, da kar 75 % bolnic z UI svojih težav ne sporoči zdravniku (2). Znano je, da ima UI pomemben negativen vpliv na kakovost življenja, kar seveda ne velja le za bolnice po zdravljenju ginekoloških rakov (3).

Uhajanje seča lahko povzroča več dejavnikov, kot so: starost, spol, število porodov, debelost, infekcije urinarnega trakta in uporaba zdravil. V Sloveniji se UI pojavlja pri skoraj polovici žensk, starejših od 65 let (4). Pomembni dejavniki nastanka UI po zdravljenju ginekoloških rakov se nanašajo na lokalizacijo, vrsto in razširjenost tumorja ob ugotovitvi diagnoze ter vrsto in intenzivnost zdravljenja. Zanimivo je, da nekatere raziskave navajajo enako pogostnost UI pri bolnicah, ki so bile ozdravljene ginekološkega raka, in pri zdravih ženskah podobne starosti (5).

Uhajanje seča v grobem delimo na stresno, urgentno in mešano UI. Pri stresni UI gre za uhajanje seča ob naporu, kihanju ali kašljanju. O urgentni UI govorimo pri uhajanju seča, povezanem z močno željo po uriniranju (urgenco). Mešane oblike UI so povezane tako s simptomi urgence kakor tudi z uhajanjem seča ob naporu, kihanju ali kašljanju ter so za diagnostiko in zdravljenje najtežje (6).

Pri normalni mikciji sodelujeta avtonomi in somatski živčni sistem. Aferentna živčna vlakna zaznavajo spremembe tlaka v mehurju. Eferentna simpatična vlakna izhajajo od 12. torakalnega do 2. ledvenega hrbtenjačnega nivoja (T12–L2) ter prenašajo signale za sprostitve mišice v steni mehurja (detruzorja) in za krčenje notranje zapiralke sečnice. Eferentna parasimpatična vlakna od 2. do 4. sakralnega hrbtenjačnega nivoja (S2–S4) prenašajo signale za kontrakcijo detruzorja in sprostitve notranje zapiralke sečnice. Zunanja mišica zapiralke je skeletna mišica in je pod nadzorom somatskih pudendalnih živcev (7).

VPLIV ZDRAVLJENJA GINEKOLOŠKIH RAKOV NA POJAV UHAJANJA SEČA

Kirurški posegi

Kirurški posegi poškodujejo živčna vlakna v medenici, zaradi česar pride do prevlade avtonomnega oživčenja spodnjega urinarnega segmenta. Bolnice imajo po radikalnih ginekoloških operacijah zmanjšan ali povsem odsoten občutek polnosti sečnega mehurja. Te spremembe se postopno izboljšajo, vendar ostanejo trajno prisotne pri skoraj 50 % bolnic. Mehanizem kirurške okvare deluje bolj z decentralizacijo kot s popolno denervacijo sečnega mehurja. Motene funkcije sečnega mehurja so torej posledica nezavrte detruzorske aktivnosti, za katero je značilno pomanjkanje betaadrenergične aktivnosti s posledično alfaadrenergično hiperaktivnostjo, ali pa posledica preostale simpatične aktivnosti avtonomnega živčevja.

Obsevanje

Obsevanje poleg živčnih vlaken poškoduje tudi krvne žile in nevrogene receptorje. Spreva nastane edem v obžilnem prostoru. Če se

edem med obsevanjem ne resorbira, kasneje nastopi obliterantni endarteritis (lat. *endarteritis obliterans*), ki prizadene predvsem kapilare. Nastanejo brazgotine, ki zožijo tkiva, npr. sečevod. Posledice tega so manjše ali večje motnje v odtekanju urina. Obsevanje povzroči tudi močno luščenje epitelijskega mehurja. Kapaciteta sečnega mehurja se takoj po radikalnem obsevanju zmanjša za do 20 %, tri mesece po njem pa se normalizira. Predhodni kirurški posegi in vnetja povečajo pogostnost kroničnih zapletov po obsevanju za 10–15 % (8). Pozne spremembe po obsevanju so posledica generaliziranega proliferativnega vnetja žil z obliteracijo svetline žil in fibrozo intersticija. Ker tovrstne spremembe nastajajo počasi, vendar trajno in ireverzibilno, lahko ulceracije in fistule nastanejo šele čez mnogo let.

Citostatiki

Citostatiki pogosto povzročajo citostatsko vnetje sečnega mehurja. Najprej se pojavi pogosto in boleče uriniranje v majhnih količinah (polakisurija) in tenezmi sečnega mehurja, kasneje pa se v urinu pojavijo številni levkociti in eritrociti. Mikrohematuriji pogosto sledi makrohematurija.

Uhajanje seča po zdravljenju ginekoloških malignomov je lahko posledica fistul in stresne UI. Zavedati se moramo, da so nenormalni izvidi urodinamskih preiskav lahko prisotni že pred zdravljenjem ginekoloških rakov. Ti izvidi se po radikalnem zdravljenju rakov lahko bistveno poslabšajo (9).

RAK ZUNANJEGA SPOLOVILA

Rak zunanjega spolovila je redek rak, saj predstavlja le okoli 5 % ginekoloških rakov, in navadno nastane pri ženskah, starejših od 60 let. Leta 2006 smo v Sloveniji zabeležili 38 novih primerov raka zunanjega spolovila, kar daje grobo incidenčno stopnjo 3,7/100.000 (10).

Raka zunanjega spolovila pogosto zdravimo z radikalno vulvektomijo, katere neposredni zapleti so razprtje rane, krvavitve in infekcije, pozni zapleti pa stenoza nožnice, slabost medeničnega dna in UI. Slabost medeničnega dna se odraža kot cistokela, rektokela ali prolaps medeničnih organov. Te motnje, ki so pogosto združene z UI, nastopajo pri

4–24 % bolnic po radikalni vulvektomiji (11). Kot posledica radikalne vulvektomije lahko nastopi UI tudi brez slabosti medeničnega dna. Za doseganje radikalnosti kirurškega posega in odstranitev tumorja z varnostnim robom je včasih treba resecurirati tudi del sečnice. Absolutna UI, tj. neprekinjeno odtekanje urina, lahko nastopi tudi po delni resekciji sečnice. Tudi v primerih, ko resekcija sečnice ni potrebna, imajo bolnice po vulvektomiji lahko težave z usmerjanjem curka urina, kar je lahko zelo neprijetno. Histološke preiskave resecuranega dela sečnice so pokazale, da preparat pogosto vsebuje dele mišice zapirke sečnice. Ker je znano, da je okoli polovica žensk kontinentnih po zaslugi proksimalnega, druga polovica pa distalnega zapornega mehanizma sečnice, okvara le-tega pri slednji skupini bolnic povzroči UI. Pomen distalnega zapornega mehanizma sečnice potrjujejo tudi raziskave njene funkcije. Največji dvig pritiska med kašljem namreč izmerimo v distalnem (na 60–80 % dolžine sečnice) in ne v proksimalnem delu sečnice. To je področje urogenitalne diafragme, kjer se nahajajo mišica stiskalka sečnice in uretrovaginialne sfinkterske mišice. Čeprav standardni opis radikalne vulvektomije ne predvideva odstranitve omenjenih struktur, se temu zaradi zagotovitve varnostnega roba včasih ne moremo povsem izogniti. Tudi šivanje distalnega dela sečnice na kožo onemogoči delovanje teh mišic.

V zadnjem desetletju je pričel radikalno vulvektomijo z bilateralno ingvinalno limfadenektomijo nadomeščati širok izrez z ingvinalno limfadenektomijo ali s pooperativnim obsevanjem. Tovrstno zdravljenje omogoča doseganje enakih rezultatov glede preživetja bolnic, pušča pa bistveno manjše neugodne posledice zdravljenja (12). Obsežne rakaste spremembe pa moramo še vedno opazovati in zdraviti s citostatiki. Kombinirano zdravljenje je tudi alternativna sprednji eksenteraciji pri lokalno napredovalnem raku zunanjega spolovila in nožnice.

Zanimivo je, da novejša raziskava niso potrdile pogostejšega pojavljanja UI po delni resekciji sečnice pri radikalni vulvektomiji. V retrospektivni raziskavi, ki je vključevala 18 bolnic, pri katerih so morali resecurirati 10–15 mm distalne sečnice, in 17 bolnic, pri

katerih to ni bilo potrebno, so potrdili UI pri 25 % bolnic iz vsake skupine (13).

RAK NOŽNICE

Rak nožnice je najmanj pogost ginekološki rak, saj se pojavlja 10-krat redkeje od raka zunanega spolovila. Leta 2006 smo v Sloveniji zabeležili 7 novih primerov te bolezni, kar daje grobo incidenčno stopnjo 0,7/100.000 (10).

Bolnice s ploščatoceličnim rakom nožnice v stadijih I in II imajo dobre možnosti preživetja, če jih zdravimo z operacijo, ki ji sledi selektivno obsevanje (14). Primarni limfom nožnice je izjemno redek tumor, ki lahko povzroča krvavitev po menopavzi in UI (15). Tudi po zdravljenju embrionalnega rabdomiosarkoma z operacijo, obsevanjem in kemoterapijo lahko nastopi UI (16). Ker za rak nožnice uporabljamo podobne načine zdravljenja kot za rak zunanega spolovila in materničnega vratu, so podobne tudi posledice zdravljenja, vključno z UI.

RAK MATERNIČNEGA VRATU

Leta 2006 smo v Sloveniji zabeležili 162 novih primerov te bolezni, kar daje grobo incidenčno stopnjo 15,8/100.000 (10). Funkcionalne motnje spodnjega urinarnega trakta so najpogostejši kronični zapleti po radikalnem zdravljenju raka materničnega vratu (RMV), saj se pojavljajo v 8–80 % (17). Po radikalnem zdravljenju RMV mora več kot polovica žensk, ki pred operacijo niso imele težav z odvajanjem urina, med mikcijo napenjati trebušno steno (18).

Uhajanje seča se po radikalni histerektomiji pojavlja pri 20–30 % bolnic (19, 20). Nekateri avtorji ne navajajo višje pogostosti UI po radikalni histerektomiji v primerjavi z navadno (21). Poškodba živcev (denervacija) med operacijo in brazgotinjenje po njej povzročata zmanjšanje tonusa oburetralnih mišic. Zanimivo je, da je urodinamsko potrjena pooperativna stresna UI enako pogosta pri bolnicah po kombiniranem kirurškem in obsevalnem zdravljenju kot pri bolnicah po samo kirurškem zdravljenju, medtem ko so motnje mikcije v širšem smislu pogostejše po kombiniranem kirurškem in obsevalnem zdravljenju kot po samem kirurškem zdrav-

ljenju. Obsevanje po kirurški denervaciji namreč dodatno poškoduje detruzorsko enoto. Fistule s trajnim uhajanjem seča (ureterovaginalne, vezikovaginalne, vezikorektovaginalne) se pojavljajo pri do 2,5 % bolnic po radikalni histerektomiji (22).

Po kombiniranem zdravljenju z operacijo in obsevanjem je motena funkcija spodnjega urotrakta, potrjena z urodinamskimi testi, prisotna pri kar 74 % bolnic (23). Pri 80 % bolnic z RMV pa lahko ugotovimo nepravilnosti z urodinamskimi testi še pred kirurškim zdravljenjem (9). Po radikalnih operacijah je motena detruzorska funkcija sečnega mehurja sorazmerna dolžini odstranjenega dela nožnice, kar pa ne velja za odstranjene parametrije (17).

Pri bolnicah z lokalno napredovalim RMV (FIGO stadiji IB–IIA), ki so jih zdravili s predoperativno kemoterapijo in radikalno histerektomijo, so ugotovili odsotnost detruzorskih kontrakcij pri 2 %, prekomerno aktivnost sečnega mehurja pri 21 %, mešana UI pri 24 % in stresno UI pri 29 % bolnic (24). Tudi v tej raziskavi so ugotovili, da je motena funkcija sečnega mehurja bolj odvisna od obsega kavdalne resekcije rektovaginalnih ligamentov in tkiva nožnice kot od obsežnosti resekcije lateralnih parametrijev.

V zadnjem času se pri radikalnem kirurškem zdravljenju RMV uporablja modifikacija radikalne histerektomije, pri kateri skušamo ohraniti motorične živce sečnega mehurja (25, 26). Sistematična ohranitev hipogastričnih živcev, pelvičnih splahnhičnih živcev, pelvičnega plexusa in njegovih vej za sečni mehur značilno zmanjša pogostnost disfunkcije sečnega mehurja in UI brez škodljivega vpliva na preživetje bolnic (27). Modificirana radikalna histerektomija je sicer manj radikalna, vendar hkrati ohranja več pelvičnih živcev. Preživetje bolnic ni okrnjeno, ohranjena pa je funkcija spodnjih sečil (28). Nekateri tovrstne posege je mogoče izvršiti tudi laparoskopsko (29).

RAK ENDOMETRIJA

Leta 2006 smo v Sloveniji zabeležili 280 novih primerov te bolezni, kar daje grobo incidenčno stopnjo 27,4/100.000 (10). Bolnice z zgodnjim rakom endometrija najpogostejše

zdravimo z operacijo, pri kateri odstranimo maternico z adneksi, pri nekaterih pa je treba odstraniti tudi bezgavke v medenici. Po teh operacijah okvare sečevodov, sečnice in mehurja niso pogoste. Nekateri bolnice v stadiju II (rak se širi v maternični vrat) zdravimo z radikalno histerektomijo, pri kateri odstranimo tudi parametrije. Pri teh bolnicah lahko pričakujemo podobne težave kot pri bolnicah po radikalnem zdravljenju RMV. Nekateri bolnice z zgodnjim rakom endometrija je treba po operaciji še obsevati. Obsevamo lahko le skozi nožnico (brahiradioterapija) ali pa preko trebušne stene (teleradioterapija). V teh primerih lahko pričakujemo pogostejše težave v smislu oteženega praznjenja mehurja ali UI. Enako velja za bolnice z napredovalimi stadiji raka endometrija, ki jih zdravimo z radikalnim obsevanjem.

Pri bolnicah z rakom endometrija, ki jih zdravimo samo z operacijo, težave z odvajanjem seča niso pogostejše kot po navadni histerektomiji zaradi benignih vzrokov. Imajo pa te bolnice manj težav z bolečimi mikcijami in UI kot tiste, ki jih moramo po operaciji še obsevati (30).

Pozne posledice obsevanja bolnic z rakom endometrija so najpogostejše blage. V stadiju I lahko pričakujemo UI v do 53,7% (31). Med temi bolnicami sta urgentna in stresna inkontinenca skoraj enako pogosti. Hujše zaplete (stopnje III in IIII) kombiniranega obsevanja (brahiradioterapija in teleradioterapija) lahko pričakujemo v do 4% primerov (32). Težave z odvajanjem urina so pogostejše pri bolnicah z rakom endometrija, pri katerih je po zdravljenju prisotna tudi suhost nožnice (33).

RAK JAJČNIKOV

Leta 2006 smo v Sloveniji zabeležili 172 novih primerov raka jajčnikov, kar pomeni grobo incidenčno stopnjo 16,7/100.000 (10). Odkrivanje raka jajčnikov še vedno predstavlja izziv za ginekologe, saj večino primerov ugotovimo šele v napredovalnem stadiju bolezni z lokalnimi zasevki in ascitesom. Pri nezamisljivih 11% bolnic z zgodnjim rakom jajčnikov pa so prisotni različni simptomi spodnjih sečil (34). V teh primerih so mogoči dražeči simptomi mikcije in urgentna UI. Tumorji jajčnikov lahko pritiskajo na sečni

mehur ali ga celo odmikajo v stran (35). V teh primerih se najpogosteje pojavljajo pogoste mikcije (polakisurija), možen pa je tudi pojav UI (36). V redkih primerih tumorji jajčnikov povsem stisnejo sečnico in povzročijo retenco seča (37).

Raka jajčnikov zdravimo z radikalno operacijo, pri kateri odstranimo maternico, adneksi, omentum in bezgavke v medenici ter ob velikih trebušnih žilah. Če je mogoče, odstranimo tudi vse vidne zasevke v trebušni votlini. V ta namen je včasih treba resecurati del mehurja ali črevesa. Po operaciji večino bolnic zdravimo z dopolnilno (adjuvantno) kemoterapijo.

Po zdravljenju raka jajčnikov težave z odvajanjem seča niso pogoste. Pri delni resekciji mehurja se zmanjša njegova prostornina in s tem kapaciteta. Te bolnice morajo pogostejše na vodo. Po zdravljenju s citostatiki so pogostejša vnetja mehurja, zato moramo te bolnice pogostejše kontrolirati.

ZDRAVLJENJE URINSKE INKONTINENCE

Pri zdravljenju UI ginekoloških onkoloških bolnic skušamo odpraviti vzroke uhajanja seča. Pri tem imamo na voljo konzervativne in operativne metode. Med konzervativnimi metodami imajo najdaljšo tradicijo vaje za krepitev mišic medeničnega dna (trening mišic po Keglu, vaginalne uteži in zavestno nadzovanje aktivnosti mehurja). Uporabljamo tudi električno stimulacijo mišic medeničnega dna in mehurja, od leta 1999 pa tudi funkcionalno magnetno stimulacijo (FMS). Slovenski strokovnjaki so leta 2002 razvili stimulator, ki oddaja kontinuirano pulzno magnetno polje in omogoča zdravljenje s FMS na domu (38).

Farmakološko zdravljenje UI z uporabo agonistov alfaadrenergičnih receptorjev ni prineslo pričakovanih rezultatov. Med manj invazivne metode zdravljenja UI sodi uporaba sredstev za povečanje volumna tkiva (teflon, silikon, kolagen), ki pa ima kratkotrajen učinek in pogoste neugodne stranske pojave.

Med kirurškimi metodami zdravljenja UI velja omeniti kolposuspenzijo po Burchu in suburetralne sling operacije. V zadnjem času se uveljavljajo modifikacije suburetralnih sling operacij, kot sta transvaginalni trak (TVT) in

transobturatorni trak (TOT). Ena od minimalno invazivnih metod operativnega zdravljenja motenj statike medeničnega dna je tudi korekcija s sistemi polipropilenskih mrežic (PERIGEE, APOGEE, PROLIFT) (39). Operativne metode obsegajo še sprednjo in zadnjo kolporafijo.

Naboru teh terapevtskih sredstev pa se je v zadnjem času pridružila še uporaba matičnih celic za obnovo delovanja uretralnega sfinktra. Pri tej metodi injiciramo matične celice, pridobljene iz avtolognih mišic, v sredino uretre in s tem obnovimo sposobnost kontrakcije gladkih in progastih mišic. Pričakujemo lahko, da bo v prihodnosti zdravljenje z matičnimi celicami bistveno prispevalo k obnovi delovanja uretralnega sfinktra (40). Vsi omenjeni operativni posegi so zaradi spremenjenih anatomskih razmer in brazgotinjenja po operacijah in obsevanju pri ginekoloških onkoloških bolnicah zahtevnejši.

ZAKLJUČEK

Po zdravljenju ginekoloških rakov so motnje odvajanja seča pogoste in se najpogosteje nanašajo na detruzorsko mišico s prevladovanjem funkcionalnih motenj. Na funkcionalne motnje, ki nastopijo po onkološkem zdravljenju, moramo misliti že med načrtovanjem zdravljenja. Uhajanje seča in drugi iatrogeni uroginekološki simptomi ovirajo aktivnost bolnice, zmanjšujejo kakovost njenega življenja in povzročajo njeno neugodje. Pomembno je, da bolnice po zdravljenju ginekoloških rakov vedno vprašamo po morebitni prisotnosti težav z odvajanjem seča. Le s pravočasnim odkrivanjem in ustreznim zdravljenjem teh težav lahko izboljšamo tudi kakovost življenja ginekoloških onkoloških bolnic po zdravljenju raka.

LITERATURA

1. Del Priore G, Taylor SY, Esdaile BA, et al. Urinary incontinence in gynecological oncology patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15 (5): 911-4.
2. Zhu L, Lang J, Liu C, et al. The epidemiological study of women with urinary incontinence and risk factors for stress urinary incontinence in China. *Menopause*. 2009; 16 (4): 831-6.
3. Skjeldestad FE, Rannestad T. Urinary incontinence and quality of life in long-term gynecological cancer survivors: a population-based cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88 (2): 192-9.
4. Kralj B, Lukanovič A. Micturition disturbances and urodynamic changes after radical hysterectomy. In: Tanko A, Berbič I, Petri E, eds. *Practical aspects of urogynecology*. Budapest: Akademiai Kiado; 1986. p. 45-52.
5. Skjeldestad FE, Hagen B. Long-term consequences of gynecological cancer treatment on urinary incontinence: a population-based cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008; 87 (4): 469-75.
6. Dannecker C, Friese K, Stief C, et al. Urinary incontinence in women: part 1 of a series of articles on incontinence. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107 (24): 420-6.
7. Birder L, de Groat W, Mills I, et al. Neural control of the lower urinary tract: peripheral and spinal mechanisms. *NeuroUrol Urodyn*. 2010; 29 (1): 128-39.
8. Lin HH, Yu HJ, Sheu BC, et al. Importance of urodynamic study before radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2001; 81 (2): 270-2.
9. Lin LY, Wu JH, Yang CW, et al. Impact of radical hysterectomy for cervical cancer on urodynamic findings. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2004; 15 (6): 418-21.
10. Primic - Žakelj M, Bračko M, Hočevar M, et al. Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2009.
11. Reid GC, DeLancey JO, Hopkins MP, et al. Urinary incontinence following radical vulvectomy. *Obstet Gynecol*. 1990; 75 (5): 852-8.
12. Balat O, Edwards C, Delclos L. Complications following combined surgery (radical vulvectomy versus wide local excision) and radiotherapy for the treatment of carcinoma of the vulva: Report of 73 patients. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000; 21 (5): 501-3.

13. De Mooij Y, Burger MPM, Schilthuis MS, et al. Partial urethral resection in the surgical treatment of vulvar cancer does not have a significant impact on urinary continence. A confirmation of an authority-based opinion. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17 (1): 294-7.
14. Tjalma WA, Monaghan JM, de Barros Lopes A, et al. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol*. 2001; 81 (3): 360-5.
15. Stanton SL. An unusual cause of post-menopausal bleeding and incontinence of urine: primary lymphoma of the vagina. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995; 102 (2): 672-3.
16. Piver MS, Rose PG. Long-term follow-up and complications of infants with vulvovaginal embryonal rhabdomyosarcoma treated with surgery, radiation therapy, and chemotherapy. *Obstet Gynecol*. 1988; 71 (3): 435-7.
17. Zullo MA, Mancini N, Angioli R, et al. Vesical dysfunctions after radical hysterectomy for cervical cancer: a critical review. *Crit rev Oncol Hematol*. 2003; 48 (3): 287-93.
18. Chen GD, Lin LY, Wang PH, et al. Urinary tract dysfunction after radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2002; 85 (2): 292-7.
19. Ralph G, Tamussino K, Lichtenegger W. Urological complications after radical hysterectomy with or without radiotherapy for cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 1990; 248 (2): 61-5.
20. Naik R, Nwabinelli J, Mayne C, et al. Prevalence and management of (non-fistulous) urinary incontinence in women following radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2001; 22 (1): 26-30.
21. Brooks RA, Wright JD, Powell MA, et al. Long-term assessment of bladder and bowel dysfunction after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2009; 114 (1): 75-9.
22. Lukanović A, Rakar S. Urološke komplikacije posle radikalne histerektomije. *Jugosl ginekol perinatol*. 1989; 29: 201-2.
23. Pisarska M, Sajdak S. Lower urinary tract function after postoperative radiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003; 24 (6): 490-4.
24. Benedetti - Panici P, Zullo MA, Plotti F, et al. Long-term bladder function in patients with locally advanced cervical carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy and type 3-4 radical hysterectomy. *Cancer*. 2004; 100 (10): 2110-7.
25. Höckel M, Konerding MA, Heuel CP. Liposuction-assisted nerve-sparing extended radical hysterectomy: oncologic rationale, surgical anatomy, and feasibility study. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178 (5): 971-6.
26. Possover M, Stöber S, Plaul K, et al. Identification and preservation of the motoric innervation of the bladder in radical hysterectomy type III. *Gynecol Oncol*. 2000; 79 (2): 154-7.
27. Sakuragi N, Todo Y, Kudo M, et al. A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15 (2): 389-97.
28. Barbič M, Rakar S, Di Stefano A, et al. Radikalna histerektomija z ohranitvijo avtonomnih pelvičnih živcev - preprečevanje pooperacijskih mikcijskih motenj. *Zdrav Vestn*. 2009; 78: 1-127-31.
29. Querleu D, Narducci F, Poulard V, et al. Modified radical vaginal hysterectomy with or without laparoscopic nerve-sparing dissection: A comparative study. *Gynecol Oncol*. 2002; 85 (1): 154-8.
30. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19 (5): 873-8.
31. Herwig R, Bruns F, Strasser H, et al. Late urologic effects after adjuvant irradiation in stage I endometrial carcinoma. *Urology*. 2004; 63 (2): 354-8.
32. Micke O, Bruns F, Halek G, et al. Long term results of postoperative radiotherapy for stage I endometrial carcinoma. *Strahlenther Onkol*. 2003; 179 (11): 729-36.
33. Lalos O, Lalos A. Urinary, climacteric and sexual symptoms one year after treatment of endometrial and cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1996; 17 (2): 128-36.
34. Goldberg RP, Sand PK, Beck H. Early-stage ovarian carcinoma presenting with irritative voiding symptoms and urge incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001; 12 (5): 342-4.
35. Gambino J, Cohen AJ, Friedenberg RM. The direction of bladder displacement by adnexal masses. *Clin Imaging*. 1993; 17 (1): 8-11.
36. Mercer LJ, Ludtke LJ. Adenoma malignum presenting as urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet*. 1991; 36 (2): 149-53.
37. Gotoh T, Kikuchi Y, Takano M, et al. An extremely rare case of adenoma malignum with large cystic tumor which resulted in urinary obstruction. *Gynecol Oncol*. 2002; 84 (2): 339-43.
38. But I, Šošarić A. Funkcionalna magnetna stimulacija - nova obetavna metoda zdravljenja žensk z urinsko inkontinenco. *Zdrav Vestn*. 2009; 78 (1): 133-6.
39. Weber V, Cvijić A. Zdravljenje motenj statike medeničnega dna s polipropilensko mrežico. *Zdrav Vestn*. 2009; 78 (1): 137-41.
40. Lukanović A. Zdravljenje stresne urinske inkontinence z matičnimi celicami - vizija prihodnosti? *Zdrav Vestn*. 2009; 78 (1): 123-5.

emozul[®]

esomeprazol

gastrorezistentne kapsule, 20 mg in 40 mg



Odločno proti želodčni kislini

Indikacije Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več **Zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)** Zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa, dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni, simptomatsko zdravljenje GERB-a. **Odrasli V kombinaciji z ustreznim antibiotikom 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*. **Bolniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR)** Zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR, preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR pri bolnikih s tveganjem. **Bolniki po krvavitvi iz zgornjih prebavil** Preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja. **Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma** Bolniki naj kapsule pogoltnjejo cele z malo vode. Če imajo težave s požiranjem, lahko vsebino kapsule vmešajo v pol kozarca negazirane vode. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za esomeprazol, substituirane benzimidazole ali katerokoli pomožni snov. Zdravilo se ne sme jemati sočasno s 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 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 saharoza izomaltaze ne smejo jemati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Zmanjšana kislost 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 itrakonazola. **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 zdravilo v obdobju dojenja 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** April 2011. **Imetnik dovoljenja za promet** Krka, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija.

Slovenija, 4/2011, 2011-14569, FB/KS.

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Objavljen je tudi na www.krka.si.

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto
www.krka.si



*Naša inovativnost in znanje
za učinkovite in varne
izdelke vrhunske kakovosti.*

Miodrag Janić¹, Mojca Lunder², Mišo Šabovič³

Okrnjeno delovanje endotelija

Endothelial Dysfunction

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: delovanje endotelija, dušikov oksid, dejavniki tveganja, klinične preiskave, farmakološki ukrepi, nefarmakološki ukrepi

Med najzgodnejše funkcionalne spremembe arterij, ki predstavljajo predstopnjo procesa ateroskleroze, spada okrnjeno delovanje endotelija. Slednje v glavnem obsega zmanjšano proizvodnjo oziroma razpoložljivost dušikovega oksida, po drugi strani pa pomeni nesorazmerje med delovanjem spojin iz endotelija, ki žilo širijo ali krčijo. Prispevek opisuje vlogo normalnega endotelija, dušikovega oksida in patofiziologijo nastanka okrnjenega delovanja endotelija. Klinično delovanje endotelija lahko spremljamo z neinvazivnimi in invazivnimi metodami, ki so našete v prispevku. Najpogosteje in najširše uporabljena je neinvazivna metoda, kjer s pomočjo ultrazvoka merimo od endotelija odvisno razširitev arterij. Okrnjeno delovanje endotelija je reverzibilna motnja, saj lahko delovanje endotelija izboljšamo bodisi z nefarmakološkimi ali farmakološkimi ukrepi. Med nefarmakološke ukrepe uvrščamo zdrav življenjski slog. Od farmakoloških ukrepov trenutno največ obetajo pleiotropni učinki statinov in zaviralcev renin-angiotenzinskega sistema.

ABSTRACT

KEY WORDS: endothelial function, nitric oxide, risk factors, clinical investigation, pharmacological intervention, non-pharmacological intervention

Endothelial dysfunction represents one of the earliest changes in arterial function and is an important event in the atherosclerotic process. Reduced production or bioavailability of nitric oxide is the most important in the process of endothelial dysfunction, while on the other hand, it also includes a mismatch between the vasodilators and vasoconstrictors acting on the arterial wall. This article describes the role of normal endothelium and nitric oxide, as well as the pathophysiology of endothelial dysfunction. Clinically, endothelial function is assessed by noninvasive and invasive methods, listed in the article. The most commonly and widely used clinical method is noninvasive ultrasonographic flow mediated dilation measurement. Endothelial dysfunction is a reversible disorder that can be improved by nonpharmacological or pharmacological interventions. Healthy lifestyle is the principal non-pharmacological intervention. Currently the most promising of the pharmacological interventions are the pleiotropic effects of statins and inhibitors of the renin-angiotensin system.

¹ Miodrag Janić, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; janicmiodrag@yahoo.com

² Mojca Lunder, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Endotelij je notranja plast žilne stene, ki je v stiku s krvjo. Je eden največjih presnovnih organov v telesu in ima pomembno vlogo pri uravnavanju žilne homeostaze. Normalen oz. intakten endotelij vzdržuje žilni tonus preko ravnotežja med spojinami, ki žile krčijo ali širijo, netrombogeno žilno površino preko ravnotežja med trombozo in fibrinolizo, poleg tega pa deluje tudi kot selektivna pregrada, saj kontrolira prehod makromolekul in krvnih celic (nevtrofilci, monociti, limfociti) v žilno steno in preko nje. Endotelij sodeluje tudi pri kontroli proliferacije (razraščanja) pod njim ležečih gladkomišičnih celic (1–3). Ko je vsaj ena od naštetih lastnosti endotelija motena, nastopi stanje okrnjenega delovanja endotelija ali »endotelijske disfunkcije«. Ta predstavlja ključni zgodnji korak k razvoju ateroskleroze in angiografsko ali ultrazvočno vidnim aterosklerotičnim spremembam (2, 4).

Ludmer s sodelavci je s pomočjo acetilholinskega testa že leta 1986 prvi pokazal, da je pri bolnikih z aterosklerozo prisotna zmanjšana od endotelija odvisna razširitvena sposobnost arterij. Pokazali so, da je okrnjeno delovanje endotelija prisotno že v zgodnjih fazah ateroskleroze (5). V raziskavah, ki so sledile, so potrdili, da je delovanje endotelija okrnjeno že v predkliničnih fazah ateroskleroze, in sicer pri posameznikih s prisotnimi dejavniki tveganja, vendar brez angiografskih ali ultrazvočnih aterosklerotičnih sprememb (4, 6).

NORMALNO DELOVANJE ENDOTELIJA

Endotelij vzdržuje žilni tonus preko izločanja številnih spojin, ki arterijo bodisi razširijo ali skrčijo. Razširitev povzročijo dušikov oksid (NO), prostaciklin, iz endotelija izvirajoči hiperpolarizacijski dejavnik (angl. *endothelium-derived hyperpolarizing factor*, EDHF), C-tip natriuretičnega peptida in bradikinin. Skrčenje žil je posledica izločanja endotelina-1 (ET-1), angiotenzina II, tromboksana A₂ in reaktivnih kisikovih spojin (angl. *reactive oxygen species*, ROS) (2, 7).

Poleg uravnavanja tonusa endotelij izloča tudi spojine, ki delujejo zaščitno na ožilje. Pomembne so spojine, ki delujejo antitrom-

botično (zavirajo agregacijo trombocitov) in fibrinolitično. Bradikinin spodbuja izločanje NO, prostaciklina in EDHF, ki sodelujejo pri zavori agregacije trombocitov. Bradikinin spodbuja tudi izločanje tkivnega aktivatorja plazminogena (angl. *tissue plasminogen activator*, t-PA), s čimer sodeluje pri fibrinolizi (2).

Endotelij pa izloča tudi številne spojine, ki na ožilje ne delujejo varovalno. Angiotenzin II deluje prooksidativno in poveča proizvodnjo ET-1. Skupaj spodbujata prekomerno razraščanje gladkomišičnih celic in tako pospešujeta proces ateroogeneze (7). Poleg endotelijskih celic večje količine ET-1 proizvajajo tudi aktivirani makrofagi in žilne gladkomišične celice (8).

SINTEZA IN DELOVANJE DUŠIKOVEGA OKSIDA

Dušikov oksid je molekula, katere razpolovni čas je nekaj sekund. Nastaja iz L-arginina z encimom NO-sintaza (NOS) (slika 1). Za reakcijo sta potrebna substrata L-arginin in molekularni kisik ter kofaktorja – reducirana oblika nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADPH) in 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin (1). V endotelijskih celicah je prisotna endotelijska NO-sintaza (eNOS). Slednja se nahaja na zavihkih membrane, kaveolah. Endotelijska NOS ima vezavni mesti za molekulo hema in kalmodulina, ki sta nujna za njeno pravilno delovanje (9). Aktivira se lahko preko dveh poti. Glavni dražljaj za aktivacijo eNOS je povečanje znotrajcelične koncentracije kalcijevih ionov v endotelijski celici. Vezava kalcija na kalmodulin odstrani kaveolin-1. Kompleks kalcij-kalmodulin se veže na eNOS, elektroni se prenesejo z NADPH na oksigenazno domeno eNOS, ki vsebuje hem skupino, nastaneta citrulin in NO (9, 10). Druga, od kalcijevih ionov neodvisna pot aktivacije eNOS, je preko njene fosforilacije. Aktivacija v tem primeru sproži porast strižne napetosti, posledično pa se zviša koncentracija NO (1, 10).

Dušikov oksid, ki nastaja znotraj endotelijskih celic, prehaja do gladkomišičnih celic, kjer aktivira citosolni encim gvanilatno ciklazo, kar poveča tvorbo in znotrajcelično koncentracijo cikličnega gvanozin monofosfata (angl. *cyclic guanosine monophosphate*, cGMP), zavre

kontraktilni aparat celice in povzroči sprostitve gladkomišičnih celic. Dušikov oksid je glavni posrednik od endotelija odvisne razširitve številnih arterij, kot so koronarne, sistemske, mezenterialne, pljučne in možganske arterije (1). Pod vplivom NO, ki se sprošča iz endotelijskih celic, pride do največje sprostitve gladkomišičnih celic v žilni steni, zaradi česar ima prav NO pglavlitno vlogo pri vzdrževanju žilnega tonusa (11). Poleg tega NO zavira tudi prekomerno razraščanje gladkomišičnih celic. Endotelijske celice pa ne izločajo NO samo proti pod njimi ležečim gladkomišičnim celicam, ampak tudi v žilno svetlino, kjer zavira adhezijo trombocitov in levkocitov na endotelij (slika 1) (1).

Dušikov oksid deluje antiaterogeno, tako v zgodnjih kot kasnejših fazah procesa ateroskleroze. V zgodnjih fazah preprečuje pritrnitev monocitov na endotelij in njihovo prehajanje v žilno steno. Zmanjša tudi izražanje kemotaktičnih in površinskih adhezijskih molekul (12, 13). V kasnejših fazah ateroskleroze NO deluje zaščitno preko zaviranja sinteze DNA, razraščanja in migracije gladkomišičnih celic iz medije v intimo, agregacije trombocitov in njihove pritrditve na žilno steno (13). Preprečuje tudi sproščanje trombocitnega rastnega dejavnika (angl. *platelet-derived growth factor*, PDGF), za katerega je znano, da poveča prekomerno razraščanje gladkomišičnih celic (14).

Poleg konstitutive oblike NO-sintaze, ki se nahaja v endotelijskih celicah, poznamo še dve izoobliki encima, in sicer nevronalno (nNOS, tip I) in inducibilno (iNOS, tip II) obliko. Slednjo najdemo v številnih celicah, med drugimi tudi v gladkomišičnih celicah v žilni steni. Njeno delovanje ni odvisno od koncentracije kalcija, aktivira se namreč ob prisotnosti endotoksinov, dejavnikov tumorske nekroze in ostalih citokinov (1, 9).

MEHANIZMI NASTANKA OKRNJENEGA DELOVANJA ENDOTELIJA

Okrnjeno delovanje endotelija je kompleksen proces, ki predstavlja najzgodnejšo motnjo v delovanju arterij, ki jo lahko izmerimo (13). Ko postane delovanje endotelija okrnjeno, se ravnotežje med spojninami, ki žilo krčijo oz.

razširijo, podre in prevesi v smer nastajanja tistih, ki žilo krčijo. Prihaja tudi do povečane prepustnosti endotelija, agregacije trombocitov, adhezije levkocitov in nastanka vnetnih citokinov, kar vse skupaj spodbuja napredovanje procesa ateroskleroze (1, 15). Posledica okrnjenega delovanja endotelija je motena od endotelija odvisna razširitvena sposobnost arterij, ki nastane predvsem zaradi motnje v sintezi, sproščanju in razpoložljivosti NO (9, 13).

Poznamo več možnih mehanizmov, ki pripeljejo do znižanja koncentracije NO, kar privede do okrnjenega delovanja endotelija (slika 1):

- Zaviranje izražanja eNOS.

Ekspresija oz. izražanje eNOS je uravnavano preko številnih dražljajev. Znani so dejavniki, ki znižajo koncentracijo eNOS na nivoju genskega izražanja. Med slednje uvrščamo dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF- α), lipopolisaharide, hipoksijo, visoke koncentracije oksidirane LDL-holesterola (angl. *low density lipoproteins*, LDL) ipd. Posledično nastane manj NO (9).

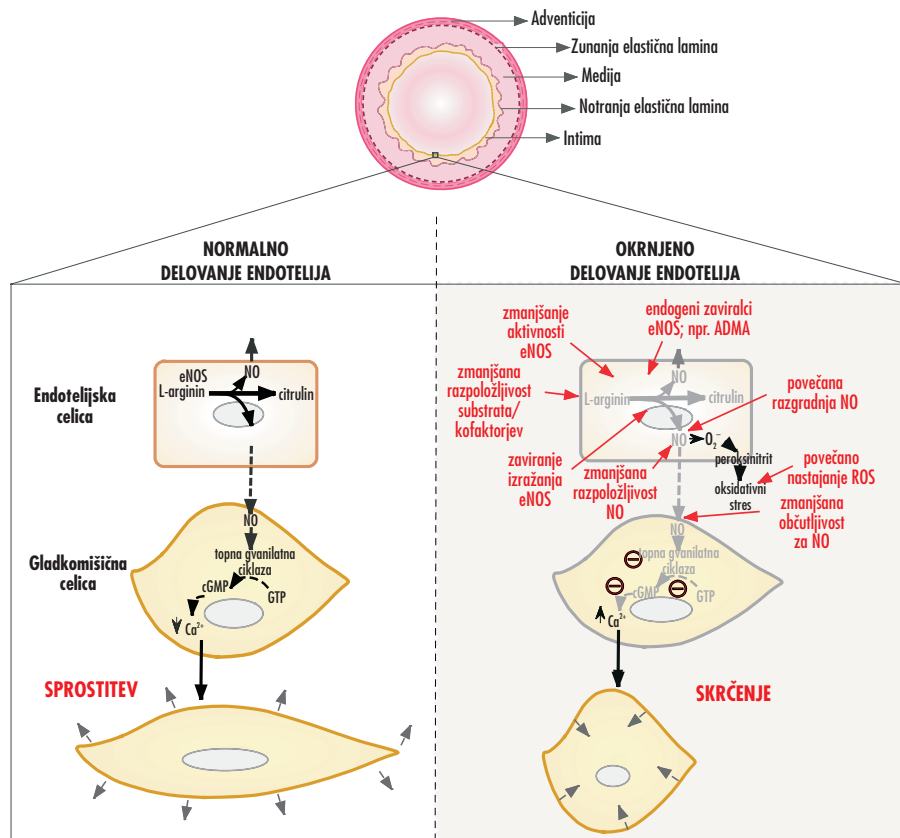
- Zmanjšanje aktivnosti eNOS.

Ko je v celici znižana koncentracija arginina in tetrahidrobiopterina, je aktivnost eNOS zmanjšana. Inzulinska rezistenca, kajenje, hiperholesterolemija in povečano izražanje provnetnih citokinov zmanjšajo sintezo in posledično tudi koncentracijo tetrahidrobiopterina v celicah. Lokalno ali sistemsko vnetno dogajanje poveča aktivnost arginaze, kar privede do znižane koncentracije arginina, ki je substrat encima NOS za sintezo NO. Arginaza je namreč ključni encim, ki sodeluje pri pretvorbi arginina v ornitin in sečno kislino. Poleg tega lahko delovanje eNOS zavirajo tudi endogeni zaviralci, kot je npr. asimetrični dimetilarginin (ADMA) (9). Pokazali so povezavo povišanih koncentracij ADMA tako z okrnjenim delovanjem endotelija kot tudi procesom ateroskleroze (9, 16). Aktivnost eNOS zavira tudi izoprenoid geranilgeranil pirofosfat – molekula, ki nastaja v sintezni poti holesterola. V nekaterih stanjih lahko eNOS namesto NO sintetizira superoksidni anion. Proces imenujemo pojav razdruženja NADPH-oksidacije/sinteze NO in poteka predvsem, ko je v celici nizka koncentracija arginina in tetrahidrobiopterina (9).

• Zmanjšanje razpoložljivosti NO.
Oksidativni stres in vnetje zmanjšata razpoložljivost NO in aktivnost eNOS. Reaktivne kisikove spojine v povečanem obsegu nastajajo v področjih vnetja in poškodbe. Glavni viri ROS v žilni steni so NADPH-oksidadza, ksantinska oksidaza, mitohondriji in nesklapljena eNOS, pri kateri pride do razdruženja NADPH-oksidacije/sinteze NO (9, 17–19). Pomembna tarča ROS je endotelij, saj oksidativni stres poveča njegovo prepustnost in preko povečanega izražanja adhezivskih in kemotaktičnih molekul na njegovi površini spodbuja adhezijo levkocitov (20). Reaktivne kisikove spojine zavirajo delovanje NO in z njim tvorijo

citotoksični peroksinitrit, ki nima bioloških lastnosti NO. Peroksinitrit preko reakcije s proteini zavira njihovo delovanje in moti delovanje endotelija, nastaja pa trikrat hitreje kot poteka nevtralizacija superoksidnega aniona s superoksid dismutazo (SOD). V primeru, da se v celičnem kompartmentu skupaj nahajajo superoksidni anion, SOD in NO, lahko superoksidni anion reagira s preostanima molekulama, kar tudi vodi v zmanjšanje razpoložljivosti NO (20, 21). Peroksinitrit poveča oksidacijo LDL, ki spodbujajo proces ateroskleroze (22). Oksidirani LDL povečajo tvorbo kaveolina-1, s čimer se preko zaviranja delovanja eNOS zmanjša nastajanje

300



Slika 1. Prikaz normalno delujočega endotelija in okrnjenega delovanja endotelija. Prečni prerez arterije prikazuje plasti arterijske stene, lokacijo endotelija in spodaj ležečih gladkomišičnih celic. Na spodnjem delu slike je na levi strani prikazano normalno delovanje endotelija. Na desni strani slike so prikazani mehanizmi okrnjenega delovanja endotelija. ADMA – asimetrični dimetilarginin, Ca^{2+} – kalcij, cGMP – ciklični gvanozin monofosfat, eNOS – endoteljska NO-sintaza, GTP – gvanozin trifosfat, NO – dušikov oksid, O_2^- – kisik, ROS – reaktivne kisikove spojine.

NO. Peroksinitrit povzroča tudi razgradnjo tetrahidrobiopterina, kar še dodatno zmanjša delovanje eNOS (20). Reaktivne kisikove spojine povzročajo redukcijo tetrahidrobiopterina in porast koncentracije dihidrobiopterina. Pri tem prihaja do dimerizacije eNOS, ki namesto svoje osnovne oksigenazne funkcije pridobi novo, reduktazno funkcijo. Sprememba delovanja eNOS omogoča nastanek novih škodljivih ROS namesto varovalnega NO. Dogajanje vodi v dodatne poškodbe, s čimer se vzdržuje vnetni proces v žilni steni (18). Provnetno stanje zmanjša razpoložljivost NO. Dokazali so, da povišana koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP) zmanjša aktivnost eNOS (23).

KLINIČNO UGOTAVLJANJE OKRNJENEGA DELOVANJA ENDOTELIJA

Od endotelija odvisno razširitveno sposobnost arterij lahko spremljamo s pomočjo različnih neinvazivnih in invazivnih metod, in sicer v koronarnem ali perifernem žilju (24). Neinvazivni načini spremljanja delovanja endotelija koronarnega žilja so: doplerska ehokardiografija, pozitronska emisijska tomografija in fazno-kontrastno magnetno-resonančno slikanje. Kljub številnim neinvazivnim metodam pa zlati standard pri preiskavi delovanja endotelija koronarnega ožilja ostaja invazivna koronarna angiografija, ki omogoča spremljanje sprememb žilnega premera kot odgovora na neposredno infuzijo učinkovin (npr. acetilholina), ki razširijo koronarne arterije preko endoteljsko posredovanih mehanizmov. Koronarno ožilje lahko preučujemo tudi z invazivno intrakoronarno doplersko ultrazvočno tehniko, ki omogoča spremljanje koronarnega pretoka kot odgovor na različne farmakološke in fiziološke dejavnike, ki povzročajo od endotelija odvisno ali od endotelija neodvisno razširitev žil (npr. nitroglicerina) (15, 25).

Med neinvazivne načine merjenja delovanja endotelija perifernih arterij spada ultrazvočno merjenje premera brahialne arterije, ki nastane kot odgovor na reaktivno hiperemijo po zažemu manšete na podlakti za 4–5 minut. Sposobnost krvnih žil, da se odzovejo na fizikalne in kemične dražljaje omogoča samouravnavanje žilnega tonusa in posledič-

no prilagoditev krvnega pretoka. Ultrazvočno preiskavo razširitve arterije, pri kateri je glavni posrednik NO, imenujemo od endotelija odvisna razširitev arterije (angl. *flow mediated dilation*, FMD) (26). Dražljaj za sproščanje NO iz endoteljskih celic je zažetje brahialne arterije na podlakti. Zaradi sproščene NO nastalo razširitev žile ultrazvočno prikažemo in izmerimo na nadlakti. Na membrani endoteljskih celic nahajajoči se ionski kanali (s kalcijem aktivirani kalijevi kanali) se ob sprostitvi manšete odprejo kot odgovor na strižno napetost. Njihovo odprtje povzroči hiperpolarizacijo membrane endoteljskih celic zaradi povečanega vtoka kalcijevih ionov v celico in posledično pride do aktivacije eNOS, ki poveča nastanek NO. Rezultat opisanih dogodkov je razširitev žile, ki jo izmerimo pri opisani ultrazvočni metodi FMD. Na neinvaziven način torej s pomočjo ultrazvoka na brahialni arteriji merimo in določimo od endotelija odvisno razširitev arterije. Poleg neinvazivnosti je prednost metode tudi odlična ponovljivost (26, 27). Ugotovili so, da ocena delovanja endotelija po tej metodi korelira z oceno delovanja endotelija z invazivnimi meritvami. Slednja ugotovitev torej omogoča uporabo neinvazivne metode za ugotavljanje vpliva dejavnikov tveganja pri človeku kot tudi za spremljanje učinka predpisanega zdravljenja (28). Pojavljajo pa se tudi nove neinvazivne metode merjenja okrnjenega delovanja endotelija, in sicer tonometrija pulznega tlaka na prstu in merjenje posredno preko meritve debeline intima-medija (29).

Stopnjo delovanja endotelija so poskušali oceniti tudi z določanjem krvnih označevalcev. Glede na to, da je okrnjeno delovanje endotelija povezano s povišanim vnetnim dogajanjem in oksidativnim stresom v arterijski steni, so preučevali predvsem njune označevalce. Med slednje sodijo von Willebrandov faktor, ET-1, adhezijske molekule in zaviralci fibrinolize, ki se sproščajo iz endoteljskih celic (30–32). Med novejšie označevalce sodijo še lektinu podoben receptor oksidirane LDL-1 (angl. *lectin-like oxidized LDL receptor-1*, LOX-1), ligand CD40, visoko občutljiv CRP (hsCRP) in ADMA (33). Opisana je negativna korelacija med nivojem serumskega hsCRP in delovanjem endotelija (34).

OKRNJENO DELOVANJE ENDOTELIJA – DEJAVNIK TVEGANJA ZA SRČNO-ŽILNE BOLEZNI, NJIHOVA POSLEDICA ALI OBOJE?

V dosedanjih raziskavah so potrdili povezo-vo med okrnjenim delovanjem endotelija in prisotnostjo dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni pri posameznikih brez klinično izražene ateroskleroze (35). Okrnjeno delo-vanje endotelija je namreč prisotno pri posamez-nikih, ki imajo povišano vrednost serumskega holesterola, sladkorno bolezen, arterijsko hipertenzijo ali kadijo, pa tudi pri tistih, ki imajo pozitivno družinsko anamnezo koronar-ne arterijske bolezni (36, 37). Ugotovili so, da poleg klasičnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni delovanje endotelija zmanj-šajo tudi neklasični dejavniki tveganja, kot so povišana serumska koncentracija homoci-steina, rezistenca na inzulin in metabolni sin-drom (38–40). Več let kot so dejavniki tvega-nja prisotni, bolj okvarjeno je delovanje endotelija (37). Pri bolnikih z že razvito atero-sklerotično boleznijo, tako koronarno kot periferno, je delovanje endotelija še bolj okr-njeno (36, 37).

Okrnjeno delovanje endotelija pa uvršča-mo tudi med dejavnike tveganja za srčno-žil-ne bolezni. V nekaterih raziskavah so pokazali, da je okrnjeno delovanje endotelija lahko pri-sotno pri posamezniku zaradi genetske predis-pozicije (torej podedovano), s čimer se poveča tveganje za razvoj ateroskleroze (41, 42). Ugo-tovljeno okrnjeno delovanje endotelija v pe-riferem ožilju ima podoben prognostični pomen, saj pomeni povečano tveganje za ishemično bolezen srca, periferno arterijsko bolezen in arterijsko hipertenzijo (43, 44). Bolniki z okrnjenim delovanjem endotelija imajo tudi večjo verjetnost za pojav srčno-žil-nega dogodka po operaciji srčno-žilnega siste-ma (45).

Najbolj logično se zdi, da je okrnjeno delovanje endotelija tako posledica navede-nih dejavnikov tveganja kot tudi samostojni dejavnik tveganja, ki pospešuje razvoj atero-skleroze in lahko druge dejavnike tveganja tudi poslabša. Takšna dvojna vloga daje okr-njenemu delovanju endotelija eno središčinih mest v procesu ateroskleroze.

VPLIV STARANJA NA DELOVANJE ENDOTELIJA

Okrnjeno delovanje endotelija je ena izmed funkcionalnih sprememb arterij, na nastanek katere izolirano vpliva tudi staranje (46). Pri starejših je manj eNOS, zaradi česar se zmanj-ša proizvodnja NO v endoteliju, posledično to pripelje do okrnjene od endotelija odvisne razširitvene sposobnosti arterije. Nasprotno pa ostane od endotelija neodvisna razširitev arterije, ki jo merimo po aplikaciji nitroglice-rina, nespremenjena (47). V nekaterih razi-skavah so pokazali, da staranje vpliva tudi na sproščanje drugih spojin iz endotelija. Zmanj-ša se sproščanje spojin, ki žile razširijo, kot sta prostaciklin in EDHF, poveča pa se izločanje prostanooidov, ki žilo skrčijo (46). Staranje je povezano tudi s povečanim izražanjem adhe-zijskih molekul na površini endotelija in s povečanjem pritrjevanja monocitov (46, 47). S starostjo se poveča prepustnost arterijske stene za albumin (48). V intimi se kopičijo tudi glukozaminoglikani, ki sicer pomagajo pri uravnavanju delovanja arterij, kot je žilna pre-pustnost, ipd. (46).

NEFARMAKOLOŠKI IN FARMAKOLOŠKI UKREPI ZA IZBOLJŠANJE DELOVANJA ENDOTELIJA

Izjemno pomembna je ugotovitev, da je okr-njeno delovanje endotelija oz. endotelijska dis-funkcija do določene mere reverzibilna mot-nja. Pokazali so, da nefarmakološki pristopi, kot so zdrav življenjski slog, redna telesna aktivnost, opustitev kajenja idr., izboljšajo delovanje endotelija. Podoben učinek dose-žemo tudi s farmakološkimi pristopi, kot so zniževanje serumskega holesterola, zniže-vanje krvnega tlaka, zdravljenje z zaviralci re-nin-angiotenzinskega sistema (ACE-zaviralci, zaviralci angiotenzinskih receptorjev), nado-mestno hormonsko zdravljenje v obdobju po menopavzi pri ženskah ipd. Izboljšanje delovanja endotelija pripelje do zmanjšanja števila srčno-žilnih dogodkov, in sicer neod-visno od neposrednega učinkovanja na dejav-nike tveganja. Izboljšanje delovanja endote-lija lahko dosežemo v katerikoli starosti in pri katerikoli stopnji ateroskleroze (49).

V dosedanjih raziskavah so preučevali različne oblike farmakološkega zdravljenja na izboljšanje delovanja endotelija. Učinek L-arginina naj bi bil posredovan preko povečane aktivnosti NO. Poleg izboljšanja delovanja endotelija L-arginin zniža plazemsko koncentracijo ET-1, poveča apoptozo žilnih celic v intimalnih lezijah, kar posledično povzroča nazadovanje ateroskleroze in preprečuje napredovanje aterosklerotičnih plakov (50).

Že leta 1994 se je izkazalo, da zdravljenje s statini (zaviralci encima HMG-CoA reduktaze) pri bolnikih s hiperholesterolemijo izboljša od endotelija odvisno razširitev tako koronarnih kot perifernih arterij (51). Statini povečajo aktivnost eNOS, posledično nastane več NO, izboljša se endotelijsko posredovana razširitvena sposobnost arterije. Gre za dodatne učinke statinov, ki so neodvisni od njihovega osnovnega delovanja na znižanje serumskega holesterola in jih imenujemo tudi pleiotropni učinki. Poleg izboljšanja od endotelija odvisne razširitve arterij statini zmanjšujejo vnetje v arterijski steni ter znižajo koncentracijo oksidirane LDL-holesterola in ET-1, kar dodatno pripomore k povečani razširitveni sposobnosti arterij (52).

V novejših raziskavah so preučevali vpliv ACE-zaviralcev in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev. Pokazali so, da le-ti zelo učinkovito preprečujejo napredovanje klinično nezaznavne ateroskleroze (53). ACE-zaviralci preko svojih pleiotropnih učinkov zmanj-

šujejo oksidativni stres in vnetje v arterijski steni in posledično izboljšujejo delovanje endotelija (54).

Delovanje endotelija izboljšajo tudi druge spojine: fibrati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, podobno tudi tiazolidindioni (55, 56). Folat pa izboljša delovanje endotelija pri bolnikih s povišanimi vrednostmi homocisteina v serumu (57). Novejša dognanja kažejo, da lahko tudi acetilsalicilna kislina ugodno vpliva na izboljšanje delovanja endotelija (58).

ZAKLJUČEK

Endotelij in NO, ki ga endotelij proizvaja, sta glavna dejavnika uravnavanja homeostaze žilnega sistema. Okrnjeno delovanje endotelija imenujemo tudi endotelijska disfunkcija. Le-ta je vpletena v začetek, napredovanje in zaplete ateroskleroze. Okrnjeno delovanje endotelija v koronarnem in perifernem žilju je dejavnik tveganja za razvoj ateroskleroze in srčno-žilnih dogodkov. Osnovni mehanizmi, vpleteni v okrnjeno delovanje endotelija, so danes znani in dokazano je, da je okrnjeno delovanje endotelija možno zdraviti z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi. Možna so različna prijemališča za zdravljenje. Poleg zdravega življenjskega sloga, še najbolj redne telesne aktivnosti, so vzpodbudne predvsem raziskave na področju pleiotropnih učinkov statinov in zaviralcev renin-angiotenzinskega sistema.

LITERATURA

1. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1997; 18 Suppl E: E19–29.
2. Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol*. 1997; 20 (11 Suppl 2): II-3–10.
3. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12 (4): 383–9.
4. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, et al. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23 (4): 833–43.
5. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986; 315 (17): 1046–51.
6. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24 (6): 1468–74.
7. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol*. 1998; 82 (10A): 3S–4S.
8. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, et al. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation*. 2001; 104 (10): 1114–8.
9. Bermudez V, Bermudez F, Acosta G, et al. Molecular mechanisms of endothelial dysfunction: from nitric oxide synthesis to ADMA inhibition. *Am J Ther*. 2008; 15 (4): 326–33.

10. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol.* 2002; 90 (10C): 40L-8L.
11. Sausbier M, Schubert R, Voigt V, et al. Mechanisms of NO/cGMP-dependent vasorelaxation. *Circ Res.* 2000; 87 (9): 825-30.
12. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, et al. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res.* 1995; 76 (6): 980-6.
13. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J.* 2009; 73 (4): 595-601.
14. Hirafuji M, Nezu A, Shinoda H, et al. Involvement of platelet cyclic GMP but not cyclic AMP suppression in leukocyte-dependent platelet adhesion to endothelial cells induced by platelet-activating factor in vitro. *Br J Pharmacol.* 1996; 117 (2): 299-304.
15. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34 (3): 631-8.
16. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (9): 2032-7.
17. Hamilton CA, Brosnan MJ, Al-Benna S, et al. NAD(P)H oxidase inhibition improves endothelial function in rat and human blood vessels. *Hypertension.* 2002; 40 (5): 755-62.
18. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation.* 2002; 106 (24): 3073-8.
19. Du X, Matsumura T, Edelstein D, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest.* 2003; 112 (7): 1049-57.
20. Milstien S, Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: implications for vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 263 (3): 681-4.
21. Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, et al. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol.* 1992; 5 (6): 834-42.
22. Griending KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation.* 2003; 108 (16): 1912-6.
23. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation.* 2002; 106 (8): 913-9.
24. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30 (2): 325-33.
25. Farouque HM, Meredith IT. The assessment of endothelial function in humans. *Coron Artery Dis.* 2001; 12 (6): 445-54.
26. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (2): 257-65.
27. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation.* 1995; 91 (5): 1314-9.
28. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26 (5): 1235-41.
29. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation.* 2003; 108 (17): 2049-53.
30. Ferri C, Desideri G, Valenti M, et al. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension.* 1999; 34: 568-73.
31. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med.* 1991; 325 (14): 997-1001.
32. Salomaa V, Stinson V, Kark JD, et al. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 1995; 91 (2): 284-90.
33. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation.* 2003; 108 (16): 1917-23.
34. Fichtlscherer S, Rosenberger S, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000; 102 (9): 1000-6.
35. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340 (8828): 1111-5.
36. Schachinger V, Britten MB, Elsner M, et al. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation.* 1999; 100: 1502-8.
37. Poredos P, Orehek M, Tratnik E. Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Angiology.* 1999; 50 (3): 201-8.
38. Jiang X, Yang F, Tan H, et al. Hyperhomocysteinemia impairs endothelial function and eNOS activity via PKC activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25 (12): 2515-21.

39. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996; 97 (11): 2601-10.
40. Zizek B, Poredos P. Insulin resistance adds to endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *J Intern Med.* 2001; 249 (2): 189-97.
41. Poredos P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002; 32: 274-7.
42. Poredos P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int Angiol.* 2002; 21 (2): 109-16.
43. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation.* 2001; 104 (2): 191-6.
44. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1769-75.
45. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation.* 2002; 105: 1567-72.
46. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation.* 2003; 107 (3): 490-7.
47. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation.* 1995; 91 (7): 1981-7.
48. Belmin J, Corman B, Merval R, et al. Age-related changes in endothelial permeability and distribution volume of albumin in rat aorta. *Am J Physiol.* 1993; 264: H679-85.
49. Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag.* 2005; 1 (3): 183-98.
50. Quyyumi AA, Dakak N, Diodati JG, et al. Effect of L-arginine on human coronary endothelium-dependent and physiologic vasodilation. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30 (5): 1220-7.
51. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation.* 1994; 89 (6): 2519-24.
52. Lunder M, Žiberna L, Drevenšek G, et al. Zaščitni pleiotropni učinki statinov. *Zdrav Vestn.* 2011; 80: 39-49.
53. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, et al. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation.* 2001; 104 (5): 522-6.
54. Schiffrin EL, Touyz RM. Multiple actions of angiotensin II in hypertension: benefits of AT1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42 (5): 911-3.
55. Evans M, Anderson RA, Graham J, et al. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2000; 101 (15): 1773-9.
56. Pistrosch F, Passauer J, Fischer S, et al. In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care.* 2004; 27 (2): 484-90.
57. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, et al. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. A randomized placebo-controlled trial. *Circulation.* 1999; 100: 335-8.
58. Wu R, Lamontagne D, de Champlain J. Antioxidative properties of acetylsalicylic Acid on vascular tissues from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circulation.* 2002; 105 (3): 387-92.

Julija Kržišnik¹, Mojca Zvezdana Dernovšek²

Ali je uporaba kognitivnih modulatorjev smiselna pri zdravljenju bipolarnе motnje razpoloženja?

Is the Use of Cognitive Modulators Reasonable in Treatment of Bipolar Mood Disorder?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: terapevtsko rezistentna bipolarna motnja razpoloženja, kognitivni modulatorji, donepezil, memantin, galantamin, kognitivni upad, terapevtska rezistenca

Pomemben delež bolnikov z bipolarno motnjo razpoloženja se ne odziva zadovoljivo na konvencionalno farmakološko zdravljenje z litijem, antiepileptiki, antipsihotiki in antidepresivi. Številne študije opozarjajo na veliko tveganje za kronični potek bolezni in ponovitve epizod bolezni kljub prejemanju razpoložljive terapije. Ta trenutek niti nimamo enotne definicije za terapevtsko rezistentno bipolarno motnjo razpoloženja, zaradi česar je ocenjevanje števila na zdravljenje neodzivnih bolnikov zelo oteženo. Za potrebo po dopolnjevanju ustaljenih oblik zdravljenja poleg terapevtske rezistence govorijo tudi dokazi o prisotnosti kognitivnega upada pri kroničnih bolnikih. Kognitivni modulatorji, kot so donepezil, galantamin, rivastigmin in memantin, so zdravila, ki jih primarno uporabljamo pri zdravljenju različnih oblik demenc. V prispevku so zbrani podatki, ki so trenutno na voljo o njihovi uporabi pri avgmentaciji zdravljenja terapevtsko rezistentne bipolarnе motnje razpoloženja in pri zdravljenju kognitivnega upada pri tej bolezni. Vzpodbudni rezultati raziskav in študij primerov kažejo na smiselnost nadaljnje raziskovanja na področju uporabe kognitivnih modulatorjev pri bipolarni motnji razpoloženja, in sicer predvsem v smislu kontroliranih randomiziranih dvojno slepih raziskav.

ABSTRACT

KEY WORDS: treatment-resistant bipolar disorder, cognitive modulators, donepezil, memantine, galantamine, cognitive decline, therapeutic resistance

A significant proportion of patients with bipolar disorder do not respond satisfactorily to conventional pharmacological treatment with lithium, anticonvulsants, antipsychotics and antidepressants. Several studies point to high risk for chronic illness and relapse despite receiving available therapy. At this moment we do not even have a common definition for treatment-resistant bipolar disorder, which makes assessing the number of patients refractory to treatment very difficult. Not only resistance to treatment, but also the evidences of cognitive decline in chronic patients speak for the need for complementary therapies. Cognitive modulators such as donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine are drugs that are primarily used in treating various forms of dementia. This paper collects currently available data on

¹ Julija Kržišnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; julija.krzisnik@gmail.com

² Izr. prof. dr. Mojca Zvezdana Dernovšek, dr. med., Katedra za psihiatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana

the use of cognitive modulators as augmentation therapy of treatment-resistant bipolar disorder and in treatment of cognitive decline in this disease. Encouraging results of studies and case reports suggest that further research into the use of cognitive modulators in bipolar mood disorder is reasonable, primarily in terms of controlled randomized double-blind studies.

IZHODIŠČA

Bipolarna motnja razpoloženja (BMR) je duševna motnja, ki povzroča nepredvidljiva nihanja razpoloženja iz čustveno privzdignjenega stanja izjemnega veselja in pretirano dobrega počutja (manija) v čustveno stanje žalosti in brezvoljnosti (depresija). Pojavi se običajno med 20. in 40. letom starosti. Tretjina ljudi z BMR ima simptome vse življenje. Ocenjujejo, da bolezen prizadene 1,2–1,6 % populacije. V Sloveniji naj bi tako imelo bipolarno motnjo 24.000 ljudi. V Evropi naj bi leta 2011 za bipolarno motnjo trpelo 2,2 milijona ljudi (1). Poznamo dva osnovna tipa bolezní (tabela 1).

Zdravljenje BMR ima precej dolgo zgodovino; prva poročanja o učinkovitem zdravljenju BMR z litijem segajo že v leto 1949. Od takrat dalje so strokovnjaki dokazovali učinkovitost zdravljenja s prenekaterimi predstavniki različnih farmakoloških skupin zdravil. Poleg litija se je uveljavilo kombinirano zdravljenje z antiepileptiki, antipsihotiki in antidepresivi. Kljub široki paleti zdravil zdravljenje BMR ostaja nezadovoljivo, saj bolniki po epizodah akutnih simptomov predolgo okrevajo in kljub prejemanju vzdrževalne terapije prepogosto trpijo zaradi ponovitev epizod bolezní. V obsežni raziskavi so z uporabo različnih lestvic razpoloženja opazovali 146 bolnikov z BMR tipa I in 86 bolnikov z BMR tipa II med naturalističnim zdravljenjem, povprečno 13 let. Bolniki z BMR tipa I so bili simptomatsko bolni 47 % tednov, bolniki z BMR tipa II

pa 54 % opazovanih tednov, kar potrjuje ugotovitve, da razpoložljiva terapija v daljšem časovnem obdobju bolnikom ne more zagotoviti trajnega evtimnega razpoloženja (2, 3). Bolniki imajo kljub rednemu prejetju terapije v primerjavi z zdravo populacijo več težav v socialnih odnosih, pri zaposlovanju, slabše se ocenjuje njihova splošna kvaliteta življenja in funkcioniranje v družbi.

DEFINICIJA TERAPEVTSKO REZISTENTNE BIPOLARNE MOTNJE RAZPOLOŽENJA

Za terapevtsko rezistentno obliko bipolarnе motnje razpoloženja (RBMR) trenutno še nimamo enotne definicije. Strokovnjaki so predlagali dejavnike, ki bi se upoštevali pri diagnosticiranju RBMR. Najprej je treba določiti fazo bolezní. Večina definicij RBMR v fazah akutne manije ali depresije vključuje neodzivnost na določeno število poskusov zdravljenja, ki so navadno učinkovita. O neodzivnosti v fazi vzdrževalne terapije pa govorimo, ko kljub zdravljenju s prej učinkovitimi zdravili pri bolniku prihaja do obratov med depresivno in manično fazo (4). Nadalje je pomembno število neuspešnih poskusov zdravljenja; večinoma o rezistentnosti govorimo po od dveh do treh neuspešnih poskusih zdravljenja. Ob tem je posebej pomembno število kombiniranih zdravljenj in odmerki zdravil, ki naj bi bili terapevtski. Poleg tega nekateri avtorji zahtevajo izključitev zdravljenja z antide-

Tabela 1. Značilnosti dveh osnovnih oblik bipolarnе motnje razpoloženja. BMR – bipolarna motnja razpoloženja.

Oblika bolezní	BMR tipa I	BMR tipa II
Temeljne značilnosti	Izmenjevanje epizod manije s psihotičnimi znaki ali brez njih in katerekoli vrste depresije.	Vsaj ena epizoda hipomanije (blažja oblika manije) in katerekoli vrsta depresije.

Tabela 2. Najpomembnejši dejavniki za diagnosticiranje terapevtsko rezistentne oblike bipolarnе motnje razpoloženja.

Dejavniki za diagnosticiranje terapevtsko rezistentne bipolarnе motnje razpoloženja

Določitev faze bolezni – akutna manija ali depresija, ponovna epizoda med vzdrževalnim zdravljenjem.

Določitev stopnje odziva na zdravljenje.

Določitev števila neuspešnih poskusov zdravljenja – kombinirano zdravljenje, minimalni terapevtski odmerki zdravil (izključitev zdravljenja z antidepressivi). Izključitev bolnikov, ki iz kakršnikoli razlogov slabo sodelujejo pri zdravljenju.

presivi, saj lahko le-to poslabša klinično sliko manije oziroma vodi v razpoloženjsko nestabilnost (5). Treba je natančno določiti stopnje odziva na zdravljenje in pri tem razločevati med bolniki, ki so na zdravljenje dejansko neodzivni, in tistimi, ki iz takih ali drugačnih razlogov ne prenašajo zdravljenja (so npr. preobčutljivi na določene substance zdravil). V definicijah rezistentne depresije ta pojav imenujemo psevdorezistentnost. Ker je pri BMR zlasti v fazi vzdrževalnega zdravljenja pogosto prisotno slabo sodelovanje bolnikov, je treba izključiti tudi bolnike, ki so brez predhodnega posvetovanja z zdravnikom delno ali popolnoma prekinili jemanje zdravil. Pri definiranju RBMR je nenazadnje pomembno tudi dejstvo, da odsotnost simptomov še ne pomeni odsotnosti bolezni, saj so ključni predvsem funkcionalni izidi zdravljenja, kot so delovna sposobnost bolnika in splošno funkcioniranje v socialnih odnosih (4). Najpomembnejši dejavniki za diagnosticiranje RBMR so povzeti v tabeli 2.

KOGNITIVNI UPAD PRI BOLNIKIHZ BIPOLARNO MOTNJO RAZPOLOŽENJA

V zadnjem času narašča število študij, ki potrjujejo prisotnost kognitivnega upada pri bolnikih z BMR; dokazujejo primanjkljaje na področjih, kot so pozornost, delovni, epizodični in verbalni spomin. Pri bolnikih prihaja do zmanjšanja hitrosti procesiranja podatkov, sposobnosti reševanja problemov, slabšajo se izvršitvene funkcije (6–8). Do naštetih kognitivnih sprememb prihaja zaradi disfunkcije fronto-subkortikalnega področja. Spominske motnje pa so posledica ekscitotoksičnih poškodb v področju hipokampusa. Vzrok za poškodbe naj bi bila povečana aktivnost kortizola v možganih, zaradi prekomerno aktivirane

hipotalamo-hipofizne osi med spreminjajočimi se afektivnimi epizodami (9). Obseg kognitivnega upada se tako veča z naraščanjem števila afektivnih epizod oziroma s številom bolnišničnih zdravljenj. Kljub temu da ni povsem znano, kako in v kolikšni meri na kognitivne primanjkljaje vplivajo zdravila za zdravljenje BMR, poročajo, da valproat in karbamazepin lahko povzročata težave s pozornostjo, antipsihotiki pa so povezani s primanjkljaji v vzdrževani pozornosti in pri izvršitvenih funkcijah (10, 11). Treba je poudariti, da imajo zaradi kognitivnih motenj bolniki težave pri socialnem funkcioniranju in pri poklicnem udejstvovanju tudi v obdobjih evtimnosti, kar še dodatno slabša njihovo kvaliteto življenja, tudi ko jim bolezen z osnovnimi simptomi prizanaša.

ZDRAVLJENJE BIPOLARNE MOTNJE RAZPOLOŽENJA S KOGNITIVNIMI MODULATORJI

Kognitivni modulatorji, kot so donepezil, galantamin, rivastigmin in memantin, so zdravila, ki jih primarno uporabljamo pri zdravljenju različnih oblik demenc (npr. Alzheimerjeva bolezen, žilna demenca, demenca Lewyjevih teles). Po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji zdravil so to zdravila skupine N06D oziroma »zdravila, za zdravljenje demence« (12). Podana sta bila dva koncepta zdravljenja BMR s kognitivnimi modulatorji, in sicer pri zdravljenju kognitivnega upada pri BMR in kot avgmentacija zdravljenja RBMR. Donepezil, galantamin in rivastigmin preko inhibicije acetilholinesteraze zvišujejo koncentracijo acetilholina v centralnem živčnem sistemu (CZŠ), kar naj bi po holinergično-adrenergični teoriji preprečevalo manijo (13). Donepezil ima ugoden profil delovanja, saj deluje selektivno v skorji CZŠ in ima zato malo

Tabela 3. Kognitivni modulatorji glede na profil delovanja. NMDA – N-metil-D aspartat.

Profil delovanja kognitivnih modulatorjev	Inhibicija acetilholinesteraze	Antagonistično delovanje na NMDA-receptorje
Predstavniki kognitivnih modulatorjev (skupaj s pomožnimi profili delovanja)	Donepezil Galantamin (modulacija presinaptičnih nikotinskih receptorjev) Rivastigmin (inhibicija butirilholinesteraze)	Memantin

stranskih učinkov ter je zaradi dolgega plazemskega razpolovnega časa varen za uporabo. Galantamin ob inhibitornem delovanju na acetilholinesterazo deluje tudi kot alosterični modulator presinaptičnih nikotinskih receptorjev, kar ima za posledico sproščanje večje količine acetilholina. Deluje terapevtsko na okvarjene holinergične in nikotinske funkcije, ki so povezane s kognitivnimi upadi pri Alzheimerjevi bolezni. Predpostavlja se, da prihaja do podobnih holinergičnih disfunkcij tudi pri BMR (14). Rivastigmin je tretji predstavnik zaviralcev acetilholinesteraze, ki deluje tudi na butirilholinesterazo. Njegova vloga v zdravljenju BMR ni posebej opisana. Četrti predstavnik kognitivnih modulatorjev je memantin, nizkoafinitetni, napetostno odvisni nekompetitivni antagonist glutamatnih N-metil-D aspartatnih (NMDA) receptorjev. Ker se na NMDA-receptorje veže z večjo afiniteto kot Mg^{2+} , inhibira podaljšan prehod Ca^{2+} v notranjost nevrona in tako inhibira osnoven princip ekscitotoksičnosti. Ideja o NMDA-receptorjih kot tarči zdravljenja izhaja iz dognanj, da aktivacija NMDA-receptorjev z antidepresivi povzroča senzitivizacijo dopaminskih receptorjev tipa 2 (D_2) in posledično manijo ter hitro spreminjanje razpoloženja. Iz tega pa lahko sklepamo, da blokada NMDA-receptorjev te pojave preprečuje (15). V tabeli 3 je podana razvrstitev omenjenih kognitivnih modulatorjev glede na profil delovanja.

V nadaljevanju sledi pregled raziskav in prikazov primerov poskusov zdravljenja BMR z navedenimi kognitivnimi modulatorji.

DONEPEZIL

Uporaba donepezila je bila preizkušena tako pri avgmentaciji zdravljenja RBMR kot tudi

pri zdravljenju kognitivnih primanjkljajev. Pri poskusu avgmentacije zdravljenja RBMR so uvedli donepezil (najprej 4 tedne 5 mg/dan, nato 10 mg/dan) pri 11 bolnikih, starih 20–54let, ki ob uvedbi zdravila niso imeli psihotičnih simptomov. Pri 54,5% preiskovancev so dosegli znatno izboljšanje simptomov, to je ≥ 2 stopnji po lestvici *The Clinical Global Impression – Severity* (CGI-S). CGI-S je 7-stopenjska lestvica, po kateri lečeči zdravniki subjektivno ocenjujejo resnost duševne bolezni pri bolniku, v primerjavi z drugimi bolniki z isto diagnozo. Tudi splošno funkcioniranje bolnikov se je v povprečju izboljšalo za 11,5 stopnje po lestvici *The Global Assessment of Functioning* (GAF). GAF je 100-stopenjska subjektivna številčna lestvica, s pomočjo katere ocenjujemo splošno psiho-socialno funkcioniranje bolnika in parametre, kot so zaposlitvena zmožnost ter sposobnost reševanja vsakodnevnih problemov. Pet od 11 bolnikov je poročalo o stranskih učinkih, kot so nespečnost, slabost, driska in blaga sedacija. Od tega se je en bolnik odločil za prekinitve jemanja donepezila, pri enem bolniku pa je zmanjšanje odmerka omogočilo nadaljevanje zdravljenja (13).

V poskusnem zdravljenju kognitivnega upada so donepezil uvedli pri 7 bolnikih z BMR tipa I, pri 43 bolnikih z BMR tipa II in pri 8 bolnikih z BMR, ki ni drugače določena. Povprečna starost vseh bolnikov je bila 42 let. Izboljšanje so beležili pri 81% bolnikov z BMR tipa II in pri 50% bolnikov z BMR, ki ni drugače določena. Pri bolnikih z BMR tipa II je bilo povprečno izboljšanje ocenjeno na 1,8 stopnje po lestvici *The Clinical Global Impression – Improvement* (CGI-I), pri bolnikih z BMR brez dodatne oznake pa na 2 stopnji po CGI-I. CGI-I je 7-stopenjska lestvica, s pomočjo katere ocenjujemo stopnjo bolnikovega napredovanja oziroma nazado-

vanja glede na stanje pred zdravljenjem. Pri bolnikih z BMR tipa I zdravljenje z donepezilom ni imelo vidnih pozitivnih učinkov na kognicijo. Skupno 19 bolnikov je predčasno zaključilo poskusno zdravljenje, od tega 9 zaradi stranskih učinkov, 7 zaradi poslabšanja simptomov in 3 zaradi neučinkovanja zdravila (16).

V podobni študiji, kjer so delovanje donepezila opazovali na področju kognitivnega funkcioniranja in instrumentalnih dnevnih aktivnosti pri 12 bolnikih z BMR tipa I in tipa II, starih nad 60 let in brez predhodno diagnosticirane demence, po treh mesecih niso ugotavljali dokazljivega izboljšanja, je pa 58 % preiskovancev izrazilo željo po nadaljevanju zdravljenja z donepezilom (17).

GALANTAMIN

Opisani so rezultati poskusnega zdravljenja kognitivnega upada pri BMR z galantaminom, medtem ko opisov uporabe galantamina v avgmentaciji zdravljenja RBMR ni bilo moč najti. V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji so ugotavljali učinkovanje galantamina na kognitivni upad pri bolnikih z BMR z minimalnimi simptomi. Od 30 bolnikov, starih 18–60 let, je po randomizacijskem nevropsihološkem testiranju izbranim kriterijem ustrezalo 16 bolnikov, od katerih jih je naključnih 6 prejelo galantamin (prvi mesec 8 mg/dan, drugi mesec 16 mg/dan, tretji mesec 24 mg/dan), ostali placebo. Poročali so o pozitivnem učinku delovanja zdravila na epizodični spomin, medtem ko pri zdravljenju upočasnjene hitrosti procesiranja v primerjavi s placebom ni bilo uspehov (14).

Učinke galantamina na kognitivne disfunkcije so preiskovali tudi v korelaciji z viabilnostjo nevronov v hipokampusu. Postavili so hipotezo, da imajo bolniki z BMR primanjkljaje v pozornosti in v verbalnem spominu, ki se bodo izboljšali po galantaminu. Vzporedno so testirali nevroprotektivne učinke galantamina, in sicer s pomočjo protonske magnetnoresonančne spektroskopije. V hipokampusu so merili vsebnost N-acetilaspata (NAA), označevalca nevronske viabilnosti in vsebnost ključnih komponent metabolizma fosfolipidne membrane, to je gradnikov, ki vsebujejo holin. Predpostavljali so, da

bodo imeli bolniki z BMR nižjo vsebnost NAA in višjo vsebnost holina, v primerjavi z zdravimi. Po zdravljenju z galantaminom pa naj bi se vrednost NAA zvišala in vrednost holina znižala. Od 19 bolnikov, starih 18–65 let, ki niso imeli drugih psihiatričnih oz. nevroloških bolezni, jih je 11 dokončalo 16-tedensko poskusno zdravljenje z galantaminom (8–24 mg/dan). Deset zdravih oseb, primerljivih po letih in spolu, je sodelovalo v kontrolni skupini. V primerjavi z zdravimi osebami so imeli bolniki ob začetnem ocenjevanju nižje subjektivne ocene kognitivne sposobnosti in slabše uspehe pri testih pozornosti (Connerjev test) ter testih verbalnega epizodičnega spomina (*California Verbal Learning Test*). Na končnih testiranjih po zdravljenju so beležili občutno izboljšanje na vseh treh področjih. V nasprotju s hipotezo je bila začetna vsebnost NAA v hipokampusu pri bolnikih v primerjavi z zdravimi višja in se je po zdravljenju še povišala. Povišane vrednosti pripisujejo nevroprotektivnim učinkom litija, ki so ga bolniki sočasno prejemali. So se pa v skladu s hipotezo znižale vsebnosti holina. Rezultati raziskave so torej potrdili, da je galantamin učinkovit pri zdravljenju kognitivnih primanjkljajev in da pozitivno vpliva na viabilnost nevronov in normalizacijo membranskega metabolizma v hipokampusu (18).

V poročilu o poskusnem zdravljenju kognitivnega upada pri 4 bolnikih z BMR tipa I sta dva bolnika, stara 59 in 46 let, napredovala za ≥ 2 stopnji po CGI-I lestvici, dva bolnika, stara 34 in 38 let, sta predčasno zaključila zdravljenje zaradi neučinkovanja zdravila pri manjših dozah. Izboljšanje kognitivnih funkcij ni koreliralo z nihanjem razpoloženja (19).

MEMANTIN

Uporabo memantina so preizkušali pri bolnikih z RBMR. Od 18 bolnikov s povprečno starostjo 42 let, ki so se relativno neuspešno zdravili v povprečju 9 let, jih je 13 imelo psihotične simptome, 10 pa hitrokrožno obliko BMR; tj. zaplet bolezni, ki ga opredeljujemo z več kot štirimi epizodami bolezni v enem letu. Stanje bolnikov je bilo pred uvedbo zdravila ocenjeno po lestvici Clinical Global Impression (CGI). Pri 72,2 % bolnikov so po

24 tednih zdravljenja z memantinom opazili najboljše ocene, torej »zelo velik napredek« in »velik napredek« na lestvici splošnega vtisa bolnikov z BMR. Med 10 bolniki s hitrokrožno obliko jih je kar 6 doseglo stabilno stanje razpoloženja. Od vseh bolnikov sta le 2 poročala o stranskih učinkih, kot sta vrtočlavlava in zaprtost (15).

O uspehih memantina pri zdravljenju bolnikov z RBMR tako pri vzpostavljanju stabilnega razpoloženja kot tudi pri zmanjševanju kognitivnega upada poročajo tudi v več prikazih primerov. Opisan je primer 42-letnega bolnika, ki je bil zelo netoleranten na različne kombinacije standardnih zdravil za zdravljenje BMR, na zdravljenje se je odzival z delirijem. Po avgmentaciji terapije z memantinom pa je lahko prejemal predpisana zdravila v ustreznih dozah. Memantin je bil učinkovit tudi pri stabilizaciji simptomov, ko so se ti poslabšali kljub zdravljenju s klozapinom (20). Bolnikovo kognitivno funkcioniranje se v tem primeru ni vidno izboljšalo, poročajo pa o dveh drugih primerih bolnikov, kjer so se poleg osnovne bolezenske simptomatike težkih oblik RBMR izboljšale tudi kognitivne funkcije. 29-letna bolnica, ki je vse življenje rada brala in pisala kratke zgodbe, je po zdravljenju z memantinom, po poprejšnjem dvoletnem neuspešnem zdravljenju s standardnimi zdravili, ko je dneve večinoma preživljala v postelji, spet zmogla brati in pisati zgodbe (21).

ZAKLJUČKI

Uspehi pri poskusnem zdravljenju, ki so jih beležili pri večini navedenih kliničnih raziskav in študijah primerov, kažejo na smiselnost nadaljnega raziskovanja na področju uporabe kognitivnih modulatorjev pri BMR. Donepezil je bil učinkovit pri zdravljenju RBMR, medtem ko so si rezultati raziskav o zdravljenju kognitivnega upada z donepezilom neenotni. Za galantamin, katerega delovanje je bilo preizkušeno izključno pri zdravljenju posledic kognitivnega upada pri bolnikih

z BMR, je bila potrjena uspešnost pri zdravljenju okrnjene pozornosti in epizodičnega spomina. Memantin je bil zelo učinkovit pri zdravljenju RBMR, tudi pri hitrokrožnih oblikah bolezni, ki veljajo za napovednik manj ugodnega poteka zdravljenja bolezni. V poročilih primerov zdravljenja opisujejo tudi pozitivne učinke memantina na kognitivne primanjkljaje. Glede na izpostavljene uspehe lahko sklepamo, da bi bilo v prihodnje najbolj smiselno nadaljnje preizkušanje delovanja donepezila in memantina pri bolnikih z RBMR ter galantamina pri zdravljenju posledic kognitivnega upada, in sicer predvsem v smislu kontroliranih randomiziranih dvojno slepih raziskav. Ekstrapolacija nekaterih izsledkov raziskav je namreč omejena zaradi premajhnega števila preiskovancev, neuporabe placeba in velikih razlik v standardni farmakološki terapiji, ki so jo bolniki prejemali med poskusnim zdravljenjem. Poleg tega v raziskavah ni dovolj natančno navedeno, ali so pred poskusnim zdravljenjem pri preiskovancih izključili druge nevrološke oziroma duševne motnje, ki bi poleg BMR še lahko vplivale na kognitivne funkcije. V literaturi ni poročil o poskusnem zdravljenju z drugimi, podobno delujočimi kognitivnimi modulatorji, npr. rivastigminom, ki bi bilo morda smiselno. Na poti do boljših rezultatov zdravljenja RBMR bi bilo najprej treba sprejeti enotno definicijo RBMR in smernice zdravljenja z avgmentacijsko terapijo. Ker postaja neizpodbitno, da pri bolnikih z BMR prihaja do kognitivnega upada, bi bilo v poteku zdravljenja morda smiselno v klinično prakso uvesti spremljanje kognitivnih funkcij bolnikov s testi kognitivnih sposobnosti ter glede na rezultate razmišljati o uvedbi terapije. Farmakološko zdravljenje kognitivnega upada bi bilo nujno dopolnjevati še z ostalimi metodami izboljševanja kognitivnih funkcij, npr. s kognitivno remediacijo. Na ta način bi bolnikom pomagali pri večji samostojnosti in boljšem funkcioniranju v družbi, ki je sedaj okrnjeno tudi v obdobjih evtimnosti.

LITERATURA

1. Ezdravje: Bipolarna motnja [internet]. Novo mesto: Krka, d. d., Novo mesto; 2010 [citirano 2010 Dec 19]. Dosegljivo na: <http://www.ezdravje.com/si/zivcevje/bipolarna/>
2. Judd JL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59 (6): 530-7.
3. Judd JL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60 (3): 261-9.
4. Gitlin M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Focus*. 2007; 5 (1): 49-63.
5. Sachs GS. Treatment-resistant bipolar depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996; 19 (2): 215-36.
6. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychological impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry*. 2000; 48 (7): 674-84.
7. Wasserstein J, Wolf LE, Solanto M, et al. Adult attention deficit hyperactivity disorder: basic and clinical issues. In: Morgan JE, Ricker JH, eds. *Textbook of clinical neuropsychology*. New York: Taylor and Francis; 2008.
8. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*. 2006; 189 (9): 254-9.
9. Altshuler LL, Conrad A, Hauser P, et al. Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: a preliminary report of magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48 (5): 482-3.
10. Sachs GS, Trimble MR. Anticonvulsive drugs and cognitive functions. *Epilepsia*. 1982; 23 (5): 531-4.
11. King DJ. Psychomotor impairment and cognitive disturbances induced by neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994; 380: 53-8.
12. Register zdravil Republike Slovenije XII. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2010.
13. Burt T, Sachs GS, Demopulos C. Donepezil in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1999; 45 (8): 959-64.
14. Ghaemi SN, Gilmer WS, Dunn RT, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of galantamine to improve cognitive dysfunction in minimally symptomatic bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29 (3): 291-5.
15. Koukopoulos A, Reginaldi D, Serra G, et al. Antimanic and mood-stabilizing effect of memantine as an augmenting agent in treatment-resistant bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010; 12 (3): 348-9.
16. Kelly T. Is donepezil useful for improving cognitive dysfunction in bipolar disorder? *J Affect Disord*. 2008; 107 (1-3): 237-40.
17. Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, et al. A 12-week open-label study of donepezil for cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; 23 (7): 693-8.
18. Iosifescu DV, Moore CM, Deckersbach T, et al. Galantamine-ER for cognitive dysfunction in bipolar disorder and correlation with hippocampal neuronal viability: a proof-of-concept study. *CNS Neurosci Ther*. 2009; 15 (4): 309-19.
19. Schrauwen E, Ghaemi SN. Galantamine treatment of cognitive impairment in bipolar disorder: four cases. *Bipolar Disord*. 2008; 8 (2): 196-9.
20. Agarwal V, Tripathi A. Memantine in management of a clinically challenging case of bipolar disorder. *Indian J Psychiatry*. 2009; 51 (2): 137-8.
21. Teng TC, Demetrio FN. Memantine can acutely improve cognition and have a mood stabilizing effect in treatment resistant bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006; 28 (3): 252-4.

Prispelo 24. 1. 2011

Petra Adamič¹, Mladen Gasparini²

Periferna arterijska bolezen

Peripheral Arterial Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: periferna arterijska bolezen, intermitentna klavdikacija, kronična kritična ishemija, diagnostika, zdravljenje

Zaradi staranja prebivalstva pogostost periferne arterijske bolezni strmo narašča. V začetni fazi je bolezen asimptomatska ali povzroča intermitentne klavdikacije. Večanje aterosklerotičnih leh in oženje žilne svetline pa povzroča čedalje hujšo ishemijo uda s trofičnimi spremembami kože in adneksov ter celo razjedo in/ali gangreno, zato je izredno pomembno zgodnje odkrivanje bolezni in preprečevanje njenega napredovanja. V prispevku so opisani dejavniki tveganja za razvoj bolezni, diagnostični postopki in možnosti zdravljenja glede na stadij bolezni. Poleg sistemskega preprečevanja srčnožilnih ishemičnih dogodkov je temelj zdravljenja intervalni mišični trening, pri kratkih arterijskih zožitvah in zaporah perkutana transluminalna angioplastika, pri daljših ali močno kalciniranih žilnih zaporah pa kirurška revaskularizacija z našitjem žilnega obvoda. Pri obsežnih in globokih nekrozah je včasih edina možnost amputacija prizadetega uda. Prognoza glede preživetja je pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo v primerjavi s celotno populacijo tudi do petkrat slabša, saj kljub sodobni preventivi pogosteje umirajo zaradi srčnožilnih ishemičnih dogodkov.

ABSTRACT

KEY WORDS: peripheral arterial disease, intermittent claudication, chronic critical ischemia, diagnosis, treatment

The incidence of peripheral arterial disease is increasing due to the aging of the population. In the asymptomatic stage, atherosclerotic plaques are present but not clinically evident. However, their growth could narrow the vessel and become manifested as intermittent claudication. Further worsening of ischemia could lead to trophic changes of the skin and adnexa, ulceration and even gangrene. Therefore, early detection and prevention of disease progression is very important. This paper focuses on the main risk factors for peripheral arterial disease, as well as the relevant diagnostic procedures and treatment options in different stages of the disease. The main treatments of choice include supervised walking programs and systemic prevention of cardiovascular ischemic events. When conservative treatment is inefficient, the percutaneous revascularization method should be considered. For long vessel occlusions or highly calcified plaques, bypass grafting is used to reestablish normal blood flow. Amputation is the procedure of last resort, indicated for extensive, deep necrosis and progressive gangrene. Despite modern preventive measures, the mortality of patients with peripheral arterial disease is higher than in the general population. Due to the exceptionally elevated risk for cardiovascular events, the majority of these individuals will eventually die of cardiac or cerebrovascular problems.

¹ Petra Adamič, dr. med., Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola; petra.adamic@gmail.com

² Asist. Mladen Gasparini, dr. med., Oddelek za žilno kirurgijo, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

UVOD

Periferna arterijska bolezen (PAB) je kronična motnja arterijske prekrvitve zlasti spodnjih udov, ki jo najpogosteje povzroča ateroskleroza. Bolezen se razvija počasi, tako da je lahko dolgo časa asimptomatska ali se kaže kot intermitentna klavdikacija, v napreduvalih fazah pa je prisotna čedalje hujša ishemija uda (1–3). Ko se pri bolniku, ki je prej imel intermitentno klavdikacijo, najmanj dva tedna med mirovanjem pojavlja ishemična bolečina, ki jo lahko spremlja razjeda ali gangrena, govorimo o kronični kritični ishemiji uda (4, 5).

Najpogosteje uporabljena je klinična klasifikacija PAB po Fontainu, za natančnejšo opredelitev bolezni pa so ji dodane podskupine, ki jih kot posebne kategorije zajema klasifikacija po Ruthefordu (tabela 1). Obstajajo tudi različni vprašalniki, s katerimi lahko ocenjujemo sposobnost gibanja in kvaliteto življenja teh bolnikov (6–8).

PAB prizadene približno 10–15 % ljudi, starejših od 65 let (9–11). Pogostost bolezni s staranjem prebivalstva strmo narašča, zato lahko pričakujemo, da se bo delež bolnikov s PAB v naslednjih desetletjih izrazil povečal (12). Moški so prizadeti pogosteje kot ženske. Najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj PAB je kajenje: kar 80 % bolnikov je kadilcev oz. bivših kadilcev. Kajenje pospeši razvoj bolezni, poslabša rezultate zdravljenja in poveča tveganje za amputacijo uda. Drugi pomembni dejavniki tveganja so še: arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, debelost, telesna nedejavnost in družinska obremenjenost (1, 13–16). Sladkorna bolezen je samostojen dejavnik tveganja za aterosklerozo ter

povečuje tveganje in pospeši razvoj PAB za približno petkrat (8, 14, 17). Še hitreje napreduje ateroskleroza pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki se zdravijo z dializo, tako da je pojavnost vseh oblik napredovale ateroskleroze pri njih desetkrat večja kot v splošni populaciji (1, 18, 19).

ETIOPATOGENEZA

Aterosklerotične lehe na spodnjih okončinah tako kot v drugih organih rastejo razmeroma počasi in le nekatere med njimi sčasoma dosežejo velikost, ko pomembno zožijo svetlino žile ter posledično zmanjšajo pretok krvi v njej. Nekoliko poenostavljeno velja, da se pretok krvi pomembno zmanjša, ko se žilna svetlina zmanjša vsaj za 70%. Na tok krvi vplivata tudi dolžina stenoze in viskoznost krvi. Pretok krvi je bolj prizadet pri dolgih zožitvah, pri več zaporednih zožitvah, pri policitemiji s hematokritom več kot 0,5 ali povečani koncentraciji fibrinogena v plazmi, ki je pogosta pri kadicah (1, 16, 20).

Pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo se med hojo zaradi pomanjkanja kisika in drugih substratov mišične presnove v mišicah spodnjih okončin kopičijo presnovki anaerobnega metabolizma, kot sta laktat in adenozin difosfat, ki sta pomembna mediatorja ishemične bolečine. Obenem se med ishemijo sproščajo prosti radikali, aktivirajo levkociti in okvarja endotelij, kar lahko še poslabša ishemijo mišice. Kronično izpostavljanje ishemiji lahko v prizadeti mišici privede do kopičenja kratkoverižnih acilkarnitinov, ki predstavljajo označevalce okvarjene aerobne

Tabela 1. Fontainova in Ruthefordova klasifikacija ishemije uda pri periferni arterijski bolezni (6, 7).

	Kategorije po Fontainu		Kategorije po Ruthefordu
Stadij I	asimptomatski	0	asimptomatski
Stadij II	ishemična bolečina med hojo	1	blaga klavdikacija
	IIa dolga klavdikacijska razdalja (>200 m)	2	zmerna klavdikacija
	IIb kratka klavdikacijska razdalja (<200 m)	3	huda klavdikacija
Stadij III	ishemična bolečina med mirovanjem	4	ishemična bolečina med mirovanjem
Stadij IV	ulkusi in gangrena		
	IVa omejena gangrena	5	majhna izguba tkiva
	IVb obsežna gangrena	6	obsežna izguba tkiva

presnove in majhne delovne zmogljivosti mišičja (1).

Ko je pomanjkanje kisika izraženo tudi med mirovanjem, se pojavijo okvare mikrocirkulacije. Pri tem ima pomembno vlogo dušikov oksid (angl. *nitric oxide*, NO), plin, ki v telesu sodeluje pri številnih procesih – povzroča relaksacijo žilnih gladkomišičnih celic (vazodilatacijo) ter tako sodeluje pri uravnavanju sistemskega in pljučnega krvnega tlaka, zavira adhezijo in agregacijo trombocitov, zavira migracijo levkocitov na mesto vnetja in deluje kot mikrobiocid (21, 22). Okvarjena sinteza NO v endoteliju poruši normalno vazomotivno funkcijo kapilarnih zank, omogoči aktivacijo trombocitov in levkocitov ter agregacijo in težje pomikanje rdečih krvničk skozi kapilare. Privede tudi do sproženja koagulacijske kaskade, kar privede do mikrotromboz, propadanje endotelija pa vodi v razvoj edema. Opisane spremembe dodatno otežujejo prehajanje kisika v tkiva, kar pogosto vodi v gangreno.

Na prekrvitev uda v vseh fazah kronične ishemije vplivata tudi črpalna sposobnost srca in oksiforna kapaciteta krvi. Hudo poslabšanje črpalne sposobnosti srca in anemija, zlasti če nastaneta nenadno, sta lahko razlog za napredovanje periferne arterijske bolezni iz stadija intermitentne klavdikacije v stadij kritične ishemije (1).

KLINIČNA SLIKA

Ocenjujejo, da ima asimptomatsko PAB, ki jo dokažemo z znižanjem razmerja med sistoličnim tlakom v gležnju in na nadlahti (t. i. gleženjski indeks – GI) na manj kot 0,9, približno 15–20% prebivalcev razvitih držav, ki so starejši od 55 let (23). Napredovanje bolezni lahko privede do pojava intermitentne klavdikacije. To je topa, stiskajoča bolečina v mečih ali stegnu, ki se pojavlja med hojo in ob počitku v nekaj minutah mine. Pri hitrejši hoji ali hoji navkreber se klavdikacijske bolečine pojavijo po krajši razdalji kot pri počasni hoji po ravnem (1, 2, 20).

Ob prizadetosti femoralne ali poplitealne arterije se klavdikacijska bolečina pojavi v mečih, ob prizadetosti aorte in iliakalnih arterij pa tudi v stegnu, kolku in glutealnem predelu. Pri obojestranski zaporu iliakalnih

arterij ali terminalne aorte govorimo o Lerichevem sindromu, pri katerem se obojestranski klavdikacijski bolečini v glutealnem in femoralnem predelu pri moških pridruži erektilna disfunkcija. Kadar so prizadete le golenske arterije, se bolečina med hojo pojavlja le v stopalu (1, 2, 13, 20).

Pri napredovali PAB pogosto najdemo t. i. trofične spremembe na udih: izgubo kožnih adneksov, hiperkeratotične nohte, stanjšano kožo, ki se lušči, lahko pa so prisotni tudi ishemični ulkusi in/ali gangrena.

Pri kronični kritični ishemiji uda je ishemična bolečina prisotna že v mirovanju in jo lahko spremljata razjeda ali gangrena. Bolečina zajema predvsem stopalo in prste, je najhujša med ležanjem, prehodno pa se zmanjša, če bolnik noge spusti iz postelje. Ob pregledu ugotovljamo odsotne arterijske pulzacije na stopalih, atrofijo golenskih mišic in izrazite trofične spremembe kože (1, 2).

DIAGNOSTIKA

Anamneza

Z anamnezo lahko dokaj natančno opredelimo, ali gre pri bolniku za intermitentno klavdikacijo in kakšna je njegova funkcionalna zmogljivost ali pa gre že za stadij kritične ishemije uda. V diferencialni diagnozi upoštevamo vzroke za bolečino in nelagodje v spodnjih okončinah, ki niso povzročeni z ishemijo, zlasti (1–3):

- osteomuskularno bolečino,
- radikularno bolečino, npr. lumboishialgijo, ter
- nevropatsko bolečino, npr. pri diabetični polinevropatiji in sindromu nemirnih nog.

Ker je napredovala ateroskleroza daleč najpogostejši vzrok PAB, bolnike obvezno povprašamo po dejavnih tveganja: kajenju, arterijski hipertenziji, hiperlipidemiji, sladkorni bolezni, ledvični odpovedi, prezgodnjem pojavu ateroskleroze pri bližnjih sorodnikih in po morebitnih znakih pridruženih srčne ali možganskožilne bolezni (1, 3, 13).

Klinični pregled

Pri sumu na PAB pregledamo celoten srčnožilni sistem: otipamo pulze in avskultiramo morebitne šume nad karotidnimi arterijami,

otipamo oba radialna pulza, opravimo fizikalni pregled srca in otipamo trebuh, kjer smo pozorni na morebitne pulzacije anevrizme trebušne aorte. Koristno je avskultirati tudi predele nad abdominalno aorto, odcepišče ledvičnih arterij in iliofemoralni predel, kjer lahko zaradi turbolentnega toka v predelu arterijske stenoze slišimo šum. Pri pregledu arterijske prekrvitve spodnjih udov je najpomembnejše tipanje pulzov. Na obeh straneh otipamo pulz stegenske (femoralne) in zakolenske (poplitealne) arterije, pulze arterije *tibialis posterior* in arterije *dorsalis pedis*. Odsotnost pulzov govori v prid žilni zapori ali pomembni stenozni nad preiskovanim mestom. Pri tem moramo upoštevati, da približno 15 % ljudi običajno nima tipljivega pulza na arteriji *dorsalis pedis*. Pri oceni arterijske prekrvitve preverjamo tudi hitrost kapilarnega povratka na prstih rok in nog, ki se pri motnji arterijske prekrvitve podaljša. Preizkus je zgolj orientacijski, saj je lahko čas kapilarne polnitve lažno podaljšan ob vazokonstrikciji v koži, ob vnetju in spremljajoči hiperemiji kože pa je lahko kratek kljub pomembni ishemiji. Ugotavljamo še trofične spremembe kože in adneksov ter morebitne razjede in gangrene (1, 3).

Osnovne laboratorijske preiskave

Pri vseh bolnikih s sumom na PAB je treba opredeliti in zdraviti reverzibilne dejavnike tveganja za aterosklerozo ter opredeliti morebitno anemijo ali policitemijo. Pravilno izmerimo krvni tlak in opravimo osnovne laboratorijske preiskave: hemogram, lipidogram, serumsko glukozo, kreatinin in pregled urina (3).

Merjenje perfuzijskih tlakov z dopplerskim detektorjem

Klinični sum na PAB moramo potrditi z objektivnimi preiskavami. Temeljna preiskava je merjenje perfuzijskega tlaka na nivoju gležnjev s sfigmomanometrom in prenosnim dopplerskim detektorjem. Pri tej metodi z dopplerskim detektorjem bolniku izmerimo sistolični tlak v arteriji *tibialis posterior* in arteriji *tibialis anterior*, na enak način pa izmerimo tudi tlak na obeh nadlahteh. Višje izmerjen sistolični tlak na gležnju primerjamo z višjim

sistoličnim tlakom na nadlahti, kar imenujemo GI (GI = najvišji sistolni tlak, izmerjen na gležnju/najvišji sistolni tlak, izmerjen na nadlahti). GI ima 90 % občutljivost in 100 % specifičnost za dokaz PAB. Po dogovoru vrednotimo kot normalen rezultat GI 0,91–1,30. Čim nižji je GI, tem bolj napreduje PAB. Glede na vrednosti GI razdelimo PAB na blažjo (GI: 0,50–0,90), zmerno (GI: 0,30–0,49) in hudo (GI < 0,30), ki jo imenujemo tudi kritična ishemija (4, 5, 24–26).

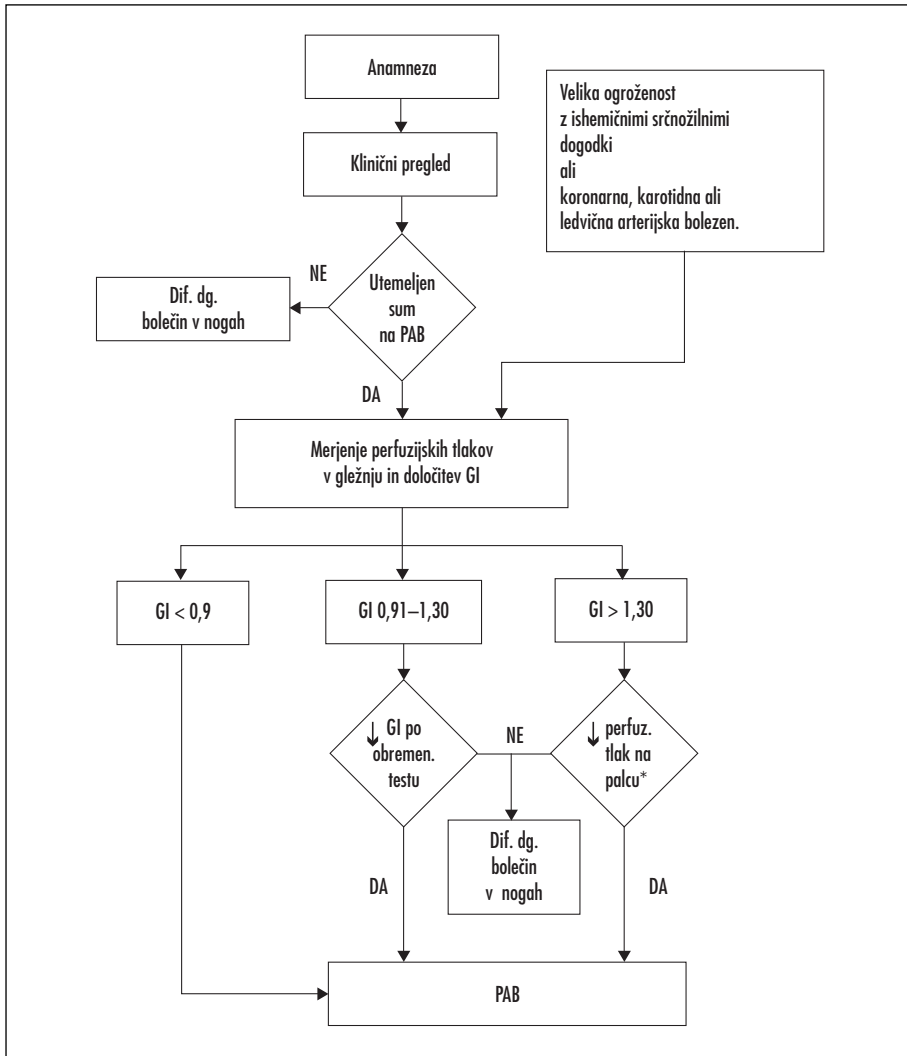
Vrednosti GI nad 1,3 so večinoma posledica nestisljivosti golenskih arterij zaradi mediokalcinoze, ki je pogosta pri bolnikih s sladkorno ali napredovalo ledvično boleznijo. V teh primerih so za opredelitev PAB potrebne dodatne preiskave. Uporabno je pletizmografsko merjenje perfuzijskega tlaka na nožnem palcu, saj mediokalcinoza ne sega v prstne arterije. O kritični ishemiji govorimo, ko je tlak na nožnem palcu nižji od 30 mm Hg, vrednosti nad 50 mm Hg pa kritično ishemijo izključujejo (1, 4, 5, 20).

Kadar sta klinični status in GI še normalna, anamneza pa je značilna za intermitentno klavdikacijo, uporabljamo obremenitveno testiranje, pri katerem preiskovanec hodi po tekočem traku s standardizirano hitrostjo in naklonom. Zabeležimo začetno in maksimalno klavdikacijsko razdaljo ter izmerimo perfuzijske tlake v gležnju pred obremenitvijo in po njej. Če gre za pomembno proksimalno zožitev arterije uda, se perfuzijski tlak v gležnju takoj po obremenitvi pomembno zniža v primerjavi s tlakom med mirovanjem (3).

Perfuzijske tlake v udih lahko izmerimo tudi na stegnu in v zgornjem delu meč, na zgornji okončini pa na nadlahti in podlahti, kar imenujemo segmentno merjenje perfuzijskih tlakov. S primerjavo med proksimalnimi in distalnimi segmenti ter med levo in desno okončino lahko opredelimo, kateri arterijski odsek je hemodinamsko prizadet (1).

Preiskave mikrocirkulacije

Skozikožna oksimetrija omogoča neinvazivno merjenje delnega tlaka kisika v koži in podkožju. Uporabna je pri izraženi mediokalcinozi golenskih arterij z lažno visokim GI in pri določanju ravni amputacije. Če delni tlak kisika v podkožju presega 40 mm Hg, lahko dokaj zanesljivo izključimo kritično ishemijo.



Slika 1. Osnovni diagnostični algoritem pri sumu na PAB (26). * Pri nestisljivih golenskih arterijah lahko PAB dokažemo tudi z ultrazvočnim pregledom arterij ali s preiskavami mikrocirkulacije, npr. skozikožno oksimetrijo. Dif. dg. – diferencialna diagnoza, GI – gleženjski indeks, obremen. – obremenitvenem, PAB – periferna arterijska bolezen, perfuz. – perfuzijski.

jo uda (1, 4, 5). Z vitalno kapilaroskopijo pregledujemo kapilare obnohtja pod 10- do 50-kratno povečavo. Pri napredujoči ishemiji opazujemo porušenje normalne strukture kapilarnih zank, pojavijo se perikapilarni edem in mikroskopske krvavitve, v napredovali fazi pa s krvjo izpolnjenih kapilar ne vidimo več, kar napoveduje propad kože oz. nekrozo (1). Na sliki 1 je prikazan osnovni diagnostični algoritem pri sumu na PAB.

Morfološke preiskave arterij

Pri bolnikih s kratko klavdikacijsko razdaljo ali kritično ishemijo uda si je pred revaskularizacijskim posegom treba prikazati morfološko arterijskega sistema v udu in natančno opredeliti mesta ter dolžino zožitev in zapor. Zlati standard je angiografska preiskava, ki omogoča tudi takojšnje nadaljevanje diagnostičnega postopka s skozikožno znotrajžilno

angioplastiko – perkutano transluminalno angioplastiko (PTA) (2–4).

Opravimo lahko neinvazivno ultrazvočno (UZ) preiskavo uda, ki poleg slikovnega prikaza žilne stene omogoča tudi meritve hitrosti arterijskega pretoka in analizo časovne odvisnosti hitrosti toka krvi, iz česar lahko sklepamo o hemodinamski pomembnosti stenoze. V diagnostiki PAB se vse bolj uveljavljata tudi neinvazivna magnetnoresonančna angiografija in angiografija z računalniško tomografijo. Preiskavi še natančneje od UZ prikazeta morfologijo arterijskega sistema in ne zahtevata arterijske punkcije, saj kontrastno sredstvo vbrizgamo v veno ali pa preiskavo opravimo celo brez kontrasta (1–3).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje PAB je odvisno od stadija bolezni in je sestavljeno iz dveh skupin ukrepov: sistemskega preprečevanja srčnožilnih ishemičnih dogodkov in lokalnega zdravljenja klavdikacijskih simptomov in ishemije uda (1).

Preprečevanje srčnožilnih ishemičnih dogodkov

Vsem bolnikom s PAB (tudi asimptomatskim) predpišemo antiagregacijsko terapijo. Uporabljamo aspirin v odmerku 75–325 mg/dan, bolnikom, pri katerih je jemanje aspirina kontraindicirano, in tistim, ki so ob jemanju aspirina doživeli ishemični dogodek, pa predpišemo klopidoogrel v odmerku 75 mg/dan. O učinku antiagregacijske terapije na napredovanje PAB je na voljo malo podatkov, vendar je obsežna študija primarne preventive pri skupini zdravnikov pokazala, da je skupina, ki je jemala aspirin, po petih letih potrebovala pol manj revaskularizacijskih posegov na perifernih arterijah kot skupina, ki je jemala placebo (26–31).

Treba je odpraviti vse reverzibilne dejavnike tveganja za aterosklerozo, kar pomeni predvsem prenehanje kajenja, uživanje zdrave hrane, redno telesno dejavnost in uravnavanje telesne teže (3, 26, 28). Prenehanje kajenja zmanjšuje smrtnost zaradi srčnožilnih vzrokov in upočasni napredovanje PAB. Kadilci imajo do 7-krat večje tveganje za razvoj intermitentne klavdikacije v primerjavi z nekadilci. Zdravila izbora pri hiperholeste-

rolemiji so statini, ki tudi stabilizirajo aterosklerotične lehe (1, 14). Uravnavanje krvnega tlaka naj pri bolnikih s PAB poteka po mednarodno sprejetih priporočilih. Ciljni krvni tlak je pri mlajših bolnikih in bolnikih s pridruženo sladkorno boleznijo pod 130/80 mm Hg, pri starejših bolnikih pa pod 140/90 mm Hg. Le pri bolnikih s kritično ishemijo je treba počakati z zdravljenjem hipertenzije do revaskularizacije uda. Posebej koristna antihipertenzivna zdravila so zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci angiotenzinskih receptorjev, ki zmanjšajo pogostost ishemičnih kardiovaskularnih dogodkov za dodatnih 10–20 %, neodvisno od zmanjševanja krvnega tlaka. Prav zato naj bi ta zdravila prejemale prav vsi hipertoniki s PAB, pri katerih ni kontraindikacij (1, 3, 4, 26, 29, 32, 33). Serumsko glukozo je treba čim bolj uravnavati, saj sladkorna bolezen pospešuje razvoj PAB in močno poslabšuje njeno prognozo, pri bolnikih s sladkorno boleznijo so namreč amputacije kar 7-krat pogostejše kot pri nediabetikih (1, 14, 17).

Zdravljenje klavdikacijskih simptomov in ishemije uda

Osnova nefarmakološkega zdravljenja bolnikov z intermitentno klavdikacijo je intervalni mišični trening, tj. hoja do razdalje, ki še ne povzroči polno izražene ishemične bolečine, čemur sledi krajši počitek, med katerim mora klavdikacijska bolečina povsem izzveneti, in nato nadaljevanje hoje do ponovnega pojava bolečine. Številne randomizirane študije so dokazale, da intervalni mišični trening poveča razdaljo, ki jo bolniki prehodijo brez bolečine v povprečju za 100–150 %, izboljša pa tudi kvaliteto življenja. Za doseganje takšnih učinkov je treba vaditi pod strokovnim nadzorom 35–50 minut 3- do 5-krat tedensko vsaj 6 mesecev. Za uspešno izvajanje treninga je potrebna dobra motiviranost in tudi dokaj ohranjena telesna zmogljivost bolnika. Če nadzorovan program vadbe ni mogoč, bolnikom svetujemo, naj v udobni obutvi hodijo vsaj pol ure dnevno, in sicer do dveh tretjin maksimalne klavdikacijske razdalje, odmori med hojo pa naj bodo tako dolgi, da mišični simptomi povsem popustijo. Intervalni mišični trening pospešuje razvoj kolateralnega žilja, izboljša delovanje endotelija, zlasti nje-

govo sposobnost za sintezo NO, kar povzroči redistribucijo krvi v delujoče mišičje. Poveča se gostota kapilar in privzem kisika, kar izboljša oksidativni metabolizem, zmanjša se tudi kopičenje acilkarnitinov v mišičju in posrednikov vnetja, ki spremljajo ishemijsko. Bolniki morajo tudi skrbno negovati stopala in se z udobno obutvijo varovati poškodb kože (1, 3, 14, 34).

Farmakološka terapija intermitentne klavdikacije je manj učinkovita od intervalnega mišičnega treninga in prihaja v poštev predvsem pri bolnikih, ki vadbe ne morejo učinkovito izvajati (3, 26). Pentoksifilin je metilksantinski derivat, ki povečuje prožnost membrane rdečih in belih krvničk, znižuje koncentracijo fibrinogena in šibko zavira trombocite. Klavdikacijsko razdaljo podaljša le za 20–25%. Priporočena dnevna količina je 1.200 mg, razdeljena v 2–3 odmerke. Pogost stranski učinek je dispepsija, redkeje glavobol in diareja (1, 13, 14, 27).

Cilostazol je inhibitor fosfodiesteraze tipa 3, ki povečuje znotrajcelično koncentracijo cikličnega adenozinmonofosfata (cAMP). Zavira agregacijo trombocitov in proliferacijo gladkega mišičja, deluje vazodilatatorno in povečuje koncentracijo lipoproteinov visoke gostote (angl. *high density lipoprotein*, HDL). Klavdikacijsko razdaljo podaljša za 40–60%, vendar ni znano, po katerem izmed več možnih mehanizmov. Cilostazol kljub antiagregacijskemu učinku praviloma kombiniramo z aspirinom, ni pa podatkov o varnosti kombinacije s klopidogrelom. Glavni stranski učinek cilostazola je glavobol, redkeje diareja in omotica (1, 20, 27).

Farmakološka terapija kritične ishemije prihaja v poštev le tedaj, kadar revaskularizacijski posegi niso izvedljivi. V ta namen se uporablja prostanoide: prostaglandin E1 (alprostadil) in zlasti iloprost, ki je stabilnejši analog prostaciklina. Oba zavirata agregacijo trombocitov in delujeta vazodilatatorno. Študije kažejo, da zdravljenje s prostanoidi zmanjšuje število amputacij vsaj v 3- do 6-mesečnem obdobju opazovanja, vendar so uspehi zdravljenja aterosklerotično pogojene kritične ishemije slabši kot pri zdravljenju Buergerjeve bolezni (1, 4, 5, 27).

V fazi kliničnega testiranja je tudi terapevtska angiogeneza, pri kateri se poskuša

z vnašanjem angiogenih rastnih faktorjev, npr. vaskularnega endotelijskega rastnega faktorja (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) ali bazičnega fibroblastnega rastnega faktorja (angl. *basic fibroblast growth factor*, bFGF) – v obliki proteina ali genskega zapisa zanje – spodbuditi razraščanje kolateralne cirkulacije v ishemičnih tkivih (1, 20).

Hemodilucija je preprost terapevtski poseg, ki ima namen vzpostaviti optimalno razmerje med oksiforno kapaciteto in viskoznostjo krvi. Po sodobnih priporočilih prihaja hemodilucija (na primer z infuzijo dekstrana) v poštev le pri bolnikih s hematokritom, večjim kot 0,5 (1).

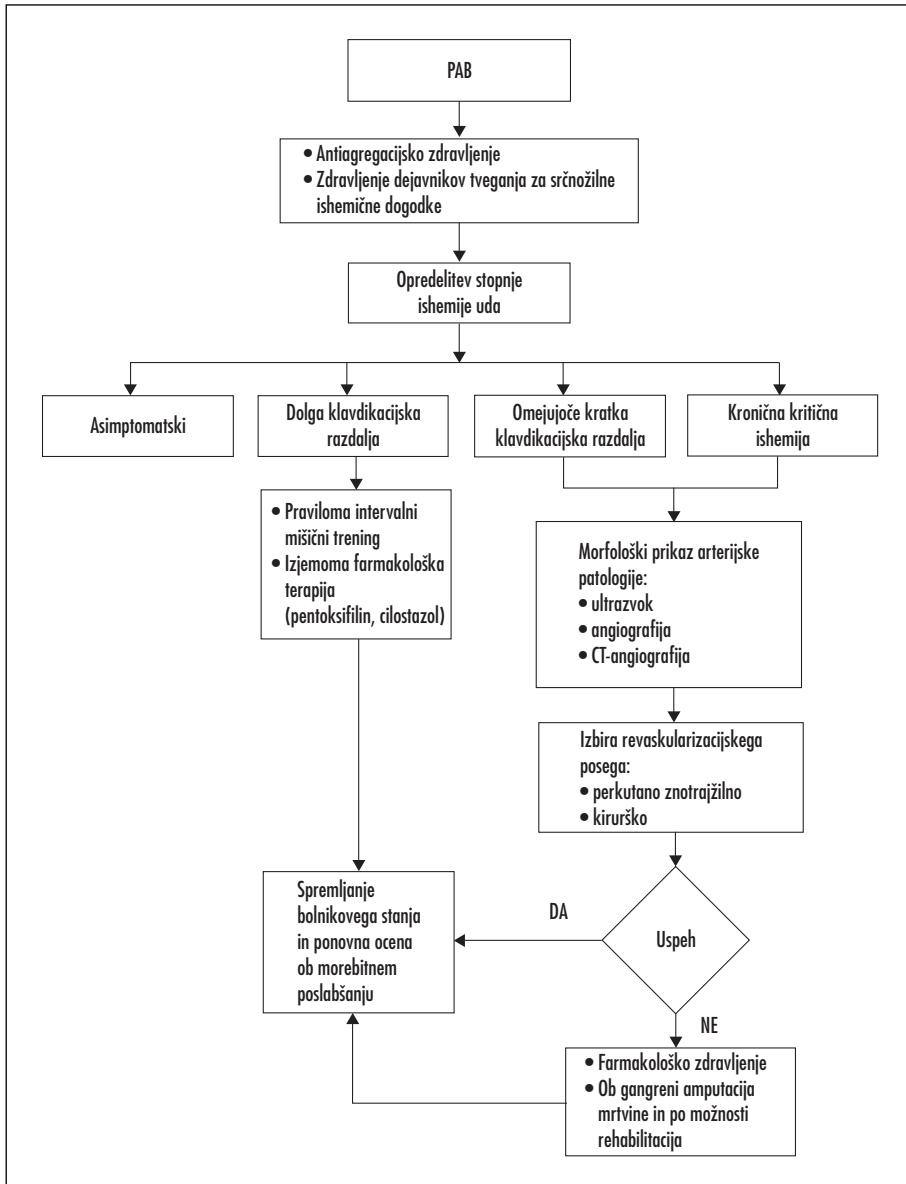
Pri bolnikih s kratko klavdikacijsko razdaljo, ishemično bolečino v mirovanju ali kronično kritično ishemijsko uda so osnova zdravljenja revaskularizacijski posegi. Delimo jih na znotrajžilne (endovaskularne) s skozžilnim (perkutanim) pristopom in klasične kirurške revaskularizacijske posege (1, 3, 4).

Metoda izbora za zdravljenje kratkih arterijskih zožitev v zapor, ki ne presegajo 10 cm, je PTA (5, 14, 35). Najpogosteje punktiramo femoralno arterijo tik pod ingvinalnim ligamentom in vanjo uvedemo žilno uvajalo, skozi katerega pod rentgensko kontrolo v arterijo uvedemo vodilno žico. Z žico premostimo zožitev ali zaporo arterije in preko nje na prizadeto mesto potisnemo dilatacijski balonček. Balonček pod tlakom več atmosfer napolnimo s fiziološko raztopino, kar potisne okluzivno aterosklerotično leho s pridruženim trombotom stran. Z uspešno izvedenim posegom ponovno vzpostavimo dobro prehodnost arterijske svetline, vendar s pritiskom na leho ustvarimo trombotično površino, zato je pred PTA treba zavreti trombocite z aspirinom, med posegom pa uporabiti heparin v terapevtskih odmerkih (1). V iliakalnem področju je PTA zelo uspešna z 80–90% petletno prehodnostjo žile, v femoropoplitealnem področju pa znaša petletna prehodnost približno 60%. S PTA v golenskih arterijah praviloma ne dosežemo dolgotrajne prehodnosti arterij, vendar pri kritični ishemiji uspešno podaljšujemo preživetje okončine (1, 5, 14). Kadar je angiografski rezultat PTA nezadovoljiv, uporabljamo v iliakalni arteriji žilne opornice – stente. Teh praviloma ne uporabljamo v femoralnih, poplitealnih in tibialnih arterijah, ker na teh mestih povzročajo preveč trombotičnih zapor (1, 3).

Zgodnji zapleti PTA so: disekcija, distalna embolizacija, trombotična zavora in zelo redko raztrganje arterije. Na vbodnem mestu se po odstranitvi žilnega uvajala lahko razvije hematoma ali psevdanevrizma, zelo redko pa nastane arteriovenska fistula. Dolgoročno uspešnost PTA omejuje restenoza, ki se v prvih šestih mesecih po posegu v različnem obse-

gu pojavlja pri približno tretjini bolnikov, zato je po revaskularizacijskih posegih treba bolnike redno spremljati. Pri restenozni gre za pomnožitev in vraščanje gladkega mišičja in intimalno hiperplazijo. Praviloma jo lahko razrešimo s ponovno PTA (1, 2).

Kirurško revaskularizacijsko zdravljenje predstavlja zlati standard za zdravljenje kri-



Slika 2. Algoritem zdravljenja periferne arterijske bolezni (3, 26). CT – računalniška tomografija, PAB – periferne arterijske bolezni.

tične ishemijske udov, ki jo povzročajo dolge ali močno kalcinirane žilne zapore, ki jih ne moremo odpraviti z znotrajžilnimi posegi. Osnovni kirurški revaskularizacijski poseg je našitje žilnega obvoda. Pogoj za uspešno delovanje obvoda je poleg dobrega vtoka arterijske krvi tudi dobro prehodno žilno odsekanje distalno od zapore (1, 2). Zapore v aortoiliakalnem področju premoščamo z aorto(bi)femoralnim obvodom, za katerega uporabljamo sintetične žilne proteze, običajno iz politetrafluoretilena ali dakrona, ki v obliki obrnjene črke Y segajo od distalne aorte do začetnega dela femoralnih arterij. Prehodnost aortofemoralnih obvodov je po petih letih približno 90%. Kadar je tveganje obsežne operacije v abdomnu preveliko ali kadar je poseg neizvedljiv zaradi spremenjenih anatomskih razmer v abdomnu, lahko žilni kirurg naredi izvenanatomski obvod. To je lahko aksilobifemoralni obvod, pri katerem spelje žilno protezo od aksilarne arterije do obeh femoralnih arterij v dimljah. Pri enostranski prizadetosti iliakalne arterije zadostuje femorofemoralni obvod, ki je napeljan v podkožju iz dimelja na eni strani v dimlje na drugi strani (1, 3, 5, 14).

Femoropoplitealni obvod je kirurški poseg, s katerim revaskulariziramo dolge zapore femoralne arterije. Pogoj za izvedbo tega obvoda je prehodna poplitealna arterija, ki se nadaljuje v vsaj eno dobro prehodno golenško arterijo. Za žilni obvod je najboljši material avtologna velika safenska vena, bodisi obrnjena ali *in situ*, pri čemer pa moramo z valvulotomom prekiniti zaklopke, da kri nemoteno teče v distalno smer. Petletna prehodnost obvodov z avtologno veliko safensko veno je približno 75%. Kadar velike safenske vene ni na voljo in uporabimo žilno protezo iz umet-

nega materiala, je pričakovana petletna prehodnost okoli 70%, če je obvod našit nad kolensko špranjo, in le 40%, kadar je proteza všita na poplitealno arterijo pod kolensko špranjo. Zato pod kolonom uporabljamo skoraj izključno avtologno veno, za poseg pa se odločimo le pri zdravljenju kritične ishemije (1, 5, 14).

Pri večini bolnikov s kritično ishemijo uda poskušamo ud reševati z revaskularizacijskimi posegi, vendar je obsežne globoke nekroze treba odstraniti z amputacijo. Za amputacijo pod kolonom se odločamo, če je gangrena zajela globoka tkiva stopala in distalni del goleni, za nadkolensko amputacijo pa tedaj, ko je nekrotičen tudi zgornji del goleni ali če mrtvina sega celo na stegno. Nivo amputacije ni odvisen le od obsežnosti nekroze, ampak tudi od prehodnosti arterij in delnega tlaka kisika nad predvidenim mestom amputacije. Amputaciji sledi rehabilitacija s ciljem, da bolnika usposobimo za hojo s protezo (1, 4, 8). Slika 2 predstavlja algoritem zdravljenja PAB.

ZAKLJUČEK

PAB je v razvitem svetu zelo razširjena, njena pogostost pa zaradi staranja prebivalstva še strmo narašča. Bolezen je zelo pomembna, ker ni omejena le na ude, temveč je znanilec napredovale ateroskleroze. Bolnike s PAB zelo ogrožata srčni infarkt in možganska kap, zaradi česar umirajo 3–5-krat pogosteje kot njihovi zdravi vrstniki, zato je izredno pomembno pravočasno odkrivanje in zdravljenje bolezni, kar vključuje zdrav življenjski slog, uporabo ustreznih zdravil ter perkutano transluminalno angioplastiko in kirurško revaskularizacijo.

LITERATURA

- Štajer D, Koželj M. Bolezni srca in žilja. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 260–9.
- Hallett JW. Peripheral arterial disease. In: Beers MH, Porter RS, Jones TV, et al., eds. The Merck Manual of diagnosis and therapy. 18th ed. Whitehouse Station: Merck Research Laboratories, Division of Merck & Co., Inc.; 2006. p. 748–51.
- The TASC working group. Management of peripheral arterial disease – Transatlantic inter-society consensus. Intermittent claudication. Int Angiol. 2000; 19 Suppl 1: 57–139.
- The TASC working group. Management of peripheral arterial disease – Transatlantic inter-society consensus. Critical limb ischemia. Int Angiol. 2000; 19 Suppl 1: 183–304.
- Dormandy JA, Stock G. Critical leg ischemia – its pathophysiology and management. Berlin: Springer Verlag; 1990.
- Fontaine R, Kim M, Kiely R. Die chirurgische behandlung der peripheren durchblutungsstörungen. Helv Chir Acta. 1954; 5/6: 499–533.

7. Rutheford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997; 26 (3): 517–38.
8. The TASC working group. Management of peripheral arterial disease – Transatlantic inter-cosociety consensus. Introduction. *Int Angiol.* 2000; 19 Suppl 1: 1–52.
9. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation.* 1985; 71 (3): 510–5.
10. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 1993; 88 (3): 837–45.
11. Hooij JD, Kester AD, Stoffers HE, et al. Incidence of and risk factors of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol.* 2001; 153 (7): 666–72.
12. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, et al. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: result from non-invasive testing in a defined population. *Circulation.* 1985; 71 (3): 516–21.
13. Health Encyclopedia – Diseases and conditions: Peripheral vascular disease [internet]. Arlington, VA [citirano 2011 Feb 14]. Dosegljivo na: <http://healthscout.com/ency/68/573/main.html>
14. Weitz JI, Byrne J, Clagett P, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation.* 1996; 94 (11): 3026–49.
15. Fowler B, Jamrozik K, Norman P, et al. Prevalence of peripheral arterial disease: persistence of excess risk in former smokers. *Aust N Z S Public Health* 2002; 26 (3): 219–24.
16. Lopez Rowe V. Peripheral occlusive arterial disease. Medscape reference [internet] [citirano 2011 Feb 14]. Dosegljivo na: <http://medicine.medscape.com/article/460178-overview>
17. Mlačak B, Rotar-Pavlič D, Ivka B, et al. Periferna arterijska okluzivna bolezen in krčne žile pri diabetikih. *Zdrav Vest.* 2004; 73: 885–7.
18. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (4 Suppl 1): S117–31.
19. O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12 (12): 2838–47.
20. Creager MA, Dzau VJ. Vascular diseases of the extremities. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine.* 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1486–7.
21. Richard NM, Ramzi SC. Acute and chronic inflammation. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, eds. *Basic pathology.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 33–59.
22. Blinc A. Posledice hipertenzije na žilah. In: Dobovišek J, Accetto R, eds. *Arterijska hipertenzija.* 5th ed. Ljubljana: Lek; 2004. p. 123–9.
23. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001; 286 (11): 1317–24.
24. Fowkes FGR. The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol.* 1988; 17 (2): 248–54.
25. Fiegelson HS, Criqui MH, Fronek A, et al. Screening for peripheral arterial disease: the sensitivity, specificity, and predictive value of noninvasive tests in a defined population. *Am J Epidemiol.* 1994; 140 (6): 526–34.
26. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med.* 2001; 344 (21): 1608–21.
27. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45 Suppl 1: 5–67.
28. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease in Clinical Practice. Executive summary – European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2003; 24 (17): 1601–10.
29. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21 (6): 1011–53.
30. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; 324 (7329): 71–86.
31. Goldhaber SZ, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Low-dose aspirin and subsequent peripheral arterial surgery in the Physicians Health Study. *Lancet.* 1992; 340 (8812): 143–5.
32. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342 (3): 145–53.
33. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359 (9311): 995–1003.
34. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, et al. Exercise training for claudication. *N Engl J Med.* 2002; 347 (24): 1941–51.
35. Poredoš P, Kozak M, Videčnik V. Kronične in akutne motnje arterijske prekrvavitve udov. In: Keber D, Fras Z, eds. *Zdravljenje notranjih bolezni – algoritmi odločanja in ukrepanja.* Ljubljana: Medicinski razgledi; 1993. p. 53–9.

Irena Zupanič Pajnič¹

Forenzična genetika

Forensic Genetics

IZVLEČEK**KLJUČNE BESEDE:** forenzična genetika, kratke tandemske ponovitve, mitohondrijska DNA, genetska tipizacija

Prispevek na pregleden način predstavlja forenzične genetske preiskave, ki se opravljajo v Sloveniji in tujini. V laboratoriju za molekularno genetiko Inštituta za sodno medicino preverjamo bližnje in daljne sorodstvene odnose ter opravljamo identifikacijo bioloških sledi v kriminalistiki in identifikacijo neprepoznanih in skeletiziranih človeških posmrtnih ostankov v rutinskih sodnomedicinskih preiskavah in tudi v grobiščih iz časa 2. svetovne vojne in povojnih pobojev ter arheoloških najdiščih. V medicinskih preiskavah opravljamo identifikacijo tkivnih vzorcev ob sumu na njihovo zamenjavo, spremljamo uspešnost transplantacije kostnega mozga in drugih krvotvornih matičnih celic ter določamo eno- oz. dvojajčne dvojčke. V prispevku opisujemo različne genetske označevalce, ki jih v forenzični genetiki zaradi njihove variabilnosti preiskujemo. Pri jedrni avtosomski DNA in kromosomu Y preiskujemo dolžinske polimorfizme področij kratkih tandemskih ponovitev, pri mitohondrijski DNA pa sekvenčne polimorfizme dveh variabilnih področij kontrolne regije mitohondrijske DNA. Opisanih je veliko genetskih preiskav, ki so bile opravljene z namenom identifikacije žrtev množičnih katastrof (tako naravnih kot tistih, ki so bile posledica človeškega nasilja), z namenom razkrivanja zgodovinskih dejstev in identifikacije znanih osebnosti človeške zgodovine.

ABSTRACT**KEY WORDS:** forensic genetics, short tandem repeat, mitochondrial DNA, DNA typing

This article describes forensic genetics investigations performed in Slovenia and abroad. At the Molecular Genetic Laboratory of the Institute of Forensic Medicine, close and distinct kinship analyses are performed, biological stains are analyzed in casework, and human skeletal remains are identified from forensic investigations, World War II mass graves and archaeological sites. Identification of tissue samples is performed in clinical examinations whenever a suspicion of exchange appears. Furthermore, hematopoietic cell chimerism is monitored after bone marrow transplantations, and zygosity in twins is determined before transplantations. The paper describes variable genetic markers used in forensic genetics. Whenever nuclear autosomal and Y chromosome Short Tandem Repeat loci are used, length polymorphisms are traced. In the variable control region of the mitochondrial DNA, sequence polymorphisms are analyzed. In the paper, the most famous genetics investigations for the reconstruction of historical cases are presented, some mass disaster victim identifications are listed, and some identifications of notabilities of our past are described.

¹ Doc. dr. Irena Zupanič Pajnič, univ. dipl. biol., Laboratorij za molekularno genetiko, Inštitut za sodno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; irena.zupanic@m.f.uni-lj.si

UVOD

Na Inštitutu za sodno medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (ISM) že od leta 1996 opravljamo molekularnogenetske preiskave za identifikacijo oseb in bioloških sledi ter preverjamo sorodstvene povezave. Prvotne preiskave smo usmerili v raziskave polimorfizmov mikrosatelitskih področij avtosomske jedrne DNA, sledile so jim raziskave polimorfizmov mikrosatelitskih področij kromosoma Y in pred nekaj leti preiskave polimorfizmov mitohondrijske DNA (mDNA), saj tipizacija jedrne DNA pri starih in slabo ohranjenih bioloških materialih zaradi močne razgradnje ni bila vedno uspešna (1–5).

Za preverjanje sorodstvenih povezav (zlasti spornih očetovstev) in identifikacijo oseb iz razmeroma dobro ohranjenih bioloških materialov izoliramo genomsko DNA iz naslednjih bioloških vzorcev: kri in krvni madeži, slina in sledovi slinve v kriminalističnih primerih (cigaretni ogorki, poštne znamke, zobne ščetke), tkiva, odvzeta pri obdukciji, sperma in vaginalni brisi, odvzeti po posilstvu, lasje z lasno korenino, prhljaj, citološki in histološki preparati, tkiva, vpeta v parafinske bloke, epitelijske celice na prstnem odtisu (kontaktne sledi) itd. Iz starih bioloških materialov (skeletni ostanki, zobje), slabo ohranjenih bioloških vzorcev (v eksplozijah, požarih ali prometnih nesrečah zoglenela in močno poškodovana trupla), iz starega fečesa ter mikrosledov v kriminalističnih primerih (izpadli lasje, ki so običajno brez korenin) pogosto ni mogoče izolirati dovolj kvalitetne jedrne DNA za uspešno tipizacijo mikrosatelitskih področij, pričakujemo pa lahko uspešno tipizacijo mDNA.

Ob metodi genetskega profiliranja jedrne DNA nam tipizacija mDNA v rutinskih preiskavah omogoča celosten pristop k molekularnogenetskimi identifikacijam biološkega materiala v sodni medicini in kriminalistiki. Tako smo v zadnjih letih uspešno identificirali žrtve povojnih množičnih grobišč (6–10). Genetsko smo obdelali štiri grobišča, za katera so bili na razpolago poimenski sezname žrtev, na osnovi katerih smo lahko zbrali primerjalne vzorce ustnih sluznic še živečih sorodnikov. Največje grobišče, ki smo ga molekularnogenetsko obdelali, je bilo grobišče Konfin I, iz

katerega so leta 2006 izkopali skeletne ostanke 88 žrtev, za katere smo uspeli pridobiti brise ustnih sluznic še živečih bližnjih in daljnih sorodnikov za 44 žrtev. Za preiskave smo uporabili stegenice, katerih genetske profile smo primerjali s še živečimi sorodniki. Ob primerjavi genetskih profilov kosti s še živečimi sorodniki smo pri 32 kosteh zasledili ujemanje z referenčnimi osebami (sestrami, brati, hčerami, sinovi, bratranci in nečaki) in pri vseh izračunali verjetnost sorodstva, ki je presegala vrednost 99,9 %, kar po mednarodnih priporočilih zadostuje za pozitivno identifikacijo. Dokazali smo, da je ob preiskavi večjega števila genetskih označevalcev (avtosomski mikrosateliti, mikrosateliti kromosoma Y in kontrolna regija mDNA) in vključitvi bližnjih in daljnih sorodnikov žrtev v analizo mogoče pozitivno identificirati žrtve 2. svetovne vojne, za katere je zaradi časovne oddaljenosti težko pridobiti še živeče bližnje sorodnike. Molekularnogenetska identifikacija žrtev grobišča Konfin I je objavljena v najuglednejši svetovni forenzični reviji *International Journal of Legal Medicine* (10). Trenutno poteka v Laboratoriju za molekularno genetiko ISM molekularnogenetska identifikacija skeletnih ostankov domnevnih članov rodbine Auersperg iz 17. stoletja. Te kosti in zobe obdelujemo po postopkih, primernih za starodavne skeletne ostanke, pri katerih je zlasti pomembna popolna demineralizacija (11).

Na ISM opravljamo naslednje forenzično-genetske preiskave (6–10, 12–17):

- preverjanje sorodstvenih odnosov (bližnji sorodstveni odnosi, kot so sporna očetovstva, in daljne sorodstvene povezave),
- identifikacija bioloških sledi v kriminalističnih primerih (umori, posilstva, ropi, rekonstrukcije prometnih nesreč in iskanje sledi voznika itd.),
- identifikacija skeletiziranih posmrtnih ostankov ter razpadlih in zoglenelih trupel (neznana trupla in masovne katastrofe),
- identifikacija tkivnih vzorcev,
- spremljanje uspešnosti transplantacije kostnega mozga in drugih krvotvornih matičnih celic,
- določanje, ali sta dvojčka eno- ali dvojajčna,

- preverjanje identitete bioloških vzorcev, odvzetih za alkoholimetrične ali toksikološke preiskave,
- identifikacija žrtev 2. svetovne vojne in povojnih pobojev in
- identifikacija skeletnih ostankov iz arheoloških najdišč.

Molekularnogenetske metode za identifikacijo biološkega materiala in preverjanje sorodstvenih povezav se od začetka devetdesetih let uporabljajo v sodnomoedinskih, kriminalističnih, paleoantropoloških in genealoških študijah, pa tudi v študijah muzejskih živalskih in rastlinskih materialov (18, 19). Z metodo genetskega profiliranja določamo alele vzorcev oz. genetske profile jedrne DNA. Ta metoda nam prvič v zgodovini omogoča pozitivno identifikacijo in ne le izključitve. Vse predhodne metode so namreč uporabljale serološke in biokemične označevalce, ki so imeli prenizko variabilnost, da bi lahko natančno določili identiteto vzorca (20). Zelo uspešno uporabo polimorfizmov DNA je omogočilo odkritje verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), pri kateri polimorfne odseke DNA pomnožimo v milijon ali več kopijah. Tako je danes mogoča uspešna identifikacija las, slin iz cigaretnega ogorka, slin iz poštne znamke, prhljaja, epitelijskih celic na prstnem odtisu (kontaktni sledi) in paleoantropološkega biološkega materiala (21).

Uspešnost genetskih identifikacijskih metod je odvisna od količine in kvalitete izolirane DNA in torej od ohranjenosti biološkega materiala, ki ga želimo preučevati. Pri svežih tkivih in sorazmerno dobro ohranjenih bioloških vzorcih z metodo genetskega profiliranja analiziramo dolžinske polimorfizme jedrne DNA (avtosomske kromosome in kromosom Y). Pri starih in problematičnih vzorcih pa se lahko zgodi, da zaradi močne razgradnje jedrne DNA ni mogoče pridobiti v zadostnih količinah. V takih primerih uporabimo sekvenčne polimorfizme mDNA. Problematisne biološke vzorce predstavljajo stari skeletni ostanki in zobje, slabo ohranjeni ali močno poškodovani človeški posmrtni ostanki (v letalskih, železniških in prometnih nesrečah, eksplozijah in požarih zoglenela in močno poškodovana trupla, žrtve naravnih nesreč, terorističnih napadov ali vojn), stari

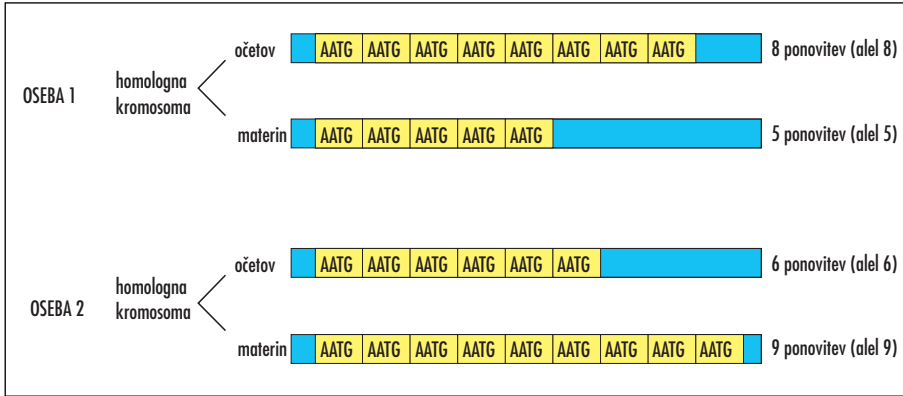
nohti, feces in urin ter mikrosledovi v kriminalističnih primerih (zlasti izpadli telogeni lasje, ki jih kriminalisti pogosto najdejo na kraju kaznivega dejanja) (5).

PREISKAVE JEDRNE DNA

Na jedrni DNA opravljamo dve vrsti preiskav. Prva je preiskava avtosomskih kromosomov, druga pa preiskava spolnih kromosomov, zlasti moškega spolnega kromosoma Y. Oba tipa preiskav uporabljamo za reševanje različnih sodnomoedinskih primerov. Vzrok za to so razlike v načinu dedovanja avtosomov in kromosoma Y ter velike razlike v diskriminacijskem potencialu (moči razlikovanja) obeh tipov preiskav (22).

Avtosomska DNA

Avtosomska DNA je najbolj polimorfna, zato jo najpogosteje preiskujemo tako pri preverjanju bližnjih sorodstvenih povezav kot pri identifikacijskih testih. Avtosomski genetski profil lahko določimo vsem biološkim vzorcem, ki vsebujejo celice s celičnim jedrom, v katerih se nahaja DNA. Analiziramo mikrosatelite ali kratke tandemske ponovitve (angl. *short tandem repeat*, STR). Področja STR predstavljajo individualno najbolj specifične odseke človeškega genoma. Njihova variabilnost znotraj populacije je tako visoka, da lahko z uporabo večjega števila področij STR med seboj razlikujemo kateri koli osebi razen enojajčnih dvojčkov, katerih dednina je identična. Pripadajo nekodirajoči DNA in ne kodirajo beljakovin ter so raztreseni po vsem genomu. So nevtralni, kar pomeni, da ne nosijo nobene informacije o fenotipskih lastnostih posameznika in nam omogočajo le ugotavljanje identitete. Področja STR imajo obliko kratkih, tandemske ponovljenih nukleotidnih zaporedij, osnovnih motivov, ki se ponavljajo v številnih identičnih ali sorodnih kopijah. Dolžinski polimorfizem področij STR torej temelji na variacijah v številu ponovitev osnovnega motiva. Ljudje se med seboj razlikujemo v številu ponovitev osnovnega motiva preiskovanih področij STR. Na vsakem avtosomskem področju STR imamo dva alela. Enega smo podedovali po materi in drugega po očetu. Alele označujemo s številkami, ki predstavljajo število ponovitev osnovnega motiva. Forenzič-



Slika 1. Shematski prikaz dolžinskega polimorfizma lokusa kratkih tandemskih ponovitev (STR).

na področja STR imajo v glavnem osnovni motiv dolžine 4 nukleotidov, njihova skupna dolžina pa ne presega 400 nukleotidov (22).

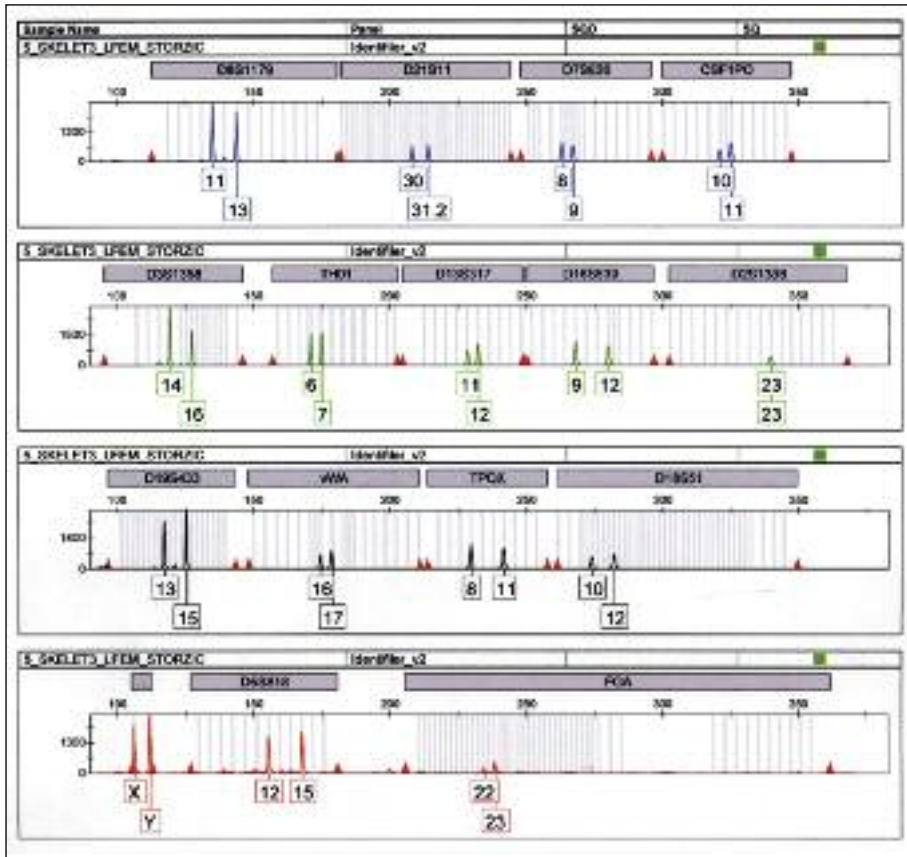
Na sliki 1 je shematsko prikazan dolžinski polimorfizem enega od področij oz. lokusov STR. Osnovni motivi so obarvani rumeno, njihovo nukleotidno zaporedje je AATG, mejna področja lokusa pa so obarvana modro. Obe prikazani osebi imata zaradi različnega števila ponovitev osnovnega motiva na lokusu različno dolge alele. Tako ima oseba 1 na enem kromosomu 8 ponovitev osnovnega motiva in na homolognem kromosomu 5 ponovitev, oseba 2 pa ima 6 in 9 ponovitev osnovnega motiva.

Rodovniške analize so pokazale, da se področja STR razporejajo neodvisno s staršev na potomce, kažejo kodominantno naravo alelov in se dedujejo strogo po Mendlovih zakonih dedovanja, po katerih otrok vedno podeduje en alel od matere in enega od očeta. Na tej osnovi temeljijo preverjanja spornih očetovstev in druge preiskave, pri katerih ugotavljamo bližnje sorodstvene povezave med posamezniki. Identifikacijski testi, pri katerih iščemo popolno identičnost genetskih profilov analiziranih vzorcev in jih najpogosteje uporabljamo v kriminalističnih primerih, pa temeljijo na predpostavki, da imajo vsa tkiva posameznika enak genotip. Po pomnožitvi večjega števila področij STR v verižni reakciji s polimerazo in ločitvi produktov reakcije s kapilarno elektroforezo, dobimo individualno specifičen alelni vzorec ali genetski profil (imenujemo ga tudi profil DNA ali pro-

fil STR) preiskovanih mikrosatelitov posameznika ali biološke sledi.

Genetski profil grafično prikažemo v obliki elektroferograma, na katerem vsak vrh ustreza enemu alelu področja STR. Os x nam podaja dolžino fragmentov DNA (aleli so označeni s številom ponovitev osnovnih motivov), os y pa intenziteto fluorescentnega signala v relativnih enotah fluorescence (RFU). Elektroferogram v obliki, kot je prikazan na sliki 2, oddamo kot končni rezultat genetske preiskave. Na sliki 2 je prikazan produkt reakcije AmpF/STR Identifiler (*Applied Biosystems*), v kateri smo pomnožili 15 področij STR avtosomske jedrne DNA, ki smo jo pridobili iz leve stegenice skeleta 3, najdenega v povojnem grobišču pod Storžičem.

Profile lahko med seboj primerjamo in ugotavljamo, ali imajo skupen izvor ali ne. Kadar se dva profila med seboj ne ujemata, biološka vzorca nimata skupnega izvora. Ob popolnem ujetanju genetskih profilov pa potrdimo skupen izvor vzorcev. S preiskavo 15 avtosomskih področij STR dosegamo pri identifikacijskih testih verjetnost ujemanja približno od 10^{-15} do 10^{-19} (to je verjetnost, da bosta imeli dve naključno izbrani in sorodstveno nepovezani osebi identičen genetski profil na preiskovanih 15 področjih STR). Pri preverjanju spornih očetovstev pa dosegamo verjetnost očetovstva, ki v glavnem presega vrednost 99,999%. Po mednarodnih priporočilih mora za potrditev sorodstvenega odnosa ta verjetnost presegati vrednost 99,9%.



Slika 2. Elektroferogram genetskega profila, ki smo ga pridobili iz leve stegnenice skeleta 3, najdenega v povojnem grobišču pod Staričem. Za pomnoževanje področij STR smo uporabili komplet AmpFISTR Identifiler™ PCR Amplification Kit (Applied Biosystems), s katerim smo v posamezni reakciji sočasno pomnožili 15 področij STR in odsek amelogeninskega gena, ki omogoča določitev spola. Z modro barvo so označena 4 področja STR (od najkrajšega do najdaljšega si sledijo po velikosti v naslednjem vrstnem redu: D8S1179, D21S11, D7S820 in CSF1PO), z zeleno 5 področij STR (D3S1358, TH01, D13S317, D16S539 in D2S1338), s črno 4 področja STR (D19S433, vWA, TPOX in D18S51) in z rdečo 2 področja STR (D5S818 in FGA) ter odsek amelogeninskega gena, homolognega kromosomoma X in Y, ki omogoča določitev spola. STR – kratke tandemske ponovitve.

Preverjanje sorodstvenih povezav

Najpogosteje uporabljamo teste ugotavljanja bližnjih sorodstvenih povezav za preverjanje starševstva oz. spornih očetovstev, saj običajno materinstva niso sporna (razen pri detomarih). Očetovstvo potrdimo, ko je potrditev prisotna na vseh 15 področjih STR, izključimo pa, ko so izključitve prisotne na vsaj treh analiziranih področjih STR. Izključitev na enem ali dveh področjih bi namreč lahko bila posledica naključne mutacije. Poleg preverjanja spornih očetovstev so testi dokazo-

vanja bližnjih sorodstvenih povezav uporabni tudi za reševanje imigracijskih primerov, s katerimi se je v preteklosti v Evropi najpogosteje srečevala Velika Britanija (23). Po britanskem zakonu imajo imigranti s stalnim bivališčem pravico zahtevati stalno bivališče tudi za najbližje sorodnike, pri čemer morajo dokazati prvostopenjsko sorodstveno povezo. Poleg tega te teste uporabljamo za preverjanje družinskih sorodstvenih odnosov v grobiščih (primer je identifikacija ruske vladarske družine Romanov) in za identifikacijo posmrtnih ostankov z reverznimi testi star-

ševstva. Pri teh testih preverjamo, ali imajo posmrtni ostanki domnevnega sina ali hčere genetski profil, ki ustreza genetskemu profilu otroka še živečih analiziranih staršev. Uporabljamo jih pri masovnih katastrofah, kot so letalske nesreče in potresi, ter pri identifikacijah posmrtnih ostankov v množičnih grobiščih. Pri vseh masovnih katastrofah, pri katerih začnejo z identificiranjem pogrešanih oseb neposredno po nesreči (letalske nesreče, teroristični napad na Svetovni trgovinski center v New Yorku leta 2001 itd.), so za genetske preiskave najprimernejši referenčni oz. primerjalni vzorci osebni predmeti (zobne ščetke, glavniki, brivniki), ki jih najdemo v domovih pogrešanih oseb. Tovrstni vzorci nam namreč omogočajo neposredno primerjavo genetskih profilov v smislu iskanja identičnosti, kar je zaradi majhnega števila referenčnih vzorcev z ekonomskega vidika najracionalnejši pristop.

Pri zastarelih masovnih katastrofah (množična grobišča iz časa 2. svetovne vojne in povojnih pobojev v Sloveniji, množična grobišča v BiH itd.) pa osebnih predmetov pogrešanih po vrsti let ni več mogoče zbrati, zato nam kot referenčni vzorci služijo njihovi še živeči sorodniki. Identiteto pogrešanega oz. žrtve najlažje določimo, če imamo na voljo primerjalne vzorce bližnjih sorodnikov. Če teh ni, moramo za uspešno genetsko identifikacijo (pri kateri poleg avtosomskih področij STR preiskujemo še področja STR, vezana na kromosom Y in mDNA) zbrati čim večje število sorodnikov pogrešane osebe (za primerjavo kromosoma Y sorodnike po očetovi liniji, za primerjavo mDNA pa sorodnike po materini liniji), kar močno poveča stroške tovrstnih preiskav.

Velikokrat se uporablja jedrne polimorfizme za identifikacijo žrtev množičnih nesreč, kot so naravne katastrofe (potresi, poplave, požari, cunami), letalske in železniške nesreče ter teroristični napadi (24–30). Tako so Olaisen in njegovi sodelavci identificirali 139 od skupno 141 ruskih in ukrajinskih žrtev letalske nesreče, ki se je zgodila avgusta 1996 v Spitsbergnu (25). Uspešnost identifikacije s pomočjo analize DNA je v celoti odvisna od razpoložljivosti referenčnih vzorcev. Le dve žrtvi nista imeli bližnjih sorodnikov, zato jih s tipizacijo DNA niso mogli identificirati, pri

drugih žrtvah pa je bila identifikacija uspešna. Genetske profile, ki so jih dobili iz močno poškodovanih delov teles, so primerjali z genetskimi profili bližnjih sorodnikov. Najprimernejši referenčni vzorci so matere, očetje ali otroci žrtev, saj imajo na posameznem področju STR vsaj en skupni alel. Če so bile na razpolago le sestre ali bratje, so kot referenčne vzorce uporabili več bratov in/ali sester. Pri letalski nesreči v Spitsbergnu je bila tipizacija DNA primarna identifikacijska metoda. Zaradi izredno visokega odstotka uspešnih identifikacij (98,6%), hitrih analiz (identifikacijo žrtev so zaključili 20 dni po nesreči) in razmeroma nizke cene (110.000 USD oz. 3–5 % cene celotne operacije) se je izkazala kot izredno primerna identifikacijska metoda pri množičnih katastrofah (25). S preiskavo jedrne DNA poteka identifikacija žrtev množičnih pobojev na ozemlju bivše Jugoslavije (31, 32). Prav tako je s tipizacijo jedrne DNA Jeffreys s sodelavci identificiral nacističnega zdravnika Josefa Mengeleja (referenčni osebi sta bila sin in žena) (33).

Identifikacija celične populacije po presaditvi kostnega mozga in drugih krvotvornih matičnih celic ter določanje eno- oziroma dvoajčnih dvojčkov

Določanje izvora celične populacije po transplantaciji kostnega mozga je pomembno za nadzorovanje uspešnosti presaditve. Bolnika in darovalca presadka tipiziramo pred transplantacijo (določimo genetske profile na področjih STR), po transplantaciji pa pri bolniku v določenih časovnih intervalih preverjamo razmerje med bolnikovimi in darovalčevimi populacijami levkocitov. Uspešnost transplantacije potrdimo, ko se v bolnikovi krvi pojavi genetski profil darovalca. Z ugotavljanjem razmerja med genetskim profilom bolnika in darovalca lahko določimo stopnjo vcepitve presadka. Tovrstna informacija je zelo uporabna v zgodnji potransplantacijski fazi, saj omogoča odločitev za dodatno zdravljenje, ki prepreči neuspešno transplantacijo oz. ponoven pojav bolezni (34).

Določanje eno- ali dvoajčnih dvojčkov je pomembno ob potrebi po transplantaciji določenega tkiva ali organa. Če se dvojčka popolnoma ujemata v genetskih profilih, smo tipizirali enojčna dvojčka.

Identifikacijski testi

Avtosomska področja STR so poleg preverjanja sorodstvenih odnosov izredno uporabna za identifikacijske teste, pri katerih ne spremljamo načina dedovanja, ampak nas zanima, ali se genetski profili analiziranih vzorcev med seboj ujemajo. Najpogosteje jih opravljamo v kriminalističnih primerih, kot so umori, posilstva, ropi, pretepi, rekonstrukcije prometnih nesreč, iskanje sledi voznika ipd. Osumljenčev genetski profil primerjamo z genetskimi profili bioloških sledi, najdenih na kraju kaznivega dejanja. Da lahko potrdimo vpletenost osumljenca v kaznivo dejanje, se mora njegov genetski profil popolnoma ujemati z genetskim profilom biološke sledi (35–37). Enako načelo velja za identifikacijo delov trupel po množičnih katastrofah. Deli trupla, ki imajo enak genetski profil, pripadajo isti osebi. Na podoben način opravimo tudi identifikacijo tkivnih vzorcev, odvzetih pri raznih biopsijah, kadar obstoja možnost zamenjave vzorcev (genetski profil biopsijskega vzorca primerjamo z genetskim profilom bolnika). Tipizacijo DNA uporabimo tudi za preverjanje identitete bioloških vzorcev, odvzetih za alkoholimetrične ali toksikološke preiskave v primerih, ko se preiskovanci z rezultati preiskav ne strinjajo in izrazijo dvom o istovetnosti preiskovanega biološkega vzorca. Na osnovi ponovnega odvzema telesnih tekočin (krvi, sline) preiskovancu ter pridobitvi DNA iz preiskovančevih bioloških vzorcev in arhiviranega vzorca opravimo tipizacijo avtosomske jedrne DNA in pridobljene genetske profile med seboj primerjamo.

Opravljeni tipizaciji področij STR sledi interpretacija rezultatov oz. ocena moči genetskega dokaza. Če se genetski profil osumljenca (ali bolnika ali preiskovanca) in genetski profil biološke sledi (ali spornega tkivnega vzorca ali arhiviranega vzorca za alkoholimetrične oz. toksikološke preiskave) ujemata, nas zanima, kakšna je verjetnost, da imata oba genetska profila isti izvor, oz. kakšna je verjetnost, da ima naključno izbrana oseba iz slovenske populacije enak genetski profil kot biološka sled, ali kakšna je verjetnost, da je ujemanje osumljenčevega profila in profila biološke sledi naključno. Na ta vprašanja nam daje odgovore verjetnostna teorija.

Verjetnost izračunamo empirično in temelji na populacijskih podatkih. Za oceno moči genetskega dokaza potrebujemo za vsako področje STR opravljeno populacijsko študijo na slovenski populaciji z izračunanimi alelnimi frekvencami ter preverjeno neodvisnostjo genetskih podatkov znotraj posameznega področja in med področji STR (1, 2, 12). Če je populacijski vzorec velik, bo empirično določena verjetnost oz. frekvenca določene genetskega profila zelo dober približek resnični frekvenci. Pri izračunavanju frekvenca genetskega profila v populaciji uporabljamo »pravilo produkta«, ki ga podaja verjetnost kombiniranih dogodkov. Če so dogodki neodvisni, je skupna verjetnost, da se vsi zgodijo skupaj, produkt verjetnosti posameznih dogodkov. V forenziki predstavljajo dogodke posamezna področja STR. Ker morajo biti dogodki naključni in med seboj neodvisni, se področja STR ne smejo dedovati vezano (ležati morajo na različnih kromosomih ali čim dlje narazen na istem kromosomu). Frekvenco genotipa na enem področju STR ocenimo kot produkt alelnih frekvenc (za homozigota je ta frekvenca p^2 , za heterozigota pa $2pq$). Skupno frekvenco genetskega profila na vseh analiziranih področjih STR pa ocenimo kot produkt frekvenc genotipov posameznih področij. Frekvenca genetskega profila predstavlja verjetnost, s katero pride v populaciji do naključnega ujemanja dveh profilov sorodstveno nepovezanih oseb. Frekvenca je majhna, če je v profil vključenih veliko področij STR (pri tipizaciji 15 področij STR približno od 10^{-15} do 10^{-19}). Ujemanje dveh genetskih profilov statistično ovrednotimo z verjetnostnim razmerjem, ki ga označimo s kratico LR (angl. *likelihood ratio*) in je obratno sorazmerno frekvenci genetskega profila: $LR = 1/\text{frekvenca genetskega profila}$ (2). Pri izračunu LR primerjamo verjetnost dogodka, da biološka sled pripada osumljenecu (števec), in verjetnost dogodka, da biološka sled pripada naključno izbrani osebi iz slovenske populacije (imenovalec). Verjetnost v števcu je 1, verjetnost v imenovalcu pa je enaka frekvenci genetskega profila. Verjetnostno razmerje nam pove, kolikokrat bolj verjetno je, da biološka sled pripada osumljenecu, kot da pripada naključno izbrani osebi iz slovenske populacije. Na našem inštitutu ga računamo s pomočjo statističnega programa

DNA VIEW v.29.48 (2011) avtorja C. H. Brennerja (38).

Avtosomska področja STR so zaradi rekombinacije v molekularnogenetskih genealoških študijah pri primerjavi z daljnimi sorodniki manj uporabna. Za preučevanje rodovnikov z genetskimi metodami so uporabna področja STR, vezana na kromosom Y, ki nam omogočajo sledenje očetovi liniji, in preiskave mtDNA, s katero lahko sledimo materini liniji. Ker biološko materinstvo v nasprotju z biološkim očetovstvom po navadi ni sporno, so vsekakor rezultati, ki jih dobimo s preiskavo mtDNA, zanesljivejši od rezultatov preučevanja kromosoma Y. Verjetnost, da je nekje v predniški očetovi liniji prišlo do nebiološkega očetovstva zaradi nezvestobe, posilstev ali posvojitve, je v ZDA približno 5%. Ni veliko, vendar bi lahko po 10 generacijah verjetnost, da bi v krvni liniji prišlo do dogodka, ki ga genetiki imenujemo nebiološko očetovstvo, preseгла 50%.

Kromosom Y

V sodnomoedicinskih in kriminalističnih preiskavah se je širša uporaba področij STR, vezanih na kromosom Y (Y-STR), začela leta 1996. Kromosom Y je haploiden in se deduje po očetu, kar nam omogoča sledenje očetovi liniji. To pomeni, da lahko v preiskave vključimo le moške, saj ga ženske nimajo. Kromosom Y nima kromosomskega partnerja, s katerim bi se pri meiozi rekombiniral (izjema sta dve majhni psevdavtosomski področji, ki se rekombinirata s kromosomom X), zato se z očeta na sina prenaša v identični obliki. Edine spremembe na kromosomu Y povzročajo redke mutacije. Ko pride do mutacije, se zaradi odsotnosti rekombinacije le-ta ohrani in prenese na naslednjo generacijo. Zato vsebuje vsak kromosom Y zapis vseh mutacijskih dogodkov, do katerih je prišlo na Y kromosomih prednikov mnogo let nazaj. Kadar preučujemo rodovnike znotraj 8–9 generacij, je mutacijska stopnja kromosoma Y zelo nizka ($1,9\text{--}5,4 \times 10^{-9}$ na nukleotid/leto) (39).

Kromosom Y nam omogoča reševanje t. i. pomanjkljivih spornih očetovstev, kjer biološki material domnevnega očeta ni na razpolago za analizo, namesto njega pa lahko testiramo njegove moške sorodnike, katerih kromosom Y je identičen (očeta, dedka, brate, stri-

ce). Žal pa lahko na ta način preverjamo sporna očetovstva le, ko je otrok moškega spola. Če se haplotipi kromosoma Y testiranih očetovih sorodnikov po očetovi strani razlikujejo od otrokovega haplotipa, govorimo o izključitvi. Pri tem je dobro preveriti, ali ni prišlo do izključitve očetovstva že v eni od prejšnjih generacij. Kromosom Y nam služi kot zelo koristen dodaten sistem pri identifikaciji žrtev množičnih pobojev ob koncu 2. svetovne vojne v Sloveniji, saj lahko v preiskavo vključimo tudi daljne sorodnike po očetovi liniji, hkrati pa lahko s pomočjo kromosoma Y pri bližnjih sorodnikih, npr. bratih, povečamo izračunano statistično verjetnost sorodstva med žrtvijo in še živečim sorodnikom (40).

Diskriminacijska moč za Y specifičen identifikacijski sistem je bistveno nižja od avtosomskega sistema, ki nam daje edinstven genetski zapis. Sistem, specifičen za kromosom Y, nam da haplotip, ki je identičen vsem moškim sorodnikom po očetovi liniji (očetu, dedku, bratom, stricem). S tipizacijo mikrosatelitov kromosoma Y torej lahko identificiramo le paternalno (očetovo ali moško) linijo, medtem ko nam mikrosateliti jedrne avtosomske DNA omogočajo individualizacijo posameznika. Če primerjamo diskriminacijsko moč (moč razlikovanja med nesorodnimi osebami) sistema Y-STR z jedrno avtosomsko DNA, vidimo, da je stopnja identifikacije posameznika z jedrno avtosomsko DNA praktično 100% (običajno večja kot 99,9999%), stopnja identifikacije paternalne linije s tipizacijo mikrosatelitov kromosoma Y pa je približno 99%. Sistem, pri katerem analiziramo 17 Y-STR področij, nam namreč daje informativno vrednost haplotipov, ki znaša 98,8%, kar pomeni, da je v slovenski populaciji verjetnost naključnega ujemanja haplotipov kromosoma Y med sorodstveno nepovezanimi osebami 1,2% (3). Zato je sistem z Y specifičnimi označevalci, če ga uporabimo kot samostojni test, uporaben za izključitve. V kombinaciji z avtosomskimi označevalci STR nam omogoča pri potrditvah očetovstva ali drugih sorodstvenih povezavah povečanje statistične verjetnosti sorodstva, pri čemer določimo frekvenco haplotipa kromosoma Y s pomočjo podatkovne zbirke YHRD (angl. *Y chromosome haplotype reference database*) (41).

Spolna kromosoma X in Y nam omogočata določanje spola forenzičnega vzorca tako v kriminalističnih kot v genealoških in sodnomedicinskih primerih, pri katerih imamo opravka s skeletiziranimi posmrtnimi ostanki ali neprepoznavnimi trupli. Test za določanje spola temelji na pomnoževanju kratkega odseka introna 1 amelogeninskega gena na kromosomih X in Y in ga je opisal Sullivan s sodelavci (42). Amelogenin je protein, ki sodeluje pri razvoju skleninskega matriksa zobne pulpe pri sesalcih. V nasprotju s področji STR amelogeninski gen ne predstavlja ponavljajočega se nukleotidnega zaporedja (43). Med homolognimi geni kromosoma X in Y je amelogeninski gen najprimernejši za določanje spola. Po PCR, pri kateri uporabimo en par začetnih oligonukleotidov, dobimo za kromosoma X in Y specifične produkte, ki se med seboj razlikujejo po dolžini. Na pomnoženem intronskem odseku je namreč med kromosoma X in Y prisotna dolžinska razlika. Na kromosomu X je v evoluciji prišlo do delecije šestih baznih parov, zato dobimo krajši amplifikacijski produkt kot na kromosomu Y. Pri pomnoževanju ženske DNA (XX) dobimo produkta istih dolžin, pri pomnoževanju moške DNA (XY) pa produkta dveh različnih dolžin, ki se med seboj razlikujeta za šest baznih parov. Ker so produkti pomnoževanja odseka amelogeninskega gena zelo kratki, lahko določamo spol tudi za močno razgrajene vzorce (44). Odsek amelogeninskega gena pomnožujemo v hkratni reakciji PCR skupaj s področji STR, kar nam omogoča poleg ugotavljanja identitete tudi določanje spola. Kombinacija obeh informacij je zelo uporabna pri analizi kriminalističnih vzorcev (42).

Ker se kromosom Y in priimki v zahodni civilizaciji dedujejo po moški liniji, lahko sledimo prednikom po pisnih virih (priimki in kraj izvora) in te izsledke primerjamo s preiskavami kromosoma Y še živečih domnevnih potomcev po paternalni liniji. Pri preučevanju paternalnih rodovnikov preko priimkov ljudi predvsem zanima, ali je nek moški, ki so ga odkrili v pisnih virih in je prišel npr. iz Evrope v ZDA sredi 18. stoletja, njihov prednik. Kot primerjalni vzorci so uporabni moški, ki živijo v bližini kraja, od koder je priseljenec pripotoval v Ameriko in imajo enak priimek. Genetska analiza vključuje približno

17 področij Y-STR. Če se moška, ki iščeta skupnega prednika, razlikujeta na treh ali več področjih STR, nista sorodna (s tem upoštevamo možnost mutacijskega dogodka), v nasprotnem primeru pa imata skupnega prednika in sta daljna sorodnika.

Kromosom Y so za razjasnitev očetovstva analizirali v nekaterih zelo znanih in polemičnih genealoških študijah. Tako so dokazali, da je bil tretji ameriški predsednik Thomas Jefferson oče najmanj enega od sedmih sinov svoje sužnje Sally, o čemer se je v ameriški črnski skupnosti govorilo že od 19. stoletja, vendar so beli zgodovinarji v skrbi za Jeffersonov moralni lik to vztrajno zavračali. Kot primerjalne vzorce za Thomasa Jeffersona in sinove sužnje Sally so uporabili njihove še živeče potomce po moški liniji. Po pregledovanju rodovnikov so za Thomasa Jeffersona našli še živeče potomce po njegovem stricu (po očetovi strani), še živeče potomce pa sta imela tudi prvi in zadnji sin sužnje Sally. Za zadnjega sina so dokazali identičnost haplotipov kromosoma Y s potomci Thomasa Jeffersona (45).

PREISKAVE MITOHONDRIJSKE DNA

Kadar analiza jedrne DNA (tako avtosomske kot DNA, vezane na kromosom Y) zaradi premajhne količine genetskega materiala ali njegove razgrajenosti ni uspešna, se poslužujemo polimorfizmov mDNA, ki jih od leta 1992 uporabljamo v forenzičnih preiskavah. Posamezna človeška celica vsebuje številne kopije mDNA, kar daje v primerjavi z le dvema kopijama avtosomskih kromosomov veliko večjo možnost izolacije mDNA iz slabo ohranjenih bioloških vzorcev, kot so telogeni lasje, stare kosti, zobje, feces, urin in nohti (46). V metabolno aktivnih celicah najdemo 1.000–10.000 molekul mDNA. Krožna oblika in mitohondrijska ovojnica ščitita mDNA pred razgradnjo z eksonukleaznimi encimi, zato je mDNA manj podvržena razgradnji kot jedrna DNA (47). To še dodatno poveča možnost uspešne analize slabo ohranjenih vzorcev z mDNA. Mitohondriji se nahajajo v citoplazmi, zato se mDNA deduje neodvisno od jedrnega genoma. Za gene, ki se nahajajo zunaj jedra, je značilno citoplazmatsko dedovanje, katerega skrajni primer je dedovanje po enem staršu, večino-

ma po materi. Mitohondrijska DNA se pri človeku deduje po materi in se v nasprotju s kromosomom Y prenese na vse njene potomce ne glede na spol, kar omogoča sledenje materini liniji. Zaradi maternalnega dedovanja obravnavamo nukleotidno zaporedje mDNA kot enolokusno ali haplotipsko (48). Zaradi odsotnosti rekombinacije in dedovanja po materi imajo osebe z enakimi zaporedji nukleotidov mDNA skupnega ženskega prednika. To je osnova za identifikacijo bioloških vzorcev s pomočjo analize mDNA. V nasprotju s kromosomom Y ima mDNA nekoliko višjo mutacijsko stopnjo ($3,5 \times 10^{-8}$ / nukleotid / leto) (49).

Mitohondrijska DNA predstavlja pri človeku 0,3 % genomske DNA. Je majhna, dvovertična, kovalentno zaprta krožna molekula, ki jo sestavljata zunanja težka veriga (veriga H) in notranja lahka veriga (veriga L). Dolga je 16.569 baznih parov (bp) in ima v celoti določeno nukleotidno zaporedje (50). Z vidika forenzičnih molekularnogenetskih preiskav je zaradi izredne polimorfnosti zanimiva zlasti nekodirajoča kontrolna regija mDNA. V kodirajočih področjih pa so zanimive točkovne mutacije, ki jih imenujemo enonukleotidni polimorfizmi (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP). Ti nam omogočajo povečanje diskriminacijske in izključitvene moči molekularnogenetskih identifikacij s tipizacijo mDNA (51). Variabilno kontrolno regijo mDNA imenujemo tudi zanka D. Znotraj te zanke sta najbolj variabilni hipervariabilni področji 1 in 2 (HVI in HVII), od katerih je vsako dolgo približno 400 bp. HVI ima večje število sekvenčno variabilnih mest in nižjo frekvenco posameznih polimorfizmov, HVII pa manjše število sekvenčnih polimorfizmov, ki imajo višjo frekvenco (52). Identifikacije s pomočjo mDNA temeljijo na sekvenčnem polimorfizmu teh dveh področij. Belci se med seboj razlikujejo na obeh področjih povprečno na osmih nukleotidnih mestih, kar predstavlja približno 1,5 % nukleotidno raznolikost, medtem ko se pripadniki črne rase med seboj razlikujejo na obeh področjih povprečno kar na 14 nukleotidnih pozicijah (53). Raznolikost mDNA je od 5- do 10-krat višja med rasami kot znotraj posameznih ras, ki so med seboj precej podobne (54). Raznolikost znotraj črne rase je veliko večja kot znotraj azijske, belske in hispanske rase, po variabil-

nosti pa črnski rasi sledi azijska rasa (55, 56). Zaradi velike variabilnosti mDNA znotraj in med populacijami lahko s polimorfizmi mDNA ugotovljamo genetsko strukturo populacij, filogenetske odnose med njimi ter migracije in poselitev sveta z modernim človekom.

Analizo sekvenčnega polimorfizma mDNA uporabljamo za identifikacijske teste in za določanje maternalnih rodovnikov, ni pa primerna za preverjanje spornih očetovstev, saj se deduje le po materi. Primerna je za reševanje detomorov, pri katerih se morata mDNA domnevne matere in najdenih posmrtnih ostankov novorojenca popolnoma ujemati. Mitohondrijska DNA nam služi kot zelo koristen dodaten sistem pri identifikaciji žrtev množičnih pobojev ob koncu 2. svetovne vojne v Sloveniji, saj lahko v preiskavo vključimo tudi daljne sorodnike po materini liniji, hkrati pa lahko s pomočjo mDNA pri bližnjih sorodnikih, npr. bratih in sestrah, povečamo izračunano statistično verjetnost sorodstva med žrtvijo in še živečim sorodnikom, pri čemer določimo frekvenco haplotipa mDNA s pomočjo podatkovne zbirke EMPOP (*European mDNA database*) (57, 58).

Mitohondrijski genom je zelo uporaben za določanje identitete starih posmrtnih ostankov in preučevanje genealoških odnosov, saj lahko kot referenčni vzorec uporabimo tudi nekaj generacij oddaljene sorodnike po materini liniji (59). Z genetskimi preiskavami so znanstveniki odgovorili na eno najvznemirljivejših ugank francoske zgodovine. S tipizacijo mDNA so identificirali francoskega prestolonaslednika Ludvika XVII., čigar srce je po usmrtitvi izrezal zdravnik in se je ohranilo vse do danes (slika 3). Iz preko 200 let starega srca pridobljen haplotip mDNA so primerjali s haplotipom mDNA las Marije Antoinette in njenih še živečih potomcev po materini liniji. Z identičnostjo haplotipov so dokazali, da je bil desetletni deček, ki je leta 1795 umrl v ječi Temple, res sin Marije Antoinette (60, 61). Ta ugotovitev je ovrгла vse romantične zgodbe o tem, da so princa Ludvika z zamenjavo z drugim otrokom neznanci rešili iz ječe, in zgodbe vseh 43 avanturistov, ki so se v 19. stoletju razglašali za Ludvika XVII., med katerimi je bil najprepričljivejši pruski urar Naundorff. Tudi iz njegovih posmrtnih ostankov so izolirali mDNA in jo primerjali z mDNA



Slika 3. Identifikacija Ludvika XVII. Iz leve proti desni: Ludvik XVI., Ludvik XVII. in Marija Antoinetta.

las Marije Antoinette in mDNA dveh njenih še živečih sorodnikov po materini liniji. Neujemanje mitohondrijskih sekvenc potrjuje, da Naundorff ni bil sin Marije Antoinette.

S pomočjo polimorfizmov mDNA in primerjavo s še živečimi sorodniki po materini liniji so identificirali tudi skeletne ostanke Martina Bormanna, enega najradikalnejših Hitlerjevih sodelavcev, in skeletne ostanke slovitega ameriškega gangsterja Jesseja Jamesa, stare več kot 115 let (62, 63). Molekularnogenetske analize 400 let starih skeletnih ostankov princa Branciforte Barresija iz Sicilije, 5.000 let starega tirolskega ledenega človeka Oetzija, neandertalca, najdenega v zahodni Nemčiji, in mnoge druge molekularnogenetske analize starodavnih antropoloških bioloških materialov so pokazale, da je mogoče pridobiti mDNA iz zelo starih človeških ostankov (64–67). Mitohondrijsko DNA so izolirali iz človeških skeletov in mumificiranih mehkih tkiv različnih muzejskih in arheoloških zbirk, pri egipčanskih mumijah je bila uspešna tudi ekstrakcija jedrne DNA (68). Prav tako so uspešno izolirali mDNA 40.000 let starega mamuta, najdenega v Sibiriji, in potrdili njegovo sekvencno sorodnost z današnjim slonom. Najstarejšo uspešno izolacijo DNA pa predstavlja DNA iz kloroplastov 17–20 milijonov let starih fosiliziranih listov magnolije. Avtentičnost te DNA je potrdila natančna primerjava fragmentov DNA z moderno magnolijo (69).

Stopnja identifikacije, ki jo dosegamo s preiskavo mDNA, je zaradi odsotnosti rekombinacije veliko nižja od stopnje identifikacije, ki jo dosegamo s preiskavo jedrne avtosomske DNA. S tipizacijo mDNA lahko identificiramo le maternalno (materino ali žensko) linijo, medtem ko mikrosateliti jedrne avtosomske DNA omogočajo individualizacijo posameznika. Če primerjamo diskriminacijsko moč (moč razlikovanja med nesorodnimi

osebami) mDNA z jedrno avtosomsko DNA, vidimo, da je stopnja identifikacije posameznika z jedrno avtosomsko DNA praktično 100% (običajno večja kot 99,9999%), stopnja identifikacije maternalne linije s tipizacijo področij HVI in HVII mDNA pa je 98,8%, kar pomeni, da je v slovenski populaciji verjetnost naključnega ujemanja haplotipov mDNA med sorodstveno nepovezanimi osebami 1,2% (5).

Veliko molekularnogenetskih identifikacij je opravljenih s preiskavo več različnih genetskih označevalcev (avtosomski mikrosateliti, mikrosateliti, vezani na kromosom Y in mDNA). Tako so s tipizacijo jedrne in mitohondrijske DNA identificirali zob nemškega cesarja Wilhelma II., brata Reinholda Messnerja in slavnega astronoma Nikolaja Kopernika ter preverjali sorodstveno povezanost skeletov, ki datirajo v 7. stoletje (70–73). Z jedrno in mitohondrijsko DNA so identificirali leta 1960 pokopane člane gverilske organizacije Che Guevara v Boliviji in 50 let stare skeletne ostanke pilota Jamesa B. McGoverna (74, 75). S preiskavo jedrne in mitohondrijske DNA poteka identifikacija skeletnih ostankov ameriških vojakov, padlih v vojnah v Vietnamu, Kambodži, Laosu in na Kitajskem, v korejski vojni, v I. in II. svetovni vojni ter identifikacija domobranskih žrtev v Sloveniji (9, 10, 76–79).

Ena najodmevnejših molekularnogenetskih identifikacij skeletnih ostankov, pri kateri je bilo mogoče tipizirati več genetskih označevalcev, je bila prav gotovo identifikacija ruske vladarske družine Romanov, ki so jo pobili po februarjski revoluciji leta 1917. Za pozitivno identifikacijo je bilo treba analizirati tako jedrno kot mitohondrijsko DNA (80–83). S pomočjo jedrne DNA so lahko preverili maternalno in paternalno povezanost družinskih članov v grobišču, niso pa mogli odgovoriti na vprašanje, ali gre dejansko za posmrtno ostanke družine Romanov. Jedrna DNA namreč omogoča le preverjanje bližnjih sorod-

stvenih odnosov, preverjanje sorodnosti med daljnimi sorodniki, ki so med seboj nekaj generacij oddaljeni, pa zaradi rekombinacije ni mogoče. Preverjanje daljnih sorodstvenih povezav je mogoče z analizo mDNA, saj se ta deduje po materi in se ne rekombinira, ter z analizo mikrosatelitov kromosoma Y, ki se prenaša z očeta na sina v nespremenjeni obliki. Pri družini Romanov so preverili identičnost skeletnih ostankov tako, da so nukleotidna zaporedja mDNA primerjali z nekaj generacij oddaljenimi, še živečimi potomci po materini liniji. Referenčna oseba za identifikacijo carice Aleksandre in njenih otrok je bil princ Filip, vojvoda Edinburški, pranečak carice Aleksandre in mož angleške kraljice Elizabete II. Njegova mDNA je bila identična caričini in otroškimi. Še živeči referenčni osebi za identifikacijo carja Nikolaja sta bila vnuk in vnukinja Luise Hesse Cassel. Pri carju Nikolaju se sekvenca haplotipa mDNA na eni nukleotidni poziciji ni ujemala s še živečimi sorodniki po materini liniji, zato so opravili dodatne primerjave carja Nikolaja s posmrtnimi ostanki carjevega brata Georgija Romanova, ki je umrl za tuberkulozo leta 1899 in so ga za potrebe te analize ekshumirali iz katedrale svetega Petra in Pavla v Sankt Peterburgu ter potrdili popolno identičnost nukleotidnih zaporedij mDNA (81). Z analizo jedrne in mitohondrijske DNA so dokazali, da posmrtni ostanki v domnevnem grobišču družine Romanov dejansko pripadajo tej družini. V grobišču so našli posmrtno ostanko carja Nikolaja II, carice Aleksandre, treh njenih otrok, treh služabnikov in družinskega zdravnika. Car in carica sta imela štiri hčerke in sina. Vsi trije najdeni otroški skeleti so bili ženskega spola. V grobišču sta torej manjkali trupli sina in ene od hčera (80). Identifikaciji Romanovih je sledila genetska preiskava biološkega materiala pokojne Ane Anderson Manahan, ki je vse do svoje smrti leta 1984 v ZDA trdila, da je Anastazija Romanov (biopsijski vzorec črevesnega tkiva, ki so ga odvzeli Andersonovi leta 1979 in je bil shranjen v eni od bolnišnic v Virginiji). Genetska povezanost Andersonove z Romanovimi je bila ovržena (82). Pred približno dvema letoma pa je bila uganka Romanovih končno rešena, saj so našli manjkajoča otroška skeleta le 70 m proč od grobišča, kjer so leta 1991 izkopali

posmrtno ostanko večine članov družine Romanovih. Genetska analiza je potrdila, da najdena otroška skeleta pripadata manjkajočemu sinu in eni od hčera (83).

V slovenskem prostoru so z vidika molekularnogenetskih genealoških študij izredno zanimive lobanje celjskih grofov, ki so jih pred desetletjem analizirali v genetskem laboratoriju v Rimu, a neuspešno, in bi jih bilo vredno ponovno preučiti, saj je v zadnjem desetletju tehnologija v molekularni genetiki močno napredovala. Zaradi izredno velikega nacionalnega pomena teh lobanj je problem ponovne analize v tem, da bi zopet prišlo do popolnega uničenja dela kostnega tkiva, pri čemer pa žal zaradi velike starosti lobanj uspešnosti genetske analize vnaprej ni mogoče zagotoviti. Del lobanje, ki bi jo potrebovali za genetsko analizo, ne bi bil prav velik, saj smo pri preiskavah starih skeletnih ostankov na ISM Medicinske fakultete v Ljubljani razvili metodo ekstrakcije, ki omogoča pridobitev DNA že iz 0,5 g kostnega prahu (84). Grofje celjski so bili naša najpomembnejša plemiška rodovina. Vladali so od 13. do 15. stoletja, ko se je s smrtjo Ulrika II. Celjskega njihova vladavina zaključila. Vse družinske člane od Fridrika I. naprej so pokopavali v družinsko grobnico v minoritski cerkvi v Celju. Po požaru leta 1811 so le lobanje brez spodnjih čeljustnic spravili v cerkvi za glavni oltar in jih po 2. svetovni vojni prenesli v Pokrajinski muzej Celje. Celjski grofje imajo po Barbari Celjski (ženska linija) še živeče potomce (ohranili so se od 15. stoletja v neprekinjeni liniji dvajsetih generacij). Zato bi bila z analizo mDNA mogoča natančna identifikacija lobanj, študija pa bi bila podobna že omenjeni identifikaciji Romanovih, le da v primeru Celjskih najverjetneje jedrne DNA ne bi bilo mogoče analizirati, saj so lobanje bistveno starejše od posmrtnih ostankov ruske vladarske družine (500 let v primerjavi z 90 leti).

PRIHODNOST FORENZIČNIH GENETSKIH PREISKAV

Naj zaključimo s pregledom možnosti forenzičnih genetskih preiskav v prihodnosti. Današnje preiskave jedrne DNA in mDNA, ki temeljijo na analizi nevtralnih odsekov, ne nosijo nobene informacije o vidnih karaktere-

ristikah posameznika (barva oči, las, kože, telesna višina) in omogočajo le ugotavljanje identitete. Edina vidna karakteristika, ki jo lahko določimo, je spol. Prihodnost genetskih preiskav v forenziki pa je prav gotovo v tem, da bi lahko poleg individualizacije neke sledi iz nje z določeno zanesljivostjo razbrali tudi fizične karakteristike oz. vidne lastnosti posameznika. Najnovejše raziskave nam nakazujejo možnost ugotavljanja vidnih znakov posameznika iz bioloških sledov v prihodnosti. Pri genu za receptor melanokortin 1 so nekatere mutacije povezane s fenotipom rdeče barve las, kar pomeni, da bi lahko bili določeni polimorfizmi indikatorji za rdečo barvo las (85). Znotraj genov, ki so povezani s pigmentacijo pri človeku, so odkrili enonukleotidne polimorfizme, s pomočjo katerih lahko

z določeno zanesljivostjo (ki pa ni 100%) določimo barvo oči, las in kože (86–88). Enonukleotidne polimorfizme, s pomočjo katerih lahko napovemo etnično pripadnost, barvo oči, las in kože, so preiskovali pri starodavnih človeških skeletnih ostankih iz bronaste in železne dobe ter pri neandertalcih (89, 90). Le nekaj držav po svetu, npr. Nizozemska, ima zakonodajo, ki v pravosodju eksplicitno omogoča uporabo DNA za določanje fenotipskih lastnosti, pri čemer je dovoljeno le določanje zunanjih vidnih karakteristik posameznika, ne pa tudi nagnjenosti k boleznim ali določenim vedenjskim deviacijam. V nekaterih pravosodnih sistemih pa je trenutno še vedno dovoljeno preiskovati le nekodogena področja DNA.

LITERATURA

1. Zupanič I, Balažič J, Komel R. Analysis of nine short tandem repeat (STR) loci in the Slovenian population. *Int J Legal Med.* 1998; 111 (5): 248–50.
2. Zupanič I. Uvedba preiskave DNA za prepoznavanje oseb in preverjanje sorodstvenih povezav v slovenski populaciji [magistrska naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1999.
3. Šterlinko H, Zupanič Pajnič I, Balažič J, et al. Human Y-specific STR haplotypes in a Slovenian population sample. *Forensic Sci Int.* 2001; 120 (3): 226–8.
4. Zupanič Pajnič I, Balažič J, Komel R. Sequence polymorphism of the mitochondrial DNA control region in the Slovenian population. *Int J Legal Med.* 2004; 118 (1): 1–4.
5. Zupanič Pajnič I. Identifikacija oseb iz starih in slabo ohranjenih bioloških materialov s polimorfizmi mitohondrijske DNA [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2007.
6. Zupanič-Pajnič I. Molekularno genetska identifikacija žrtev medvojnih pobojev pod Storžičem. In: Dežman J, ed. Poročilo Komisije vlade Republike Slovenije za reševanje vprašanj prikritih grobišč 2005–2008. Ljubljana: Družina; 2008. p. 219–50.
7. Zupanič-Pajnič I. Preliminarno poročilo molekularno genetske identifikacije okostij iz grobišča pri Konfinu 1. In: Dežman J, ed. Poročilo Komisije vlade Republike Slovenije za reševanje vprašanj prikritih grobišč 2005–2008. Ljubljana: Družina; 2008. p. 147–74.
8. Zupanič-Pajnič I. Priporočila za molekularno genetsko identifikacijo žrtev povojnih pobojev v Sloveniji. In: Dežman J, ed. Poročilo Komisije vlade Republike Slovenije za reševanje vprašanj prikritih grobišč 2005–2008. Ljubljana: Družina; 2008. p. 133–46.
9. Zupanič-Pajnič I. Molekularno genetska identifikacija domobranskih žrtev. *Zdrav Vestn.* 2008; 77 (11): 745–50.
10. Zupanič-Pajnič I, Gornjak-Pogorelec B, Balažič J. Molecular genetic identification of skeletal remains from the Second world war Konfin I mass grave in Slovenia. *Int J Legal Med.* 2010; 124 (4): 307–17.
11. Graham EAM. DNA reviews: Ancient DNA. *Forensic Sci Med Pathol.* 2007; 3 (3): 221–5.
12. Zupanič Pajnič I, Šterlinko H, Balažič J, et al. Parentage testing with 14 STR loci and population data for 5 STRs in the Slovenian population. *Int J Legal Med.* 2001; 114 (3): 178–80.
13. Zupanič I. Genetski detektivi: prepoznavanje oseb in preverjanje sorodstvenih povezav s pomočjo preiskave DNA. *Proteus.* 1998; 60 (9–10): 400–5.
14. Zupanič-Pajnič I. Molekularno genetska (DNK) identifikacija bioloških sledi. In: Odvetniška zbornica Slovenije. Odvetniška šola; 2010 Apr 9; Bernardin: Odvetniška zbornica Slovenije; 2010. p. 71–3.

15. Zupanič Pajnič I. Molekularno genetska identifikacija neznanih trupel iz skeletnih ostankov in zob. In: Luzar B, Poljak M, Glavač D, et al, eds. Molekularna diagnostika v medicini. 15. spominsko srečanje akademika Janeza Miličinskega in 36. memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika in 1. srečanje slovenskega društva za humano genetiko z mednarodno udeležbo; 2005 Nov 30–Dec 2; Ljubljana. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2005. p. 73–84.
16. Zupanič-Pajnič I, Balažič J, Komel R, et al. Identifikacija tkivnih vzorcev z molekularno biološkimi metodami. *Onkologija*. 2002; 6 (1): 17–20.
17. Gornjak-Pogorelc B, Jazbec J, Zupanič-Pajnič I, et al. Molekularno genetska analiza himerizma po alogenski transplantaciji kostnega mozga. In: Luzar B, Poljak M, Glavač D, et al, eds. Molekularna diagnostika v medicini. 15. spominsko srečanje akademika Janeza Miličinskega in 36. memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika in 1. srečanje slovenskega društva za humano genetiko z mednarodno udeležbo; 2005 Nov 30–Dec 2; Ljubljana. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2005. p. 29–41.
18. Herrmann B, Hummel S. Ancient DNA: recovery and analysis of genetic material from paleontological, archeological, museum, medical, and forensic specimens. Berlin: Springer-Verlag; 1994.
19. Hummel S. Ancient DNA typing: methods, strategies and applications. Berlin: Springer-Verlag; 2002.
20. Jeffreys AJ. DNA typing: approaches and applications. *J Forensic Sci Soc*. 1993; 33 (4): 204–11.
21. Morling N. Forensic genetics. *Lancet*. 2004; 364 Suppl 1: s10–1.
22. Primorac D, Marjanović D. Analiza DNA u sudskoj medicine I pravosuđu. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
23. Jeffreys AJ, Brookfield JFY, Semeonoff R. Positive identification of an immigration test-case using human DNA fingerprints. *Nature*. 1985; 317 (6040): 818–9.
24. Mukaida M, Kimura H, Takada Y, et al. The personal identification of many samples recovered from under the sea. *Forensic Sci Int*. 2000; 113 (1–3): 79–85.
25. Olaisen B, Stenersen M, Mevag B. Identification by DNA analysis of the victims of the august 1996 Spitsbergen civil aircraft disaster. *Nature Genet*. 1997; 15 (4): 402–5.
26. Sajantila A, Strom M, Budowle B, et al. The polymerase chain reaction and post-mortem forensic identity testing: application of amplified D1S80 and HLA-DQ α loci to the identification of fire victims. *Forensic Sci Int*. 1991; 51 (1): 23–34.
27. Graham EAM. Disaster victim identification. *Forensic Sci Med Pathol*. 2006; 2 (3): 203–7.
28. Biesecker LG, Bailey-Wilson JE, Ballantyne J, et al. Epidemiology. DNA identification after the 9/11 World Trade Center attack. *Science*. 2005; 310 (5751): 1122–3.
29. Prinz M, Carracedo A, Mayr WR, et al. DNA Commission of the International Society for Forensic Genetics (ISFG): Recommendations regarding the role of forensic genetics for disaster victims identification (DVI). *Forensic Sci Int Genet*. 2007; 1 (1): 3–12.
30. Beauchier JP, De Valck E, Lefevre P, et al. Mass disaster victim identification: the tsunami experience. *Open Forensic Sci J*. 2009; 2: 54–62.
31. Davoren J, Vanek D, Konjhodžić R, et al. Highly effective DNA extraction method for nuclear short tandem repeat testing of skeletal remains from mass graves. *Croat Med J*. 2007; 48 (4): 478–85.
32. Jakovski Z, Nikolova K, Jenesa B, et al. Forensic DNA analysis in the identification of human remains in mass graves. *J Cli Path Forensic Med*. 2010; 1 (1): 1–4.
33. Jeffreys AJ, Allen MJ, Hagemberg E, et al. Identification of the skeletal remains of Josef Mengele by DNA analysis. *Forensic Sci Int*. 1992; 56 (1): 65–76.
34. Scharf SJ, Smith AG, Hansen JA, et al. Quantitative determination of bone marrow transplant engraftment using fluorescent polymerase chain reaction primers for human identity markers. *Blood*. 1995; 85 (7): 1954–63.
35. Jobling MA, Gill P. Encoded evidence: DNA in forensic analysis. *Nat Rev Genet*. 2004; 5 (10): 739–51.
36. Butler JM. Genetics and genomics of core short tandem repeat loci used in human identity testing. *J Forensic Sci*. 2006; 51 (2): 253–65.
37. Benecke M. DNA typing in forensic medicine and in criminal investigations: a current survey. *Naturwissenschaften*. 1997; 84 (5): 181–8.
38. Brenner CH. DNA-VIEW 2007 User Guide. Oakland (CA); 2007.
39. Gusmao L, Butler JM, Carracedo A, et al. DNA commission of the international society of forensic genetics (ISFG): an update of the recommendations on the use of Y STRs in the forensic analysis. *Int J Legal Med*. 2006; 120 (4): 191–200.
40. Walsh B, Redd AJ, Hammer MF. Joint match probabilities for Y chromosomal and autosomal markers. *Forensic Sci Int*. 2008; 174 (2–3): 234–8.
41. Willuweit S, Roewer L, International Forensic Y Chromosome User Group. Y chromosome haplotype reference database (YHRD): update. *Forensic Sci Int Genet*. 2007; 1 (2): 83–7.
42. Sullivan KM, Mannucci A, Kimpton CP, et al. A rapid and quantitative DNA sex test: fluorescence-based PCR analysis of X-Y homologous gene amelogenin. *BioTechniques*. 1993; 15 (4): 636–41.
43. Buel E, Wang G, Schwartz M. PCR amplification of animal DNA with human X-Y amelogenin primers used in gender determination. *J Forensic Sci*. 1995; 40 (4): 641–4.

44. LaFountain M, Schwartz M, Cormier J, et al. Validation of capillary electrophoresis for analysis of the X-Y homologous amelogenin gene. *J Forensic Sci.* 1998; 43 (6): 1188–94.
45. Foster EA, Jobling MA, Taylor PG, et al. Jefferson fathered slave's last child. *Nature.* 1998; 396 (6706): 27–8.
46. Alaeddini R, Walsh SJ, Abbas A. Forensic implications of genetic analyses from degraded DNA – A review. *Forensic Sci Int Genet.* 2010; 4 (3): 148–57.
47. Hopwood AJ, Mannucci A, Sullivan KM. DNA typing from human faeces. *Int J Legal Med.* 1996; 108 (5): 237–43.
48. Tully G, Bär W, Brinkmann B, et al. Considerations by the European DNA profiling (EDNAP) group on the working practices nomenclature and interpretation of mitochondrial DNA profiles. *Forensic Sci Int.* 2001; 124 (1): 83–91.
49. Sigurdardottir S, Helgason A, Gulcher JR, et al. The mutation rate in the human mtDNA control region. *Am J Hum Genet.* 2000; 66 (5): 1599–609.
50. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature.* 1981; 290 (5806): 457–65.
51. Vallone PM, Just RS, Coble MD, et al. A multiplex allele-specific primer extension assay for forensically informative SNPs distributed throughout the mitochondrial genome. *Int J Legal Med.* 2004; 118 (3): 147–57.
52. Piercy R, Sullivan KM, Benson N, et al. The application of mitochondrial DNA typing to the study of white Caucasian genetic identification. *Int J Legal Med.* 1993; 106 (2): 85–90.
53. Bär W, Brinkmann B, Budowle B, et al. DNA commission of the International society for forensic genetics: guidelines for mitochondrial DNA typing. *Int J Legal Med.* 2000; 113 (4): 193–6.
54. Allen M, Engström AS, Meyers S, et al. Mitochondrial DNA sequencing of shed hairs and saliva on robbery caps: sensitivity and matching probabilities. *J Forensic Sci.* 1998; 43 (3): 453–64.
55. Horai S, Hayasaka K. Intraspecific nucleotide sequence differences in the major noncoding region of human mitochondrial DNA. *Am J Hum Genet.* 1990; 46 (4): 828–42.
56. Cann RL, Stoneking M, Wilson AC. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature.* 1987; 325 (6099): 31–6.
57. Castella V, Dimo-Simonin N, Brandt-Casadevall C, et al. Forensic identification of urine sample: a comparison between nuclear and mitochondrial DNA markers. *Int J Legal Med.* 2006; 120 (2): 67–72.
58. Parson W, Dür A. EMPOP – A forensic mtDNA database. *Forensic Sci Int Genet.* 2007; 1 (2): 88–92.
59. Fisher DL, Holland MM, Mitchell L, et al. Extraction evaluation and amplification of DNA from decalcified and undecalcified United States civil war bone. *J Forensic Sci.* 1993; 38 (1): 60–8.
60. Jehaes E, Decorte R, Peneau A, et al. Mitochondrial DNA analysis on remains of a putative son of Louis XVI, King of France and Marie-Antoinette. *Europ J Hum Genet.* 1998; 6 (4): 383–95.
61. Jehaes E, Toprak K, Vanderheyden N, et al. Pitfalls in the analysis of mitochondrial DNA from ancient specimens and the consequences for forensic DNA analysis: the historical case of the putative heart of Louis XVII. *Int J Legal Med.* 2001; 115 (3): 135–41.
62. Anslinger K, Weichhold G, Keil W, et al. Identification of the skeletal remains of Martin Bormann by mtDNA analysis. *Int J Legal Med.* 2001; 114 (3): 194–6.
63. Stone AC, Starrs JE, Stoneking M. Mitochondrial DNA analysis of the presumptive remains of Jesse James. *J Forensic Sci.* 2001; 46 (1): 173–6.
64. Rickards O, Martinez-Labarga C, Favaro M, et al. DNA analyses of the remains of the Prince Branciforte Barresi family. *Int J Legal Med.* 2001; 114 (3): 141–6.
65. Handt O, Richards M, Trommsdorff M, et al. Molecular genetic analyses of the Tyrolean Ice Man. *Science.* 1994; 264 (5166): 1775–8.
66. Ermini L, Olivieri C, Rizzi E, et al. Complete mitochondrial genome sequence of the Tyrolean Iceman. *Curr Biol.* 2008; 18 (21): 1687–93.
67. Krings M, Stone A, Schmitz RW, et al. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell.* 1997; 90 (1): 19–30.
68. Paabo S. Molecular cloning of ancient Egyptian mummy DNA. *Nature.* 1985; 314 (6012): 644–5.
69. Golenberg EM, Giannasi DE, Clegg MT, et al. Chloroplast DNA sequence from a miocene Magnolia species. *Nature.* 1990; 344 (6267): 656–8.
70. Pfeiffer H, Benthous S, Rolf B, et al. The Kaiser's tooth. *Int J Legal Med.* 2003; 117 (2): 118–20.
71. Parson W, Brandstätter A, Niederstätter H, et al. Unravelling the mystery of Nanga Parbat. *Int J Legal Med.* 2006; 121 (4): 309–10.
72. Bogdanowicz W, Allen M, Branicki W, et al. Genetic identification of putative remains of the famous astronomer Nicolaus Copernicus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106 (30): 12279–82.
73. Vanek D, Saskova L, Koch H. Kinship and Y-chromosome analysis of 7th century human remains: Novel DNA extraction and typing procedure for ancient material. *Croat Med J.* 2009; 50 (3): 286–95.
74. Leonart R, Riggo E, Sainz de la Pena MV, et al. Forensic identification of skeletal remains from members of Ernesto Che Guevara's guerrillas in Bolivia based on DNA typing. *Int J Legal Med.* 2000; 113 (2): 98–101.

75. Irwin JA, Edson SM, Loreille O, et al. DNA identification of »Earthquake McGoon« 50 years postmortem. *J Forensic Sci.* 2007; 52 (5): 1115–8.
76. Irwin JA, Leney MD, Loreille O, et al. Application of low copy number STR typing to the identification of aged, degraded skeletal remains. *J Forensic Sci.* 2007; 52 (6): 1322–7.
77. Lee HY, Kim NY, Park MJ, et al. DNA typing for the identification of old skeletal remains from Korean war victims. *J Forensic Sci.* 2010; 55 (6): 1422–9.
78. Lee HY, Park MJ, Kim NY, et al. Simple and highly effective DNA extraction method from old skeletal remains using silica columns. *Forensic Sci Int Genet.* 2010; 4 (5): 275–80.
79. Holland MM, Fisher DL, Mitchell LG, et al. Mitochondrial DNA sequence analysis of human skeletal remains. Identification of remains from the Vietnam war. *J Forensic Sci.* 1993; 38 (3): 542–53.
80. Gill P, Ivanov PL, Kimpton C, et al. Identification of the remains of the Romanov family by DNA analysis. *Nat Genet.* 1994; 6 (2): 130–5.
81. Ivanov PI, Wadhams MJ, Roby RK, et al. Mitochondrial DNA sequence heteroplasmy in the Grand Duke of Russia Georgij Romanov establishes the authenticity of the remains of Tsar Nicholas II. *Nat Genet.* 1996; 12 (4): 417–20.
82. Gill P, Kimpton C, Aliston-Greiner R, et al. Establishing the identity of Anna Anderson Manahan. *Nat Genet.* 1995; 9 (1): 9–10.
83. Coble MD, Loreille OM, Wadhams MJ, et al. Mystery Solved: The Identification of the Two Missing Romanov Children Using DNA Analysis. *PLoS ONE* [internet]. 2009 [citirano 2011 Jun 25]; 4: e4838. Dosegljivo na: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0004838>
84. Zupanič Pajnič I. Visoko učinkovita metoda ekstrakcije DNA iz skeletnih ostankov. *Zdrav Vestn.* 2011; 80 (3): 171–81.
85. Grimes EA, Noake PJ, Dixon L, et al. Sequence polymorphisms in the human melanocortin 1 receptor gene as an indicator of the red hair phenotype. *Forensic Sci Int.* 2001; 122 (2–3): 124–9.
86. Liu F, van Duijn K, Vingerling JR, et al. Eye color and the prediction of complex phenotypes from genotypes. *Curr Biol.* 2009; 19 (5): 192–3.
87. Valenzuela R, Henderson M, Walsh M, et al. Predicting phenotype from genotype: normal pigmentation. *J Forensic Sci.* 2010; 55 (2): 315–22.
88. Valverde P, Healy E, Jackson I, et al. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet.* 1995; 11 (3): 328–30.
89. Bouakaze C, Keyser C, Crubézy E, et al. Pigment phenotype and biogeographical ancestry from ancient skeletal remains: Inferences from multiplex autosomal SNP analysis. *Int J Legal Med.* 2009; 123 (4): 315–25.
90. Lalueza-Foc C, Rompler H, Caramelli D, et al. A melanocortin 1 receptor allele suggests varying pigmentation among Neanderthals. *Science.* 2007; 318 (5855): 1453–5.

Prispelo 15. 3. 2011

Nina Hojs¹, Sebastjan Bevc²

Akutna ledvična odpoved ob zlorabi kokaina

Cocaine Induced Acute Renal Failure

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutna ledvična odpoved, kokain, rabdomioliza

Akutna ledvična odpoved je zmanjšanje glomerulne filtracije tekom nekaj ur ali dni. Vzroki akutne ledvične odpovedi so zelo raznoliki, eden izmed njih je tudi zloraba kokaina. Kokain lahko neposredno preko vazokonstrikcije in posredno preko rabdomiolize vodi do akutne ledvične odpovedi. Prikazani primer obravnava 29-letnega bolnika, pri katerem je prišlo do rabdomiolize, najverjetneje zaradi zlorabe kokaina, alkohola in večdnevnega ležanja. Rabdomioliza, neposredni učinki kokaina in alkohola ter dehidracija so pripeljali do akutne ledvične odpovedi, ki smo jo zdravili z dializo.

ABSTRACT

KEY WORDS: acute renal failure, cocaine, rhabdomyolysis

Acute renal failure is characterised by a rapid decline in glomerular filtration rate over hours to days. Causes of acute renal failure are varied and include cocaine abuse. Cocaine can lead to acute renal failure directly (via vasoconstriction) or indirectly (via rhabdomyolysis). The paper presents the case of a 29 year old man with acute renal failure due to rhabdomyolysis, direct effects of cocaine, alcohol abuse and dehydration. Rhabdomyolysis probably occurred due to muscle compression, cocaine and alcohol abuse. The patient needed dialysis.

¹ Nina Hojs, dr. med., Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; mbnina4@yahoo.com

² Doc. dr. Sebastjan Bevc, dr. med., Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Akutna ledvična odpoved (ALO) je zmanjšanje glomerulne filtracije tekom nekaj ur ali dni (1). V vsakdanji klinični praksi glomerulno filtracijo najpogosteje ocenjujemo z merjenjem serumske koncentracije kreatinina, zavedajoč se pomanjkljivosti njegovega določanja (2). ALO delimo v tri skupine: prerenalna (55%), renalna (40%) in porenalna (5%) (1). Prerenalna ALO nastane zaradi hipoperfuzije ledvic, ki je posledica hipovolemije (krvavitev, bruhanje, driska, dehidracija ipd.) ali spremenjenega ledvičnega krvnega obtoka (zmanjšan minutni volumen srca, sistemska vazodilatacija, vazokonstrikcija ledvičnega žilja ipd.). Pri prerenalni ALO ledvični parenhim ni okvarjen, huda ali dalj časa trajajoča hipoperfuzija pa lahko vodita do ishemične okvare ledvic. Renalna ALO je posledica okvare ledvic, ki nastopi zaradi obstrukcije ledvičnega žilja (ateroskleroza, tromboza ipd.), boleznih glomerulov (glomerulonefritis, maligna hipertenzija ipd.), akutne tubulne nekroze (ishemija, okužba, toksini), intersticijskega nefritisa (alergija, okužba, infiltracija, vnetje) ali obstrukcije ledvičnih tubulov. Porenalna ALO nastane zaradi zaprtja sečnih izvodil (sečevod, vrat sečnega mehurja, sečnica). Glede na vzrok se ALO kaže z različnimi kliničnimi slikami, pogosto je asimptomatska, lahko pa je prisotna oligurija ali celo anurija (1). Pri ALO pogosto pride do dviga vrednosti dušičnih rententov v krvi (sečnina, kreatinin), elektrolitskih motenj in motenj kislinskobazičnega ravnotežja. Zdravljenje ALO je odvisno od vzroka. Pri vseh oblikah lahko izvajamo podporno zdravljenje. V primeru simptomov in znakov uremičnega sindroma, pri zdravljenju odporne hipervolemije, hiperkaliemije in metabolne acidoze se odločimo tudi za nadomestno zdravljenje z dializo (1).

Kokain je anestetik, vazokonstriktor in eden najmočnejših naravnih psihostimulansov, ki ga pridobijo iz listov koke (lat. *Erythroxylum coca*) (3, 4). Prvič so ga izolirali leta 1860, uporabljali so ga pri težavah s spanjem, zobmi in v očesni kirurgiji (5, 6). Med leti 1885 in 1906 so ga uporabljali pri izdelavi kokakole (5). Danes ga uporabljamo kot lokalni anestetik, zlorablja pa ga tudi kot poživilo. Kokain uživa približno 14 milijonov

svetovnega prebivalstva, največ v severni in južni Ameriki, vedno več pa tudi v zahodni in centralni Evropi (6). Kokain je takoj za kanabisom druga najpogostejše uporabljena prepovedana droga v Evropski uniji (7). V ZDA je zastupitev s kokainom drugi najpogostejši razlog obiska urgence zaradi akutne zastupitve z drogo, prvi razlog je alkohol (4). Najpogosteje kokain uživajo mestni moški, stari 15–35 let, nezaposleni, s končano srednjo šolo (6). Zloraba kokaina prizadene skoraj vse organske sisteme, predvsem srčnožilni sistem, centralno živčevje, dihala, gastrointestinalni sistem, mišičje in ledvice. Vpliv kokaina na ledvice je večplasten, saj povzroča spremembe ledvičnega krvnega obtoka, spremembe v nastanku in razgradnji glomerulnega matriksa, vnetje glomerulov, glomeruloskleroza, oksidativni stres in prispeva k ledvični aterosklerozi (8, 9). Kokain lahko tako neposredno preko vazokonstrikcije in posredno preko rabdomiolize povzroči ALO.

Prikazani primer obravnava znan zaplet zlorabe kokaina – ALO. Ob porastu zlorabe kokaina v Sloveniji se z njim lahko sreča vedno več zdravnikov. V letu 2007 sta Oddelek za nujno medicinsko pomoč in Center za zastupitve Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana zabeležila porast obravnav zaradi prevelikega odmerka heroina in kokaina (10). Obravnavali so 58 primerov prevelikega odmerka heroina, 10 primerov prevelikega odmerka kokaina in 5 primerov prevelikega odmerka amfetaminov.

PRIKAZ PRIMERA

29-letni bolnik je bil sprejet na Oddelek za intenzivno interno medicino zaradi ALO. Povedal je, da je zadnji mesec večkrat tedensko (do 4-krat) njuhal kokain, največ 2 grama dnevno. Droge si ni nikoli apliciral intravenosko. Tekom zadnjega tedna, pred nastopom zdravstvenih težav, je na delovnem mestu (predvajalec glasbe – didžej v klubu), ob uživanju kokaina spil tudi večje količine viskija, do pol litra dnevno, in pokadil do 15 cigaret dnevno. Po tem obdobju so se pojavile težave s koncentracijo, pričel se je tresti, bil je brez moči. Do prihoda v bolnišnico je 8 dni ležal v postelji, pogosto je bruhal (do 10-krat na dan), v izbruhani vsebini ni bilo hematinskih

mas ali sveže krvi. Ob tem je zelo malo jedel, dnevno je popil največ liter tekočine. Zadnje dni je odvajal manj seča, mikcije so bile nepekoče brez vidnih sprememb seča. Opazil pa je, da ima otečeno, pordelo in toplejšo levo zgornjo okončino, ni je mogel dvigniti, občutek za dotik je bil ohranjen. Povišano telesno temperaturo je zanikal, prav tako težko dihanje in bolečine za prsnico. Pred opisanimi dogodki je bil zdrav, alkohol je užival občasno, kaditi je začel pri 15 letih, z drogo prej ni imel opravka.

Ob sprejemu je bil bolnik slabše orientiran, močno vznemirjen, afebrilen, evpoičen, acianotičen, anikeričen, pogosto se mu je spahovalo. V kliničnem statusu so od normale odstopali visok krvni tlak (147/95 mm Hg), izsušen jezik in otečena, pordela leva zgornja okončina. V laboratorijski izvidih ob sprejemu je bila prisotna levkocitoza, zmerna trombocitopenija, blago povišan C-reaktivni protein (CRP), hipoalbuminemija, povišane vrednosti jetrnih encimov: aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT) in γ -glutamilttransferaze (γ -GT). Izrazito so bile povišane vrednosti sečnine, kreatinina in mioglobina v serumu. Prisotni so bili hiperkalemija, hiperfosfatemija, hipokalcemija, hiponatremija in metabolna acidoza (tabela 1). V sedimentu urina so bili številni eritrociti, levkociti in okrogle epitelne celice. EKG je pokazal normogram, sinusni ritem s frek-

venco 81/min, prisotni so bili visoki koničasti T-valovi v prekordialnih odvodih. Rentgenski sliki prsnega koša in trebuha nista pokazali patoloških sprememb. Ultrazvočna preiskava ledvic je pokazala normalno veliki ledvici, indeks parenhim/centralni ehogeni kompleks je bil primeren, parenhim je bil nakazano hiperehognejši.

Bolnik je prejel infuzijo glukoze s kratko delujočim inzulinom, parenteralno hidracijo s fiziološko raztopino, narejena je bila klizma. Po vstavitvi dializnega katetra v desno notranjo jugularno veno je bila opravljena kontinuirana venovenska hemodializa (CVVHD) (18 ur). Po zaključeni CVVHD se je ob dajanju infuzij kristaloidov (na podlagi ponavljajočih meritev vrednosti centralnega venskega tlaka) povečala količina izločenega seča (prvi dan 125 ml, drugi dan 675 ml, tretji dan 1570 ml).

Četrty dan hospitalizacije je bil bolnik zaradi nadaljnega zdravljenja premeščen na Oddelek za nefrologijo. Na dan preместitve so bile še vedno povišane vrednosti sečnine (34,8 mmol/l), kreatinina (952 μ mol/l), mioglobina (273 μ g/l), fosfata (2,21 mmol/l), znižane so bile vrednosti kalcija (1,07 mmol/l) in bikarbonata (17,4 mmol/l). V nadaljevanju hospitalizacije je bolnik potreboval še tri intermitentne hemodialize. Peti dan hospitalizacije na Oddelku za nefrologijo je bolnik postal poliurichen (>4300 ml seča dnevno), vrednosti dušičnih retentov so se vztrajno

Tabela 1. Patološki laboratorijski izvidi ob sprejemu in njihove referenčne vrednosti.

Laboratorijski izvidi ob sprejemu	Referenčne vrednosti
Levkociti	$4,0-10,0 \times 10^9/l$
Trombociti	$140-340 \times 10^9/l$
C-reaktivni protein (CRP)	do 5 mg/l
Albumin	32-55 g/l
Aspartat-aminotransferaza (AST)	do 0,58 μ kat/l
Alanin-aminotransferaza (ALT)	do 0,74 μ kat/l
γ -glutamilttransferaza (γ -GT)	do 0,92 μ kat/l
Sečnina	2,8-7,5 mmol/l
Kreatinin	44-97 μ mol/l
Mioglobin	do 72 μ g/l
Natrij	135-145 mmol/l
Kalij	3,8-5,5 mmol/l
Kalcij	2,1-2,6 mmol/l
Fosfat	0,8-1,4 mmol/l
Bikarbonat (HCO_3^-)	22-26 mmol/l

nižale. Kontrolni pregled jutranjega seča je bil v mejah normale. Dodatno smo opravili imunološke preiskave (ANA, ANCA, anti-DNA, anti-GBM), ki so bile negativne. Prav tako so bili negativni označevalci hepatitisa A, B in C ter HIV-a. Po skupno 16 dneh hospitalizacije je bolnik zapustil bolnišnico. Krvni tlak je bil ob odpustu v mejah normale, vztrajale so zmerno povišane vrednosti dušičnih retentov (sečnina 11,0 mmol/l, kreatinin 133 μmol/l). Bolnika smo naročili na kontrolo v nefrološko ambulantno. Na kontrolnem pregledu čez približno tri mesece bolnik ni navajal nobenih težav, dušični retenti so bili že v mejah normale.

RAZPRAVA

Zloraba uživanja kokaina lahko privede do ALO. Vpliv kokaina na ledvice je večplasten, akuten in/ali kroničen, neposreden in/ali posreden. Kokain je močan vazokonstriktor, ki vpliva na reaktivnost ledvičnega žilja in posledično na ledvični krvni pretok. Znano je, da kokain preprečuje ponovni privzem kateholaminov v presinaptične končiče aksonov, preprečuje ponovni privzem noradrenalina v s simpatikom oživenih tkivih in spodbuja sproščanje noradrenalina in adrenalina v sredici nadledvične žleze (8, 11). Hkrati lahko kokain poveča pritek kalcijevih ionov v gladkomišične celice žil in s tem neposredno vzpodbudi njihovo krčenje. Preko endotelina, aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema in poti arginin-dušikov oksid povzroči tudi vazokonstrikcijo glomerulne mikrocirkulacije (11). Kokain vpliva na izgradnjo in razgradnjo ledvičnega matriksa, na oksidativni stres v ledvici in pospešuje aterosklerotični proces v ledvicah. Di Paolo s sodelavci je primerjal histološke značilnosti 40 obdukcijjskih vzorcev ledvic ljudi, umrlih ob zlorabi kokaina, in 40 vzorcev ledvic pone srečencev, ki niso uživali kokaina. Ugotovili so značilno večje število sklerotičnih glomerulov, obsežnejšo periglomerularno fibrozo, obsežnejši intersticijski vnetni infiltrat in hiperplastično arteriolosklerozo pri ljudeh, ki so uživali kokain (12).

Ob vseh neposrednih učinkih kokaina na delovanje ledvic pa je ledvična okvara ob zlorabi kokaina najpogosteje posledica njegove-

ga posrednega vpliva preko rabdomiolize (13). Rabdomioliza je razpad skeletnih mišičnih celic. S tem se v zunajcelično tekočino in krvni obtok sprostitjo znotrajcelične sestavine, kot so kreatin-kinaza (CK), miogloblin, glutamatna oksalacetatna transaminaza, laktatna dehidrogenaza, aldolaza, kalij, fosfat in purini (14). Praviloma je vzrok za rabdomiolizo poškodba, redkeje droge (tudi kokain), toksini, okužbe, endokrinopatije, pomanjkanje encimov, elektrolitsko neravnovesje (15). Značilna klinična slika vključuje mišično bolečino, šibkost, oteklino in temen seč (14). Najpogosteje so prizadete posturalne mišice – mišice stegna, bedra in spodnjega dela hrbta. V laboratorijskih izvidih je CK najobčutljivejši pokazatelj rabdomiolize. CK se dvigne v 12 urah po poškodbi mišic, vrh doseže po 1–3 dneh, pade v 3–5 dneh po prenehanju razpada mišic (15). Čeprav mejne vrednosti CK, ob kateri bi lahko govorili o rabdomiolizi, ni, mnogi kliniki uporabljajo za mejo 5-kratno zvišanje zgoraj normalne vrednosti (16). Koristno je tudi merjenje miogloblina v krvi in seču, še posebej v zgodnji fazi. Miogloblin se izloča z ledvicami. V seču ga lahko zasledimo, ko njegova plazemska koncentracija preseže 150 μg/l. Miogloblin obarva seč temno rdeče-rjavo, ko njegova koncentracija v seču preseže 10.000 μg/l. Bolj specifičen pokazatelj rabdomiolize je karbonska anhidraza III, saj je ni v srčno-mišičnih celicah (17). Določanje karbonske anhidraze III je zamudno in drago, zato jo v klinični praksi le redko določamo. Ob rabdomiolizi lahko v laboratorijskih izvidih ugotovljamo hiperkaliemijo, hiperfosfatemijo, v zgodnji fazi pa tudi hipokalciemijo, saj se kalcij odlaga v nekrotičnih mišičnih tkivih in veže s sproščenim fosfatom. Hiperurikemija je posledica pretvorbe sproščenih purinov v jetrih. Hipoalbuminemija in anemija sta pokazatelja hujšega poteka bolezni, ko rabdomioliza povzroči okvaro kapilar in s tem prehod albumina in eritrocitov v intersticijsko tkivo (17).

Znano je, da lahko kokain povzroči travmatsko in netravnatsko rabdomiolizo. Netravnatsko rabdomiolizo povzroči z vazokonstrikcijo znotrajmišičnih arterij, v velikih dozah pa lahko deluje tudi direktno toksično na mišične celice. Travnatsko rabdomiolizo kokain povzroči preko generaliziranih tonično-kloničnih napadov, kome in kot posledico stis-

njenja večje mišične skupine za daljši čas. Tudi alkohol lahko povzroči rabdomiolizo preko imobilizacije, elektrolitskega neravnovesja in z direktno poškodbo sarkoleme mišičnih celic (18).

Rabdomioliza je pomemben povzročitelj ALO, kar 10–50% bolnikov z rabdomiolizo razvije ALO (15). Dejavniki tveganja za razvoj ALO ob rabdomiolizi so koma, poškodba, epileptični napadi, aritmije, hiperaktivnost, vročina, hipotenzija, hipovolemija, obstoječa bolezen ledvic ipd. (19). Z mioglobinom povezana ALO se razvije ob hipovolemiji in ledvični hipoperfuziji (vazokonstrikcija ledvičnega žilja) ter aciduriji. V takšnih razmerah se mioglobin nalaga in tvori čepe znotraj tubulov, hkrati pa ima tudi direkten toksični učinek (14). Pri pH seča 5,6 mioglobin namreč razpade na ferihematin in globin. Ferihematin je nefrotoksičen in lahko povzroči akutno tubulno nekrozo. Mioglobin lahko povzroči tudi znotrajledvično vazokonstrikcijo in zmanjša glomerulno filtracijo z odstranjevanjem dušikovega oksida iz ledvične mikrocirkulacije, kar vodi do zmanjšanja ledvične funkcije (17, 20). Rabdomioliza zmanjša glomerulno filtracijo tudi s povišanjem tonusa simpatičnega živčevja, z zmanjšano sintezo prostaglandi-

nov in s povečanjem antidiuretskega hormona (ADH) (17).

Pri našem bolniku je prišlo do rabdomiolize, najverjetneje zaradi zlorabe kokaina, alkohola in večdnevnega ležanja. V klinični sliki to nakazuje otečena in slabotna leva zgornja okončina. V laboratorijskih izvidih pa to potrjujejo zelo zvišane vrednosti mioglobina v krvi, hipoalbuminemija, delno tudi hiperkaliemija, hiperfosfatemija in hipokalcemija. Rabdomioliza, neposredni učinki kokaina in alkohola ter dehidracija (bruhanje, manjši vnos tekočin) so pripeljali do ALO. Slednja se je klinično kazala z oligurijo, v laboratorijskih izvidih pa jo potrjujejo močno povišani dušični retenti, delno tudi hiperkaliemija, hiperfosfatemija in hipokalcemija. Zaradi ALO je naš bolnik potreboval dializno zdravljenje.

ZAKLJUČEK

Predstavili smo bolnika z ALO, ki je nastala kot posledica rabdomiolize ob zlorabi kokaina. Glede na porast zlorabe kokaina v Sloveniji in dejstvo, da veljajo ledvice za enega izmed tarčnih organov zlorabe kokaina, smo v prispevku predstavili znanja o neposrednih in posrednih učinkih kokaina na delovanje ledvic.

LITERATURA

1. Liu KD, Chertow GM. Acute Renal Failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008. p. 1752–61.
2. Palevsky PM. Definition of acute kidney injury (acute renal failure). In: Basow DS, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2010.
3. Gitman MD, Singhal PC. Cocaine-induced renal disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2004; 3 (5): 441–8.
4. Nelson L, Odujeb O. Cocaine: Acute intoxication. In: Basow DS, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2010.
5. Williams S, Norris K. Cocaine and the Kidneys [internet]. Tampa: American Association of Kidney Patients; c1999–2010 [citirano 2010 Dec 13]. Dosegljivo na: <http://www.aakp.org/aakp-library/Cocaine/>
6. Gorelick DA. Cocaine abuse in adults. In: Basow DS, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2010.
7. IVZ: Kokain druga najpogostejše uporabljena droga v Evropski uniji [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; c2010 [citirano 2010 Dec 13]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=138&pi=5&_id=195&_PageIndex=41&_5_groupId=-2&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=138-5.0.
8. Bemanian S, Motallebi M, Nosrati SM. Cocaine-induced renal infarction: report of a case and review of the literature. *BMC Nephrology*. 2005; 6: 10.
9. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Riley LJ Jr. Cocaine and the kidney: a synthesis of pathophysiologic and clinical perspectives. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35 (5): 783–95.
10. IVZ: Večina mladih ne uporablja prepovedanih drog [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; c2010 [citirano 2010 Dec 13]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=78&pi=6&_id=179&_6_PageIndex=0&_6_groupId=-2&_6_newsCategory=IVZ+kategorija&_6_action=ShowNewsFull&pl=78-6.0.

11. Jaffe JA, Kimmel PL. Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: a critical review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 655–67.
12. Di Paolo N, Fineschi V, Di Paolo M, et al. Kidney vascular damage and cocaine. *Clin Nephrol.* 1997; 47 (5): 298–303.
13. van der Woude FJ. Cocaine use and kidney damage. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 299–301.
14. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med.* 2009; 67 (9): 272–83.
15. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Critical Care.* 2005; 9 (2): 158–69.
16. Cohen J, Bush S. Case report: compartment syndrome after a suspected black widow spider bite. *Ann Emerg Med.* 2005; 45: 414–6.
17. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med.* 2007; 2: 210–8.
18. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, et al. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 1553–61.
19. Horowitz BZ, Panacek EA, Jouriles NJ. Severe rhabdomyolysis with renal failure after intranasal cocaine use. *J Emerg Med.* 1997; 15 (6): 833–7.
20. Abassi ZA, Hoffman A, Better OS. Acute renal failure complicating muscle crush injury. *Semin Nephrol.* 1998; 18: 558–65.

Prispelo 19. 12. 2010

Nina Hojs¹, Robert Ekart², Franc Svenšek³

Zastrupitev z etilenglikolom

Ethylene Glycol Intoxication

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: etilenglikol, zastrupitev, serumska osmolalnost, metabolična acidoza, anionska vrzel

Zastrupitve z etilenglikolom so dokaj redke. Etilenglikol je sam po sebi malo toksičen, hudo zastrupitev povzročajo predvsem njegovi presnovni produkti. Prikazani primer obravnava značilno klinično sliko (nevrološka, kardiopulmonalna in ledvična faza) in laboratorijske rezultate (povišana serumska osmolalnost, povišana osmolalna vrzel, metabolična acidoza s povišano anionsko vrzeljo, kristali kalcijevega oksalata v urinu) ob zastrupitvi z etilenglikolom. Hitra prepoznavna je nujna, saj sta obolevnost in smrtnost po zastrupitvi visoki. Zdravljenje vključuje vzdrževanje dihalne poti, dihanja in krvnega obtoka, infuzijo bikarbonata, dajanje antidota (etanol, fomepizol), hemodializo, včasih tudi zdravljenje s kofaktorji presnove etilenglikola (tiamin, piridoksin, magnezij).

ABSTRACT

KEY WORDS: ethylene glycol, intoxication, serum osmolality, metabolic acidosis, anion gap

Ethylene glycol intoxications are quite rare. The toxicity of ethylene glycol is largely related to its metabolites rather than the parent compound itself. Our case report represents the typical clinical findings (neurological, cardiopulmonary and renal phase) and laboratory results (elevated serum osmolality, high osmolal gap, high anion gap metabolic acidosis, calcium oxalate crystals in the urine) of an ethylene glycol intoxication. Given the potentially high morbidity and mortality of this intoxication, its quick recognition is essential. Treatment includes securing the patient's airway, breathing and circulation, administering bicarbonate and an antidote (ethanol, fomepizole), hemodialysis, and sometimes also the administration of cofactors of ethylene glycol metabolism (thiamine, pyridoxine, and magnesium).

¹ Nina Hojs, dr. med., Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; mbnina4@yahoo.com

² Doc. dr. Robert Ekart, dr. med., Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

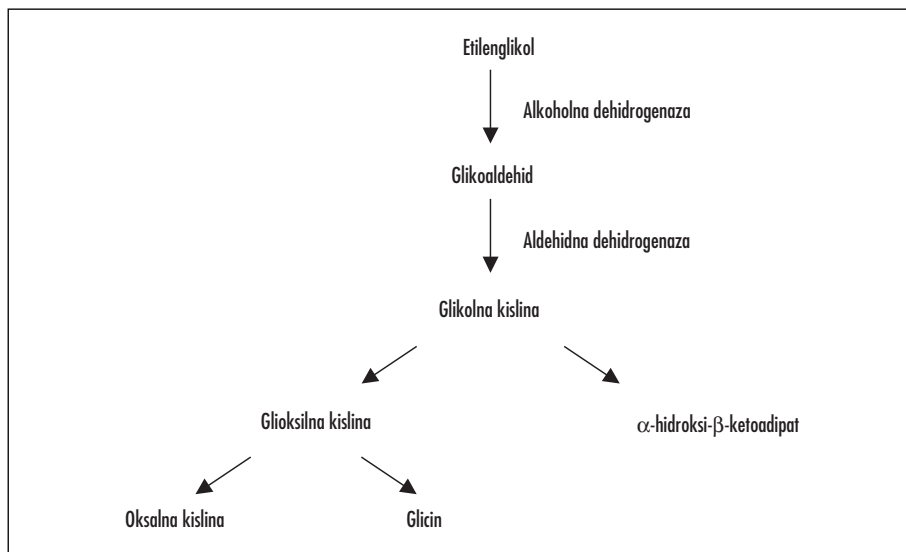
³ Asist. Franc Svenšek, dr. med., Oddelek za intenzivno interno medicino, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Etilenglikol je brezbarvna, gosta, sladkobna tekočina brez vonja. Najdemo ga v sredstvih proti zmrzovanju (antifriz), črnilu, čistilih, barvah, lakih in loščilih (1). Sam po sebi je etilenglikol malo toksičen, povzroča le sliko alkoholnega opoja in draženje želodčne sluznice (2). Toksični so predvsem njegovi presnovni produkti. Preden so prepoznali njegovo toksičnost, so ga v preteklosti uporabljali kot nosilca zdravil (3). Zaradi sladkobnega okusa se psi in mačke pogosto zastrupijo z etilenglikolom (4). Etilenglikol se hitro in popolnoma absorbira iz prebavil, maksimalno koncentracijo v krvi doseže že po 1–4 urah (5). V majhnih količinah se absorbira tudi preko dihal in kože. V krvi se slabo veže na beljakovine, ima majhen volumen razporeditve (6). Osemdeset odstotkov etilenglikola se presnovi v jetrih, 20 % pa se ga nespremenjenega izloči preko ledvic (5). Etilenglikol se v jetrih pod vplivom alkoholne dehidrogenaze presnovi v glikoaldehid, le-ta pa se pod vplivom aldehydne dehidrogenaze presnovi na glikolno kislino, ki se naprej razgradi v α -hidroksi- β -ketoadiopat, glioksilno kislino, oksalno kislino in glicin (slika 1). Ti presnovni produkti dosežejo škodljivo koncentracijo pri serumski koncentraciji etilenglikola 3 mmol/l in s tem lahko

povzročijo okvaro tarčnih organov (1). Glikolna kislina je glavni povzročitelj metabolične acidoze in akutne ledvične odpovedi. Oksalna kislina se veže s kalcijem in tvori netopne kristale kalcijevega oksalata, ki se odlagajo v različnih tkivih telesa (sluznica prebavil, jetra, možgani, srce, pljuča, ledvice) (7). Najpomembnejše je njihovo odlaganje v ledvicah, kjer povzročijo zaporo ledvičnih tubulov in s tem pripomorejo k akutni ledvični odpovedi.

Zastrupitve z etilenglikolom so dokaj redke, so pa pogostejše kot zastrupitve z metanolom (6). Zastrupitve z etilenglikolom so lahko namerne (samomor, umor) ali nenamerne, posamične ali množične. V Sloveniji je leta 2001 Center za zastrupitve zabeležil tri primere zastrupitve z etilenglikolom, od katerih sta dva bolnika umrla (8). V ZDA so leta 2008 zabeležili 4.921 zastrupitev z etilenglikolom, od tega je umrlo sedem bolnikov (9). Zastrupitve so večinoma posamične, poznamo pa tudi nekaj množičnih zastrupitev v ZDA, na Švedskem in v Avstriji, ko so vinarji vinu dodajali etilen- in dietilenglikol (8). Smrtna doza etilenglikola naj bi znašala približno 1,4–1,5 ml/kg telesne teže, čeprav obstajajo primeri smrti ob bistveno manjših in preživetja ob bistveno večjih dozah (10). Smrtnost po zastrupitvi je 1–22 % (11).



Slika 1. Metabolizem etilenglikola.

Prikazani primer obravnava značilno klinično sliko in laboratorijske rezultate ob zastrupitvi z etilenglikolom. Diagnoza je ob podatku zaužitja etilenglikola preprosta, v nasprotnem primeru pa mora zdravnik ob bolniku z nejasnimi nevrološkimi težavami, akutno ledvično odpovedjo in/ali metabolično acidozo pomisliti na možnost te zastrupitve in nemudoma pričeti z zdravljenjem. Hitra prepoznavna je nujna, saj sta v nasprotnem primeru obolevnost in smrtnost po zastrupitvi visoki.

PRIKAZ PRIMERA

24-letni študent je doma izgubil zavest, zatem je bil za kratek čas pri zavesti, kasneje se je ponovno onesvestil, ob tem so se pojavili tudi nekaj minut trajajoči krči v okončinah. Bolnikovi sostanovalci so poklicali reševalce. Ob njihovem prihodu je bil bolnik že pri zavesti, vendar neorientiran, zmeden, tahikarden (110 utripov/min), krvni tlak je imel 140/90 mm Hg, krvni sladkor 4,7 mmol/l. Reševalci mu niso dali nobenih zdravil, prejel je le kisik preko maske. Bolnikova mama je po telefonu povedala, da naj bi bolnik imel motnje prehranjevanja. Zaradi motenj zavesti in epileptičnemu napadu podobnega stanja so ga pripeljali na Oddelek za nevrološke bolezni, kjer je bil sprejet.

Bolnik je nevrologu ob sprejemu povedal, da se preteklih dogodkov ne spominja, bil je zaspan, brez glavobola, navajal je bolečino v prsnem košu, zanikal je jemanje kakršnihkoli zdravil ali drugih snovi. Nevrolog je pri pregledu opazil, da je bil bolnik somnolent, krajevno in časovno slabše orientiran, afebrilen, normokarden (94/min), krvni tlak je bil 145/95 mm Hg. Prisotna je bila fotofobija, zenici sta bili enaki, okrogli, srednje široki, primerno odzivni na osvetlitev, brez nistagmusa, pregledu bulbomotorike bolnik ni sledil, na klic pa je pogled pravilno usmeril. Zgornji in spodnji okončini sta bili omejeno gibljivi, tonus je bil znižan, refleksi so bili simetrično izzivni, plantarni odziv ni bil prisoten, pri poskusu na latentno parezo je zgornji okončini nekoliko povetil, obe spodnji okončini pa je spustil na podlago. Meningealni znaki so bili negativni. V laboratorijskih izvidih ob sprejemu (kompletna krvna slika, glukoza, celo-

kupni in direktni bilirubin, C-reaktivni protein (CRP), troponin I, amoniak, aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), γ -glutamilttransferaza (γ -GT), holin-esteraza (CHE), laktat dehidrogenaza (LDH), kreatin kinaza (CK), mioglobin, sečnina, kreatinin, trigliceridi, holesterol, lipoproteini velike gostote (HDL), lipoproteini majhne gostote (LDL), natrij, kalij, klor, elektrofereza serumskih beljakovin) ni bilo odstopanj. Analiza urina je pokazala normalen pH, proteinurija, glukozurija in hematurija so bile odsotne, v sedimentu seča so bili prisotni kristali kalcijevega oksalata. Alkohol v krvi je bil negativen, toksikološka analiza urina (opiat, amfetamini, kokain, kanabis) je bila negativna. Dvanajst ur po sprejemu je bolnik nenadoma začel hiperventilirati, bil je tahikarden (do 140/min), krvni tlak je imel 160/80 mm Hg, tožil je zaradi bolečin v prsnem košu. Zaradi prizadetosti in nadaljnje diagnostike nejasnega stanja je bil premeščen na Oddelek za intenzivno interno medicino.

Na oddelku je bil bolnik takoj intubiran in mehanično predihavan (kontrolirana mehanična ventilacija) s 40 % kisikom v vdihanem zraku, dobil je sedativ (midazolam), opioid (fentanil), splošni anestetik (propofol) in mišični relaksant (vekuronij). Odvzeli smo mu kri in urin za laboratorijske in toksikološke preiskave ter želodčno vsebino za toksikološke preiskave. Posneli smo EKG, kjer smo ugotovili sinusno tahikardijo, visoke, koničaste, simetrične T-valove v prekordialnih odvodih od V_2 do V_4 , interval QT ni bil podaljšan. Prav tako smo bolniku zaradi nejasnih motenj zavesti opravili računalniško tomografijo (CT) glave, za izključitev disekcije aorte ob bolečinah v prsnem košu pa CT angiografijo aorte. V prejetih laboratorijskih preiskavah smo ugotovili levkocitozo, trombocitozo, povišano glukozo in kreatinin, normalno vrednost sečnine, kalcija, hiperkaliemijo, povišano serumsko osmolalnost, povišano kreatin kinazo, mioglobin in laktat (tabela 1). Izračunali smo povišano osmolalno vrzel. Plinska analiza arterijske krvi, odvzete takoj po sprejemu ob mehničnem predihavanju s 40 % kisikom v vdihanem zraku, je pokazala hudo metabolično acidozo, prisotna je bila povišana anionska vrzel (tabela 2). Ponovna toksikološka analiza krvi in urina (salici-

lati, acetaminofen, barbiturati, benzodiazepini, opiat, metadon, kokain, amfetamini, kanabis) je bila negativna. Prav tako je bila negativna toksikološka analiza želodčne vsebine. V sedimentu urina ni bilo več kristalov kalcijevega oksalata. Glede na klinično sliko in hudo metabolično acidozo s povišano anionsko vrzeljo smo sumili na zastrupitev z etilenglikolom ali metanolom. Zato smo vzorec krvi poslali na toksikološko preiskavo (plinsko kromatografijo) na metanol in etilenglikol na Inštitut za sodno medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Prav tako smo poklicali policijo, ki je pod bolnikovo posteljo odkrila steklenico antifriz, v kateri je manjkalo 100–150 ml tekočine. Sostanovanci niso vedeli, kdaj je bolnik spil antifriz, so pa bili mnenja, da bi lahko šlo za namerno zaužitje etilenglikola. Zaradi metabolične acidoze je bolnik prejemal infuzije bikarbonata, glede na nivo centralnega venskega tlaka je prejemal tudi infuzije tekočin. Zaradi hude metabolične acidoze in hiperkaliemije smo mu opravili kontinuirano veno-veno hemodifiltracijo (CVVHDF). Drugi dan se glede na normalen arterijski pH, kalij in laktat nismo odločili za nadaljnje zdravljenje s CVVHDF. Dobili smo tudi rezultata toksi-

kološke preiskave na etilenglikol in metanol, ki sta bila negativna. Po 24 urah na Oddelku za intenzivno interno medicino je bolnik začel spontano dihati skozi tubus, zato je bila v naslednjih 24 urah opravljena ekstubacija. Zaradi povišanega CRP-ja (največ 99 mg/l; referenčne vrednosti: do 5 mg/l) med bolnišničnim zdravljenjem smo zaradi suma na okužbo izkustveno uvedli antibiotik (meropenem). Med zdravljenjem na Oddelku za intenzivno interno medicino sta porasla sečnina (največ 9,6 mmol/l) in kreatinin (največ 423 μ mol/l), medtem ko so vrednosti kalcija padle (najmanj 1,76 mmol/l). Peti dan zdravljenja je bil bolnik v neprizadetem in orientiranem stanju, z normalno plinsko analizo arterijske krvi, normalnimi vrednostmi elektrolitov in CRP-ja, povišanim kreatininom (398 μ mol/l) in sečnino (9,6 mmol/l), poliurichen (100–250 ml/h) zaradi nadaljnega zdravljenja premeščen na Oddelek za nefrologijo.

Na nefrološkem oddelku je bolnik prvič priznal, da mu je šlo nekaj stvari narobe, zato si je kupil antifriz in ga nekaj malega spil. Od zaužitja antifrizna do preместitve na nefrološki oddelek se ni ničesar spominjal. Pretekle poskuse samomora je zanikal, opisal pa se je kot manj družabnega. Sicer ni kadal, alkohol

Tabela 1. Laboratorijski izvidi ob sprejemu na Oddelek za intenzivno interno medicino in izračunana serumna osmolalnost, osmolalna vrzel ter anionska vrzel. Cl⁻ – klor, HCO₃⁻ – bikarbonat, K⁺ – kalij, Na⁺ – natrij.

	Laboratorijski izvidi in izračuni	Referenčne vrednosti
Levkociti	44,10 × 10 ⁹ /l	4,0–10,0 × 10 ⁹ /l
Trombociti	481 × 10 ⁹ /l	140–340 × 10 ⁹ /l
Glukoza	9,1 mmol/l	3,6–6,1 mmol/l
Sečnina	4,4 mmol/l	2,8–7,5 mmol/l
Kreatinin	239 μ mol/l	44–97 μ mol/l
Kreatin kinaza	4,2 μ g/l	do 2,85 μ g/l
Mioglobin	438 μ g/l	do 72 μ g/l
Serumska osmolalnost	325 mOsm/kg	277–293 mOsm/kg
Laktat	29,0 mmol/l	0,63–2,44 mmol/l
Natrij	136 mmol/l	135–145 mmol/l
Kalij	8,41 mmol/l	3,8–5,5 mmol/l
Kalaj	2,24 mmol/l	2,1–2,6 mmol/l
Izračunana serumna osmolalnost*	285,5 mOsm/kg	270–290 mOsm/kg
Osmolalna vrzel**	39,5 mOsm/kg	< 10 mOsm/kg
Anionska vrzel***	30,31 mmol/l	14–16 mmol/l

*Izračunana serumna osmolalnost = 2 × [Na⁺] + [glukoza] + [sečnina]

**Osmolalna vrzel = izmerjena serumna osmolalnost – izračunana serumna osmolalnost

***Anionska vrzel = ([Na⁺] + [K⁺]) – ([Cl⁻] + [HCO₃⁻])

Tabela 2. Rezultati plinske analize arterijske krvi ob sprejemu na Oddelek za intenzivno interno medicino ob kontrolirani mehanični ventilaciji s 40 % kisikom v vdihnem zraku.

	Laboratorijski izvidi	Referenčne vrednosti
pH	6,881	7,36–7,42
Prebitek baz	-28,8 mmol/l	-2,3 – +2,3 mmol/l
Bikarbonat (HCO ₃ ⁻)	6,1 mmol/l	22–26 mmol/l
Delni tlak ogljikovega dioksida (pCO ₂)	4,61 kPa	4,9–5,9 kPa
Delni tlak kisika (pO ₂)	11,8 kPa	10,6–13,3 kPa
Saturacija hemoglobina	0,927	0,96–1,00

je pil občasno. Pri telesnem pregledu ob pre-mestitvi na nefrološki oddelek ni bilo odstopanj od normale. Med zdravljenjem na nefrološkem oddelku je bil opravljen ultrazvok ledvic, ki ni prikazal odstopanj od normale. Bolnika je konziliarno pregledal psihiater, ki je bil mnenja, da je bolnik brez produktivnih simptomov, globlje depresivne simptomatike, distanciran od preteklega poskusa samomora. Ob psihiatričnem pregledu ni bil akutno samomorilen. Zdravljenje z zdravili po psihiatrovem mnenju ni bilo potrebno, svetoval je ambulantni pregled pri kliničnem psihologu, po potrebi nadaljnje vodenje pri psihoterapevtu ali psihiatru. Bolnika smo peti dan bolnišničnega zdravljenja na nefrološkem oddelku v kardiopulmonalno kompenziranem stanju z blago povišanim CRP-jem (17 mg/l), povišano sečnino (12 mmol/l) in kreatininom (344 μmol/l), poliuričnega (3.300 ml/dan) odpustili domov. Priporočali smo mu laboratorijsko kontrolo krvi in urina ter kontrolo v nefrološki ambulanti čez teden dni. Na kontrolni pregled ni prišel.

RAZPRAVA

Anamneza

Diagnoza zastrupitve z etilenglikolom je pri bolniku s podatkom o njegovem zaužitju enostavna, v nasprotjem primeru pa si pomagamo s klinično sliko in laboratorijskimi preiskavami. Če obstaja kakršnikoli sum na zastrupitev, se vedno razišče kraj dogodka, potrudimo se pridobiti originalno embalažo strupa. Pomembno je tudi, kdaj je do zaužitja prišlo in če je bolnik ob tem zaužil tudi kakšno drugo substanco (npr. etanol). Ob postavitvi suma na zastrupitev se je priporočljivo v zvezi z za-

strupitvijo posvetovati še s toksikologom ali centrom za zastrupitve (1).

Pri našem bolniku je šlo za zastrupitev z etilenglikolom v samomorilne namene. Na začetku nismo imeli anamnestičnega ali heteroanamnestičnega podatka o zaužitju etilenglikola. Ob postavitvi suma na zastrupitev z etilenglikolom smo poklicali policijo, ki je pod bolnikovo posteljo odkrila antifriz, v katerem je manjkalo 100–150 ml tekočine. Bolnik je zaužitje priznal šele na nefrološkem oddelku, žal nismo uspeli ugotoviti časa zaužitja. Ob postavitvi suma na zastrupitev smo se posvetovali s Centrom za zastrupitve Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Klinična slika

Značilna klinična slika zastrupitve z etilenglikolom poteka v treh zaporednih fazah. Prva faza traja od pol ure do dvanajst ur po zaužitju, zanjo je značilna depresija centralnega živčnega sistema (12). Prisotni so znaki alkoholnega opoja brez zadaha po alkoholu, euforia, zmedenost, halucinacije, ataksija, nistagmus, možganski edem, edem papile vidnega živca, nejasen govor, oslabei refleksi, mišični krči, epileptični napadi in koma (5). Lahko sta prisotna tudi slabost in bruhanje. Druga, kardiopulmonalna faza traja 12–24 ur po zaužitju in je predvsem posledica nastanka kislih metabolitov (12). Za to fazo so značilni tahikardija, blaga arterijska hipertenzija, tahipneja, hiperventilacija, cianoza, kongestivno srčno popuščanje, pljučni edem in sindrom dihalne stiske. Večina tistih, ki umre, umre v tej fazi zastrupitve ali do najkasneje 36 ur po zaužitju (7). Tretja, ledvična faza pa se pojavi 24–72 ur po zastrupitvi, možne so bolečine v ledvenem predelu, oligurija, anurija in

akutna ledvična odpoved. Redko pride do končne ledvične odpovedi, lahko pa je za povrnitev ledvične funkcije potrebno daljše obdobje (7). Ni pa neobičajno, da vse tri faze potekajo hkrati (10). Seveda so možne tudi drugačne klinične manifestacije. Bobbitt s sodelavci na primer opisuje primer bolnika, pri katerem zastrupitev z etilenglikolom dvanajst ur ni bila prepoznana, med drugim je prišlo do možganskega edema s podaljšano (sedem dni trajajočo) komo in zavrtja kostnega mozga (3). Možne so tudi prehodne kranialne nevropatije 8–15 dni po zastrupitvi (13).

Naš bolnik je šel skozi vse tri faze zastrupitve. Na terenu in pri sprejemnem nevrologu je bil v prvi fazi zastrupitve, imel je motnje zavesti, fotofobijo, mišične krče v okončinah, prisotna je bila omejena gibljivost okončin, znižan mišični tonus, testa na latentno parezo zgornjih in spodnjih okončin sta bila pozitivna. Ni pa imel nistagmusa, refleksi so bili normalno izzivni. Po 12 urah na nevrološkem oddelku je prešel v drugo fazo zastrupitve, bolnik je hiperventiliral, bil je tahipnoičen, tahikarden in blago hipertenziven. Hkrati je prišlo do akutne ledvične odpovedi, v laboratorijskih izvidih smo ugotovili zvišane vrednosti kreatinina.

Diagnostične preiskave

Pri postavljanju diagnoze so nam poleg klinične slike v pomembno oporo različni laboratorijski rezultati. S plinsko kromatografijo lahko določimo koncentracijo metanola in etilenglikola v krvi, kar v Sloveniji izvaja Inštitut za sodno medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. V svetu ti preiskavi zaradi visoke cene in zahtevnosti večinoma nista dostopni (6, 14). Zaradi časovnega zamika rezultatov plinske kromatografije ta preiskava nima tolikšnega vpliva na akutno klinično obravnavo. Pri postavljanju diagnoze si lahko nekaj ur po zaužitju pomagamo s povišano serumsko osmolalnostjo, ki je posledica prisotnosti etilenglikola v krvi. V dodatno pomoč nam je izračun serumske osmolalne vrzeli, ki predstavlja razliko med izračunano in laboratorijsko izmerjeno serumsko osmolalnostjo. Serumsko osmolalnost izračunamo na podlagi koncentracije natrijevih ionov, glukoze in sečnine (enačba 1). Osmolalna vrzel, večja od 20 mOsm/kg, nakazuje prisotnost enega izmed

alkoholov (metanol, etilenglikol, izopropil) v krvi (6). Seveda pa odsotnost osmolalne vrzeli ne izključuje zaužitja alkohola, saj je zaužita količina lahko zadostna za nastanek klinične slike zastrupitve, ne pa za dvig serumske osmolalnosti. S presnovo etilenglikola se serumska osmolalnost manjša, nastali presnovni produkti (predvsem glikolna kislina) pa povzročijo nastanek metabolične acidoze s povišano anionsko vrzeljo (5). Anionsko vrzel izračunamo iz koncentracije natrija, kalija, klorida in bikarbonata v krvi (enačba 2). Zaradi porabe bikarbonata pride do povišanja anionske vrzeli (15). Z nadaljnjo presnovo etilenglikola se znižuje koncentracija bikarbonata v krvi, s čimer se acidoza še pogloblja. To lahko spremljamo s plinsko analizo arterijske krvi. Pri zastrupitvi z etilenglikolom lahko pride do blagega povišanja laktata v krvi, večje vrednosti pa so posledica napake meritve, saj nekatere laboratorijske aparature ne ločijo med strukturno zelo podobnim laktatom in glikolno kislino (11). Pri pregledu sedimenta seča si lahko pomagamo z ugotavljanjem kristalov kalcijevega oksalata, ki nastanejo pri približno polovici zastrupljenecv v roku 4–8 ur, pa tudi do 40 ur po zaužitju (16). Najpogosteje najdemo igličaste monohidratne kristale, redkeje dihidratne kristale v obliki pisemske ovojnice (slika 2, slika 3) (7). Pogosto ob tem opažamo hipokalcemijo zaradi porabe kalcija. Včasih v sedimentu urina najdemo tudi eritrocite (slika 2) in mioglobinske čepe (19, 20). Včasih si lahko pomagamo tudi z ugotavljanjem fluorescenca urina, saj je mnogim anti-frizom dodan fluorescein, ki seva pod ultravijolično svetlobo (1). Toda pri tem je potrebna previdnost, saj ima test nizko občutljivost (vse oblike etilenglikola ne vsebujejo fluoresceina) in nizko specifičnost (fluorescenca urina je lahko posledica vsebnosti drugih snovi, npr. zdravil, hrane, toksinov itd.). V diferencialni diagnozi nam pomagajo še mnoge druge preiskave: določitev glukoze, amoniaka, etanola, elektrolitov, sečnine in kreatinina v krvi ter toksikološke preiskave krvi in urina. Po pregledu bolnika opravimo tudi EKG, saj lahko zastrupitev z etilenglikolom povzroči podaljšanje QT-dobe, ki je posledica hipokalcemije. Stopnja metabolične acidoze in koncentracija glikolne kisline v krvi sta pomembna prognostična dejavnika. Pogosteje umrejo in/ali raz-



Slika 2. Iglčasti monohidratni kristali kalcijevega oksalata in eritrociti (17).



Slika 3. Dihidratni kristali kalcijevega oksalata v obliki pisemske ovojnice (18).

Enačba 1. Izračun serumske osmolalnosti iz koncentracije natrija, glukoze in sečnine v krvi. Na^+ – natrij.

Izračunana serumska osmolalnost = $2 \times [\text{Na}^+] + [\text{glukoza}] + [\text{sečnina}]$

Enačba 2. Izračun anionske vrzeli iz koncentracije natrija, kalija, klorida in bikarbonata. Cl^- – klor, HCO_3^- – bikarbonat, K^+ – kalij, Na^+ – natrij.

Anionska vrzel = $([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$

vijejo akutno ledvično odpoved bolniki z bikarbonatom ≤ 5 mmol/l, $\text{pH} < 7,1$, koncentracijo glikolne kisline v krvi ≥ 8 –10 mmol/l (6).

Naš bolnik je imel značilne laboratorijske izvide za zastрупitev z etilenglikolom (povišana serumska osmolalnost, povišana osmolalna vrzel, huda metabolična acidoza s povišano anionsko vrzeljo, kristali kalcijevega oksalata v urinu). S pomočjo ostalih laboratorijskih preiskav smo izključili druge možne diagnoze. S plinsko kromatografijo sicer nismo odkrili etilenglikola v krvi, najverjetneje zaradi predolgega časovnega zamika med zaužitjem etilenglikola in odvzemu vzorca krvi. Toda jasen anamnestičen podatek o zaužitju antifriža nam je kljub vsemu potrdil sum na zastрупitev z etilenglikolom.

Diferencialna diagnoza

Diferencialna diagnostika bolnika, ki ima metabolično acidozo s povišano anionsko vrzeljo, zajema laktatno acidozo, ketoacidozo (diabetično, alkoholno ali v sklopu stradanja), akutno ali kronično ledvično odpoved, ishemično črevesje, izrazit šok, epileptični status, zastрупitev z etilenglikolom, metanolom, salicilati, toluenom (zgodaj), piroglutamično kislino, propilenglikolom (1). Povišana serumska osmolalnost pa lahko povzročajo keto-

acidoza (diabetična, alkoholna), sepsa, šok, ishemično črevesje, končna ledvična odpoved brez dializnega zdravljenja, zastрупitev z etanolom, metanolom, etilenglikolom, izopropilnim alkoholom, formaldehidom in paraldehidom (1). Ob značilni klinični sliki, povišani serumski osmolalnosti in metabolični acidozi s povišano anionsko vrzeljo (serumski bikarbonat < 8 mmol/l) nam v diferencialni diagnozi praktično ostaneta zgolj zastрупitev z etilenglikolom in metanolom.

Zdravljenje

Ob veliki verjetnosti zastрупitve z etilenglikolom se moramo hitro odločiti za zdravljenje, pogosto le na podlagi klinične slike in hitro določljivih laboratorijskih vrednosti. Najprej je treba zagotoviti prosto dihalno pot, vzpostaviti dihanje in krvni obtok. Če je bolnika treba intubirati, ga je ob hudih metabolični acidozi dobro hiperventilirati (1). Lavaža želodca zaradi hitre absorpcije etilenglikola večinoma ni koristna, zanjo se odločimo le v primeru velikega zaužitja etilenglikola znotraj največ ene ure. Prav tako ni koristno aktivno oglje, saj se etilenglikol slabo veže nanj (5). Za korekcijo acidoze damo bolniku bikarbonat, ki toksične presnovne produkte pretvori v anione, ki ne morejo prehajati preko celične

membrane (1). Posledično se ti presnovni produkti izločijo predvsem z urinom in ne delujejo škodno na končne organe. Glede odmerka bikarbonata ni nobenih znanstvenih dokazov. Pri bolniku s pH, manjšim od 7,3, se priporoča začetni intravenski bolus 1–2 mmol/kg bikarbonata, sledi naj infuzija 133 mmol bikarbonata v 1 l 5 % glukoze s hitrostjo 150–250 ml/h (1). Cilj je povišanje pH nad 7,35, ko infuzijo bikarbonata tudi prekinemo. V primeru hipotenzije damo kristaloide intravensko, po potrebi tudi vazopresorje (1). Pomembna je upočasnitev presnove etilenglikola z etanolom ali fomepizolom (4-metilpirazol), saj imata večjo afiniteto do alkoholne dehidrogenaze kot etilenglikol. Za to zdravljenje se odločimo pri bolniku, če (5):

- je plazemska koncentracija etilenglikola višja od 3 mmol/l,
- gre za anamnestično potrjeno zaužitje etilenglikola v toksičnih količinah z osmolalno vrzeljo, večjo od 10 mOsm/kg, ali
- gre za anamnestično potrjeno ali zelo verjetno zastrupitev z etilenglikolom ob prisotnih dveh izmed naslednjih dejavnikov: pH < 7,3, bikarbonat v krvi manjši od 20 mmol/l, osmolalna vrzel večja od 10 mOsm/kg, kristali kalcijevega oksalata v urinu.

Etanol se kot antidot sicer uporablja že od leta 1940, čeprav zanj ne obstajajo propekativne raziskave, ki bi potrdile koristnost njegove uporabe. Glede na to tudi ameriška *Food and Drug Administration* (FDA) ni odobrila njegove uporabe pri tej indikaciji. Kljub vsemu nekateri priporočajo, da naj bolnik brez motene zavesti in bruhanja pije alkoholne pijače ali razredčen etanol (največ 20–30 % koncentracije) (2). Sicer pa mu damo etanol v obliki infuzije, obremenilni odmerek ob odsotnosti etanola v krvi naj bi znašal 600–700 mg/kg (5). Ta odmerek naj prejme znotraj ene ure, nadaljnji vzdrževalni odmerek določimo glede na bolnikove navade pitja (vzdrževalni odmerek pri abstinentu je bistveno manjši od vzdrževalnega odmerka pri kroničnem alkoholiku). Če bolnika hkrati zdravimo s hemodializo moramo vzdrževalni odmerek etanola med hemodializo povečati, saj se etanol dializira. Koncentracijo etanola v krvi moramo spremljati na 1–2 uri,

dokler ne dosežemo stalne koncentracije 21,7–32,6 mmol/l etanola v krvi. Zatem koncentracijo spremljamo na 2–4 h. Bolnik mora ležati na intenzivnem oddelku. V primerjavi z etanolom je fomepizol odobren s strani FDA. V prvih 30 minutah damo 15 mg/kg fomepizola intravensko (5). Sledijo štiri doze po 10 mg/kg, zatem znova 15 mg/kg zaradi indukcije presnovnih encimov. Ta režim ponavljamo, dokler bolnik ne postane asimptomatski, ima normalen pH krvi in koncentracijo etilenglikola v krvi pod 3 mmol/l. Fomepizol ima v primerjavi z alkoholom večjo afiniteto za alkoholno dehidrogenazo, je učinkovit ob že relativno nizkih koncentracijah v krvi, ima zelo malo stranskih učinkov (glavobol, slabost, omotica), ne vpliva na duševno stanje, ni potreben stalen nadzor njegove koncentracije v krvi, ni potrebno zdravljenje na intenzivnem oddelku in ne vpliva na serumsko osmolalnost (6, 21). Fomepizol je v primerjavi z alkoholom drag in slabo razpoložljiv, v Sloveniji sploh ni registriran. Pri zdravljenju si lahko pomagamo še s hemodializo. Indikacije za hemodializo so (5):

- plazemska koncentracija etilenglikola, višja od 8,1 mmol/l,
- huda metabolična acidoza (pH < 7,25–7,30),
- odpoved delovanja ledvic,
- elektrolitske motnje, odporne na zdravljenje z zdravili in
- hemodinamska nestabilnost zaradi toksičnih učinkov alkohola.

Čas hemodialize določimo za vsakega bolnika posebej. Dializo lahko zaključimo, ko se popravi metabolična acidoza in ko je plazemska koncentracija etilenglikola nižja od 3 mmol/l. Lahko pa hemodializo zaključimo, ko smo popravili metabolično acidozo in nadaljujemo z dajanjem antidotov, dokler plazemska koncentracija etilenglikola ne pade pod 3 mmol/l in je bolnik asimptomatski. Hemodializa je najboljši način hitre odstranitve toksičnih metabolitov in samega alkohola iz krvi. Ledvična funkcija se pogosto obnovi v nekaj dneh ali mesecih po zastrupitvi. Pri bolnikih z verjetnim pomanjkanjem vitaminov se večinoma odločimo tudi za dodajanje kofaktorjev, tiamina (100 mg intravensko), piridoksina (50 mg intravensko) in magnezija, saj sodelujejo pri presnovi etilenglikola in njegovih

Tabela 3. Povzetek značilne klinične slike, potrebnih laboratorijskih preiskav in možnega zdravljenja pri zastrupitvi z etilenglikolom.

Klinična slika		
1. faza = nevrološka	0,5–12 ur po zaužitju etilenglikola	Znaki alkoholnega opoja brez zadaha po alkoholu, evforija, zmedenost, halucinacije, ataksija, nistagmus, možganski edem, edem papile vidnega živca, nejasen govor, oslabei refleksi, mišični krči, epileptični napadi, koma
2. faza = kardiopulmonalna	12–24 ur po zaužitju etilenglikola	Tahikardija, blaga hipertenzija, tahipneja, hiperventilacija, cianoza, kongestivno srčno popuščanje, pljučni edem, sindrom dihalne stiske
3. faza = ledvična	24–72 ur po zaužitju etilenglikola	Bolečine v ledvenem predelu, oligurija, anurija, akutna ledvična odpoved

Laboratorijske preiskave		
<ul style="list-style-type: none"> • Biokemijske preiskave (glukoza, amoniak, sečnina, kreatinin, elektroliti (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻)) • Plinska analiza arterijske krvi (za določitev pH in bikarbonata) • Serumska osmolalnost in izračun osmolalne vrzeli • Izračun anionske vrzeli • Analiza sedimenta seča (za ugotavljanje prisotnosti kristalov kalcijevega oksalata) • Toksikološke preiskave krvi in urina (tudi etanol) • Etilenglikol v krvi 		

Zdravljenje		
<ul style="list-style-type: none"> • Zagotovitev proste dihalne poti, vzpostavitev dihanja in krvnega obtoka • Infuzija bikarbonata • V primeru hipotenzije infuzija kristaloidov, po potrebi dajanje vazopresorjev • Antidot – etanol, fomepizol • Hemodializa • Tiamin, piridoksin, magnezij v primeru verjetnega pomanjkanja vitaminov pri bolniku 		

presnovnih produktov (1, 5). Hipokalcemije zaradi nevarnosti tvorbe oksalatnih kristalov večinoma ne korigiramo, izjema so bolniki s tetaničnimi krči ali z motnjami koagulacije (8).

V našem primeru smo bolnika zdravili z intubacijo s hiperventilacijo, infuzijo bikarbonata in hemodializo.

ZAKLJUČEK

S kliničnim primerom smo želeli opozoriti na sicer redko, toda pomembno zastrupitev z etilenglikolom, ki je lahko ob odsotnem podatku o njegovem zaužitju hitro spregledana. Ker je za dober izid in preživetje izrednega pomena takojšnje zdravljenje, je nujno poznavanje značilne klinične slike, laboratorijskih izvidov in seveda primernega zdravljenja (tabela 3).

LITERATURA

1. Sivilotti MLA, Winchester J. Methanol and ethylene glycol poisoning. In: Traub SJ, Ewald MB, eds. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2011.
2. Možina M. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje, F, eds. Interna medicina. Ljubljana: DZS; 1998. p. 1133–82.
3. Bobbitt WH, Williams RM, Freed CR. Severe ethylene glycol intoxication with multisystem failure. West J Med. 1986; 144 (2): 225–8.
4. Keyes DC. Toxicity, Ethylene Glycol. eMedicine [internet]. 2010 [citirano 2011 Feb 4]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/814701-overview>
5. McMahon DM, Winstead S, Weant KA. Toxic alcohol ingestions: focus on ethylene glycol and methanol. Adv Emerg Nurs J. 2009; 31 (3): 206–13.

6. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3 (1): 208-25.
7. Scalley RD, Ferguson DR, Piccaro JC, et al. Treatment of ethylene glycol poisoning. *Am Fam Physician.* 2002; 66 (5): 807-12.
8. Lainščak M, Petric V, Mikolič R, et al. Zastrupitev z etilenglikolom ob hkratnem zaužitju etanola. *Zdrav Vestn.* 2003; 72: 59-62.
9. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2009; 47 (10): 911-1084.
10. Eder AF, McGrath CM, Dowdy YG, et al. Ethylene glycol poisoning: Toxicokinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis. *Clin Chem.* 1998; 44 (1): 168-77.
11. Sandberg Y, Rood PP, Russcher H, et al. Falsely elevated lactate in severe ethylene glycol intoxication. *Neth J Med.* 2010; 68 (1): 320-3.
12. Baldwin F, Sran H. Delayed ethylene glycol poisoning presenting with abdominal pain and multiple cranial and peripheral neuropathies: a case report. *J Med Case Reports.* 2010; 4: 220.
13. Lewis LD, Smith BW, Mamourian AC. Delayed sequelae after acute overdoses or poisonings: Cranial neuropathy related to ethylene glycol ingestion. *Clin Pharmacol Ther.* 1997; 61 (6): 692-9.
14. Shin JM, Sachs G, Kraut JA. Simple diagnostic tests to detect toxic alcohol intoxications. *Transl Res.* 2008; 152 (4): 194-201.
15. Lim S. Metabolic acidosis. *Acta Med Indones.* 2007; 39 (3): 145-50.
16. Velez LI, Shepherd G, Lee YC, et al. Ethylene glycol ingestion treated only with fomepizole. *J Med Toxicol.* 2007; 3 (3): 125-8.
17. Mission Pharmacal Company: StoneDisease.org [internet]. San Antonio: Mission Pharmacal Company; c2011 [citrano 2011 Feb 20]. Dosegljivo na: <http://www.stonedisease.org/calcium-oxalate-monohydrate-crystals>
18. Mission Pharmacal Company: StoneDisease.org [internet]. San Antonio: Mission Pharmacal Company; c2011 [citrano 2011 Feb 20]. Dosegljivo na: <http://www.stonedisease.org/calcium-oxalate-dihydrate-crystals>
19. Church AS, Witting MD. Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol, and isopropanol toxicities. *J Emerg Med.* 1997; 15 (5): 687-92.
20. Frommer JP, Ayus JC. Acute ethylene glycol intoxication. *Am J Nephrol.* 1982; 2 (1): 1-5.
21. Hall TL. Fomepizole in the treatment of ethylene glycol poisoning. *CJEM.* 2002; 4 (3): 199-204.

Prispelo 21. 2. 2011

Grega Kragelj¹

Medicinski razgledi praznujejo petdeset let

Ni naključje, da je ovitek letošnjega letnika Medicinskih razgledov zlate barve. Letos mineva petdeset let od rojstva revije Medicinski razgledi. V pol stoletja se je zvrstilo skoraj dvesto številčk Razgledov, skoraj dva tisoč člankov in seveda skoraj dvesto petdeset (!) urednikov. Konec koncev so uredniki tisti, ki so reviji pustili največji pečat. Verjamemo, da je vsak izmed njih dodal reviji nekaj, kar jo bogati, naredi posebno in zato še toliko bolj našo. Razgledovsko, vendar tudi študentsko, medicinsko in, ne najmanj pomembno, slovensko. Brati strokovno vsebino v slovenskem jeziku, ki naj bo bralcu razumljiv in uporaben, se je nekdanj razgledovcem zdela dolžnost bolj kot pravica. Upamo, da je tako še danes. Da še danes odstranimo (pre)pogoste tujke,

ki se znajdejo v besedišču medicinske stroke, in jih zamenjamo z domačimi ustreznici. In ne nazadnje, da med delom spoznamo svoje sodelavce, avtorje člankov, recenzente in druge, ki pripomorejo, da ima revija svojo končno podobo, tako, kot jo poznajo bralci že leta.

Ker pa praznovati petdeset let ni kar tako, saj se le redkokatera revija lahko ponaša s tako žlahtno obletnico, smo sklenili, da jo obeležimo še z družabnim dogodkom v Galeriji Repanšek pri Volčjem Potoku. V nedeljo, 19. junija 2011, se je na mestu prireditve zbralo okoli 110 nekdanjih urednikov – vseh po vrsti nekoč študentov medicine, zdaj uglednih strokovnjakov na zelo različnih področjih – in skoraj celo zdajšnje uredništvo Razgledov,



Slika 1. Utrinek iz prireditve.

¹ Grega Kragelj, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; grega.kragelj@medrazgl.si

ki na dogodku niso bili le gostje, temveč tudi gostitelji.

Pomembno se nam namreč zdi, da tudi nove generacije slišijo, kako je delo potekalo nekoč – za to je s svojim uvodnim govorom prijazno poskrbel gospod Uroš Matanovič, za kar se mu najlepše zahvaljujemo. Prav tako pa naj tudi nekdanji uredniki vidijo, da so Medicinski razgledi, ki so jim bili predani v svojih študentskih letih, še kako živi. Upamo, da smo vsaj del tega uspeli prikazati z dogodkom samim, zbornikom oziroma almanahom urednikov in zbirko fotografij, ki so si jo uredniki lahko ogledali na srečanju.

Upamo, da je ponovno snidenje z nekdanjimi sooblikovalci revije razplamtelo kak dolgo pozabljen spomin, omogočilo vpogled

v življenje Medicinskih razgledov nekoč in danes in stkalo nove vezi poznanstva in prijateljstva.

Dovolite nam, da se še enkrat zahvalimo sodelavcem iz podjetja Syncomp in tiskarne Pleško, brez katerih revije fizično ne bi bilo, pa tudi za njihovo podporo pri izdelavi spominskega zbornika. Hvala Medicinski fakulteti, ki že vsa leta podpira obstoj Razgledov, nekoč v Pajzlu, zdaj pa v kamri pod veliko predavalnico, omogoča njihovo rast in jih ob tem tudi finančno podpira. Predvsem pa gre zahvala vam, dragi uredniki Medicinskih razgledov, ki ste pripomogli, da je revija taka, kot jo poznamo sedaj.

Medicinskim razgledom pa še enkrat želimo vse najboljše!

Debelost v otroštvu povezana s pojavom atopijskega dermatitisa

Journal of Allergy and Clinical Immunology, maj 2011

Dolgotrajnejša debelost v zgodnjem otroštvu je dejavnik tveganja za atopijski dermatitis, so v retrospektivni raziskavi ugotovili raziskovalci iz bolnišnice *State University of New York Downstate Medical Center* (New York, ZDA). Raziskovalci so primerjali podatke za 414 otrok in mladostnikov z atopijskim dermatitisom, naključno izbranih izmed bolnikov, ki so jih obravnavali v letih 2000–2007, in podatke za 828 ustreznih kontrolnih preiskovancev. Podatke so pridobili iz bolnišničnega informacijskega sistema.

Statistična analiza je pokazala, da je bila debelost v otroštvu povezana z 2-krat večjim tveganjem za atopijski dermatitis, so raziskovalci zapisali v majski številki revije *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (J Allergy

Clin Immunol 2011; 127: 1180–6). Povezava je bila najmočnejša, če so debelost ugotovili pred starostjo 2 leti (razmerje obetov 15,10; 95 % razpon zaupanja 1,51–151,21) oziroma v starosti 2–5 let (razmerje obetov 2,58; 95 % razpon zaupanja 1,24–5,41), kasnejši pojav debelosti pa z atopijskim dermatitisom ni bil statistično povezan. Tveganje za atopijski dermatitis je bilo večje, če so bili otroci debeli 2,5–5 let (razmerje obetov 2,64; 95 % razpon zaupanja 1,13–6,18) oziroma dlje od 5 let (razmerje obetov 3,40; 95 % razpon zaupanja 1,34–8,63). Raziskovalci so poudarili, da so bili debeli otroci, pri katerih je prišlo do pojava atopijskega dermatitisa, pogosteje obravnavani pri pediatru kot ostali.

Radikalna odstranitev prostate pri bolnikih z zgodnjim rakom dolgoročno zmanjša umrljivost

The New England Journal of Medicine, maj 2011

Randomizirana raziskava *Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4*, katere rezultati so bili objavljeni leta 2008 (J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1144–54), je pokazala, da je radikalna odstranitev prostate pri bolnikih z zgodnjim rakom prostate v srednjem času sledenja približno za 11 let zmanjšala umrljivost zaradi raka prostate, umrljivost zaradi vseh vzrokov in pojavnost oddaljenih zasevkov.

Poročilo, objavljeno v majski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 2011; 364: 1708–17), prinaša izsledke po dodatnih 3 letih in oceno preživetja po 15 letih sledenja. Od oktobra 1989 do februar-

ja 1999 je bilo v 14 središčih na Švedskem, Finskem in Islandiji v raziskavo vključenih 695 moških z zgodnjim rakom prostate (zamejen tumor stadija T0c, T0d, T1 ali T2). Po metodi naključnega izbora so jih 347 razporedili za radikalno odstranitev prostate, 348 pa za opazovanje s kontrolnimi pregledi. Do konca leta 2009 oziroma v srednjem času sledenja 12,8 let je umrlo 166 od 347 bolnikov, ki so jim opravili radikalno odstranitev prostate, in 201 od 348 bolnikov, ki so jih sprva razporedili za opazovanje. Razlika je bila statistično pomenljiva. Rak prostate je bil vzrok smrti pri 55 oziroma 81 bolnikih. Raziskovalci so ocenili, da je bila skupna umrljivost zara-

di raka prostate v 15 letih sledenja 14,6% oziroma 20,7% in da je bila razlika v umrljivosti 6,1 odstotnih točk statistično pomenljiva v prid radikalni odstranitvi prostate. Korist operacije je bila podobna pred in po 9 letih sledenja in omejena na bolnike, mlajše od 65 let, zaznali so jo tudi pri bolnikih, ki so bili ob vstopu v raziskavo malo ogroženi. Razisko-

valci so izračunali, da bi eno smrt preprečili z operacijo 15 bolnikov oziroma 7 bolnikov, mlajših od 65 let. Dodatne statistične analize so pokazale, da je bila korist radikalne odstranitve prostate pri bolnikih s tumorjem, omejenim znotraj ovojnice, mnogo večja kot pri bolnikih s tumorjem, ki je preraščal ovojnico prostate.

Denervacija ledvic izboljša presnovo glukoze pri bolnikih s trdovratno arterijsko hipertenzijo

Circulation, maj 2011

360

Rezultati raziskav *Simplicity* (AHA 2010: kateterska denervacija ledvic pomembno zniža krvni tlak pri bolnikih s trdovratno arterijsko hipertenzijo (raziskava *Simplicity* HTN-2)) so pokazali, da kateterska radiofrekvenčna denervacija ledvic (prekinitev simpatičnih živčnih vlaken v adventiciji ledvične arterije) pomembno zniža krvni tlak pri bolnikih s trdovratno arterijsko hipertenzijo. Bolniki s to boleznijo imajo pogosto tudi moteno presnovo glukoze in neodzivnost na inzulin, zato je raziskovalna skupina, ki je opravila te raziskave, dodatno preučila učinek posega tudi na presnovo glukoze. Poročilo o raziskavi je bilo objavljeno v majski številki revije *Circulation* (Circulation 2011; 123: 1940–6).

Raziskovalci so sledili skupaj 50 bolnikov s trdovratno arterijsko hipertenzijo (26 v okviru raziskave *Simplicity* HTN-2), od katerim so 37 opravili katetersko denervacijo ledvic, 13 kontrolnih bolnikov pa je nadaljevalo dotodanje zdravljenje z zdravili. Ob vključitvi v raziskavo oziroma pred posegom ter po enem in treh mesecih sledenja so jim poleg ostalih

preiskav opravili še oralni tolerančni test za glukozo in druge preiskave presnove glukoze.

Denervacija ledvic je bila povezana z znatnim znižanjem sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka glede na izhodiščno vrednost. V treh mesecih po posegu sta se statistično pomenljivo znižali tako koncentracija glukoze na tešče kot povprečna 2-urna koncentracija glukoze med oralnim tolerančnim testom. Poseg je bil do tega časovnega mejnika povezan tudi z znižanjem koncentracije inzulina in znižanjem koncentracije C-peptida ter zmanjšanjem neodzivnosti na inzulin, ocenjene po modelu HOMA-IR. V kontrolni skupini ob nobenem časovnem mejniku niso zabeležili ne znižanja krvnega tlaka ne sprememb presnove glukoze glede na izhodiščno vrednost. Raziskovalci so zaključili, da kateterska denervacija ledvic izboljša presnovo glukoze neodvisno od zdravljenja s protihipertenzivskimi zdravili. Ta učinek po njihovem mnenju še dodatno zmanjša srčno-žilno ogroženost pri teh sicer zelo ogroženih bolnikih.

Pojav fibrilacije preddvorov po srčnem infarktu povezan s pomembno večjo umrljivostjo

Circulation, maj 2011

Fibrilacija preddvorov je razmeroma pogost pojav pri bolnikih, ki so preboleli srčni infarkt, in je povezana z večjo umrljivostjo, so v majski številki revije *Circulation* (Circulation 2011; 123: 2094–100) poročali raziskovalci iz več središč v Franciji in ZDA. Raziskovalci so napovedni pomen pojava te motnje ritma pri bolnikih, ki so utrpeli prvi srčni infarkt, preučili v okviru ameriškega projekta *Rochester Epidemiology Project*, ki zbira izčrpne zdravstvene podatke za več dobro opredeljenih kohort preiskovancev.

Analiza je zajela 3.220 bolnikov, ki so bili v letih 1983–2007 po prvem srčnem infarktu sprejeti v bolnišnico v okrožju Olmsted v ameriški zvezni državi Minnesota. Pri 304 bolnikih so fibrilacijo preddvorov ugotovili pred srčnim infarktom, pri 729 bolnikih pa je prišlo do njenega pojava po njem (pri 30 % oziroma 16 % v 2 oziroma 3–30 dneh, pri 54 % pa po več kot 30 dneh po srčnem infarktu).

V povprečno 6,6 letih sledenja je umrlo 1.638 bolnikov. Pojav fibrilacije preddvorov kadar koli po srčnem infarktu je bil povezan s statistično pomenljivo večjim tveganjem za smrt (razmerje tveganj 3,77; 95 % razpon zaupanja 3,37–4,21). Velikost tveganja za smrt je bila odvisna od časovnega pojava fibrilacije preddvorov glede na akutni dogodek in je bila pri bolnikih s pojavom te motnje ritma v 2 dneh oziroma v 3–30 dneh približno 3-krat večja (ogroženost teh bolnikov je bila podobna kot ogroženost bolnikov s fibrilacijo preddvorov pred srčnim infarktom), pri bolnikih s pojavom te motnje ritma po več kot 30 dneh pa več kot 5-krat večja kot pri bolnikih, ki so bili skozi celotno obdobje sledenja brez fibrilacije preddvorov. Izločitev vpliva starosti, spola, pridruženih boleznih in pojava srčnega popuščanja med sledenjem je nekoliko zmanjšala velikost teh povezav, vendar ni izničila njihovega statističnega pomena.

361

Injekcija kortikosteroida v srednje uho pri bolnikih z nenadno senzorinevralno izgubo sluha prav tako učinkovita kot sistemsko zdravljenje

The Journal of the American Medical Association, maj 2011

Zdravljenje idiopatske nenadne senzorinevralne izgube sluha z injekcijo kortikosteroida v srednje uho glede okrevanja sluha ni manj učinkovito kot sistemsko zdravljenje z oralnim kortikosteroidom, je zapisano v poročilu sku-

pine raziskovalcev iz 16 akademskih središč v ZDA, ki ga je v majski številki objavila revija *The Journal of the American Medical Association* (JAMA 2011; 305: 2071–9). Skupina je v randomizirani raziskavi pri 250 bolnikih

z enostransko senzorinevralno izgubo sluha (zmanjšanje slušnega praga pri 500, 1.000, 2.000 in 4.000 Hz za povprečno vsaj 50 dB), do katere je prišlo največ 14 dni poprej, primerjala učinkovitost 14-dnevnega zdravljenja s 60 mg oralnega prednizona dnevno (s stopenjsko ukinitvijo odmerka v nadaljnjih 5 dneh), in štirimi odmerki 40 mg/ml metilprednizona v srednje uho v 14 dneh.

Dva meseca po zaključku zdravljenja se je slušni prag za našete tone v skupini, ki je prejela prednizon v oralnem pripravku, zvišal za povprečno 30,7 dB, v skupini, ki je

prejemala injekcije metilprednizona v srednje uho, pa za povprečno 28,7 dB. Razlika med skupinama ni presegla meje, ki je označevala statistično nemanjvrednost (klinično enakovrednost) zdravljenja z injekcijo v srednje uho. Do okrevanja sluha v območje normalnih vrednosti slušnega praga je prišlo pri 20,7% bolnikov, ki so prejeli oralno zdravilo, in pri 24,8% bolnikov, ki so prejeli injekcijo zdravila v srednje uho. Skupini sta bili tako po dveh kot po šestih mesecih primerljivi tudi glede drugih izidov.

EULAR 2011: dodatek lesinurada učinkovito zniža koncentracijo sečne kisline pri bolnikih z nezadostnim odzivom na zdravljenje z alopurinolom

European League Against Rheumatism, maj 2011

Dodatek lesinurada, zaviralca prenašalnega sistema za sečno kislino URAT1 v proksimalnem tubulu ledvic, k zdravljenju z alopurinolom je hitro in obstojno znižal koncentracijo sečne kisline pri bolnikih s protinom, ki ob zdravljenju samo z alopurinolom niso dosegli ciljne koncentracije, je na tiskovni konferenci in predavanju na kongresu EULAR 2011, ki je potekal od 25. do 28. maja v Londonu (Velika Britanija), povedal dr. Fernando Perez-Ruiz iz bolnišnice *Hospital de Cruces* v Baracaldu (Španija). Dr. Perez-Ruiz je predstavil rezultate randomizirane kontrolirane raziskave, ki je potekala v okviru kliničnega preizkušanja lesinurada faze II, in ob obetavnih ugotovitvah napovedal skorajšnji pričetek vključevanja bolnikov v dve klinični raziskavi faze III, ki bosta ključni za registracijo zdravila.

V raziskavo so vključili 208 bolnikov s protinom in koncentracijo sečne kisline 360 $\mu\text{mol/l}$

ali več kljub zdravljenju s stalnim odmerkom 200–600 mg alopurinola dnevno vsaj 6 tednov ter očistkom kreatinina, izračunanem po Cockcroft-Gaultovi enačbi vsaj 60 ml/min. V 14-dnevnem uvajalnem obdobju so vsi nadaljevali zdravljenje z dotedanjam odmerkom alopurinola in pričeli zdravljenje s kolhicinom za preprečevanje akutnega zagona bolezni, nato pa so jih naključnostno razporedili v 4 skupine, ki so poleg alopurinola prejemale odmerek 200 mg, 400 mg oziroma 600 mg lesinurada dnevno ali placebo. Odmerek lesinurada so stopnjevali do 400 mg oziroma 600 mg v enem oziroma dveh tednih. Zdravljenje je bilo dvojno zaslepljeno.

Med skupinami ni bilo pomembnih razlik v izhodiščnih značilnostih, vključno s povprečno koncentracijo sečne kisline, ki je bila v razponu 380–434 $\mu\text{mol/l}$. Po štirih tednih zdravljenja se je koncentracija sečne kisline

znižala pod ciljno vrednost 360 $\mu\text{mol/l}$ pri 28 % bolnikov, ki so prejeli alopurinol in placebo, ter pri 71 %, 76 % oziroma 87 % bolnikov, ki so prejeli alopurinol in 200 mg, 400 mg oziroma 600 mg lesinurada. Ti deleži so bili v analizi po načelu namena zdravljenja (angl. *intention-to-treat*) 25 % ter 63 %, 74 % oziroma 79 %. Učinek lesinurada ni bil odvisen od izhodiščne vrednosti očistka kreatinina. Povprečna koncentracija sečne kisline se je v skupinah, ki so prejemale lesinurad,

znižala za 16 %, 22 % oziroma 30 %, v skupini, ki je prejela placebo, pa se je zvišala za 3 %. Dr. Perez-Ruiz je povedal, da so bolnikom po zaključku 4-tedenskega zdravljenja ponudili možnost nadaljnega zdravljenja z lesinuradom in da so pri 24 bolnikih, ki so se odločili za to možnost, koristni učinki lesinurada vztrajali tudi po 28 tednih. Zdravljenje z lesinuradom je bilo varno, pri nobenem bolniku niso zaznali od odmerka odvisnih neželenih učinkov.

Zdravljenje otrok z bakterijskim meningitisom s ceftriaksonom varno skrajšati na 5 dni

Lancet, maj 2011

363

Zdravljenje s cefalosporinom tretje generacije zagotovi hitro sterilizacijo cerebrospinalne tekočine pri skoraj vseh otrocih z bakterijskim meningitisom. V teh okoliščinah je posebej učinkovito zdravljenje s ceftriaksonom, vendar najustreznejše trajanje zdravljenja doslej ni bilo zanesljivo opredeljeno. Izsledki randomizirane, dvojno slepe in s placebom kontrolirane raziskave, objavljeni v majski številki revije *Lancet* (*Lancet* 2011; 377: 1837–45), so pokazali, da je mogoče pri otrocih z okužbo s *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip b ali *N. meningitidis*, starejših od 2 mesecev, ki so stabilni po 5 dneh, antibiotik varno opustiti.

Raziskava je potekala v desetih specializiranih pediatričnih bolnišnicah v Bangladešu, Egiptu, Malaviju, Pakistanu in Vietnamu, vanjo pa je bilo vključenih 1.004 otrok, stari od 2 meseca do 12 let, z gnojnim meningitisom zaradi okužbe z enim od naštetih povzročiteljev. Vsi so 5 dni prejeli ceftriakson v enem dnevnom parenteralnem odmerku 80–100 mg/kg, nato pa so stabilne otroke naključnostno raz-

poredili za 5-dnevno nadaljevanje zdravljenja bodisi s ceftriaksonom bodisi s placebom. Glavna opazovana dogodka sta bila bakteriološki neuspeh zdravljenja (dokaz povzročitelja v cerebrospinalni tekočini po 6–40 dneh po začetku zdravljenja) in ponoven zagon bolezni.

Skupini sta bili dobro uravnoteženi glede izhodiščnih značilnosti. Povprečna starost otrok je bila približno 38 mesecev (približno 50 % je bilo starejših od 17 mesecev), pred sprejemom v bolnišnico so bili bolni povprečno 4 dni. Vseh 10 dni zdravljenja po protokolu raziskave je zaključilo približno 95 % otrok. Do ponovnega zagona bolezni je prišlo pri dveh otrocih (eden okužen s HIV) iz skupine, ki je prejela antibiotik 5 dni, in pri nobenem otroku iz skupine, ki je prejela antibiotik 10 dni. Razlika ni imela statističnega pomena. V nobeni skupini niso ugotovili nobenega primera bakteriološkega neuspeha zdravljenja. Neželeni učinki zdravljenja s ceftriaksonom so bili blagi in podobno pogosti v obeh skupinah.

Zdravljenje z denosumabom učinkovito preprečuje zlome tudi pri bolj ogroženih ženskah z osteoporozo po menopavzi

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, junij 2011

Raziskava FREEDOM (*Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months*) je pokazala, da zdravljenje z denosumabom, popolnoma človeškim monoklonskim protitelesom proti RANKL, zmanjša pojavnost zlomov pri ženskah z osteoporozo po menopavzi (glej Zdravljenje z denosumabom pomembno zmanjša pojavnost zloma vretenca pri ženskah z osteoporozo po menopavzi). Mednarodna raziskovalna skupina, ki je opravila to raziskavo, je v junijski številki revije *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1727–36) predstavila še rezultate naknadne analize zbranih podatkov, s katero je ovrednotila učinek zdravljenja pri ženskah, ki so bile ob vstopu v raziskavo zelo ogrožene zaradi zloma.

V okviru raziskave FREEDOM so ženske z osteoporozo po menopavzi (T-vrednost mineralne gostote kosti v ledveni hrbtenici in/ali celotnem kolku najmanj $-4,0$ in največ $-2,5$) prejemale bodisi denosumab bodisi placebo v podkožnih injekcijah vsakih šest mesecev, ter dodatek kalcija in vitamina D. Analize so

pokazale, da je zdravljenje z denosumabom v primerjavi z zdravljenjem s placebom v 36 mesecih statistično pomenljivo zmanjšalo pojavnost zloma vretenca pri ženskah z obstoječimi zlomi vretenc (7,5 % proti 16,6 %), pri ženskah z izhodiščno T-vrednostjo mineralne gostote kosti v vratu stegenice manj kot $-2,5$ (3,1 % proti 9,9 %) in ženskah z obema dejavnikoma tveganja za zlom vretenca (8,1 % proti 20,1 %). Zdravljenje z denosumabom je tudi statistično pomenljivo zmanjšalo pojavnost zlomov kolka pri ženskah, starih vsaj 75 let (0,9 % proti 2,3 %), ženskah z izhodiščno T-vrednostjo mineralne gostote kosti v vratu stegenice manj kot $-2,5$ (1,4 % proti 2,8 %) in ženskah z obema dejavnikoma tveganja za zlom kolka (1,7 % proti 4,1 %).

Raziskovalci so poudarili, da so analize potrdile učinkovitost preprečevanja zlomov z denosumabom v celotnem razponu izhodiščnega tveganja za zlom in za različne dejavnike tveganja. Rezultati tudi nakazujejo, da so posameznice z največjim izhodiščnim tveganjem za zlom tudi največ pridobile z zdravljenjem z denosumabom.

364

Verižna reakcija s polimerazo v realnem času v vzorcih sline zanesljivo odkriva okužbo s CMV pri novorojenčkih

The New England Journal of Medicine, junij 2011

Kongenitalna okužba s citomegalovirusom (CMV) je pomemben vzrok okvare sluha. Večina otrok, ki jih ogroža s CMV povezana okva-

ra sluha, ni prepoznana dovolj zgodaj, saj dosedanjih presejalnih testov za okužbo s CMV ni bilo mogoče avtomatizirati. Raziskovalci iz več

središč v ZDA pa so v junijski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 2011; 364: 2111–8) poročali o veliki občutljivosti in specifičnosti odkrivanja CMV v tekočih ali suhih vzorcih sline novorojenčkov z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) v realnem času. Raziskovalci so prepričani, da rezultati nakazujejo možnost uporabe testa kot orodja za presejanje za okužbo s CMV pri novorojenčkih.

Raziskava CHIMES (*CMV and Hearing Multicenter Screening*) je zajela 34.989 novorojenčkov, ki so jim odvzeli vzorec sline povprečno $1,0 \pm 1,2$ dni po rojstvu. Okužbo s CMV so s PCR v realnem času in/ali s hitro kultu-

ro vzorca odkrili pri 177 novorojenčkih (0,5%). Presejanje s PCR v realnem času z uporabo tekočega vzorca sline so opravili pri 17.662 novorojenčkih in odkrili 85 primerov okužbe, občutljivost in specifičnost tega testa sta bili 100% in 99,9%, njegova pozitivna in negativna napovedna vrednost pa 91,4% in 100%. Presejanje s PCR v realnem času z uporabo suhega vzorca sline so opravili pri 17.327 novorojenčkih in odkrili 74 primerov okužbe. Občutljivost in specifičnost tega testa sta bili 97,4% in 99,9%, njegova pozitivna in negativna napovedna vrednost pa 90,2% in 99,9%. Škodljivih učinkov presejanja niso ugotovili.

Stres ne vpliva na pojavnost multiple skleroze

Neurology, junij 2011

Stres najbrž nima večje vloge v razvoju multiple skleroze, so v zadnji majski številki revije *Neurology* (Neurology 2011; 76: 1866–71) zapisali raziskovalci iz več središč na Norveškem in v ZDA. Raziskovalci so opažanja iz nekaterih raziskav, da stresni življenjski dogodki povečajo tveganje za pojav multiple skleroze kasneje v življenju, skušali potrditi z analizo podatkov, zbranih v dveh velikih ameriških kohortnih raziskavah *Nurses' Health Study* in *Nurses' Health Study II*.

V obe raziskavi je bilo vključenih več kot 121.000 oziroma 116.000 zdravstvenih delavk, ki so jim sledili od leta 1976 oziroma 1989. Raziskovalci so v statistični analizi razporedili podatke o duševnih obremenitvah v domačem okolju in na delovnem mestu, zbrane z izčrpnim vprašalnikom leta 1982, za 77 oziroma 292 preiskovank, pri katerih so do leta 2001 oziroma 2005 po lastnih navedbah ugotovili multiplo sklerozo, in ostale preiskovanke,

pri katerih niso ugotovili te bolezni. V izračunih so izločili vpliv starosti, narodnostnega izvora, geografske širine kraja rojstva, indeksa telesne mase v starosti 18 let in kajenja.

Tveganje za multiplo sklerozo ni bilo statistično povezano s hudim stresom v domačem okolju (razmerje tveganj 0,85; 95% razpon zaupanja 0,32–2,26) ali hudim stresom na delovnem mestu (razmerje tveganj 0,52; 95% razpon zaupanja 0,15–1,85). Pojavnost multiple skleroze prav tako ni bila povečana pri preiskovankah, ki so poročale o telesni ali spolni zlorabi v otroštvu ali med odraščanjem. Raziskovalci so zato zaključili, da iz zbranih podatkov ni mogoče sklepati o večji vlogi duševnih obremenitev v razvoju multiple skleroze, opozorili pa so, da bi to povezavo dokončno ovrgle šele raziskave, v katerih bi duševne obremenitve ocenjevali pogosteje in bolj usmerjeno kot v raziskavah *Nurses' Health Study* in *Nurses' Health Study II*.

Pomanjkanje vitamina D povezano z večjo razširjenostjo sladkorne bolezni tipa 2?

Diabetes Care, junij 2011

Nekatera poročila so nakazala, da bi utegnilo biti pomanjkanje vitamina D povezano tudi z motnjami presnove glukoze. Raziskovalci iz več središč na Danskem so zato v presečni raziskavi preučili povezavo med koncentracijo 25-hidroksi vitamina D3 – 25(OH)D3 – in razširjenostjo ter pojavom sladkorne bolezni tipa 2. Raziskava je potekala v okviru večjega projekta spremljanja učinkov uživanja morske hrane in njenih onesnaževalcev (kot so živo srebro ali poliklorirani bifenili) na zdravje v kohorti prebivalcev Ferskih otokov, rojenih v letih 1934–1937.

K sodelovanju v raziskavi so povabili 1.131 preiskovancev, vabilu na klinični pregled se jih je odzvalo 713. Vsem preiskovancem so v okviru pregleda na tešče odvzeli vzorec krvi, v katerem so izmerili tudi koncentracijo glukoze, delež glikoziliranega hemoglobina A1c (HbA1c) in koncentracijo 25(OH)D3. Za končno analizo so bili na voljo podatki za 668 preiskovancev, 341 moških in 327 žensk, ki so bili stari povprečno 72,5 let. Sladkorno bolezen tipa 2 je imelo 158 preiskovancev (24%), vključno z 88 preiskovanci (13%), pri

katerih so sladkorno bolezen ugotovili ob pregledu v raziskavi. Več kot polovica preiskovancev je imela pomanjkanje vitamina D, opredeljeno kot koncentracijo 25(OH)D3 manj kot 50 nmol/l, saj je bila srednja koncentracija 25(OH)D3 47,6 nmol/l (razpon med skrajnima četrtinama 29,8–64,8).

Statistična analiza je pokazala, da je bilo pomanjkanje vitamina D povezano z 80% večjo verjetnostjo za prisotnost sladkorne bolezni tipa 2 (razmerje obovetov 1,80; 95% razpon zaupanja 1,23–2,64), je zapisano v poročilu v reviji *Diabetes Care* (Diabetes Care 2011; 34: 1284–8). Izločitev vpliva indeksa telesne mase, izpostavljenosti polikloriranim bifenilom, kajenja in nekaterih drugih dejavnikov ni bistveno spremenila velikosti povezave (razmerje obovetov 1,67; 95% razpon zaupanja 1,11–2,50). Analiza, v katero so vključili samo preiskovance, pri katerih so sladkorno bolezen tipa 2 odkrili ob pregledu v raziskavi, pa je pokazala, da je bilo pomanjkanje vitamina D povezano z več kot 2-krat večjo verjetnostjo za prisotnost sladkorne bolezni.

Zažem vene kave pod jetri zmanjša izgubo krvi med resekcijo jeter, vendar poveča pogostnost pljučne embolije

Annals of Surgery, junij 2011

Znižanje centralnega venskega tlaka z anesteziološkimi ukrepi, kot so omejitev vnosa tekočine ali zdravljenje z diuretiki in vazodilatacijskimi zdravili, je eden od uveljavljenih načinov za zmanjšanje izgube krvi iz jetrnih

ven med resekcijo jeter. Nemški raziskovalci z Univerze v Heidelbergu pa so v randomizirani kontrolirani raziskavi preučili učinkovitost in varnost novega pristopa znižanja centralnega venskega tlaka z zažemom spod-

nje vene kave pod jetri, ki obeta tudi manjšo pogostnost hemodinamske nestabilnosti. Poročilo o rezultatih je bilo objavljeno v junjski številki revije *Annals of Surgery* (Ann Surg 2011; 253: 1102–10).

Od aprila 2008 do decembra 2009 so v raziskavo vključili 152 odraslih bolnikov, pri katerih je bila načrtovana resekcija jeter; pri nekaj manj kot tretjini je šlo za primarni rak jeter, pri nekaj več kot polovici za zasevke v jetrih, pri ostalih pa za benigno novotvorbo. Bolnike so po naključnostnem izboru razporedili v skupino, v kateri so pred vrezom v jetrni parenhim zaželi spodnjo veno kavo pod hepatoduodenalnim ligamentom, in v kontrolno skupino, v kateri so centralni venski tlak znižali z anesteziološkimi ukrepi. Med skupinama ni bilo pomembnih razlik v izhodiščnih demografskih in kliničnih značilnostih.

V končno analizo so vključili podatke za 128 bolnikov. Centralni venski tlak je bil pri bolnikih, ki so jim opravili zažem spodnje vene kave, sicer v povprečju višji kot v kontrolni skupini ($4,0 \pm 3,2$ mm Hg proti $2,6 \pm 1,8$ mm Hg),

skupna izguba krvi med operacijo pa je bila pri njih statistično pomenljivo manjša (povprečno 550 ml proti 900 ml). Umrljivost med bolnišničnim zdravljenjem po operaciji (6,1 % proti 3,2 %) in skupna pogostnost pooperacijskih zapletov (58,5 % proti 58,7 %) sta bili v obeh skupinah statistično enaki. Pogostnost hemodinamske nestabilnosti je bila pri bolnikih, ki so jim opravili zažem vene kave, manjša kot v kontrolni skupini, raziskovalci pa so poudarili, da je pri štirih od teh bolnikov (6,1 %) prišlo do pljučne embolije. Dva bolnika s pljučno embolijo sta umrla, vendar smrti zaradi težke odpovedi jeter po operaciji po mnenju raziskovalcev ni mogoče neposredno pripisati pljučni emboliji.

Raziskovalci so zaključili, da utegne biti zažem vene kave pod jetri v pomoč pri obvladovanju hemodinamske nestabilnosti med operacijo, posebej pri bolnikih s številnimi pridruženimi boleznimi. Morebitna povezava tega ukrepa s pojavom pljučne embolije pa je zelo zaskrbljujoča.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani od 1. aprila do 30. junija 2011

Diplomanti medicine

Perkovič Jasna	05. 04. 2011	Gašperin Miha	11. 05. 2011
Simončič Milanka	05. 04. 2011	Oman Miha	11. 05. 2011
Slaček Klavdija	05. 04. 2011	Dobelšek Matevž	19. 05. 2011
Škornik Sabina	05. 04. 2011	Šfiligoj Tina	20. 05. 2011
Prelec Maša	07. 04. 2011	Arh Jernej	25. 05. 2011
Šmigoc Tomaž	11. 04. 2011	Mahkovič Tina	30. 05. 2011
Švenčbir Marko	11. 04. 2011	Ivančič Nina	01. 06. 2011
Petruša Katja	12. 04. 2011	Merčun Petra	01. 06. 2011
Vidič Tereza	12. 04. 2011	Samide Simona	06. 06. 2011
Leoni Nataša	15. 04. 2011	Eržen Janez	07. 06. 2011
Jamšek Kaja	17. 04. 2011	Reiner Katja	08. 06. 2011
Jug Jure	19. 04. 2011	Kašnik Vasja	10. 06. 2011
Mlakar Jernej	19. 04. 2011	Golob Dejan	15. 06. 2011
Longo Alja	19. 04. 2011	Repar Mateja	15. 06. 2011
Kebe Maja	22. 04. 2011	Zimic Matjaž	15. 06. 2011
Košuta Boris	22. 04. 2011	Jerše Jana	16. 06. 2011
Steblovnik Tjaša	22. 04. 2011	Leban Manja	17. 06. 2011
Štern Katja	26. 04. 2011	Marušič Bandelj Marija	17. 06. 2011
Andlovic Aljoša	03. 05. 2011	Fabijan Danijel	20. 06. 2011
Deržič Simona	04. 05. 2011	Korač Tina	20. 06. 2011
Korelec Žiga	04. 05. 2011	Koželj Matic	20. 06. 2011
Šubic Ana	05. 05. 2011	Rožman Melita	20. 06. 2011
Verdnik Mojca	06. 05. 2011	Al Navas Dina	21. 06. 2011
Ješe Rok	09. 05. 2011	Hrastovec Alenka	23. 06. 2011
Pavlič Nina	09. 05. 2011	Vesel Miha	23. 06. 2011
Tomšič Nejc	09. 05. 2011	Stanisavljevič Luka	23. 06. 2011
Zupan Andraž	09. 05. 2011	Lipovnik Katja	27. 06. 2011

Diplomanti dentalne medicine

Gracar Petra	07. 04. 2011	Lampret Jožica	17. 05. 2011
Robič Jure	14. 04. 2011	Polak Matic	20. 05. 2011
Vezočnik Peter	15. 04. 2011	Ranfl Martin	31. 05. 2011
Godec Janez	10. 05. 2011	Merc Ingrid	23. 06. 2011
Bitenc Maja	13. 05. 2011		

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 sprememnem 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, datoteko 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. Zgoščenska 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 kratic. 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. Osebni 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

Bogdan Vidmar

Odgovorna urednica

Petra Bavčar

Tehnični urednici

Nena Golob, Sara Mugerli

Uredniški odbor

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Jernej Drobež,
Saša Ilovar, Grega Kragelj, Sandra Mlakar,
Tomaž Rus, Ana Šubic, Špela Tevžič,
Klemen Žiberna

Lektorji

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevar 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

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

Polona Avanzzo

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

Copyright © Medicinski razgledi 2011

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

Medicinski razgledi

Medical Review, Professional and Research Articles

Editor-in-Chief

Bogdan Vidmar

Editor

Petra Bavčar

Production Editors

Nena Golob, Sara Mugerli

Editorial Board

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Jernej Drobež,
Saša Ilovar, Grega Kragelj, Sandra Mlakar,
Tomaž Rus, Ana Šubič, Špela Tevžič,
Klemen Žiberna

Readers for Slovenian

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevnar 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

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

Polona Avanzo

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 2011

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.

Significance of Early Clinical and Biochemical Changes in Essential Arterial Hypertension – Klemen Bedenčič, Boštjan Berlot, Bogomir Žižek ◀	245
Heart Rate Variability in Athletes and Its Relation to Maximal Aerobic Capacity – Peter Vičič, Žarko Finderle, Petra Zupet ◀	261
Acute Abdomen – Aleš Tomazič, Jan Grošek ◀	273
Urinary Incontinence after Treatment of Gynaecological Cancers – Iztok Takač, Darja Arko, Nina Fokter ◀	289
Endothelial Dysfunction – Miodrag Janič, Mojca Lunder, Mišo Šabovič ◀	297
Is the Use of Cognitive Modulators Reasonable in Treatment of Bipolar Mood Disorder? – Julija Kržišnik, Mojca Zvezdana Dernovšek ◀	307
Peripheral Arterial Disease – Petra Adamič, Mladen Gasparini ◀	315
Forensic Genetics – Irena Zupanič Pajnič ◀	325
Cocaine-induced Acute Renal Failure – Nina Hojs, Sebastijan Bevc ◀	341
Ethylene Glycol Intoxication – Nina Hojs, Robert Ekart, Franc Svenšek ◀	347
Reports ◀	357
News ◀	359
List of graduated students ◀	369