

- 3** Uvodnik
- 5** Mineralna kostna gostota pri bolnicah po zdravljenju raka endometrija – *Peter Stražar, Iztok Takač*
- 13** Napovedni dejavniki poteka bolezni pri bolnicah z rakom dojk v zgodnjem stadiju – *Nina Fokter Dovnik, Darja Arko, Iztok Takač*
- 25** Izpah proksimalnega interfalangealnega sklepa – *Saša Ilovár, Matej Kastelec*
- 39** Betičasti prsti – daleč od izvora, bliže diagnozi – *Aleš Porčnik, Andreja Saje, Matjaž Turel*
- 61** Demenca pri osebah z motnjo v duševnem razvoju – *Mojca Petrič, Aleš Kogoj*
- 75** Kirurška revaskularizacija srca: z zunajtelesnim krvnim obtokom ali brez – *Aleksandar Gavrič, Juš Kšela, Blaž Mrevlje*
- 87** Ehinokokoza – tleča nevarnost? – *Črt Jamšek, Mateja Logar*
- 95** Vloga radioloških slikovnopreiskovalnih metod pri boleznih obnosnih votlin – *Hana Žitnik, Remškar, Katarina Šurlan Popović*
- 101** Vid: sinaptično povezovanje med nevroni mrežnice in obdelava signalov – *Lidija Kržančič Bombek*
- 115** Obravnava bolnika s Sezaryjevim sindromom – *Tanja Prunk, Pij Bogomir Marko*
- 125** Diagnostični izzivi
- 129** Poročila
- 133** Novice
- 147** Seznam diplomantov
- 149** Navodila avtorjem

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

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

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Jernej Drobež

ODGOVORNI UREDNIK

Jan Žmuc

TEHNIČNI UREDNIKI

Jan Jamšek, Andraž Nendl,
Urban Neudauer

UREDNIŠKI ODBOR

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Matej
Goričar, Saša Ilovar, Grega Kragelj,
Anja Kovač, Ožbej Kunšič, Miha
Oražem, Saša Štupar, Špela Tevžič,
Lana Vodnik, Dinko Zavrl, Črt Zavrnik,
Danaja Žolger

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Matej Klemen

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lara Vidmar

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Tiskarna Pleško d. o. o.

ZBORNİK ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO

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

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Študentska organizacija UL

Revija izhaja štirikrat letno v 2.100 izvodih.

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

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2014

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

- 3** Uvodnik
- 5** Mineralna kostna gostota pri bolnicah po zdravljenju raka endometrija – *Peter Stražar, Iztok Takač*
- 13** Napovedni dejavniki poteka bolezni pri bolnicah z rakom dojk v zgodnjem stadiju – *Nina Fokter Dovnik, Darja Arko, Iztok Takač*
- 25** Izpah proksimalnega interfalangealnega sklepa – *Saša Ilovar, Matej Kastelec*
- 39** Betičasti prsti – daleč od izvora, bliže diagnozi – *Aleš Porčnik, Andreja Saje, Matjaž Turel*
- 61** Demenca pri osebah z motnjo v duševnem razvoju – *Mojca Petrič, Aleš Kogoj*
- 75** Kirurška revaskularizacija srca: z zunajtelesnim krvnim obtokom ali brez – *Aleksandar Gavrič, Juš Kšela, Blaž Mrevlje*
- 87** Ehinokokoza – tleča nevarnost? – *Črt Jamšek, Mateja Logar*
- 95** Vloga radioloških slikovnopreiskovalnih metod pri boleznih obnosnih votlin – *Hana Žitnik, Remškar, Katarina Šurlan Popovič*
- 101** Vid: sinaptično povezovanje med nevroni mrežnice in obdelava signalov – *Lidija Križančič Bombek*
- 115** Obravnavna bolnika s Sezaryjevim sindromom – *Tanja Prunk, Pij Bogomir Marko*
- 125** Diagnostični izzivi
- 129** Poročila
- 133** Novice
- 147** Seznam diplomantov
- 149** Navodila avtorjem
- 155** Guidelines for Authors

Uvodnik

Medicinski razgledi vstopamo že v 53. leto izhajanja, revija pa je v svojem razvoju doživela marsikatero vsebinsko in oblikovno preobrazbo.

Po skoraj 15-letni zvestobi prepoznavnemu logotipu in obliki revije smo se odločili za celotno grafično prenovu revije in logotipa Medicinskih razgledov. Prenove smo se lotili premišljeno in pri načrtovanju nove grafične podobe upoštevali sodobne oblikovalske standarde in smernice. Temeljite oblikovne in vsebinske prenovе je bila deležna tudi naša spletna stran (www.medrazgl.si), ki je sedaj še bolj pregledna, oblikovno dovršena in skladna s prenovu revije. Pripravili smo tudi angleško različico spletne strani za boljšo prepoznavnost v mednarodnih krogih. Vabimo vas, da jo obiščete in redno spremljate, saj bomo po zaslugi najsodobnejših spletnih tehnologij, ki predstavljajo novo srce prenovljenе spletne strani, sproti širili nabor vsebin spletne strani in jo tako prilagajali vašim željam in pričakovanjem. Veseli bomo vaših pripomb in predlogov za izboljšave, vsekakor pa si želimo, da boste po zaslugi grafične prenovе revije, spletne strani in logotipa (p)ostali naši zadovoljni naročniki, bralci in podporniki.

Ob novi grafični podobi revije velja izpostaviti tudi nova Navodila avtorjem (prej Navodila sodelavcem), ki podrobneje obravnavajo strukturo prispevka in etična načela. S posodobitvijo navodil smo želeli vpeljati standarde, ki veljajo za priznane mednarodne strokovne revije s področja biomedicine. Z uvedbo teh navodil bomo zadostili pogojem za članstvo v organizaciji COPE (angl. *Committee on Publication Ethics*), tako pa bomo utrdili strokovno integriteto revije na mednarodno primerljivem nivoju.

V preteklem letu smo ob rednih terminih izdali štiri številke revije, poleg rednih številk revije pa smo uredili in natisnili šest

suplementov. Tudi v letošnjem letu bomo nadaljevali z rednim izdajanjem revije in suplementov, v pripravi pa je posebna tematska številka s področja športne medicine. Zaradi velikega zanimanja smo ponatisnili tudi Klinično nevrološko preiskavo (2007), ki ostaja nepogrešljiva literatura za študente in za specialiste družinske medicine in zdravnike drugih specialnosti. V letošnjem letu bomo v sodelovanju z učitelji in sodelavci Katedre za nevrologijo izdali knjižico o možgansko-žilnih boleznih, ki bo v prvi vrsti namenjena študentom medicine za pripravo na izpit. V pripravi je še nekaj strokovnih monografij, za katere verjamemo, da bodo zapolnile vrzeli na področju kakovostne in študentom dostopne slovenske strokovne literature.

Na začetku letošnjega leta smo soorganizirali 1. Študentski medicinski raziskovalni kongres (ŠMRK), ki predstavlja prelomnico v zgodovini obeh slovenskih Medicinskih fakultet, saj gre za prvo tovrstno sodelovanje. Dvodnevni dogodek je z odlično izvedbo postavil dobre temelje za nadaljnja tovrstna srečanja. Naše dosežke delovanje na področju izobraževanja študentov in zdravnikov s področja raziskovanja v biomedicini in pisanja prispevkov nameravamo v letošnjem letu še razširiti.

Tudi v letošnjem letu ne bomo počivali, novim izzivom naproti pa stopamo polni elana in veselja. Zahvaljujemo se vsem, ki nas pri tem podpirate v našem delovanju in prizadevanjih. Za konec vam želimo prijetno branje nove, grafično prenovljene številke, v kateri boste, kot vedno, gotovo našli marsikaj zanimivega.

Lep pozdrav do naslednjič,

Jernej Drobež,
glavni urednik

Peter Stražar¹, Iztok Takač²

Mineralna kostna gostota pri bolnicah po zdravljenju raka endometrija

Bone Mineral Density in Patients after Endometrial Cancer Treatment

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak endometrija, osteoporoza, nadomestno hormonsko zdravljenje

IZHODIŠČA. Raziskava je temeljila na hipotezi, da ženske po zdravljenju raka endometrija, ki jim operativno odstranimo jajčnika in s tem zmanjšamo količino estrogenov, v večji meri zbolijo za osteoporozo. Glede na epidemiološke raziskave iz tujine je osteoporozo pri pomenopavznih ženskah 13–18 %, glede na slovenske podatke pa 27,5 %. **METODE.** Oblikovana je bila prospektivna raziskava s kontrolo med bolnicami po prebolelem raku endometrija, vodenimi v onkološki ambulanti Klinike za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor. Vključitvena kriterija sta bila preboleli rak endometrija in med zdravljenjem poleg maternice odstranjeni tudi jajčniki. Izključitvena kriterija sta bila preboleli še kakšen drug rak in jemanje zdravil, ki lahko vplivajo na mineralno kostno gostoto. V raziskavo je bilo vključenih 42 bolnic, ki so se starostno ujemale s kontrolno skupino. Mineralna kostna gostota je bila merjena v področju kolka na dveh lokacijah (vratu in velikem trohantru), na področju hrbtenice pa na štirih vretencih (L1–L4). Raziskava je bila izvedena v skladu z načeli Helsinško-tokijske deklaracije. **REZULTATI.** Pogostnost osteoporoze med našimi preiskovankami je bila 45,2 %, osteopenije pa 35,7 %. V kontrolni skupini je bila pogostnost osteoporoze 28,6 %, osteopenije pa 59,2 %. V povprečju je bila mineralna kostna gostota znižana za 1,8 standardne deviacije glede na referenčno starost v primeru merjenja v področju ledvene hrbtenice oz. za 0,9 standardne deviacije pri merjenju v področju kolka pri preiskovani skupini oz. za 1,9 in za 0,9 na istih mestih pri kontrolni skupini. S testom hi-kvadrat smo analizirali podatke in ugotovili pomembno več osteoporoze pri preiskovankah ($p < 0,05$). **ZAKLJUČKI.** Z raziskavo smo ugotovili pogostejše pojavljanje osteoporoze pri bolnicah po prebolelem raku endometrija, vendar je bila povprečna mineralna kostna gostota pri preiskovani in kontrolni skupini praktično enaka. Tudi pri teh bolnicah je potrebna zgodnejša diagnostika in primerno zdravljenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: endometrial carcinoma, osteoporosis, hormone replacement therapy

BACKGROUND. This study was based on the assumption that patients after bilateral oophorectomy during endometrial cancer treatment acquire osteoporosis more frequently.

¹ Peter Stražar, dr. med., Zasebni dispanzer za žene dr. Stražar Magda, Hafnerjevo naselje 24, 4220 Škofja Loka; peter.strazar@gmail.com

² Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

According to epidemiologic studies from other countries, postmenopausal women acquire osteoporosis in 13–18% and according to Slovenian data in 27.5% of cases. **METHODS.** Our prospective control study was conducted from a pool of patients who are under control after endometrial cancer treatment at the Clinic for gynecology and perinatology at University Medical Centre Maribor. The inclusive criterion was past treatment of endometrial cancer with oophorectomy. Exclusive criteria were history of previous cancers and the use of any medications that could affect mineral bone density. We included 42 patients in the study, whose age matched the age of the control group. Mineral bone density was measured at the hip (neck and great trochanter) and at the lumbal spine (L1–L4). **RESULTS.** The prevalence of osteoporosis among our patients was 45.2% and the prevalence of osteopenia was 35.7%. The control group had osteoporosis in 28.6% and osteopenia in 59.2% of cases. Average bone mineral density was 1.8 standard deviations below age-adjusted reference in the lumbal region and 0.9 standard deviations below age-adjusted reference in the hip region. The values were 1.9 and 0.9 in the control group, respectively. We analysed the results with chi-squared test and statistically discovered more osteoporosis in our pool of patients ($p < 0.05$). **CONCLUSIONS.** Osteoporosis is more frequent after treatment of endometrial cancer, but the average bone mineral density was practically the same. These patients also require early diagnosis and appropriate treatment.

IZHODIŠČA

Po svetu in v Sloveniji incidenca raka močno narašča. Rak endometrija v tem ni izjema. V obdobju 2005–2009 je letno za rakom endometrija zbolelo povprečno 292 žensk (1). Z zgodnejšim odkrivanjem raka in zdravljenjem se soočamo z novo problematiko, in sicer s povečanim številom bolnic, ki so prebolele kakšno obliko raka.

Pri preživelih po raku endometrija se tako srečamo z ženskami, ki so brez rodil. V jajčnikih nastane velika večina estrogenov v telesu, njihovo pomanjkanje pa privede do sekundarnih težav, med katerimi najbolj izstopajo srčno-žilni zapleti in osteoporoza (2–4). Kot je znano, se spolni hormoni tvorijo tudi drugod, npr. v nadledvičnici, nato pa se v perifernem maščevju pretvarjajo predvsem v estrogene (5). Debelejše ženske imajo posledično po menopavzi več estrogenov. Vendar pa je debelost tudi eden glavnih dejavnikov tveganja za pojav raka endometrija, saj je večina oblik tega raka odvisnih od estrogenov (6–8). Zanimivo je, da višji indeks telesne mase (ITM) poveča

verjetnost, da je rak endometrija manj agresivne oblike (9).

V naši raziskavi smo poizkušali odgovoriti na dve vprašanji:

- Ali stanje po prebolelem raku endometrija poveča verjetnost osteoporoze glede na to, da med zdravljenjem odstranimo rodila?
- Ali je verjetnost osteoporoze manjša glede na dejstvo, da se rak endometrija pogosteje pojavlja pri ženskah, ki imajo višji ITM?

Na ti vprašanji je poizkušal odgovoriti že Douchi s sodelavci, ki je odkril v povprečju večjo kostno gostoto pri 55 preživelih bolnicah po zdravljenju raka endometrija v primerjavi s kontrolno skupino (10). Prav tako je bilo dokazano, da imajo ženske z rakom endometrija manj zlomov kolkov, kar pomeni, da bi morale imeti tudi čvrstjše kosti, torej manj osteoporoze (11, 12).

Osteoporoza je stanje zmanjšane mineralne kostne gostote (MKG) in jo potrjujemo z njenim merjenjem na področju ledvene

hrbtenice in kolka. Klasična diagnoza je zmanjšanje MKG za 2,5 ali več standardne deviacije od največje kostne gostote v zgodnji odrasli dobi, upoštevajoč spol in raso, ali že dokazani osteoporotični zlomi. Mesta meritev, na osnovi katerih se postavi diagnoza osteoporoze, so povprečje prvih štirih ledvenih vretenc ali ob neprimernosti meritve (npr. zaradi artefaktov ob premikanju ali tehnično slabše meritve) katerega od njih povprečje vsaj dveh, kolk celokupno in vrat kolka. Če meritev pokaže zmanjšanje MKG za vsaj 1 do 2,5 standardne deviacije, temu pravimo osteopenija. Diagnozo osteoporoze lahko postavimo tudi brez meritve MKG, in sicer z upoštevanjem dejavnikov tveganja. S pomočjo računalniškega algoritma FRAX®, dejavniki tveganja in osebni lastnosti bolnika (starost, spol, višina, teža) izračunamo verjetnost zloma in ugotovljamo potrebo po zdravljenju (13). Zaradi zmanjšane MKG je kost bolj krhka in se hitreje zlomi. Njen prvi znak je pogosto zlom kosti na tipičnem mestu: zapestju, vretencu, kolku ali nadlaktnici (14–16). Osteoporoza pridobi glede na obsežne epidemiološke raziskave iz tujine 13–18 %, osteopenijo pa 37–50 % pomenopavznih žensk (17–19). Edina raziskava o pogostnosti osteoporoze v Sloveniji je pokazala, da je prisotna pri 27,5 % žensk nad 50 let starosti oz. pri 41 %, starih nad 65 let (20). Namen raziskave je bil potrditi oz. ovreči hipotezo o večji pojavnosti osteoporoze pri bolnicah po zdravljenju raka endometrija in s tem povečati zavedanje zdravnikov za to možno posledico, kar bi povečalo zgodnejše odkrivanje in zdravljenje osteoporoze.

METODE

Med decembrom 2007 in novembrom 2009 smo v onkološki ambulantni Kliniki za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor pregledali in opravili merjenje MKG na aparatu Hologic® 111 bolnicam, ki so prebolele raka endometrija. V raziskavo so bile vključene bolnice,

ki so izpolnjevale določene kriterije. Vključitvena kriterija sta bila preboleli rak endometrija in med zdravljenjem poleg maternice odstranjeni tudi jajčniki. Izključitvena kriterija sta bila preboleli še kakšen drug rak in jemanje zdravil, ki lahko vplivajo na MKG, npr. kemoterapija in kortikosteroidi. Na podlagi tega smo v to prospektivno raziskavo vključili 90 bolnic. Kontrolna skupina, izoblikovana za našo raziskavo, je štela 136 žensk. Ker je bila povprečna starost preiskovank v kontrolni skupini bistveno nižja (za 10,4 leta), smo se odločili za analizo po principu primerjave starostno ujemaajočih se preiskovank. Tako smo preiskovano in kontrolno skupino zmanjšali na 42 preiskovank in pridobili starostno ujemaajoče se pare in posledično enako povprečno starost skupin.

Pri vsaki bolnici smo zabeležili osnovne lastnosti:

- starost,
- histološki tip in diferenciacijo karcinoma,
- stadij,
- ali je prejela radioterapijo (RT), in če jo je, katero,
- starost ob menopavzi,
- starost ob zdravljenju raka ter
- ITM.

Osnovne lastnosti smo nato primerjali z meritvami MKG. Le-to smo merili na področju kolka (vrat in meritev kolka skupno). Meritve v področju ledvene hrbtenice so bile narejene na štirih vretencih (L1–L4), podana je bila tudi meritev ledvene hrbtenice skupno. Dobljene rezultate smo medsebojno primerjali in statistično obdelali s testom hi-kvadrat in Studentovim t-testom. Kot zadostnega za potrditev domneve smo upoštevali 95-odstotni interval zaupanja ($p < 0,05$).

REZULTATI

Bolnice so bile stare 47–76 let, povprečno 59,9 let. Po histološkem tipu jih je bilo 41 po prebolelem endometrioidnem in ena po skvamoznem tipu raka endometrija. Stadij

raka I je imelo 38 (90,5 %) bolnic, stadija II in III pa po 2 (4,8 %). Dobro diferencirano obliko raka je imelo 28 (66,7 %), zmerno 10 (23,8 %) in slabo diferenciranega 4 (9,5 %). Skupno je 18 (42,9 %) bolnic prejelo RT, od tega 7 teleradioterapijo (tele-RT) (16,7 %), 11 pa brahiradioterapijo (brahi-RT) (26,2 %). Menopavzo so dobile med 41 in 58 leti, povprečno pri 50 letih. Deset (23,8 %) jih pred zdravljenjem še ni vstopilo v menopavzo in so tako vanjo prešle z zdravljenjem zaradi odstranitve jajčnikov. Ob začetku zdravljenja so bile bolnice stare 41–75 let, povprečno 55,7 let. Vrednosti ITM so bile med 19,3 in 41,5 kg/m², povprečno 31,1 kg/m².

Med skupno 42 preiskovankami jih je 19 (45,2 %) imelo osteoporozo, 15 (35,7 %) osteopenijo, pri 8 (19 %) pa je bila MKG normalna (tabela 1). V povprečju je bila MKG znižana za 1,8 standardne deviacije glede na referenčno starost v primeru merjenja v področju ledvene hrbtenice oz. za 0,9 standardne deviacije pri merjenju v področju kolka. V povprečju je med zdravljenjem raka in merjenjem kostne gostote minilo 4,3 let.

V skupini bolnic, ki niso prejele RT, je bilo osteoporozo več (54,2 %) v primerjavi s skupino, ki jo je prejela (33,3 %). Med skupinama ni bilo statistično pomembne razlike. Zaradi majhnih skupin bolnic po tele- in brahi-RT jih medsebojno nismo primerjali.

Od 10 bolnic, ki so z zdravljenjem raka umetno prešle v menopavzo, jih je 5 imelo osteoporozo (50 %), 2 (20 %) sta imele normalno MKG. Ponovno, kljub večjemu odstotku osteoporoze v tej skupini, razlika med to skupino in celotno skupino preiskovank ni bila statistično značilna.

Bolnice, ki so zbolele za osteoporozo, so imele povprečen ITM 28,9. Pri bolnicah, ki za osteoporozo niso zbolele, pa je bil 32,9. Med obema skupinama ni bilo statistično značilne razlike med povprečnimi vrednostmi ITM.

V kontrolni skupini so bile preiskovanke identičnih starosti, vendar z nižjo vrednostjo ITM, med 21 in 36 kg/m², povprečno 26,8 kg/m². Razlika v vrednosti ITM pri preiskovankah in kontroli je bila statistično značilna ($p < 0,01$).

V kontrolni skupini je 12 žensk (28,6 %) imelo osteoporozo; statistično značilno manj kot v preiskovani skupini ($p < 0,05$). Osteopenijo je imelo 25 žensk (59,2 %), statistično značilno več kot v preiskovani skupini ($p < 0,01$). Pet žensk (11,9 %) je imelo normalno MKG. V povprečju je bila MKG pri kontroli znižana za 1,9 standardne deviacije glede na referenčno starost v primeru merjenja v področju ledvene hrbtenice oz. za 0,9 standardne deviacije pri merjenju v področju kolka. Tako v povprečjih MKG ni razlike med preiskovano in kontrolno skupino.

Tabela 1. Primerjava rezultatov med preiskovankami in kontrolno skupino. MKG – mineralna kostna gostota, SN – statistično neznačilno, SD – standardna deviacija, ITM – indeks telesne mase, min. – minimalno, maks. – maksimalno.

	Bolnice	Kontrolna skupina	p
Obolelih z osteoporozo (%)	19 (45,2 %)	12 (28,6 %)	< 0,05
Obolelih z osteopenijo (%)	15 (35,7 %)	25 (59,2 %)	< 0,01
Normalna MKG	8 (19 %)	5 (11,9 %)	SN
MKG lumbalno (povprečno, min., maks., SD)	-1,85; -3,85; 2,32; 1,44	-1,89; -4,79; 0,51; 1,04	SN
MKG kolka skupno (povprečno, min., maks., SD)	-0,88; -3,71; 1; 1,07	-0,92; -2,65; 0,92; 0,84	SN
ITM (povprečno, min., maks., SD)	31,1; 19,27; 41,5; 5,33	26,76; 21; 36; 3,75	< 0,01

RAZPRAVLJANJE

Pogostnost osteoporoze v Sloveniji je v literaturi 25,7 % za ženske nad 50 let (20). Naša kontrolna skupina je imela odstotek malenkost višji, 28,6 %. V naši preiskovani skupini je bilo obolelih za to boleznijo občutno več, kar 45,2 %. Skupaj z osteopenijo pa je bolnic z zmanjšano MKG 80,9 %, medtem ko jih je bilo v kontrolni skupini 88,1 %. Glede na pregledano literaturo nas je naš rezultat presenetil. Že Douchi je ugotovil manj osteoporoze med preživelimi po zdravljenju raka endometrija, vendar je to pripisoval večjemu odstotku maščobe v telesu teh bolnic (10). Prav tako je bilo dokazano, da imajo ženske z rakom endometrija manj zlomov kolkov, kar pomeni, da bi morale imeti tudi manj osteoporoze (11, 12). Seveda pa ne smemo spregledati, da je bilo v naši raziskavi statistično značilno več osteopenije v kontrolni starostno ujemajoči se skupini in da med preiskovano ter kontrolno skupino tako rekoč ni razlike v povprečni MKG.

Med primerjavo bolnic z osteoporozo in bolnic z normalno MKG ter z osteopenijo ni bilo statistično značilne razlike v ITM. V primerjavi s preiskovalno je imela kontrolna skupina statistično značilno nižji ITM. Nižja telesna teža je predispozicija za osteoporozo, v naši raziskavi pa so bolnice kljub višjim vrednostim ITM imele več osteoporoze (21, 22). Kljub relativni majhnosti preiskovane skupine in omenjene raziskave sklepamo, da glede na našo raziskavo rak endometrija ima vpliv na MKG in s tem na osteoporozo, saj je bilo več osteoporoze kljub višjemu povprečnemu ITM.

Endogeni hormonski dejavniki, ki hkrati povečujejo verjetnost osteoporotičnega zloma, po drugi strani zmanjšujejo verjetnost rakov endometrija in dojke (23). Če ženskam odstranimo jajčnike, dokazano pade vrednost estrogenov v krvi, kar dolgoročno privede do osteoporoze (24).

V naši raziskavi je od odstranitve rodil do merjenja MKG preteklo povprečno 4,3 leta.

Glede na pomembnost pomanjkanja estrogenov pri izgradnji kosti je v tem času to že povzročilo zmanjšanje MKG (25).

Če so bolnice med zdravljenjem prejele RT, je naša raziskava pokazala, da imajo manj osteoporoze. V tej podskupini jo je imelo 33,3 % bolnic. Skupaj z osteopenijo pa je bolnic z zmanjšano MKG 72,2 %, kar je manj kot povprečno pri vseh bolnicah skupaj. Glede na literaturo je znano, da se poveča verjetnost zlomov po lokalnem obsevanju ginekoloških rakov (26–28).

Čas obolenja glede na menopavzo vpliva na pojavnost osteoporoze. Po pričakovanjih je bilo osteoporoze občutno več v skupini bolnic, ki so zbolele, preden so prešle v menopavzo, saj so vanjo prešle z zdravljenjem umetno in nenadno. Zbolelo je 6 od 10 bolnic (60 %). Z nenadoma povzročeno menopavzo je padec estrogenov pri njih pričakovano povzročil hitrejši nastop osteoporoze.

Ob potrditvi, da je zmanjšanje kostne gostote prisotno po zdravljenju raka endometrija, se nam je pojavilo vprašanje zdravljenja. Po zadnjih smernicah za zdravljenje osteoporoze je osnova sprememba življenjskega sloga, z opustitvijo kajenja in alkohola ter s povečanjem telesne aktivnosti. Obvezen je tudi zadosten vnos kalcija in vitamina D, kar zagotovimo z dodajanjem v prehrano. Nato pride na vrsto farmakologija z antiresorptivi (bisfosfonati) v prvi vrsti (13). Nadomestno hormonsko zdravljenje (NHZ) prav tako preprečuje pojav osteoporoze in hkrati blaži tudi druge simptome klimakterija, vročinske oblike in slabše počutje, dobro vpliva na srce in ožilje ipd. Po eni od raziskav NHZ zmanjša verjetnost zloma kolka za 34 % (29). Trenutno velja, da je NHZ primerno pri bolnicah z osteoporozo s pridruženimi drugimi klimakteričnimi težavami.

Do 90. let prejšnjega stoletja je veljalo, da NHZ pri ženskah po prebolelem raku endometrija ne pride v poštev, saj so pričakovali večje število ponovitev bolezni. Danes vemo, da različne oblike NHZ različno vpli-

vajo na pojavnost določenih rakov. Estrogenski preparati povečujejo verjetnost rakov endometrija in dojke, medtem ko kombinirano NHZ s progestageni in z estrogeni povečuje pojavnost raka dojke, vendar po drugi strani blago zmanjša verjetnost raka endometrija (30).

V zadnjih letih je bilo opravljenih več raziskav, ki so poizkušale dognati, ali NHZ poveča število ponovitev raka endometrija. Glede na rezultate ni bilo povečanega števila ponovitev bolezni v primerjavi s kontrolami. Edina prospektivna, randomizirana raziskava, opravljena med letoma 1997 in 2003, je nakazala nekaj več ponovitev bolezni ob NHZ, in sicer 2,3 % v primerjavi z 1,9 % pri kontroli, kar pa ni bilo statistično pomembno (31). Omenjena raziskava je raziskovala varnost NHZ po zdravljenju raka endometrija stadija I in II, vendar je bila predčasno prekinjena zaradi ugotovitve preseganja tveganja nad koristnostjo. V primerjavi z omenjenim člankom v ostali pregledani literaturi ne zasledimo povečanja ponovitev bolezni. Nasprotno retrospektivne raziskave nakazujejo podaljšano preživetje uporabnic NHZ po prebolelem raku endometrija (32–35). Terapevtsko je za osteoporozo dovolj že 0,25 mg 17-beta-estradiola dnevno, pri čemer je bilo opaženih zelo malo stranskih učinkov (36). Na podlagi do sedaj objavljenih podatkov velja, da je odločitev za NHZ individualna pri vsa-

ki bolnici posebej. Pri stadiju raka I in II zanj ni kontraindikacij (37).

ZAKLJUČKI

V naši raziskavi smo ugotovili višji odstotek osteoporoze med bolnicami, ki so prebolele raka endometrija. Kljub temu da je bil ITM statistično pomembno nižji pri kontrolni skupini, sta bili povprečni MKG praktično enaki. Naši raziskavi najbolj podobna je bila že omenjena raziskava Douchija s sodelavci, ki je imela bistveno strožje izključitvene kriterije, saj preiskovanke niso smele biti kadilke ali uživati alkohola in so bile razen prebolelega raka endometrija zdrave ženske (10). Menimo, da je lahko avtor s tem pretirano zožil izbor svojih preiskovank, da bi lahko izsledki veljali za celotno populacijo žensk, ki so prebolele raka endometrija. Kot razlog za manj osteoporoze je navedel več telesne maščobe. Naša raziskava sicer ni ugotavljala odstotka maščobe v telesu, vendar je ITM odlična korelacija z njo, in kljub temu nismo ugotovili razlike v povprečni MKG.

Z ugotovljenim želimo povečati zavedanje zdravnikov različnih strok, zlasti pa ginekologov, ki te bolnice spremljajo, da zdravljenje raka endometrija ne zmanjša verjetnosti za nastanek osteoporoze kljub običajno večji telesni masi obolelih. Tudi pri teh bolnicah je potrebna zgodnejša diagnostika in primerno zdravljenje osteoporoze.

LITERATURA

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2013 [citirano 2013 Jun 5]. Dosegljivo na: <http://www.slora.si>
2. Mauland KK, Trovik J, Wik E, et al. High BMI is significantly associated with positive progesterone receptor status and clinico-pathological markers for non-aggressive disease in endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2011; 104: 921–6.
3. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000; 96: 351–8.
4. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, et al. Premature menopause or early menopause: long term health consequences. *Maturitas*. 2010; 65: 161–6.
5. Labrie F. DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women. *Prog Brain Res*. 2010; 182: 97–148.
6. Dal Maso L, Tavani A, Zucchetto A, et al. Anthropometric measures at different ages and endometrial cancer risk. *Br J Cancer*. 2011; 104: 1207–13.
7. Reeves KW, Carter GC, Rodabough RJ, et al. Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative. *Gynecol Oncol*. 2011; 121: 376–82.
8. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983; 15: 10–7.
9. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. *Am J Epidemiol*. 2003; 157: 923–9.
10. Douchi T, Yamamoto S, Nakamura S, et al. Bone mineral density in postmenopausal women with endometrial cancer. *Maturitas*. 1999; 31: 165–70.
11. Persson I, Naessén T, Adami HO, et al. Reduced risk of hip fracture in women with endometrial cancer. *Int J Epidemiol*. 1992; 21: 636–42.
12. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Egan KM, et al. Fracture History and Risk of Breast and Endometrial Cancer. *Am J Epidemiol*. 2001; 153 (11): 1071–8.
13. Kocjan T, Prezelj J, Pfeifer M, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdrav Vestn*. 2013; 82: 207–17.
14. Oyen J, Brudvik C, Gjesdal CG, et al. Osteoporosis as a risk factor for distal radial fractures: a case-control study. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93: 348–56.
15. Tarantino U, Capone A, Planta M, et al. The incidence of hip, forearm, humeral, ankle, and vertebral fragility fractures in Italy: results from a 3-year multicenter study. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12: R226.
16. Wendlova J. Expected frequency of femoral neck fractures by fall in the osteoporotic and osteopenic East Slovak female population: Epidemiological study. *Wien Med Wochenschr*. 2010; 160: 399–405.
17. Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int*. 2000; 11: 897–904.
18. Versluis RG, Petri H, van de Ven CM, et al. Prevalence of osteoporosis in postmenopausal women in family practice. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1999; 143: 20–4.
19. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res*. 1997; 12: 1761–8.
20. Zorz G. Prevalenca osteoporoze v Sloveniji. *ISIS*. 2006; 15: 34–6.
21. Macdonald HM, New SA, Campbell MK, et al. Influence of weight and weight change on bone loss in perimenopausal and early postmenopausal Scottish women. *Osteoporos Int*. 2005; 16 (2): 163–71.
22. Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, et al. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int*. 2004; 15 (6): 439–46.
23. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Egan KM, et al. Fracture history and risk of breast and endometrial cancer. *Am J Epidemiol*. 2001; 153: 1071–8.
24. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D, et al. Hysterectomy, oophorectomy and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 645–51.
25. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res*. 2008; 23: 205–14.

26. Hwang JH, Song SH, Lee JK, et al. Bone mineral density after concurrent chemoradiation in patients with uterine cervical cancer. *Menopause*. 2010; 17: 416–20.
27. Höller U, Hoecht S, Wudel E, et al. Osteoradionecrosis after radiotherapy for gynecologic tumors. *Strahlenther Onkol*. 2001; 177: 291–5.
28. Grigsby PW, Roberts HL, Perez CA. Femoral neck fracture following groin irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 32: 63–7.
29. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 321–33.
30. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and cancer risk: a meta analysis. *Obstet Gynecol*. 1995; 85: 304–13.
31. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 587–92.
32. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, et al. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 1986; 67: 326–30.
33. Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175: 1195–200.
34. Suriano KA, McHale M, McLaren CE, et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol*. 2001; 97: 555–60.
35. Lauritzen C. Östrogensubstitution in der Postmenopause vor und nach behandeltem Genital- und Mammakarzinom. In: Lauritzen C, ed. *Menopause Hormonsubstitution heute*, S. Basel: Aesopus Verlag; 1993. p. 76–80.
36. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, et al. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 1042–8.
37. Rees M. Gynaecological oncology perspective on management of the menopause. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32 (8): 892–7.

Prispelo 24. 10. 2013

Nina Fokter Dovnik¹, Darja Arko², Iztok Takač³

Napovedni dejavniki poteka bolezni pri bolnicah z rakom dojk v zgodnjem stadiju

Prognostic Factors in Early-stage Breast Cancer Patients

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak dojk, dopolnilno zdravljenje, napovedni dejavniki, preživetje

Enega izmed največjih izzivov pri zdravljenju raka dojk v zgodnjem stadiju predstavlja izbor bolnic s predvidenim agresivnejšim potekom bolezni, ki potrebujejo dopolnilno sistemsko zdravljenje, medtem ko lahko drugim neželene učinke takšnega zdravljenja prihranimo. O dopolnilnem zdravljenju se odločamo na podlagi različnih napovednih dejavnikov, kot so status pazdušnih bezgavk, velikost tumorja, stopnja diferenciacije, invazija v krvne in limfne žile, starost bolnic, status hormonskih receptorjev, status receptorja humanega epidermalnega rastnega dejavnika 2, antigen Ki-67 in proteazi urokinazni aktivator plazminogena ter inhibitor aktivatorja plazminogena 1. V pomoč so nam smernice in računalniške aplikacije, ki upoštevajo najpomembnejše napovedne dejavnike. V prihodnosti pa si veliko obetamo od analize diferencialne ekspresije genov, ki pomembno vplivajo na potek bolezni.

ABSTRACT:

KEY WORDS: breast cancer, adjuvant treatment, prognostic factors, survival

The choice of patients with an expected aggressive course of the disease who need adjuvant systemic therapy while others can be spared the adverse effects of such therapy represents one of the main challenges of early stage breast cancer treatment. Prognostic factors, such as lymph node status, tumour size, grade, lymphovascular invasion, patient age, hormone receptor status, human epidermal growth factor receptor 2 status, antigen Ki-67, and the proteases urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1, are used to guide this decision. Guidelines and computer applications incorporating the most important prognostic factors are very helpful. In the future, we expect to be able to get even more detailed information from genetic profiling.

¹ Nina Fokter Dovnik, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; nfokter@gmail.com

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

³ Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Rak dojk je tako v svetu kot pri nas najpogostejši rak pri ženskah, katerega pogostnost še vedno narašča. V Sloveniji je leta 2009 za rakom dojk zbolelo 1.128 bolnic, kar daje grobo incidenčno stopnjo 109,5/100.000 prebivalcev (1). Starostno standardizirana incidenčna stopnja raka dojk pri nas v zadnjih desetih letih povprečno raste za 1 % letno (2). Po projekcijah evropskega statističnega urada Eurostat se bo v Sloveniji podobno kot v drugih razvitih državah delež populacije, starejše od 65 let, s 16,6 % iz leta 2010 dvignil na 25,3 % do leta 2030 (3). V skladu s staranjem prebivalstva je trend naraščanja incidence raka dojk pričakovati tudi v prihodnje.

Izjemen napredek onkološkega zdravljenja je v zadnjih desetletjih omogočil bistveno izboljšanje preživetja bolnic s primarnim rakom dojk. Pri nas je petletno relativno preživetje v obdobju 2005–2009 doseglo že 88,1 %, kar 6,3 % več kot v predhodnem petletnem obdobju 2000–2004 (1). Poleg tega tako v Sloveniji kakor tudi v večini drugih evropskih držav s izjemo nekaterih delov Vzhodne in Južne Evrope v zadnjih tridesetih letih ugotavljajo pomemben trend upadanja smrtnosti zaradi raka dojk, kar je še posebej očitno v skupini žensk srednjih let (4, 5). Enega izmed največjih izzivov pri odločanju o zdravljenju raka dojk v zgodnjem stadiju sedaj predstavlja izbor bolnic s predvidenim agresivnejšim potekom bolezni, ki potrebujejo intenzivno dopolnilno zdravljenje, medtem ko želimo bolnicam z manj agresivno boleznijo neželene učinke takšnega zdravljenja prihraniti. Dilema je še posebej aktualna v času gospodarske krize, ko se skrbi za dobrobit bolnic jasneje pridruži še želja po čim večji stroškovni učinkovitosti. Tudi stroškovna učinkovitost dopolnilnega zdravljenja je namreč močno odvisna od prognoze bolezni (6).

NAPOVEDNI DEJAVNIKI

Bolnice z rakom dojk v zgodnjem stadiju so po uspešni operaciji brez očitnega ostanka

bolezni. Kljub temu pride pri precejšnjem deležu teh bolnic sčasoma do pojava metastatske bolezni, zato se je razvilo prepričanje, da je maligna bolezen po primarnem kirurškem zdravljenju lahko še vedno prisotna v obliki mikrozasovkov (7). Namen dopolnilnega zdravljenja je uničenje morebitnih mikrozasovkov in s tem zmanjšanje verjetnosti za ponovitev bolezni.

Ker ima vsako sistemsko onkološko zdravljenje tudi neželene učinke, ki lahko bistveno poslabšajo kakovost življenja bolnic, je izrednega pomena čim natančnejša individualna ocena tveganja, da je pri posamezni bolnici prisotna mikroskopska bolezen in bo korist dopolnilnega zdravljenja zato odtehtala njegove škodljive posledice. Zaradi narave klinično nezaznavnih mikrozasovkov se pri oceni tveganja zanašamo izključno na podatke iz kliničnih raziskav (8).

Bolnice z višjim tveganjem za ponovitev bolezni, ki jim predlagamo dopolnilno zdravljenje, običajno izberemo s pomočjo napovednih dejavnikov poteka bolezni. Prognostični ali napovedni dejavnik poteka bolezni je dejavnik, merljiv v času operacije, ki je povezan s preživetjem brez bolezni ali celokupnim preživetjem bolnic, ki niso prejemale dopolnilnega sistemskega zdravljenja, in kot takšen nosi informacijo o naravnem poteku bolezni (7). Pri izbiri vrste zdravljenja si pomagamo tudi s prediktivnimi ali napovednimi dejavniki odgovora na zdravljenje. To so merljivi dejavniki, ki so v kliničnih raziskavah izkazali povezavo z uspehom določene vrste zdravljenja, kot npr. status hormonskih receptorjev za zdravljenje s hormonskimi zdravili (7). Nekateri dejavniki spadajo tako v skupino prognostičnih kakor tudi prediktivnih dejavnikov.

Status pazdušnih bezgavk

Prizadetost pazdušnih bezgavk že desetletja velja za najpomembnejši napovedni dejavnik, ki napoveduje slabše preživetje bolnic z rakom dojk, zato bolnicam s pozitivnimi bezgavkami po operaciji svetujemo dopol-

nilno zdravljenje. Raziskave so pokazale, da ni pomembna le prisotnost ali odsotnost zasevkov v bezgavkah, temveč preživetje pada s številom pozitivnih bezgavk (9). Pri določitvi stadija po sistemu TNM (angl. *Tumor, Lymph Nodes, Metastasis*) status bezgavk v grobem izražamo z razporeditvijo v štiri skupine: N0 (brez pozitivnih bezgavk), N1 (1–3 pozitivne bezgavke), N2 (4–9 pozitivnih bezgavk), N4 (10 ali več pozitivnih bezgavk) (10). V zadnjem času pa raziskovalci vse pogosteje poudarjajo, da je glede na variabilnost pazdušne disekcije še večji napovedni pomen mogoče pripisati deležu pozitivnih bezgavk izmed vseh bezgavk, ki jih patolog pregleda (11).

Status pazdušnih bezgavk so tradicionalno določali s standardno disekcijo pazduhe, ki pa jo je do danes pri bolnicah s klinično negativnimi bezgavkami v glavnem nadomestila manj invazivna odstranitev varovalne bezgavke (12). Z uporabo te metode pa so se pojavile nekatere nove dileme v zvezi z določitvijo stadija in nadaljnjim zdravljenjem, predvsem v povezavi z mikrozasevki. Splošno sprejetih smernic za primer mikrozasevkov (0,2–2 mm) ali izoliranih tumorskih celic (<0,2 mm) v varovalni bezgavki še nimamo. Odmevna randomizirana kontrolirana raziskava bolnic z invazivnim rakom dojke s kliničnim stadijem T1–T2 cN0, pri katerih so ugotovili zasevke v eni do dveh varovalnih bezgavkah, po 6,3-letnem sledenju ni pokazala razlike v celokupnem preživetju, preživetju brez bolezni in preživetju brez lokalne ponovitve med bolnicami, ki so jih po tumorrektomiji in odstranitvi varovalne bezgavke sistemsko zdravili po presoji lečečega onkologa, in tistimi, ki so jim dodatno odstranili vse pazdušne bezgavke (13). Po drugi strani pa podatki kažejo, da je tudi pri mikrozasevkih v pazdušnih bezgavkah preživetje progresivno slabše z večanjem števila prizadetih bezgavk in z večanjem deleža pozitivnih bezgavk med vsemi odstranjenimi bezgavkami (14).

Velikost tumorja

Velikost, izražena kot največji premer tumorja, poleg statusa pazdušnih bezgavk že desetletja velja za enega izmed najpomembnejših napovednih dejavnikov poteka bolezni. V raziskavi v sklopu ameriškega programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) so poročali o petletnem preživetju 24.740 bolnic z rakom dojke glede na status pazdušnih bezgavk in velikost tumorja. Ugotovili so, da so pazdušne bezgavke pogosteje prizadete pri bolnicah z večjimi tumorji, vendar sta imela omenjena dejavnika tudi neodvisno napovedno vrednost: preživetje bolnic z večjimi tumorji je bilo pomembno nižje ne glede na status bezgavk, neugoden vpliv na preživetje pa je bil očiten tudi z večanjem števila prizadetih bezgavk ne glede na velikost tumorja (15). Napovedni pomen velikosti tumorja so potrdile tudi raziskave z daljšim časom sledenja (16).

Cilj presejalnih programov za rak dojke je diagnoza čim večjega odstotka bolezni v nizkem stadiju, torej majhnih tumorjev brez prizadetih pazdušnih bezgavk, ki pomenijo najboljšo možnost ozdravitve (17). Rezultati nedavno objavljene raziskave, v kateri so 15 let sledili 1.894 bolnicam s tumorji velikosti do pet cm, nepričakovano kažejo, da odkrivanje manjših tumorjev še precej bolj pripomore k zmanjšanju umrljivosti bolnic s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami (18). Napovedni pomen velikosti tumorja in z njim povezane koristi presejanja tako še zdaleč niso omejene le na skupino bolnic brez razsoja v bezgavke.

Kljub splošno sprejeti predpostavki, da je velikost tumorja povezana z njegovo zmožnostjo zasevanja, pa novejša spoznanja kažejo, da se nekateri podtipi raka dojke obnašajo drugače. V teh primerih opisujejo neodvisnost prognoze in statusa pazdušnih bezgavk od velikosti tumorja, kar bi lahko bila posledica agresivnejšega fenotipa tumorja in/ali večje gostote celic z metastatskim potencialom. Takšne lastnosti

imata predvsem bazalnemu podobni molekularni podtip raka dojk in rak dojk, pozitiven na gen tipa 1 dovzetnosti za raka dojke (angl. *breast cancer 1, early onset*, BRCA1), zato je upoštevanje velikosti tumorja pri odločanju o dopolnilnem zdravljenju teh vrst raka vprašljivo (19).

Stopnja diferenciacije

Stopnja diferenciacije (gradus), ki jo patologi danes najpogosteje določajo po Nottinghamskem sistemu, je močno povezana s specifičnim preživetjem in preživetjem brez bolezni, kar so dokazali tako za vse bolnice z operabilnim rakom dojk kakor tudi za vse podskupine glede na velikost tumorja in prizadetost pazdušnih bezgavk (20). Zaradi subjektivnih kriterijev je lahko pri določanju stopnje diferenciacije prisotna precejšnja variabilnost med ocenjevalci, težavo pa predstavlja tudi morfološka heterogenost tumorja (21). Pri odločanju o dopolnilnem zdravljenju nam je stopnja diferenciacije tumorja v pomoč predvsem pri bolnicah brez razsoja v bezgavke z mejno velikostjo tumorja (7).

Invazija v krvne in limfne žile

Tudi limfovaskularna invazija že desetletja velja za napovedni dejavnik poteka bolezni in se je tudi v nedavni raziskavi pri bolnicah z operabilnim rakom dojk izkazala kot neodvisen napovedni dejavnik specifičnega preživetja in preživetja brez oddaljenih zasevkov. Avtorji so zaključili, da prisotnost invazije v krvne in limfne žile pri bolnicah z negativnimi bezgavkami pomeni primerljivo slabšo prognozo, kot bi jo imele bolnice z eno do dvema pozitivnima bezgavkama ali za eno stopnjo večjim tumorjem (pT2 namesto pT1) po klasifikaciji TNM (22).

Starost

Pri mlajših bolnicah, ki zbolijo z rakom dojk, v primerjavi s starejšimi bolnicami poročajo o agresivnejših tumorjih in večjem tveganju za ponovitev bolezni (23). Anders in

sodelavci so pri bolnicah, starih 45 let ali manj, v primerjavi s tistimi nad 65 let, poročali o nižjem odstotku tumorjev s pozitivnimi estrogenskimi receptorji, večjih tumorjih, višjem odstotku na receptor humanega epidermalnega rastnega dejavnika 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) pozitivnih tumorjev, o več bolnicah s pozitivnimi bezgavkami in tumorjih nižje stopnje diferenciacije. Poleg tega so z genomsko analizo pri mlajših bolnicah prepoznali mutacije številnih genov, ki sodelujejo v onkogenih signalnih poteh, in zaključili, da gre pri mladih ženskah za posebno podvrsto raka dojk z drugačnimi biološkimi lastnostmi (24). Razlike med skupinama so opazne tudi v preživetju, ki je pri vseh histoloških podtipih in stadijih slabše pri bolnicah, mlajših od 40 let, razlika pa je še posebej očitna v zgodnjih stadijih bolezni (25, 26). Slabše preživetje bolnic, mlajših od 35 let, je opisano tudi v raziskavi, ki je vključevala le predmenopavzne bolnice (27). Napovedne vrednosti starosti torej ne moremo pripisati izključno menopavznemu statusu.

V nasprotju z nekaterimi manjšimi raziskavami (28, 29) so podatki na večjih vzorcih v preteklosti večinoma poročali o neodvisni napovedni vrednosti starosti tudi ob upoštevanju drugih napovednih dejavnikov (26, 30, 31). Kljub temu danes obstaja dvom, ali je starost ob diagnozi res neodvisen napovedni dejavnik ali pa gre le za seštevek učinkov drugih neugodnih napovednih dejavnikov, pogosteje prisotnih pri mlajših bolnicah, diagnoze v času bolj napredovale bolezni in spremenjenega izražanja genov (32, 33).

Status hormonskih receptorjev

Status estrogenskih (ER) in progesteronskih receptorjev (PR) je uporaben predvsem kot napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje s hormonskimi zdravili, medtem ko je njegovo vlogo napovednega dejavnika poteka bolezni težko opredeliti, saj bi jo bilo tre-

ba ocenjevati pri bolnicah, ki ne bi prejemale sistemskega hormonskega zdravljenja (7). Starejša raziskava pri bolnicah z negativnimi bezgavkami brez sistemskega zdravljenja je pokazala relativno majhne, a statistično značilne razlike v preživetju, ki je bilo boljše pri bolnicah s pozitivnimi ER in pri tistih s pozitivnimi PR, vendar PR ob upoštevanju ER niso imeli neodvisne napovedne vrednosti (34). Drugi avtorji so za podobni skupini bolnic poročali, da so tako pozitivni ER kot PR pomembno vplivali na preživetje brez ponovitve bolezni pri predmenopavznih, ne pa tudi pri peri- ali postmenopavznih bolnicah, medtem ko so neodvisno od menopavznega statusa statistično značilno napovedno vrednost dosegli le pozitivni PR (35). V obeh omenjenih raziskavah je bil v multivariatni analizi pomembnejši napovedni dejavnik nuklearni gradus (34, 35). Boljše preživetje bolnic s pozitivnimi ER je bilo opisano tudi po daljšem, tj. 10-letnem sledenju (36).

Tudi novejša raziskava pri bolnicah z majhnimi tumorji in negativnimi bezgavkami poročajo o neodvisni napovedni vrednosti hormonskih receptorjev oz. o boljši prognozi pri luminalnih (hormonsko pozitivnih) podtipih v primerjavi s hormonsko negativnima (37, 38). Te raziskave pa so že vključevale bolnice, ki so prejemale sistemsko hormonsko zdravljenje, zato je interpretacija izključno prognostičnega vpliva hormonskega statusa težja.

Positivni ER so povezani s številnimi drugimi ugodnimi napovednimi dejavniki, kot so višja starost, nižji gradus, nižji proliferacijski indeks idr., zato nimajo zelo pomembne vloge kot neodvisni napovedni dejavnik poteka bolezni, ključnega pomena pa so pri izboru sistemskega zdravljenja (39). Tudi pozitivni PR so bolj uveljavljeni kot prediktivni dejavnik, lahko pa so nam v pomoč tudi kot napovedni dejavnik boljšega preživetja pri ER-pozitivnih bolnicah, ki prejemajo hormonsko zdravljenje (40).

Receptor humanega epidermalnega ravnega dejavnika 2

Protoonkogen c-erbB-2 (HER2/*neu*) na kromosomu 17 kodira transmembranski receptor z intrinzično tirozin kinazno aktivnostjo, ki sodeluje v signalnih poteh, povezanih s celično proliferacijo, preživetjem, motilnostjo in adhezijo. Pomnožen gen ali prekomerno izražen protein HER2 je prisoten pri 10–30% invazivnih rakov dojke. HER2-pozitivni tumorji so običajno višjega gradusa, pogostejše imajo negativne hormonske receptorje, ob diagnozi pa so večkrat že prisotni zasevki v pazdušnih bezgavkah (41). Raziskave na tem področju so pripeljele do razvoja monoklonskega protitelesa trastuzumaba, ki se specifično veže na zunajcelični del HER2 in se samostojno ali v kombinaciji s kemoterapijo uporablja pri bolnicah s HER2-pozitivnim rakom dojke tako pri zdravljenju metastatske bolezni kot tudi v dopolnilnih shemah (41–44). Do danes so razvili še druga tarčna zdravila proti HER2 (45). Status HER2 najpogostejše določamo imunohistokemijsko, v primeru dvoumnega rezultata pa s pomočjo fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH) (46).

Še pred razvojem trastuzumaba so raziskovalci ugotavljali, da je status HER2 povezan s prognozo bolnic z rakom dojke. Z analizo 107 raziskav, objavljenih do leta 2009, v kateri je bilo vključenih skupno 39.730 bolnic, so Ross in sodelavci ugotovili, da je bila amplifikacija gena *HER2* oz. prekomerna ekspresija proteina HER2 v univariatnih ali multivariatnih analizah povezana s slabšim preživetjem bolnic v 88 % raziskav; v večini izmed njih se je izkazala kot neodvisni napovedni dejavnik poteka bolezni (47). O negativni napovedni vlogi HER2 poročajo tudi novejša raziskava (37, 48–50). V preteklosti je status HER2 veljal za pomembnejši napovedni dejavnik pri bolnicah s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami (7), vendar je glede na novejša raziskava povezan s slabšim izidom bolezni tudi pri bolnicah z negativnimi bezgavkami (48, 50, 51).

Tako kot pri hormonskih receptorjih je tudi interpretacija napovedne vloge HER2 otežena, ker je HER2 hkrati pomemben prediktivni dejavnik odgovora na zdravljenje s tarčnimi zdravili proti HER2, po nekaterih raziskavah pa je tudi prediktivni dejavnik odgovora na različne vrste kemoterapije in hormonskega zdravljenja (7, 52).

Protein Ki-67

Protein Ki-67 je izražen v jedrih celic, ki se nahajajo v proliferativnih fazah celičnega cikla, zato služi kot označevalec proliferacije (53). Najpogosteje ga določamo imunohistokemijsko s pomočjo monoklonskega protitelesa MIB1 (54). O povezavi med višjim odstotkom celic z izraženim proteinom Ki-67 in slabšim preživetjem pri raku dojk so poročale številne raziskave, potrdilo pa jo je tudi nekaj nedavnih metaanaliz (55–57). Po nekaterih podatkih naj bi imel Ki-67 celo večjo napovedno vrednost od gradusa, poleg tega naj bi nosil dodatne napovedne informacije tudi ob upoštevanju klasičnih histoloških napovednih dejavnikov (58–61). Kljub temu je rutinska uporaba tega napovednega dejavnika pri raku dojk še vedno vprašljiva, pri čemer je največja težava dejstvo, da mejna vrednost med nizkim in visokim Ki-67 ni jasno določena in se med raziskavami razlikuje za več 10 % (54).

Urokinazni aktivator plazminogena in inhibitor aktivatorja plazminogena 1

Urokinazni aktivator plazminogena (angl. *urokinase-type plasminogen activator*, uPA) in inhibitor aktivatorja plazminogena 1 (angl. *plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1) sta proteazi, komponenti fibrinolitičnega sistema, ki sodeluje pri rasti, invaziji in zasevanju različnih tumorjev (62). Določamo ju v vzorcih tumorskega tkiva s pomočjo metode encimskega imunskega testa, (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) (63). Številne raziskave so pokazale, da so visoke vrednosti uPA in/ali PAI-1 pri bolnicah

z rakom dojk povezane s krajšim preživetjem, kar še posebej velja, če sta hkrati povišana oba dejavnika (64). Proteazi uPA in PAI-1 sta ena izmed prvih napovednih dejavnikov, katerih klinično vrednost so potrdile raziskave z nivojem dokazov I (angl. *level of evidence I*, LOE I) (65). Čeprav sta se obe proteazi izkazali za neodvisna napovedna dejavnika ne glede na prizadetost pazdušnih bezgavk, je njuna napovedna vrednost najpomembnejša pri bolnicah brez zasevkov v bezgavkah (66, 67). Te bolnice imajo v primeru nizkih vrednosti uPA in PAI-1 odlično prognozo brez dopolnilne kemoterapije, medtem ko imajo bolnice z visokimi vrednostmi proteaz pomembno višje tveganje za ponovitev bolezni, zato je pri njih smiselno dopolnilno sistemsko zdravljenje. Uporabnost uPA in PAI-1 pri odločanju o dopolnilnem zdravljenju bolnic z negativnimi bezgavkami so potrdili tudi leta 2013 objavljeni dolgoročni rezultati prospektivne multicentrične raziskave Chemo-NO (68). Poleg njune napovedne vrednosti se uPA in PAI-1 omenjata tudi kot napovedna dejavnika odgovora na določene vrste dopolnilnega sistemskega zdravljenja (69, 70).

Drugi napovedni dejavniki

Že leta 2000 so Perou in sodelavci z genetsko analizo tumorjev dojk ugotovili, da jih lahko glede na njihove molekularne značilnosti delimo na jasno ločene intrinzične podtipe, ki se močno razlikujejo po svojih bioloških lastnostih, tako da bi jih morali obravnavati kot različne bolezni z različnimi pristopi k zdravljenju (71). Razširjene analize so pokazale, da je delitev na pet intrinzičnih podtipov na osnovi ekspresije različnih genov zanesljiv napovedni dejavnik poteka bolezni (72). Ker genetska analiza tumorjev pri večini bolnic z rakom dojk ni izvedljiva, si lahko pomagamo tudi z nadomestno klinično-patološko določitvijo intrinzičnih podtipov, ki upošteva nekatere izmed zgoraj omenjenih napovednih dejavnikov. Tako tumorje delimo na luminalne

A (ER- in PR-pozitivni, HER2-negativni, Ki-67 < 20 %), luminalne B-HER2-negativne (ER-pozitivni, HER2-negativni; Ki-67 $\geq$ 20 % in/ali PR-negativni ali nizko pozitivni [< 20 %]), luminalne B-HER2-pozitivne (ER-pozitivni, HER2-pozitivni), HER2-pozitivne neluminalne (HER2-pozitivni, ER- in PR-negativni) in trojno negativne (ER- in PR-negativni, HER2-negativni). Ta delitev trenutno predstavlja osnovo za odločanje o dopolnilnem sistemskem zdravljenju (73).

Številne raziskave so preučevale tudi različne druge dejavnike, kot so DNA ploidijska, protein p53, katepsin D, ciklin E, mikrozasevki v kostnem mozgu, tumorske celice v krvnem obtoku idr., vendar o njihovi napovedni vrednosti za zdaj nimamo dovolj dokazov, da bi jih bilo smiselno rutinsko uporabljati v klinični praksi (74). Več lahko pričakujemo od novejših tehnologij mikromrež za analizo diferencialne ekspresije genov, s katerimi glede na izraženost različnih genov v tumorskem tkivu pridobimo informacije o agresivnosti tumorja. Najbolj odmevna izmed komercialno dostopnih genetskih testov sta Oncotype DX®, ki se osredotoča na tveganje ponovitve bolezni pri bolnicah z ER-pozitivnimi tumorji brez zasevkov v bezgavkah, zdravljenih s tamoksifenom, in MammaPrint®, ki je namenjen odločanju o dopolnilnem sistemskem zdravljenju pri bolnicah z negativnimi bezgavkami, ne glede na status hormonskih receptorjev (75). Trenutno potekata dve veliki randomizirani klinični raziskavi TAILORx in MINDACT z namenom realne ocene kli-

nične uporabnosti obeh omenjenih genetskih testiranj (76, 77).

UPORABA NAPOVEDNIH DEJAVNIKOV V KLINIČNI PRAKSI

Pri tolikšnem številu napovednih dejavnikov je odločanje o dopolnilnem zdravljenju lahko zelo kompleksno, posebno v primerih, ko ne kažejo vsi dejavniki enoznačno na agresivni ali manj agresivni potek bolezni. Razvili so različna orodja, ki nam ob upoštevanju nekaterih najpomembnejših napovednih in prediktivnih dejavnikov pomagajo oceniti prognozo in dobrobit različnih oblik dopolnilnega zdravljenja za posamezno bolnico. V Evropi v ta namen najpogostejše uporabljamo smernice iz St. Gallena in računalniški program Adjuvant! Online, ki pa za zdaj še ne vsebujeta vseh zgoraj omenjenih napovednih dejavnikov. Pri uporabi takšnih orodij se moramo zavedati, da gre le za osnovno vodilo, ki ga moramo dopolniti z dodatnimi individualnimi značilnostmi bolnic in hitro napredujočim znanjem molekularne in internistične onkologije, ki mu smernice ne morejo dovolj hitro slediti (78).

ZAKLJUČEK

Čeprav ostajajo na področju dopolnilnega zdravljenja zgodnjega stadija raka dojk številne neznanke, ki so neusahljiv vir kliničnih raziskav, nas vsako novo spoznanje ali pripomoček prinese korak bliže bolnicam in zdravstveni blagajni prijaznemu cilju nudenja dopolnilnega zdravljenja tistim, ki ga res potrebujejo.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2013.
2. Primic Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, et al. Nekaj osnovnih podatkov in zanimivosti iz zadnjega letnega poročila Registra raka Republike Slovenije [internet]. Register raka RS 2013. [citirano 2013 Sep 20]. Dosegljivo na: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/Rak_v_Sloveniji.pdf
3. Giannakouris K. Regional population projections EUROPOP2008: Most EU regions face older population profile in 2030 [internet]. Eurostat – Statistics in focus; 2010 [citirano 2013 Sep 20]. Dosegljivo na: http://epp.eu-rostat.ec.europa.eu/cache/ITY_OFFPUB/KS-SF-10-001/EN/KS-SF-10-001-EN.PDF
4. Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. Cancer mortality in Europe, 2005–2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol.* 2013; 24 (10): 2657–71.
5. Znaor A, van den Hurk C, Primic-Zakelj M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: gaps persist compared with the rest of Europe. *Eur J Cancer.* 2013; 49 (7): 1683–91.
6. Williams C, Brunskill S, Altman D, et al. Cost-effectiveness of using prognostic information to select women with breast cancer for adjuvant systemic therapy. *Health Technol Assess.* 2006; 10 (34): iii–iv, ix–xi, 1–204.
7. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist.* 2004; 9 (6): 606–16.
8. Oakman C, Santarpia L, Di Leo A. Breast cancer assessment tools and optimizing adjuvant therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010; 7 (12): 725–32.
9. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer.* 1983; 52 (9): 1551–7.
10. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011; 22 Suppl 6: vi12–24.
11. Danko ME, Bennett KM, Zhai J, et al. Improved staging in node-positive breast cancer patients using lymph node ratio: results in 1,788 patients with long-term follow-up. *J Am Coll Surg.* 2010; 210 (5): 797–805. e1, 805–7.
12. Zarebczan Dull B, Neuman HB. Management of the axilla. *Surg Clin North Am.* 2013; 93 (2): 429–44.
13. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011; 305 (6): 569–75.
14. Truong PT, Vinh-Hung V, Cserni G, et al. The number of positive nodes and the ratio of positive to excised nodes are significant predictors of survival in women with micrometastatic node-positive breast cancer. *Eur J Cancer.* 2008; 44 (12): 1670–7.
15. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989; 63 (1): 181–7.
16. Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, et al. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 1989; 7 (3): 355–66.
17. Nagtegaal ID, Duffy SW. Reduction in rate of node metastases with breast screening: consistency of association with tumor size. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 137 (3): 653–63.
18. Narod SA. Tumour size predicts long-term survival among women with lymph node-positive breast cancer. *Curr Oncol.* 2012; 19 (5): 249–53.
19. Foulkes WD, Reis-Filho JS, Narod SA. Tumor size and survival in breast cancer – a reappraisal. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010; 7 (6): 348–53.
20. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (19): 3153–8.
21. Komaki K, Sano N, Tangoku A. Problems in histological grading of malignancy and its clinical significance in patients with operable breast cancer. *Breast Cancer.* 2006; 13 (3): 249–53.
22. Rakha EA, Martin S, Lee AH, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2012; 118 (15): 3670–80.
23. Beadle BM, Woodward WA, Buchholz TA. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2011; 21 (1): 26–34.
24. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (20): 3324–30.
25. Anders CK, Johnson R, Litton J, et al. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol.* 2009; 36 (3): 237–49.

26. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, et al. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg*. 2009; 208 (3): 341–7.
27. Dubsky PC, Gnant MF, Taucher S, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2002; 3 (1): 65–72.
28. Yoshida M, Shimizu C, Fukutomi T, et al. Prognostic factors in young Japanese women with breast cancer: prognostic value of age at diagnosis. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41 (2): 180–9.
29. Paluch-Shimon S, Wolf I, Sadetzki S, et al. Association between very young age and adverse characteristics of breast cancer at presentation amongst Israeli women. *Am J Clin Oncol*. 2011; 34 (3): 219–22.
30. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1994; (16): 35–42.
31. Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol*. 1994; 12 (5): 888–94.
32. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, et al. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis*. 2013; 5 (Suppl 1): S2–8.
33. Anders CK, Fan C, Parker JS, et al. Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? *J Clin Oncol*. 2011; 29 (1): e18–20.
34. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol*. 1988; 6 (7): 1076–87.
35. Thorpe SM, Rose C, Rasmussen BB, et al. Prognostic value of steroid hormone receptors: multivariate analysis of systemically untreated patients with node negative primary breast cancer. *Cancer Res*. 1987; 47 (22): 6126–33.
36. Crowe JP Jr, Gordon NH, Hubay CA, et al. Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1991; 173 (4): 273–8.
37. Cancellaro G, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Prognosis in women with small (T1mic, T1a, T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 127 (3): 713–20.
38. Li J, Liu X, Tong Z. Clinical features and survival analysis of T1mic, a, bNOMO breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2012; 42 (6): 471–6.
39. Taneja P, Maglic D, Kai F, et al. Classical and novel prognostic markers for breast cancer and their clinical significance. *Clin Med Insights Oncol*. 2010; 4: 15–34.
40. Liu S, Chia SK, Mehl E, et al. Progesterone receptor is a significant factor associated with clinical outcomes and effect of adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 119 (1): 53–61.
41. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000 – Mr tumour antigen. *Nature*. 1984; 312 (5994): 513–6.
42. Hortobagyi GN. Overview of treatment results with trastuzumab (Herceptin) in metastatic breast cancer. *Semin Oncol*. 2001; 28 (6 Suppl 18): 43–7.
43. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344 (11): 783–92.
44. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannits F, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist*. 2008; 13 (6): 620–30.
45. Gradishar WJ. Emerging approaches for treating HER2-positive metastatic breast cancer beyond trastuzumab. *Ann Oncol*. 2013; 24 (10): 2492–500.
46. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (1): 118–45.
47. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*. 2009; 14 (4): 320–68.
48. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (34): 5693–9.
49. Cortesi L, De Matteis E, Cirilli C, et al. Outcome evaluation in pre-trastuzumab era between different breast cancer phenotypes: a population-based study on Italian women. *Tumori*. 2012; 98 (6): 743–50.
50. Petrelli F, Barni S. Role of HER2-neu as a prognostic factor for survival and relapse in pT1a-bNOMO breast cancer: a systematic review of the literature with a pooled-analysis. *Med Oncol*. 2012; 29 (4): 2586–93.

51. Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (35): 5697–704.
52. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer*. 2010; 17 (4): R245–62.
53. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983; 31 (1): 13–20.
54. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al; International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103 (22): 1656–64.
55. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 2007; 96 (10): 1504–13.
56. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, et al. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008; 17 (4): 323–34.
57. Kontzoglou K, Palla V, Karaolanis G, et al. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology*. 2013; 84 (4): 219–25.
58. Wiesner FG, Magner A, Fasching PA, et al. Ki-67 as a prognostic molecular marker in routine clinical use in breast cancer patients. *Breast*. 2009; 18 (2): 135–41.
59. Matsubara N, Mukai H, Itoh K, et al. Prognostic impact of Ki-67 overexpression in subgroups categorized according to St. Gallen with early stage breast cancer. *Oncology*. 2011; 81 (5–6): 345–52.
60. Jung SY, Han W, Lee JW, et al. Ki-67 expression gives additional prognostic information on St. Gallen 2007 and Adjuvant! Online risk categories in early breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16 (5): 1112–21.
61. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 139 (2): 539–52.
62. McMahon B, Kwaan HC. The plasminogen activator system and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2008; 36 (3–4): 184–94.
63. Lamy PJ, Romieu G, Jacot W. UPA/PAI-1: a tool for breast cancer treatment individualization. Biology, clinical implications and quantification assays]. *Bull Cancer*. 2010; 97 (3): 341–8. Francoščina.
64. Takač I, Čufer T, Gorišek B, et al. Vloga urokinaznega aktivatorja plazminogena (uPA) in njegovega inhibitorja (PAI-1) pri raku dojke. *Zdrav Vestn*. 2011; 80: 405–12.
65. Duffy MJ. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, as prognostic markers in breast cancer: from pilot to level 1 evidence studies. *Clin Chem*. 2002; 48 (8): 1194–7.
66. Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94 (2): 116–28.
67. Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, et al; German N0 Study Group. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93 (12): 913–20.
68. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, et al; Chemo-N 0 Study Group. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2013; 49 (8): 1825–35.
69. Harbeck N, Kates RE, Schmitt M, et al. Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor type 1 predict disease outcome and therapy response in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004; 5 (5): 348–52.
70. Borstnar S, Sadikov A, Mozina B, et al. High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 121 (3): 615–24.
71. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000; 406: 747–52.
72. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98 (19): 10869–74.
73. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24 (9): 2206–23.
74. Harris L, Fritzsche H, Mennel R, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (33): 5287–312.
75. Dowsett M, Dunbier AK. Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008; 14 (24): 8019–26.

76. Zujewski JA, Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. *Future Oncol.* 2008; 4 (5): 603–10.
77. Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Van't Veer L, et al; TRANSBIG Consortium. The MINDACT trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol.* 2007; 1 (3): 246–51.
78. Cufer T. Which tools can I use in daily clinical practice to improve tailoring of treatment for breast cancer? The 2007 St Gallen guidelines and/or Adjuvant! Online. *Ann Oncol.* 2008; 19 Suppl 7: vii41–5.

Prispelo 6. 10. 2013

Saša Ilovar¹, Matej Kastelec²

Izpah proksimalnega interfalangealnega sklepa

Dislocation of Proximal Interphalangeal Joint

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: proksimalni interfalangealni sklep, izpah, konzervativno zdravljenje, kirurško zdravljenje

Pogosta poškodba proksimalnega interfalangealnega sklepa je izpah. Proksimalni interfalangealni sklep se lahko izpahne v tri smeri: dorzalno, lateralno ali palmarno. Smer določimo glede na položaj srednje falange v odnosu s proksimalno falango. Kljub pogostosti izpahov proksimalnega interfalangealnega sklepa pa so le-ti prevečkrat napačno zdravljeni, kar lahko vodi v togost, boleče premikanje ali fleksijsko kontrakturo sklepa. Namen prispevka je pregled izpahov proksimalnih interfalangealnih sklepov. Opozoriti želimo na pomembnost prepoznavne in pravilnega zdravljenja tovrstnih poškodb ter predstaviti možne kirurške načine zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: proximal interphalangeal joint, dislocations, conservative treatment, surgical treatment

A frequent injury of the proximal interphalangeal joint is dislocation. The proximal interphalangeal joint may dislocate in one of the three possible directions: dorsal, lateral or palmar. The direction is determined by the position of the middle phalanx in relation to the proximal phalanx. Despite frequent dislocation injuries of the proximal interphalangeal joint, these kinds of injuries are still often inappropriately treated, which leads to stiffness, painful movement or flexion contracture of a joint. The purpose of the article is to review dislocations of the proximal interphalangeal joint. We want to emphasize the importance of recognition and appropriate treatment of these injuries and present possible surgical methods of treatment.

¹ Saša Ilovar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Asist. mag. Matej Kastelec, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; matej.kastelec@kclj.si

UVOD

Proksimalni interfalangealni sklep (angl. *proximal interphalangeal joint*, PIP sklep) je najpogostejše poškodovan sklep na roki (1). Pogosta poškodba PIP sklepa je izpah. Ko govorimo o izpahih PIP sklepa, govorimo v prvi vrsti o poškodbi vezi, spekter poškodb pa zajema vse od blažjega natega vezi (zvin) do popolnega pretrganja vezi. Hkrati lahko pride tudi do zloma prstnih kosti. Kljub pogostosti poškodb PIP sklepov izkušnje kažejo, da je obravnava teh poškodb (pre)večkrat neprimerna – ali so poškodbe spregledane zaradi neznanja, nedodelane ga pristopa ali pa so zdravljene s predolgo imobilizacijo. Cilj zdravljenja izpahov PIP sklepa je ponovna vzpostavitev funkcionalne stabilnosti in optimalne gibljivosti sklepa, za kar so ključni zgodnja prepoznavna izpaha, zadostna stabilizacija sklepa in zgoden pričetek gibanja (2). Neprimerna oskrba izpahov PIP sklepa lahko vodi do artrofibroze, čemur je PIP sklep še posebej podvržen.

FUNKCIONALNA ANATOMIJA PROKSIMALNEGA INTERFALANGEALNEGA SKLEPA

PIP sklep je tečajast sklep med glavico proksimalne falange in bazo srednje falange prsta. Anatomska zasnova zagotavlja močno stabilnost sklepa in omogoča 100–110° gibanje srednje falange prsta v smeri upogib–izteg. Sklepno ovojnico PIP sklepa krepi močan ligamentarni aparat, ki sklep obdaja kot tristrana škatla (slika 1, slika 2). Spodnjo ploskev tvori palmarna plošča, stranski ploskvi pa stranske vezi (lat. *proprius* in *accessorius*). Ligamentarni aparat zagotavlja stabilnost PIP sklepa; primarna funkcija palmarne plošče je, da preprečuje hiperekstenzijo, stranske vezi pa preprečujejo ulnarno in radialno deviacijo (3). Dorzalno preko PIP sklepa poteka ekstenzorna aponevroza, palmarno pa kite fleksorjev.

Dokler ligamentarni aparat okrog PIP sklepa ni močnejše poškodovan, gibanje

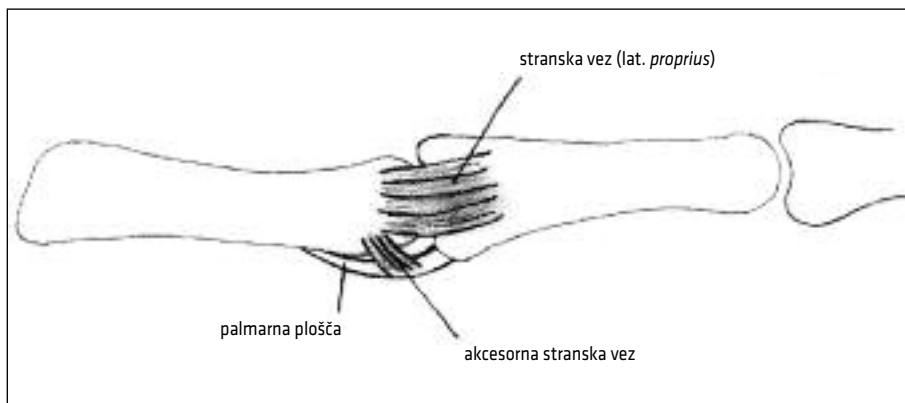
v sklepu večinoma ni omejeno in takrat govorimo o blažjih poškodbah. Popoln izpah PIP sklepa kaže na to, da sta bili vsaj dve mehkovitni strukturi popolnoma prekinjeni (4). Stranske vezi se po navadi odtrgajo z narastišča na bazi srednje falange ali na palmarni plošči, prav tako se tudi palmar-na plošča po navadi odtrga z narastišča na bazi srednje falange. Vezi se lahko odtrgajo tudi skupaj s kostnim narastiščem – takrat govorimo o avulziji (1).

DIAGNOSTIKA IZPAHOV PROKSIMALNEGA INTERFALANGEALNEGA SKLEPA

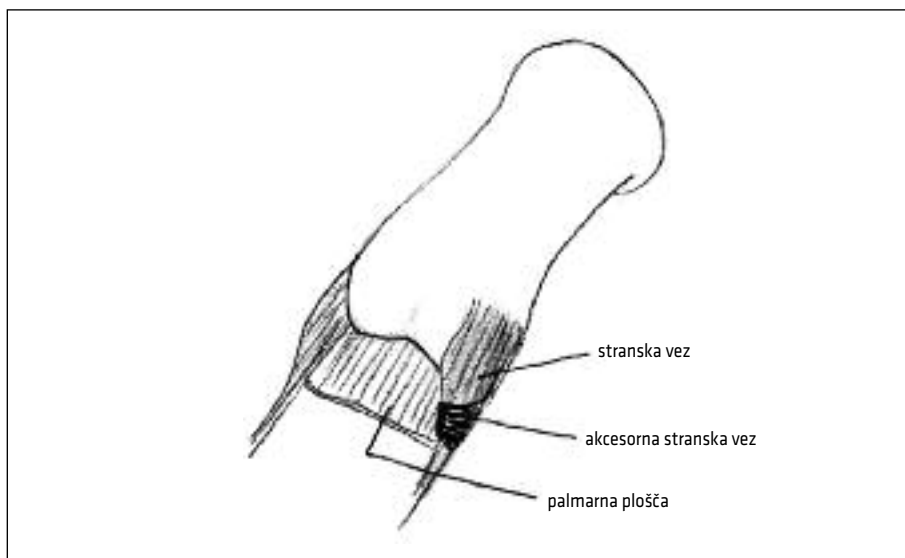
Spekter poškodb PIP sklepa je razmeroma širok, zato je pomemben pravilen diagnostični postopek, s katerim dobimo čim bolj podrobno predstavbo o poškodbi. Na podlagi teh podatkov se potem tudi lahko najbolj ustrezno odločimo glede vrste in načina zdravljenja. Poškodovance je smiselno vprašati po podrobni anamnezi, da lažje in natančneje razumemo mehanizem oz. način poškodovanja. Pozanimati se moramo, ali je poškodovan PIP sklep po poškodbi že kdo poskusil naravnati in ali je bil poškodovan že kdaj prej.

Klinični pregled

Klinični pregled je včasih otežen zaradi otekline in bolečine. Najprej si poškodovani prst ogledamo in presodimo, ali je PIP sklep v anatomskega položaju ali je že vidno premaknjen. Z natančno palpacijo poskusimo določiti mesto največje bolečnosti in s tem ugotoviti mesto poškodbe (dorzalno – centralni snop ekstenzorjev, radialno oz. ulnar-no – stranske vezi, palmarno – palmarna plošča) (5). Sklep, ki klinično ne izgleda deformiran ali močnejše otekel, klinično testiramo. V primeru močnejše otekline ali deformacije sklepa pa, preden sklep klinično testiramo, opravimo rentgensko slikanje. Če rentgensko slikanje ne pokaže izpaha PIP sklepa ali kostne poškodbe (zloma baze srednje falange, avulzije stranskih vezi ali



Slika 1. Ligamentarni aparat proksimalnega interfalangealnega sklepa, stranski pogled.



Slika 2. Ligamentarni aparat obdaja proksimalni interfalangealni sklep kot tristrana škatla in s tem zagotavlja njegovo stabilnost.

avulzije palmarne plošče), nadaljujemo s kliničnim pregledom za oceno stabilnosti sklepa.

Pri testiranju stabilnosti sklepa (stresni test) moramo biti nežni, da ne povzročimo še dodatne poškodbe že strganih vezi. Stabilnost testiramo dvostopenjsko – najprej preverimo aktivno in nato še pasivno gibljivost. Pri testiranju aktivne gibljivosti bolniku rečemo, naj sam poskuša izvesti

upogib in izteg v čim večjem obsegu. V kolikor sta upogib in izteg nemotena in pri gibanju ne pride do premika oz. izpaha v sklepu, je sklep stabilen. Pasivno stabilnost preverimo s pritiskom na radialno ali ulnarno stransko vez in s pritiskom na palmarno ploščo. Ta test izvajamo v iztegnjenem in deloma skrčenem položaju sklepa, s čimer izključimo stabilizirajoči učinek palmarne plošče. Testiranje je vedno pri-

merjalno – poškodovani sklep primerjamo z nepoškodovanim sklepom na drugi roki. Kadar je sklep pri aktivnem in pasivnem stresnem testu stabilen, prisotni pa sta oteklina sklepa in bolečina pri testu in palpaciji sklepa, takrat gre verjetno za nepopolne ali delne raztrganine vezi (1).

Radiološka diagnostika

V primeru izpahov PIP sklepa nujno napravimo rentgensko slikanje v dveh projekcijah – anteroposteriorni in stranski projekciji:

- za potrditev kliničnih ugotovitev in natančnejši prikaz kostnih struktur po kliničnem pregledu,
- ob deformaciji in močnejši oteklini pa vedno tudi pred natančnim kliničnim testiranjem gibljivosti.

Rentgenski posnetek pokaže vrsto izpaha, morebitne avulzijske poškodbe in zlome zlasti v predelu baze srednje falange – t. i. luksacijske frakture (3, 6).

KLASIFIKACIJA IZPAHOV PROKSIMALNEGA INTERFALANGEALNEGA SKLEPA

PIP sklep se lahko izpahne v eno od treh smeri: dorzalno, lateralno ali palmarno. Smer odraža položaj srednje falange glede na proksimalno falango in je v večjem deležu pogojena z načinom poškodovanja. Smer izpaha nakazuje tudi na poškodbo anatomske strukture, zaradi česar sta pri obravnavi izpahov PIP sklepov nujna razumevanje mehanizma poškodovanja in celostna obravnava.



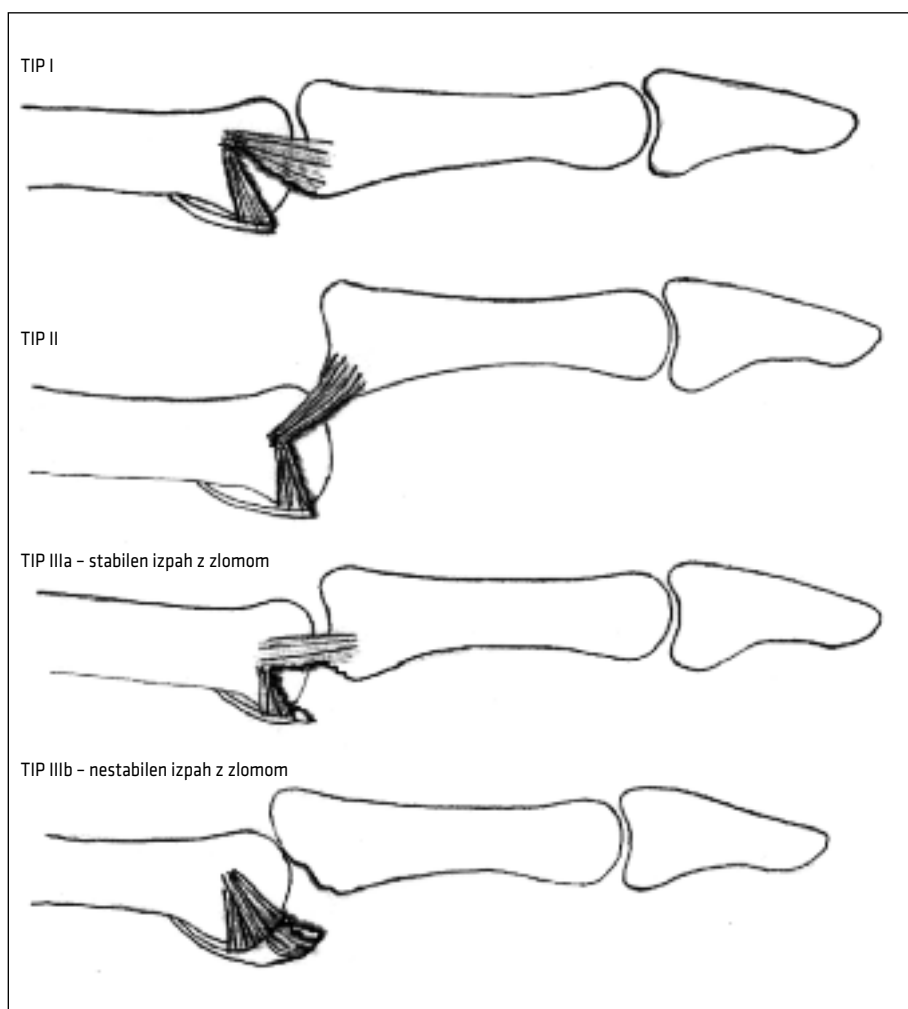
Slika 3. Dorzalni izpah proksimalnega interfalangealnega sklepa, rentgenski posnetek (anteroposteriorni in stranski).

Dorzalni izpah proksimalnega interfalangealnega sklepa

Dorzalni izpah PIP sklepa je najpogostejša oblika izpahov PIP sklepa. Mehanizem poškodovanja pri dorzalnih izpahih je najpogostejše hiperekstenzija PIP sklepa v kombinaciji z različnimi stopnjami kompresije vzdolž prsta. Po navadi do dorzalnih izpahov pride pri igri z žogo, ko npr. žoga prileti v konico prsta (slika 3).

Značilno ob dorzalnem izpahu PIP sklepa pride do odtrganja palmarne plošče; pri

manjših silah izključno do ligamentarne poškodbe v smislu odtrganja palmarne plošče z narastišča na bazi srednje falange, kadar pa na sklep deluje močnejša sila, se lahko skupaj s palmarno ploščo odtrga tudi delček kosti palmarnega roba srednje falange, čemur rečemo avulzijski zlom (angl. *palmar lip fracture-dislocation*) (1). Redko pride do odtrganja palmarne plošče proksimalno, ob čemer se palmarna plošča lahko tudi ujame med glavico proksimalne falange in bazo srednje falange, kar zahteva kirurško oskrbo.



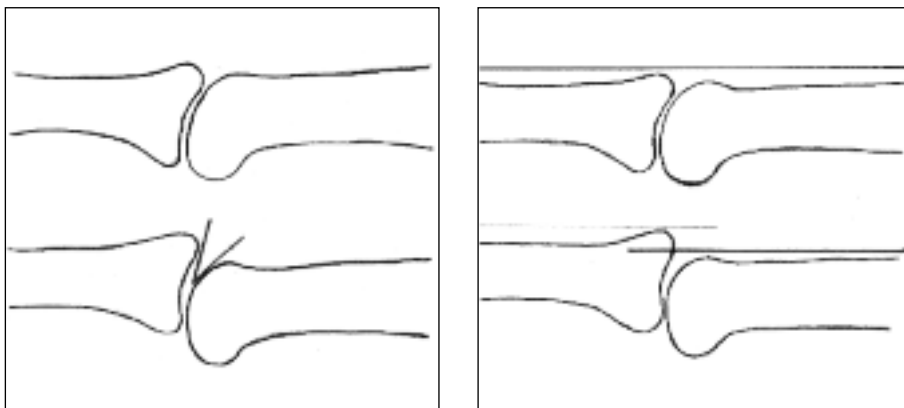
Slika 4. Trije tipi dorzalnih izpahov po Eatonu in Littlerju.

Pri popolnem dorzalnem izpahu PIP sklepa so poleg palmarne plošče poškodovani tudi stranski ligamenti (7). Dorzalni izpah srednje falange povzroči specifične ligamentarne poškodbe, ki sta jih Eaton in Littler klasificirala v tri tipe (slika 4) (8):

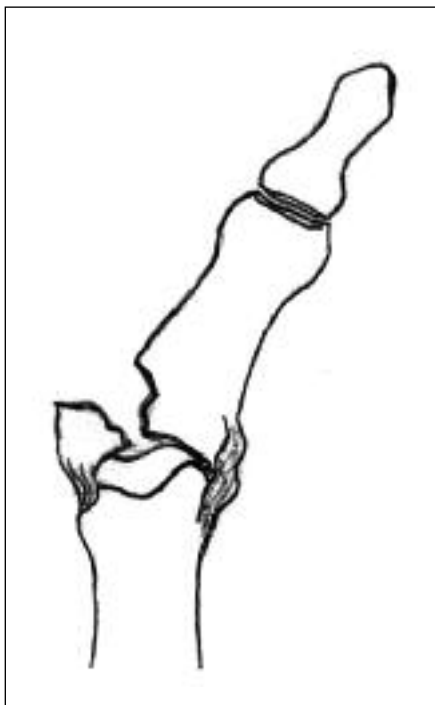
- Tip I: hiperekstenzija. Značilnost tega tipa poškodb je delno ali popolno odtrganje palmarne plošče z narastišča na bazi srednje falange s pridruženim minimalnim vzdolžnim razcepom med akcesornim stranskim ligamentom in *proprius* stranskim ligamentom. Sklepni površini sta sicer v stiku, a nista skladni (sklep ni kongruenten), na rentgenskem posnetku vidimo V-znak (slika 5) (9). Klinično ne opazimo hiperekstenzijske nestabilnosti ob aktivnem iztegu ali ob pasivni hiperekstenziji prsta.
- Tip II: dorzalni izpah. Značilnost tega tipa poškodb je popolno odtrganje palmarne plošče in vzdolžni razcep med stranskimi ligamenti. Izpah je popoln in sklepni površini nista več v stiku – srednja falanga je vzporedno dorzalno zamaknjena glede na proksimalno falango. Klinično je opazna nestabilnost ob aktivnem iztegu ali hiperekstenzijska deformiranost ob pasivnem dorzalno usmerjenem stresnem testiranju.
- Tip III: izpah z zlomom (angl. *fracture dislocation*). Pri tem tipu poškodb je kompresijska sila dovolj močna, da pride do avulzijskega zloma palmarnega dela baze srednje falange, lahko pa pride tudi do dodatne impresijske frakture. Ta tip dorzalnih izpahov PIP sklepa lahko še nadalje delimo na stabilne in nestabilne izpahe z zlomom (6, 9). Stabilni izpahi z zlomom so izpahi s palmarnim fragmentom, ki predstavlja manj kot 40 % palmarne sklepne površine baze srednje falange in pri katerih dorzalni del stranskih vezi ostane pripet na srednjo falango, zaradi česar sklep po naravnavi ostane stabilen. Pri nestabilnih izpaih z zlomom pa pride do zloma ali utisnjenja (impresije) večjega segmenta palmarne sklepne površine srednje falange (več kot 40 %), s čimer PIP sklep izgubi pomembno ligamentarno in sklepno oporo in ga je težko stabilno zaprto naravnati. Pri nestabilnih izpaih z zlomom je po navadi za zadovoljiv izid zdravljenja potrebna kirurška oskrba (6, 9).

Lateralni izpah proksimalnega interfalangealnega sklepa

Mehanizem poškodovanja pri lateralnih izpaih je addukcijska ali abdukcijska sila,



Slika 5. Nekongruenten sklep lahko prepoznamo po značilnostih na rentgenskih posnetkih. Levo – V-znak in desno – znak vzporednic.



Slika 6. Levo – skica lateralnega izpaha proksimalnega interfalangealnega sklepa z zlomom, desno – rentgenski posnetek lateralne dislokacije proksimalnega interfalangealnega sklepa.

ki deluje na iztegnjen prst, pri čemer pride do poškodbe stranskih vezi. Značilno ob lateralnem izpahu PIP sklepa pride do raztrganine ene od stranskih vezi, ki se lahko strga ob narastišču na proksimalno falango ali ob narastišču na palmarno ploščo in srednjo falango. Pogosto raztrganino stranske vezi spremlja vsaj delna avulzija palmarne plošče z baze srednje falange (slika 6) (10). Najbolj so lateralnim izpahom izpostavljeni zunanji prsti (mezinec, palec), od vezi pa je najpogostejše raztrgana radialna stranska vez zaradi česar se prst ulnarno premakne (5).

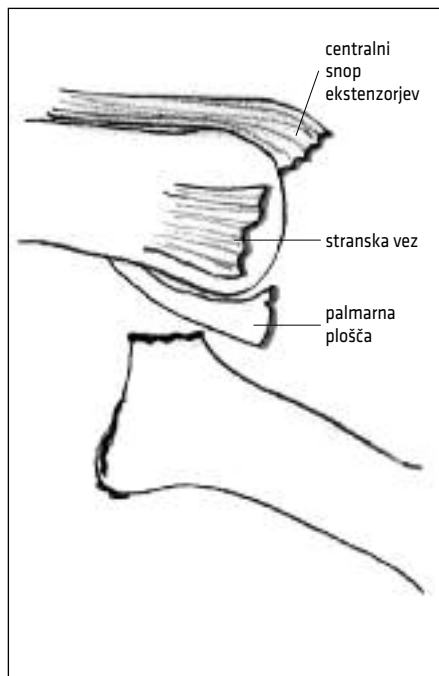
Če ob pasivnem testiranju stabilnosti lateralnih vezi PIP sklepa v iztegu opazimo več kot 20° angulacijo, to kaže na popolno raztrganino ene stranske vezi in poškodbo vsaj enega dodatnega stabilizatorja sklepa (po navadi palmarne plošče). Gre za pomembno prekinitev ligamentarnega aparata, ki pa

po navadi nima resnejših posledic, saj se po naravnanju sklepa vezi same lepo zacelijo. Objavljenih je bilo sicer nekaj poročil o operativnem popravilu stranskih vezi pri atletih in fizičnih delavcih, saj zagovorniki te tehnike obljubljajo hitrejšo vrnitev k športu in delu, vendar za zdaj še ni prepričljivih dokazov, da bi to res držalo (6, 11, 12).

Palmarni izpah proksimalnega interfalangealnega sklepa

Palmarni izpah PIP sklepa je redkejša poškodba. Baza srednje falange se lahko palmarno premakne brez rotacije (palmarni izpah) ali pa se zavrti na eni nepoškodovani stranski vezi tako, da nasprotna stran subluksira v palmarni smeri (angl. *palmar rotatory subluxation*). Razlikovanje med tema oblikama je pomembno zaradi načrtovanja zdravljenja (6).

Mehanizem poškodovanja je nenadna rotacijska vzdolžna sila, ki deluje na delno



Slika 7. Palmarni izpah proksimalnega interfalangealnega sklepa z zlomom. Levo – odlomek narastišča centralnega snopa ekstenzorne aponevroze, strgane stranske vezi in avulzija palmarne plošče, desno – rentgenski posnetek, stranska projekcija.

skrčen prst v PIP sklepu. Ob tem po navedi pride do enostranske prekinitve stranske vezi in delne avulzije palmarne plošče. Ob palmarnem izpahu srednje falange se pri ležni kondil premakne v nasprotno smer, dorzalno skozi kite ekstenzorjev prsta, v katere se včasih lahko tudi ujame. Izpah kondila lahko povzroči raztrganino centralnega snopa ekstenzorjev (angl. *central slip*). Palmarnemu izpahu je lahko pridružen tudi zlom, če se centralni snop z narastiščem odlomi z baze srednje falange (angl. *dorsal lip fracture-dislocation*) (slika 7) (4).

ZDRAVLJENJE IZPAHOV PROKSIMALNEGA INTERFALANGEALNEGA SKLEPA

Cilj takojšnje oskrbe izpahov PIP sklepa je naravnati izpahnjene sklep in ga v anatomskem položaju stabilno fiksirati, hkrati pa omogočiti čim hitrejši začetek razgibavanja. Dolgoročni, končni cilj zdravljenja pa

je doseči stabilno in neboleče gibanje v sklepu z optimalnim obsegom gibanja. Večina izpahov PIP sklepov je zadovoljivo zdravljena z naravnavo sklepa, primerno opornico in čim krajšo imobilizacijo, včasih pa je potrebna tudi kirurška oskrba. Kadar je le mogoče, je treba čim hitreje po poškodbi začeti z gibanjem poškodovanega sklepa, kar minimalizira nastanek zarastlin (adhezij) in kontraktur ter omogoči boljše celjenje hrustanca in mehkih tkiv.

Ustrezna prepoznavna izpahov PIP sklepa, ki potrebujejo operativno zdravljenje, je za optimalen izid zdravljenja prav tako pomembna kot ustrezno zdravljenje stabilnih poškodb z namenom ohranitve funkcije (13).

Zdravljenje stabilnih izpahov proksimalnega interfalangealnega sklepa

Terapija izbora za stabilne hiperekstenzijske in dorzalne izpaze PIP sklepa (tip I in II)

je konzervativno zdravljenje. Prav tako stabilne lateralne in palmarne izpahe večinoma zdravimo konzervativno. Dolgotrajna imobilizacija PIP sklepa ni priporočljiva, pravzaprav je celo odsvetovana, saj hitro vodi v togost in fleksijsko kontrakturo sklepa (14). Omejena gibljivost v sklepu, bolečine in otekanje lahko pri poškodbah, ki povzročijo izpah PIP sklepa, trajajo več mesecev (celo do enega leta), na kar je treba bolnike opozoriti, saj potem zdravljenje, ki je včasih lahko dolgotrajno, sprejmejo z večjim razumevanjem in boljšo motivacijo (6).

Sklep, ki je po naravnavi stabilen v celotnem obsegu giba, vseeno še delno stabiliziramo, najpogosteje z obližno imobilizacijo (angl. *buddy taping*) – poškodovani prst z lepilnim trakom pričvrstimo ob sosednji prst za povprečno 1–2 tedna in naročimo bolniku, naj prst razgibava (slika 8) (6). Paziti je treba, da pri lateralnih izpahih PIP sklepa poškodovani prst pričvrstimo ob sosednji prst, ki je na strani poškodovanega kolateralnega ligamenta. Svetujemo hlajenje poškodovanega predela, v primeru otekanja pa kompresijske obveze in elevacijo roke.

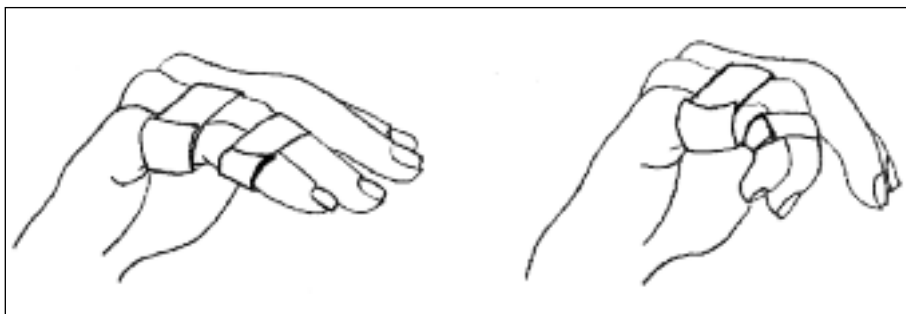
Če sklep ni popolnoma stabilen oz. je bila poškodba hujša, obližna imobilizacija ni dovolj in je treba namestiti opornico za poškodovani prst – za dorzalne izpahe je najprimernejša dorzalna opornica, ki prepreči popoln izteg (angl. *extension (dorsal) block splint*) (slika 9). Opornica drži prst v upog-

njenem (flektiranem) položaju. Vsak teden kot upogiba zmanjšujemo za 10°, cilj pa je, da najkasneje po treh do štirih tednih opornico odstranimo. Študije so pokazale, da v rahlo upognjenem položaju strgana palmarna plošča lahko zavzame skoraj anatomsko lego, ki je optimalna za celjenje, zato je ta metoda zdravljenja učinkovita (6, 15). Če je potrebna namestitev opornice tako, da je prst upognjen za več kot 30°, da ostane v stabilnem položaju, je po navadi primernejše operativno zdravljenje.

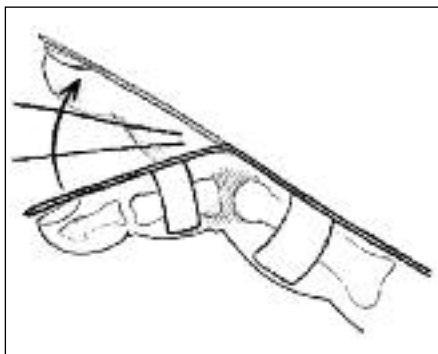
Pri palmarnih izpahih PIP sklepov po uspešni naravnavi sklepa lahko namestimo palmarno opornico, ki preprečuje upogib PIP sklepa (angl. *palmar (extension) splint*). Prst, popolnoma iztegnjen v PIP sklepu, namestimo v opornico, ki preprečuje gibanje v sklepu. Gibanje v distalnem interfalangealnem sklepu je omogočeno in zelo priporočljivo, saj prepreči nastanek zarastlin med okolnimi strukturami (slika 10) (9). Opornico odstranimo po šestih tednih, lahko pa jo poškodovanec začne snemati že prej (ali nosi samo ponoči), če je sklep zadovoljivo imobiliziran sam po sebi.

Zdravljenje nestabilnih izpahov proksimalnega interfalangealnega sklepa

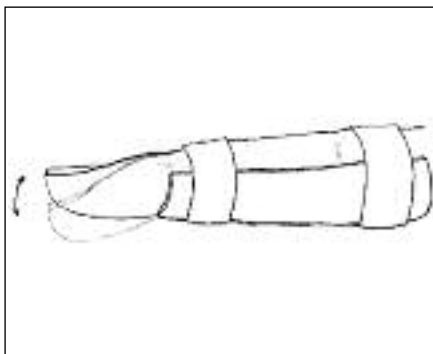
Izpahi PIP sklepa, ki jih ne moremo zaprto naravnati, potrebujejo operativno oskrbo. Prav tako operativno oskrbo potrebujejo



Slika 8. Poškodovani prst pričvrstimo ob zdravega z lepilnim trakom, kar prst zadostno stabilizira in hkrati omogoča gibanje.



Slika 9. Dorzalna opornica, ki prepreči popoln izteg in drži prst v upognjenem položaju. Vsak teden kot upogiba zmanjšamo s ciljem, da po treh do štirih tednih opornico odstranimo.



Slika 10. Palmarna opornica, ki preprečuje upogib v proksimalnem interfalangealnem sklepu in se uporablja pri palmarnih izpahih.

nestabilni izpahi PIP sklepa z zlomom (dorzalni izpahi tipa III, palmarni izpahi z zlomom). Anatomska naravnava zlomljene sklepne površine, kljub temu da je zaželela, ni vedno predpogoj za optimalno funkcijo PIP sklepa (16). Obstaja več operativnih tehnik za zdravljenje izpahov PIP sklepa, a nobena ni popolna, zato je smiselno obliko kirurškega zdravljenja prilagoditi značilnostim posamezne poškodbe (6). Vsem oblikam zdravljenja naj bi bilo skupno vodilo, da je čim prej po operativnem posegu sklep treba začeti razgibavati. V nadaljevanju bomo opisali najpogostejše uporabljene operativne metode zdravljenja izpahov PIP sklepa, ki se pri kirurškem zdravljenju izpahov PIP sklepa lahko tudi kombinirajo.

Dinamična skeletna trakcija

Dinamična skeletna trakcija (angl. *dynamic skeletal traction*) je posredni način naravnave zloma in sklepa z ligamentotakso. Naravno in zunanjo fiksacijo dosežemo s perkutano pritrditvijo dveh Kirschnerjevih žic na način, da PIP sklep raztegujeta (6). Pozitivna stran zdravljenja z dinamično skeletno trakcijo je, da ohranimo anatomijo mehkih tkiv okrog sklepa ter omogočimo takojšnje razgibavanje sklepa, s čimer zmanjšamo možnosti za kontrakturo v sklepu po zaključ-

ku zdravljenja. To tehniko lahko uporabimo le pri poškodbah, pri katerih lahko z njo zadovoljivo naravnamo zlom (rentgenska kontrola med operacijo). Naravnava zloma je namreč predpogoj za nadaljnje uspešno zdravljenje zloma z dinamično skeletno trakcijo (17, 18).

Če s samo dinamično skeletno trakcijo odlomkov baze srednje falange ne naravnamo zadovoljivo, to lahko storimo z dodatno odprto naravno odlomkov (slika 11).

Odprta naravnava in notranja fiksacija

Odprta naravnava in notranja fiksacija (angl. *open reduction and internal fixation*) je kirurški način zdravljenja, ki se ga za zdravljenje luksacijskih zlomov PIP sklepa poslužujemo le v primerih, ko z dinamično skeletno trakcijo ne dosežemo zadovoljive naravnave PIP sklepa (slika 12). Vrsta učvrstitve (vijaki, mini ploščice itd.) je odvisna od velikosti in števila odlomkov.

Artroplastika s palmarno ploščo

Artroplastika s palmarno ploščo (angl. *palmar plate arthroplasty*) je indicirana za rekonstrukcijo sklepne površine v primeru palmarnih kominutivnih (zdrobljenih) zlomov na bazi srednje falange (4). Distalni del fibrohrustančne palmarne plošče nadomesti



Slika 11. Dinamična skeletna trakcija za zdravljenje izpaha proksimalnega interfalangealnega sklepa. Levo zgoraj – rentgenski posnetek palmarnega izpaha proksimalnega interfalangealnega sklepa z zlomom in vtisnjenjem odlomka v centralnem delu (centralno impresijo), levo spodaj – izgled po operaciji (kombinacija dinamične skeletne trakcije in odprte naravnave), desno – rentgenska posnetka po operaciji.



Slika 12. Odprta naravnava in notranja fiksacija z mini ploščico in vijaki. Levo zgoraj – rentgenski posnetek (dorzalni izpah proksimalnega interfalangealnega sklepa z zlomom), levo spodaj – intraoperativna slika ploščice in vijakov po naravnavi vtisnjenih odlomkov baze srednje falange, desno – rentgenska posnetka po operaciji.

zdrobljeno sklepno površino, ki jo odstranimo, in hkrati prepreči dorzalno subluk-sacijo sklepa po odprti naravnavi (6).

Kostni presadek iz hamatuma

Vstavitev kostnega presadka iz hamatuma (angl. *hemihamate arthroplasty*) za rekonstrukcijo baze srednje falange je zahtevna kirurška tehnika, ki omogoča povrnitev skladnosti in stabilnosti PIP sklepa ter dovoljuje zgodnji začetek gibanja. S kostnim presadkom iz distalne dorzalne sklepne površine hamatuma nadomestimo pal-marni rob srednje falange. Prednosti te metode zdravljenja so, da dovoljuje takojš-njo rehabilitacijo ter tako zmanjša verjet-nost nastanka togosti in artroze sklepa po poškodbi (19, 20).

ZAPLETI ZDRAVLJENJA IZPAHOV PROKSIMALNEGA INTERFALANGEALNEGA SKLEPA

Poškodbe PIP sklepa so lahko delikatne. Zapleti zdravljenja izpahov PIP sklepa niso redki, jih pa lahko s premišljenim in siste-matičnim pristopom k zdravljenju omilimo in velikokrat tudi preprečimo. Najpogostej-ši zapleti zdravljenja so (1, 6, 21):

- deformacija (vretenasta zadebelitev) sklepa zaradi poškodbe same – oteklina, fibroz-na zadebelitev obsklepnih tkiv,

- omejena gibljivost oz. rigidnost zaradi predolge imobilizacije (adhezije eksten-zornega aparata),
- artroza sklepa zaradi poškodbe sklepne-ga hrustanca ali nezadostne naravnave sklepa pri luksacijskih zlomih,
- sklepna bolečina med gibanjem ali celo v mirovanju,
- ponovni izpah zaradi nezadostne imobi-lizacije (po zaprti ali odprti naravnavi) in
- okužbe mehkih tkiv (zelo redko kosti) pri zunanji skeletni trakciji ali perkutani fik-saciji s Kirschnerjevimi žicami.

ZAKLJUČEK

Izpahi PIP sklepov so lahko resne poškod-be in tega se je treba pri njihovem zdrav-ljenju zavedati ter k obravnavi pristopiti celostno. Kljub optimalni diagnostiki in oskrbi rezultati zdravljenja včasih niso opti-malni. Pri obravnavi izpahov PIP sklepa je pomembno razumevanje mehanizma poš-kodbe, ki je privedel do izpaha, pomembna je natančna klinična diagnostika poškodbe in poznavanje različnih vrst izpahov ter pri-mernih načinov zdravljenja. S preudarnim pristopom in spremljanjem poteka zdravlje-nja lahko dosežemo včasih optimalen, veči-noma pa vsaj zadovoljiv izid zdravljenja z zadovoljivo in nebolečo gibljivostjo, kar mora biti cilj obravnave izpahov PIP sklepov.

LITERATURA

1. Chinchalkar SJ, Gan BS. Management of proximal interphalangeal joint fractures and dislocations. *J Hand Ther.* 2003; 16 (2): 117–28.
2. Owsley B. Treating proximal interphalangeal (PIP) joint injuries. Colorado hand therapy update [internet]. 2008 [citirano 2013 Nov 13]; 4: 1–2. Dosegljivo na: <http://www.coloradohandtherapy.net/files/33645245.pdf>
3. Miller MD, Hart JA, MacKnight JM. Essential orthopaedics. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
4. Freiberg A. Management of proximal interphalangeal joint injuries. *Can J Plast Surg.* 2007; 15 (4): 199–203.
5. Rupar P, Pšenica J. Poškodbe roke. In: Kersnik J, ed. Zbornik predavanj 5. Kokaljevih dnevov: Poškodbe v osnovnem zdravstvu; 2005 Apr 7–9; Kranjska Gora, Slovenija. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD; 2005. p. 62–73.
6. Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC, et al., eds. Green's operative hand surgery. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 291–333.
7. Wheelless CR. Dorsal fracture dislocations of the PIP joint. In: Wheelless CR. Wheelless' textbook of orthopaedics [internet]. Towson (MD): Data Trace Internet Publishing, LLC; c1996–2011 [citirano 20 Dec 2012]. Dosegljivo na: http://www.wheellessonline.com/ortho/dorsal_fracture_dislocations_of_the_pip_joint
8. Eaton RG, Littler JW. Joint injuries and their sequelae. *Clin Plast Surg.* 1976; 3 (1): 85–98.
9. Lawson E, Thomsen L, Hans-Moevi Akué A, et al. [Complex fracture-dislocation of the proximal interphalangeal joint. A case report and focus on palmar proximal interphalangeal fractures-dislocations]. *Chir Main.* 2013; 32 (5): 281–6. Francoščina.
10. PIP joint – lateral dislocation. [internet]. Davos: AO Foundation; c2012 [citirano 20 Dec 2012]. Dosegljivo na: https://www2.aofoundation.org/wps/portal/surgery/?showPage=indication&bone=Hand&segment=PhalangesMiddle&classification=74-Proximal,+Dislocation&treatment=&method=PIP+joint+--+lateral+dislocation&implantstype=Collateral+ligament+repair&redfix_url=1291113091138
11. Mantovani G, Pavan A, Aita MA, et al. Surgical reconstruction of PIP joint collateral ligament in chronic instability in a high performance athlete: case report and description of technique. *Tech Hand Up Extrem Surg.* 2011; 15 (2): 87–91.
12. Gong HS, Chung MS, Oh JH, et al. Ligament reconstruction and tendon interposition for advanced posttraumatic arthritis of the proximal interphalangeal joint: 3 case reports. *J Hand Surg Am.* 2008; 33 (9): 1573–8.
13. Oetgen ME, Dodds SD. Non-operative treatment of common finger injuries. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2008; 1 (2): 97–102.
14. Wolfe SW, Dick HM. Articular fractures of the hand: Part II. Guidelines for management. *Orthop Rev.* 1991; 20 (2): 123–8.
15. Lutz M, Fritz D, Arora R, et al. Anatomical basis for functional treatment of dorsolateral dislocation of the proximal interphalangeal joint. *Clin Anat.* 2004; 17 (4): 303–7.
16. Kang R, Stern PJ. Fracture dislocations of the proximal interphalangeal joint. *J Am Soc Surg Hand.* 2002; 2 (2): 47–59.
17. Borgohain B, Borgohain N, Tittel P. Double parabolic Kirschner-wires as dynamic distractor for treatment of unstable intraarticular phalangeal fractures of hand. *Indian J Orthop.* 2012; 46 (6): 680–4.
18. Badia A, Riano F, Ravikoff J, et al. Dynamic intradigital external fixation for proximal interphalangeal joint fracture dislocations. *J Hand Surg Am.* 2005; 30 (1): 154–60.
19. Williams RM, Hastings H 2nd, Kiefhaber TR. PIP fracture/dislocation treatment technique: use of a hemi-hamate resurfacing arthroplasty. *Tech Hand Up Extrem Surg.* 2002; 6 (4): 185–92.
20. Lindenblatt N, Biraima A, Tami I, et al. Hemi-hamate autograft arthroplasty for acute and chronic PIP joint fracture dislocations. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2013; 45 (1): 13–9.
21. Polansky R. Finger dislocation joint reduction. [internet]. New York: Medscape Reference; c1994–2012 [citirano 27 Dec 2012]. Dosegljivo na: http://emedicine.medscape.com/article/109206-overview__a16

Aleš Porčnik¹, Andreja Saje², Matjaž Turel³

Betičasti prsti – daleč od izvora, bliže diagnozi

Finger Clubbing – Far from Origin, Closer to Diagnosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: betičasti prsti, hipertrofična osteoartropatija, megakariocit, rastni faktor za endotelijske celice, nedrobnocelični pljučni rak

Betičasti prsti so unikaten klinični znak, za katerega so značilne betičaste zadebelitve terminalnih členkov enega ali več prstov na roki in/ali nogi. Spremljajo jih lahko tudi boleči in otekli sklepi ter periostitis – v tem primeru govorimo o sindromu, ki ga imenujemo hipertrofična osteoartropatija. Betičasti prsti in hipertrofična osteoartropatija predstavljajo različna stadija istega kliničnega sindroma, pri čemer so betičasti prsti začetni, hipertrofična osteoartropatija pa končni stadij. Ta klinični sindrom, ki se lahko kaže kot betičasti prsti ali hipertrofična osteoartropatija, je lahko primaren ali sekundaren. Primarna hipertrofična osteoartropatija je izjemno redka genetska bolezen z raznoliko klinično sliko. Sekundarna oblika kliničnega sindroma je veliko pogostejša in je odraz številnih bolezni, med katerimi prevladujejo predvsem pulmološke, sledijo jim kardiovaskularne in gastrointestinalne bolezni. Če vzroka za nastanek betičastih prstov ne uspemo najti, jih opredelimo kot idiopatske. Mehanizem nastanka betičastih prstov glede na dosedanje ugotovitve najboljše opisuje t. i. »trombocitna teorija«. Po tej megakariociti in skupki trombocitov po interakciji z endotelijskimi žilnimi celicami perifernega žilnega sistema spodbudijo izločanje različnih citokinov, npr. rastnega faktorja za endotelijske celice in drugih, ki aktivno pogojujejo patogenezo betičastih prstov. Pri malignih boleznih se lahko rastni faktor za endotelijske celice izloča neposredno v sistemski krvni obtok. Novonastale betičaste prste moramo jemati kot resen klinični znak in jih vedno poskušati etiološko opredeliti, saj so lahko prvi pokazatelj hude, navzven še prikrite bolezni. Tako lahko skrajšamo čas do diagnoze in pomembno izboljšamo prognozo bolezni, ki je betičaste prste ali hipertrofično osteoartropatijo prvotno povzročila.

ABSTRACT

KEY WORDS: finger clubbing, hypertrophic osteoarthopathy, megakaryocyte, vascular endothelial growth factor, non-small cell lung cancer.

Finger clubbing is a unique clinical sign and is characterised by a focal bulbous enlargement of the terminal segments of one or more fingers and/or toes. Finger clubbing can also be associated with painful and enlarged joints and periostitis of long tubular bones – in this case it represents a syndrome called hypertrophic osteoarthopathy. Finger clubbing and hypertrophic osteoarthopathy represent different stages of the same syndrome,

¹ Aleš Porčnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ales.porcnik@gmail.com

² Andreja Saje, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prim. mag. Matjaž Turel, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

finger clubbing being the first and hypertrophic osteoarthropathy the advanced stage. This syndrome, manifesting itself either as finger clubbing or hypertrophic osteoarthropathy, can be classified as primary or secondary. Primary hypertrophic osteoarthropathy is a rare genetic disorder with diverse clinical manifestations. Secondary form of the syndrome is more common and is associated with a group of diverse internal illnesses, predominantly pulmonary disorders, followed by cardiovascular and gastrointestinal disorders. Finger clubbing may rarely occur without evidence of the underlying disease as an idiopathic form. Mechanism of finger clubbing is best explained by the »thrombocyte theory«. It is proposed that megakaryocytes and thrombocyte aggregates interact with endothelial vascular cells of the peripheral vascular system, thus stimulating the release of different cytokines, such as vascular endothelial growth factor and others which have an essential role in the pathogenesis of finger clubbing. In the case of malignant diseases, vascular endothelial growth factor can be directly released into the systemic circulation. A new onset of finger clubbing can be an alarming clinical sign and should always be further investigated, as it can be the first manifestation of a severe, otherwise asymptomatic underlying disease. In this way, the time to a diagnosis can be reduced and the prognosis of the underlying disease can be improved.

UVOD

Betičasti prsti (BP) so unikaten klinični znak, za katerega so značilne betičaste zadebelitve terminalnih členkov enega ali več prstov na roki in/ali nogi, ki so posledica proliferacije vezivnega tkiva med nohtno ploščo in terminalnim členkom (1). Prvi je BP opisal Hipokrat pri bolniku s plevralnim empiemom v 5. stol. pr. n. št. in jih že takrat vzročno povezal z drugimi boleznimi. Zato jim pravimo tudi »Hipokratovi prsti« in veljajo za enega od najstarejših kliničnih znakov v medicini (2).

Skozi zgodovino so ljudje BP imeli za zlovešč znak, saj so skoraj vedno odražali prisotnost neke hujše bolezni. Vzporedno z razvojem rentgenskega slikanja sta konec 19. stol. Bamberger in Marie neodvisno drug od drugega pri bolnikih z bronhiektazijami oz. pljučno tuberkulozo poleg BP odkrila še sočasno prizadetost skeleta v smislu zadebelitve periosta in takšno klinično sliko poimenovala pljučna hipertrofična osteoartropatija, ki je poznana tudi kot Marie-Bambergerjev sindrom (3, 4). Izraz »pljučna« se je z leti opustil, saj pljuča niso bila vedno razlog za omenjeno skeletno deformacijo. V nedav-

ni raziskavi so z analizo ostankov človeških okostij ljudstev iz Srednje Amerike (2.000 pr. n. št.–100 n. št.) pri nekaterih odkrili kostne spremembe, ki so podobne hipertrofični osteoartropatiji (HOA), in tako dokazali, da je HOA eden od najzgodnejših sindromov v zgodovini medicine (5).

BP lahko spremljajo tudi boleči in otekli sklepi ter periostitis – v tem primeru govorimo o sindromu, ki ga imenujemo HOA. Danes je vsesplošno sprejeto, da BP in HOA predstavljata različne stadije istega kliničnega sindroma, pri čemer so BP začetni, HOA pa končni stadij (6). Za HOA je značilna abnormalna proliferacija kože in kosti na distalnih predelih okončin. Definira jo triada kliničnih znakov in simptomov, ki jo poleg BP sestavljajo še boleči in otekli sklepi ter proliferativni periostitis dolgih cevastih kosti (7). HOA brez prisotnosti BP je redek pojav z le nekaj znanimi primeri (8, 9). Čeprav se BP pojavljajo večinoma obojestransko, se lahko pojavijo tudi enostransko, opisani pa so tudi primeri prizadetosti enega samega prsta (10).

BP ali HOA je lahko primaren ali sekundaren sindrom. Primarna oblika HOA (pri-

marna hipertrofična osteoartropatija, PHOA) je redka genetska bolezen, poznana tudi kot pahidermoperiostoz, ki se klinično lahko manifestira na različne načine. Pri nepopolni obliki bolezni so lahko prisotni samo BP (nekoč poimenovani tudi »družinski BP«), pri popolni obliki bolezni pa se kaže še kot periostoz in pahidermija (11, 12). Sekundarna oblika sindroma je veliko pogostejša in jo povzroča ena od številnih med seboj zelo različnih bolezni (npr. neoplazme, infektivne bolezni, cianotične prirojene srčne napake, jetrna ciroza, kronične vnetne črevesne bolezni idr.) (13, 14). V 80 % so vzrok zanj maligne pljučne bolezni (14). V literaturi so opisani tudi redki primeri, ko vzroka za nastanek BP niso mogli ugotoviti (15, 16). Takrat jih opredelimo kot idiopatske. Izraz idiopatska HOA se je nekdanj uporabljalo za opis PHOA, vendar se je po ugotovitvi vzroka opustil. V literaturi idiopatska HOA brez pojasnjene sekundarne ga vzroka še ni bila opisana.

EPIDEMIOLOGIJA

Vandemergel s sodelavci je med vsemi bolniki, ki so bili v enem letu sprejeti na splošni internistični oddelek ene od belgijskih bolnišnic ($n = 1.511$), ugotovil prevalenco BP 1 %. V 40 % so odkrili osnovni vzrok za pojav BP (malignomi, okužbe idr.), v 60 % pa je vzrok v obdobju enoletnega sledenja ostal nepojasnen (17). Prevalenca BP v tej raziskavi je verjetno podcenjena, saj so bili bolniki, ki jim je že bila postavljena diagnoza pljučni rak, sprejeti na druge oddelke in niso bili vključeni v raziskavo.

V podobni raziskavi, opravljeni v Turčiji, so prevalenco BP med vsemi bolniki, ki so bili sprejeti na internistični oddelek med marcem 2007 in majem 2011 ($n = 2.428$), ocenili na 4,28 %. Večina bolnikov z BP je bila moškega spola (81,7 %) s povprečno starostjo pojavljanja BP 49,2 let (18). Zaradi redkih tovrstnih epidemioloških raziskav pa je natančna prevalenca BP ali HOA v populaciji težko določljiva.

NASTANEK IN RAZVOJ BETIČASTIH PRSTOV

Kljub številnim raziskavam v preteklem stoletju mehanizem nastanka BP še vedno ni v celoti pojasnjen. Obstaja več teorij, v zadnjem desetletju pa imamo za najverjetnejšo t. i. »trombocitno teorijo«, ki sta jo predlagala Dickinson in Martin že leta 1978. Med vsemi namreč najboljše poveže patofiziološke mehanizme s klinično sliko (19).

Trombociti nastajajo s progresivno fragmentacijo zunanjih delov citoplazme megakariocitov v številnih drobnih dihotomno razvejanih pljučnih kapilarah. Po »trombocitni teoriji« je za nastanek BP pomembna prisotnost megakariocitov in skupkov trombocitov v sistemske krvnem obtoku. Ti se v sistemske krvnem obtoku lahko pojavijo na dva načina: lahko se izognejo fiziološki fragmentaciji v pljučnem krvnem obtoku s prehajanjem skozi ekstrapulmonalne oz. intrapulmonalne šante (pljučne bolezni različne etiologije, cianotična prirojena srčna napaka, jetrna ciroza idr.) ali pa nastanejo neposredno v sistemske krvnem obtoku (bakterijski endokarditis, atrijski miksom, anevrizma, okužene endoproteze idr.). Megakariociti in skupki trombocitov potujejo po sistemske krvnem obtoku, dokler se ne zagostijo v najbolj perifernih delih aksialnega vaskularnega sistema. Po interakciji z endotelijskimi celicami in njihovi aktivaciji spodbudijo izločanje različnih citokinov in s tem začetek patogeneze BP (slika 1) (19). Povečano aktivacijo endotelijskih celic in trombocitov dokazuje tudi povišana serumska koncentracija von Willebrandovega faktorja pri bolnikih s HOA (20).

Po mnenju Dickinsona in Martina je osrednji citokin, odgovoren za nastanek BP, rastni faktor trombocitov (angl. *platelet derived growth factor*, PDGF) (19), vendar sta Atkinson in Fox z imunohistokemično raziskavo strome tkiva BP dokazala, da ima poglavito vlogo v patogenezi BP rastni dejavnik za endotelijske celice (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) (21).

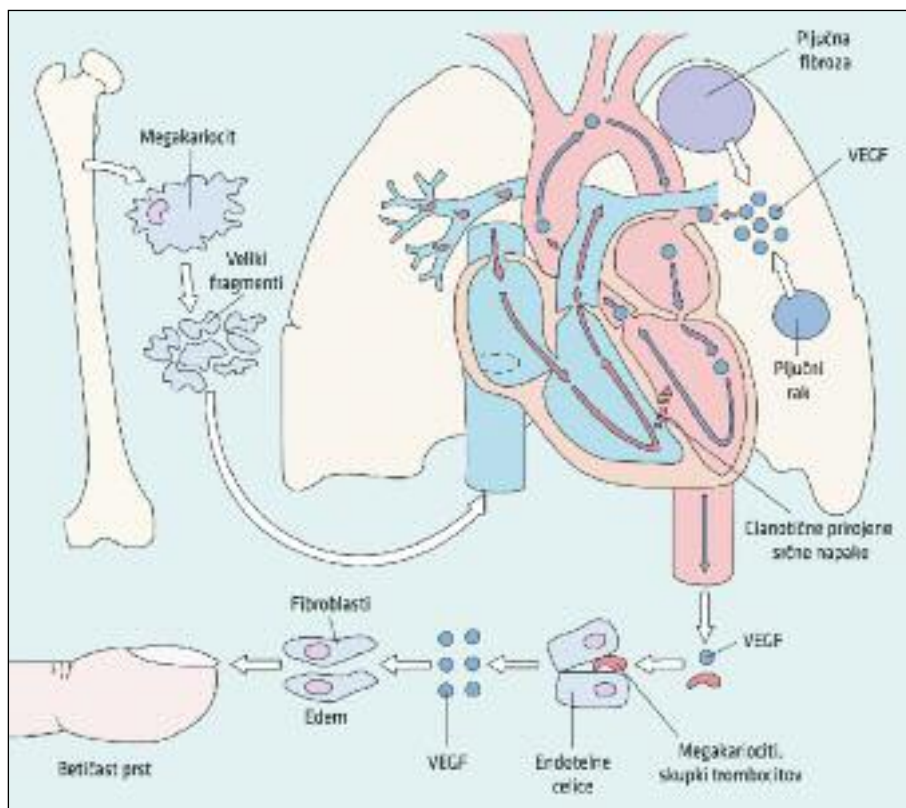
Povečano koncentracijo PDGF in VEGF v serumu bolnikov s HOA v primerjavi s kontrolnimi skupinami brez prisotnosti HOA so dokazali v številnih raziskavah (21–24). »Trombocitno teorijo« podpira tudi povečan povprečni volumen trombocitov v krvi pri bolnikih z BP (25) in prisotnost številnih mikrotrombov v razširjenih žilnih lumnih, najdenih pri obdukciji bolnikov z BP (26).

Lokalno izločanje VEGF in PDGF iz megakariocitov in endotelijskih celic dodatno pospeši tudi hipoksično okolje, ki nastane

zaradi zapore mikrocirkulacije z megakariociti in skupki trombocitov. Takšno okolje predstavlja parakrino in avtokrino pozitivno povratno zanko za nastanek BP (21).

Prekomerno izločanje VEGF je večkrat lahko tudi posledica paraneoplastičnega sindroma, povzročene z različnimi malignimi tumorji, ki VEGF nenadzorovano izločajo neposredno v sistemski krvni obtok in tako povzročijo nastanek BP (2).

Dlje časa povišana koncentracija VEGF na tkivu izzove biološke učinke, ki so zelo



Slika 1. Patogeneza betičastih prstov. Pri boleznih, ki povzročajo ekstrapulmonalne šante (cianotične prirojene srčne napake, jetrna ciroza), megakariociti in skupki trombocitov obidejo pljučni krvni obtok in se tako izmaknejo normalni fragmentaciji v razvejanem pljučnem krvnem obtoku. Tako neposredno vstopijo v sistemski krvni obtok in dosežejo najbolj oddaljene dele aksialnega vaskularnega sistema. Po interakciji z endotelijskimi celicami in njihovi aktivaciji spodbudijo izločanje rastnega faktorja za endotelijske celice, ki povzroči proces patogeneze betičastih prstov. Skupki trombocitov lahko pri nekaterih boleznih (subakutni bakterijski endokarditis) nastanejo tudi neposredno v sistemskem krvnem obtoku. Pri difuznih pljučnih boleznih, pljučnem raku ali drugih malignomih se lahko rastni faktor za endotelijske celice izloča neposredno v sistemski krvni obtok. VEGF – rastni faktor za endotelijske celice (angl. *vascular endothelial growth factor*).

podobni patohistološki sliki BP (21). VEGF v tkivu spodbudi (27, 28):

- angiogenezo,
- proliferacijo fibroblastov in osteoblastov, ki sintetizirajo kolagen oz. proizvajajo kostnino, in
- povečano prepustnost žilja, ki posledično povzroči edem ter odlaganje fibrina.

Vse več je tudi dokazov o vpletenosti prostaglandinov, še posebej prostaglandina E_2 (PGE_2), v patogenezo BP oz. HOA. Prostaglandini so biološko aktivni metaboliti arahidonske kisline, ki sodelujejo pri mnogih procesih, kot so vnetje, vazodilatacija in vazokonstrikcija ter resorpcija in tvorba kostnine (29). Kozak s sodelavci je dokazal povečane koncentracije metabolitov PGE_2 v urinu pri bolnikih s pljučnim rakom in BP v primerjavi z bolniki s pljučnim rakom brez BP. V drugi raziskavi je ugotovil tudi, da stopnja bolečine, povzročene zaradi sekundarne HOA, korelira s koncentracijo PGE_2 v urinu (30). Letts s sodelavci je pri petih otrocih ugotovil pojav periostitisa po dolgotrajnih infuzijah PGE_2 zaradi terapevtskega vzdrževanja odprtega Botallovega voda. Po ukinitvi infuzije so simptomi izginili (31). Zaradi prisotnosti ekstrapulmonalnih in intrapulmonalnih šantov PGE_2 zaobidejo pljučni krvni obtok, kjer se običajno razgradijo z encimom 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenazo (15-PGDH), ter imajo tako daljši razpolovni čas in večje biološke učinke v sistemskem krvnem obtoku (30, 32). Na pomen PGE_2 v patogenezi BP

oz. HOA sta opozorili še dve genetski raziskavi, ki sta odkrili, da je pahidermoperiostoza posledica mutacije v genu, ki kodira encim, odgovoren za razgradnjo PGE_2 (15-PGDH), ali v genu, ki kodira prenašalec, odgovoren za privzem PGE_2 v celice (33, 34).

V procesu patogeneze BP oz. HOA se poleg PDGF, VEGF in PGE_2 omenjajo še druge snovi, npr. transformirajoči rastni faktor $\beta 1$ (angl. *transforming growth factor- $\beta 1$* , TGF- $\beta 1$), bazični fibroblastni rastni dejavnik (angl. *basic fibroblast growth factor*, bFGF) in hepatični rastni faktor (angl. *hepatic growth factor*, HGF), vendar je njihov pomen še nejasen (35, 36). Predvideva se, da so v nekaterih metaboličnih poteh tesno povezani z VEGF in tako delujejo kot pospeševalci patogeneze (21).

STADIJI BETIČASTIH PRSTOV

Potek patogeneze BP lahko razdelimo v pet stadijev (tabela 1) (37). Najprej se pojavi eritem v okolici nohtov skupaj z zmeščanjem nohtne posteljice, kar se kaže kot spongiozen občutek pri palpaciji nohta. Sledi povečanje kota med nohtno posteljico in proksimalno kožno gubo, ki z napredovanjem v tretjem stadiju privede do konveksnega videza nohta. V četrtem stadiju se debelina distalnega členka poveča, distalni interfalangalni sklep pa postane prekomerno prožen (hiperekstenzibilen) in prst že dobi tipično obliko BP. V končni fazi postane površina nohta in kože bleščeča, na samem nohtu pa se tvorijo vzporedne brazde (37). Dinamika nastanka BP je navadno

Tabela 1. Stadiji betičastih prstov (37).

Stadij	Značilnosti
Stadij 1	eritem v okolici nohtov, fluktuacija zmeščane nohtne posteljice
Stadij 2	povečanje kota med nohtno posteljico in proksimalno kožno gubo (> 160°)
Stadij 3	povečana konveksnost nohta
Stadij 4	povečana debelina distalnega členka, hiperekstenzibilnost
Stadij 5	bleščeča in zgglajena površina nohta ter bližnje kože, na nohtu vzdolžne brazde

dolgotrajna, lahko traja več let, v nekaterih primerih pa se lahko razvije tudi hitreje (13).

POVEZAVA BETIČASTIH PRSTOV Z DRUGIMI BOLEZNIMI

BP veljajo za slab prognostični znak, saj so lahko povezani z nastankom ali poslabšanjem številnih bolezni. V tabeli 2 je navedena večina bolezni, pri katerih so do danes uspeli dokazati povezavo z BP. Etiološko je nastanek BP največkrat povezan s pljučnimi boleznimi, sledijo jim kardiovaskularne in gastrointestinalne bolezni (13). BP se lahko pojavijo tudi že pred pojavom drugih simptomov in znakov, ki so značilni za določeno bolezen. V literaturi je opisanih veliko primerov postavitve diagnoze pljuč-

nega raka na podlagi pojava BP (38, 39). Nastanek BP moramo prav zaradi njihove napovedne diagnostične vrednosti jemati kot resen klinični znak in jih vedno poskušati etiološko opredeliti, saj so lahko odraz veliko hujše, klinično še prikrita bolezni.

Maligne pljučne bolezni

Pri odraslih predstavljajo intratorakalni maligni tumorji 90 % vseh primerov sekundarne HOA, od tega jih je kar 80 % posledica malignih pljučnih bolezni (40). Prevalenca BP pri bolnikih s primarnim pljučnim rakom je bila ocenjena na med 5 in 50 % (41). V novejši, obsežnejši raziskavi so dokazali, da je prevalenca BP pri bolnikih s primarnim pljučnim rakom 17,3 % (41). V večini razi-

Tabela 2. Najpogostejše bolezni, ki so povezane z nastankom obojestranskih betičastih prstov in hipertrofičnega osteoartritis (1, 13, 14).

Intratorakalni maligni tumorji	Gastrointestinalne bolezni
Hodgkinov limfom	celiakija
maligni mezoteliom	družinska juvenilna polipoza
metastatski rak	limfom gastrointestinalnega trakta
plevralni fibrom	kronična okužba s paraziti (amebiaza, askariaza)
pljučni limfosarkom	kronična vnetna črevesna bolezen
pljučni rak (nedrobnocelični, drobnocelični)	rak debelega črevesa in danke
rabdomiosarkom	rak požiralnika
sarkom pljučnih arterij	rak trebušne slinavke
timom	rak želodca
Intratorakalne gnojne bolezni	Hepatobiliarne bolezni
bronhiektazije	hepatitis
cistična fibroza	hepatopulmonalni sindrom
kronične glivične okužbe (aktinomikoza)	jetna ciroza (najpogostejše primarna biliarna ciroza)
pljučna tuberkuloza	Endokrine bolezni
pljučni absces	avtoimuna obolenja ščitnice (Gravesova bolezen)
plevralni empiem	rak ščitnice
Druge pljučne bolezni	sekundarni hiperparatiroidizem
ekstrinzični alergijski bronhioloalveolitis (EABA)	Hematološke bolezni
idiopatska pljučna fibroza	sindrom POEMS
pljučna arteriovenska malformacija	Drugi vzroki
pnevmokonioze (azbestoza)	HIV
sarkoidoza	maligni melanom
Kardiovaskularne bolezni	nazofaringealni karcinom
anevrizma aorte	osteosarkom
cianotične prirojene srčne napake	rak ledvic
infekcijski endokarditis	sistemski lupus eritematosus
tumorji srca (najpogostejše atrijski miksom)	zastrupitve (npr. prekomerna uporaba odvajal)
	zdravljenje z interferonom alfa-A2

skav so ugotovili, da se BP pogosteje pojavljajo pri nedrobnoceličnem karcinomu kot pri drobnoceličnem (40, 42–44). Razliko pripisujejo predvsem agresivnejšemu poteku drobnoceličnega karcinoma in nezmožnosti, da bi se betičasti prsti v tem času v celoti razvili. V drugih raziskavah razlike v prevalenci BP med obema histološkima podtipoma niso potrdili (41, 45). V večini raziskav so pri bolnikih s primarnim pljučnim rakom ugotovili večjo prevalenco BP pri moških, le Sridhar s sodelavci je pokazal večjo pojavnost pri ženskah (18, 41, 42).

Prevalenca polno razvitega sindroma sekundarne HOA pri bolnikih s primarnim pljučnim rakom znaša med 0,2 % in 17 % (40). Novejše raziskave, ki so vključile večje število preiskovancev in za diagnozo HOA uporabile občutljivejše diagnostične metode, so pokazale, da sekundarno HOA razvije 0,8 % oz. 0,72 % bolnikov s primarnim pljučnim rakom (40, 46).

Pljučne metastaze iz drugih organov so redke, a pomemben vzrok BP oz. HOA. Metastaze so najpogostejše posledica primarnega sarkoma trdih ali mehkih tkiv, nazofaringealnega karcinoma, malignega melanoma in ledvičnega karcinoma (47–51).

McGavin s sodelavci je ugotovil, da so BP prisotni pri 30 % bolnikov z diagnozo malignega mezotelioma in pri 14 % bolnikov s pljučno azbestozo (52).

Druge pljučne bolezni

Med intersticijskimi pljučnimi boleznimi se BP največkrat pojavijo pri idiopatski pljučni fibrozi in so prisotni pri okoli 50 % bolnikov (53). Kanematsu s sodelavci je prav tako ugotovil, da stopnja BP korelira z gladkomišično proliferacijo v biopsijskih vzorcih fibroznih lezij bolnikov z idiopatsko pljučno fibrozo (54).

BP oz. HOA povzročajo tudi bolezni, za katere so značilne bronhiektazije. Pri bronhiektazijah pride poleg razširitve bronhusov tudi do remodelacije njihove stene. V steni bronhusa tako pride tudi do vasku-

larne hipertrofije in tvorbe intrapulmonalnih šantov (55). Med 304 bolniki, pri katerih je bila diagnoza bronhiektazij potrjena z visoko ločljivostno računalniško tomografijo, je Habesoglu s sodelavci odkril 4,3-odstotno prevalenco BP (56).

Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo in astmo prevalenca BP v primerjavi s kontrolno skupino ni povečana, rahlo so povečani le določeni parametri, ki jih pri betičastih prstih opazamo prekomerno povečane (npr. razmerje debeline členka) (45, 57). Če se pri bolniku s kronično obstruktivno pljučno boleznijo pojavijo BP, je treba vedno izključiti nastanek primarnega pljučnega raka (10).

Gastrointestinalne bolezni

BP so pogosti spremljevalci kroničnih vnetnih črevesnih bolezni (KVČB). Pogosteje se pojavljajo pri Crohnovi bolezni kakor pri ulceroznem kolitisu (UK). Kittis s sodelavci je ugotovil, da so BP prisotni pri 38 % bolnikov s Crohnovo boleznijo in 15 % bolnikov z UK (58). Pokazal je tudi, da je stadij BP povezan z aktivnostjo KVČB, in sicer so BP izrazitejši pri aktivni obliki bolezni (58). Dokazano je bilo, da prizadeta črevesna sluznica aktivne bolezni sprošča več VEGF in izraža več receptorjev za VEGF kot normalna črevesna sluznica (59, 60). Collins s sodelavci je poleg povišanega števila trombocitov v krvi dokazal tudi povečano število krožečih trombocitnih skupkov, ki se v mikrocirkulaciji hitreje aktivirajo s posledičnim sproščanjem rastnih faktorjev (npr. PDGF) (61).

Pomemben razlog nastanka BP so tudi bolezni in stanja, ki privedejo do ciroze jeter ter posledičnega nastanka ekstrapulmonalnih šantov. Najpogostejši vzrok BP je primarna biliarna ciroza (1).

Kardiovaskularne bolezni

Cianotične prirojene srčne bolezni so dober primer za preučevanje patogeneze BP oz. HOA, saj predstavljajo stalen desno-levi

šant, skozi katerega imajo nefragmentirani megakariociti in skupki trombocitov prost vstop v sistemski krvni obtok. Če prirojene cianotične srčne napake v zgodnjem otroštvu kirurško ne odpravimo, skoraj vsi otroci sčasoma razvijejo BP in več kot tretjina klinično sliko HOA (62, 63).

Pri infekcijskem endokarditisu vegetacije na zaklopkah povzročijo turbulenten tok in posledično večjo tvorbo trombocitnih skupkov, ki jih sistemski krvni obtok raznese do najbolj distalnih predelov aksialnega vaskularnega sistema. Pri bolnikih z infekcijskim endokarditisom je značilen hiter pojav BP ter njihova hitra regresija po ustreznem zdravljenju (64).

Endokrinološke bolezni

BP lahko nastanejo tudi v sklopu nekaterih endokrinoloških bolezni, najpogosteje zaradi ščitničnih obolenj. Pojav s ščitnico povezanih BP je ekstremna manifestacija avtoimunske bolezni ščitnice in je zelo redka, saj se pojavi le pri 1 % bolnikov z oftalmopatijo (1, 65). Ta oblika BP se razlikuje od BP, povzročenih z drugimi boleznimi. Pri s ščitnico povzročenih BP je periostalna prizadetost nesimetrična, manj je prizadetosti dolgih kosti, razlikujejo pa se tudi v mehanizmu nastanka. S ščitnico povzročeni BP naj bi bili posledica avtoimunskega kopičenja fibroblastov in glikozaminoglikanov v tkivu prstov (1, 65).

Betičasti prsti in hipertrofična osteoartropatija pri pediatrični populaciji

Medtem ko so pri odraslih vzrok za sekundarno HOA v več kot 80 % maligni tumorji, so pri pediatrični populaciji glavni vzrok sekundarne HOA cistična fibroza (CF), biliarne atrezije in cianotične prirojene bolezni srca (66, 67).

Tudi pri populaciji bolnikov s CF prevalenca BP variira. Novejša raziskava je pokazala, da znaša 13 % (68). Prisotnost BP je povezana s stopnjo pljučne funkcije. Primer-

java pljučne funkcije bolnikov s CF je pokazala, da imajo tisti s pridruženimi BP manjši FEV₁ in večjo stopnjo hipoksemije kot tisti brez pridruženih BP (68, 69). Prevalenca HOA pri bolnikih s CF se giblje med 2 in 7 % s povprečnim pojavom pri 20 letih (70). HOA je pogostejša pri bolnikih, ki imajo hujšo pljučno prizadetost, simptomatika pa se poslabša ob okužbah pljuč. Dokazali so tudi, da imajo bolniki s HOA večjo verjetnost kolonizacije z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* (71).

Objavljenih je bilo nekaj opisov primerov sekundarne HOA, povzročene zaradi biliarne atrezije, in posledičnega nastanka hepatopulmonalnega sindroma s tvorbo intrapulmonalnih šantov (72, 73). Če se v sklopu jetrne bolezni na novo pojavijo BP ali simptomi in znaki HOA, to po navedeni odraža poslabšanje jetrne funkcije ali zavrnitve presadka po transplantaciji (72). Pomembno je upoštevati HOA kot diferencialno diagnozo artritis in artralgi pri otrocih s kronično jetrno boleznijo, še posebej če so prisotni BP (73).

Ping s sodelavci je v svoji raziskavi pokazal, da je BP razvilo sedem od skupno 26 otrok (26,9 %) s primarno ciliarno diskinezijo (74). Skoraj vsi otroci so imeli radiološke znake bronhiektazij in področij pljučnih zgostitev, kar je lahko razlog za nastanek BP (55).

Maligna obolenja so med pediatrično populacijo redka. Pregledni članek iz leta 2008 je identificiral 33 pediatričnih primerov, ki so razvili sekundarno HOA kot posledico malignega obolenja (75). Po pogostosti so si sledili nazofarinalni karcinom, osteosarkom, Hodgkinov limfom, karcinom timusa in plevralni mezoteliom (75). Nastanek BP ali HOA lahko odraža torakalno prizadetost (npr. ob Hodgkinovem limfomu) in lahko služi tudi kot indikator poslabšanja bolezni. HOA, ki se med kliničnim potekom malignoma pojavi na novo, kaže na slabšo prognozo, saj lahko pomeni relaps ali razširjeno metastatsko bolezen (75).

Betičasti prsti v povezavi z okužbo z virusom HIV

Do sedaj so v nekaj raziskavah opozorili na povečano prevalenco BP med populacijo, okuženo s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV) (76–78). V nedavni raziskavi so pokazali, da so pri populaciji, okuženi s HIV, BP prisotni v 36 % (76). Ugotovili so tudi, da je skupina HIV-pozitivnih bolnikov z izraženimi BP v primerjavi s skupino HIV-pozitivnih bolnikov brez pridruženih BP povprečno že dlje časa okužena (76). Graham s sodelavci je ugotovil zelo veliko prevalenco BP pri malavijskih otrocih (83 %), ki so bili hkrati okuženi s HIV in tuberkulozo. BP so tako predlagali za indikator ugotavljanja otroških okužbo s HIV na območjih z visoko prevalenco te bolezni (77). V podobnih raziskavah se BP niso pokazali kot dober pokazatelj okužbe s HIV (79).

V več raziskavah so preučevali mehanizem nastanka BP oz. HOA pri bolnikih, okuženih s HIV (80–82). V večini primerov imajo bolniki prizadeta pljuča, zato je treba ob pojavu BP ali simptomov in znakov HOA vedno izključiti oportunistične okužbe, kot sta pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jiroveci*, ali pljučna tuberkuloza (80). Pri nekaterih pa vzroka za nastanek BP oz. HOA niso ugotovili, vendar so ugotovili izboljšanje po aplikaciji protiretrovirusnih zdravil. Na podlagi tega so nastanek HOA pripisali kar sami okužbi s HIV (81). Patogeneza nastanka BP pri bolnikih, okuženih s HIV, brez pljučne prizadetosti še vedno ni povsem pojasnjena, je pa najverjetneje povezana s prekomernim sproščanjem različnih citokinov, kar pojasnjuje Ascerhl s sodelavci, ki je dokazal, da okužba s HIV povečuje izločanje VEGF iz limfocitov T (82).

PRIMARNA HIPERTROFIČNA OSTEARTROPATIJA

Primarna hipertrofična osteoartropatija (PHOA) ali pahidermoperiostoza (PDP) je redka genetska bolezen, ki prizadene kožo

in kosti (12). Leta 1935 so Touraine, Solente in Golé PHOA opredelili kot primarno obliko HOA in jo ločili od veliko pogostejše sekundarne HOA, ki je vedno posledica neke druge primarne bolezni (83). PHOA zato imenujemo tudi Touraine-Solente-Goléjev sindrom. Bolezen je redka in predstavlja tri do pet odstotkov vseh primerov HOA, njena natančna prevalenca in incidenca v splošni populaciji pa nista znani (84). Prizadene predvsem moške, z razmerjem moški : ženske = 9 : 1 (85).

Po sedanjih ugotovitvah se bolezen lahko deduje avtosomno dominantno ali avtosomno recesivno. V približno polovici primerov je bil pri družinah dokazan prenos po avtosomno dominantni poti, z veliko stopnjo klinične variabilnosti in penetrance (11). Sodeč po nedavnih genetskih raziskavah lahko PHOA klasificiramo kot tip 1, če je vzrok mutacija v genu, ki kodira 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenazo (15-HPGD), in tip 2, če je vzrok mutacija v genu, ki kodira prenašalec za prostaglandine SLC02A1 (33, 34). Oba produkta genov sta vpletena v metabolne poti razgradnje PGE₂, ki je zaradi tega osrednja molekula v patogenezi PHOA (33, 34). Pojav simptomov in znakov bolezni ima bifazno porazdelitev, in sicer je pri tipu 1 vrh pojavnosti v prvem letu starosti, pri tipu 2 pa v času pubertete (12). Po izbruhu bolezen napreduje do odrasle dobe, ko se ustali ali spontano izboljša (11).

Diagnostični kriteriji, ki definirajo PHOA, vključujejo prisotnost BP, periostoz (izgradnja nove subperiostalne kostnine in zatekanje periartikularnega tkiva) in pahidermije (zadebelitev kože na področju glave) (86). BP so najpogostejši klinični znak PHOA, pri blagih oblikah te bolezni pa so lahko celo edini (12). Prizadetost kože je posledica dermalne ali žlezne hipertrofije. Dermalna hipertrofija se kaže kot zadebelitev in gubanje kože na obrazu in skalpu (lat. *cutis verticis gyrata*). Žlezna hipertrofija se lahko kaže kot hipertrofija žlez lojnic

s posledično seborejo (seboroični dermatitis), blefaroptozo in aknami ali pa kot hipertrofija žlez znojnic s posledično hiperhidrozo (12). Sklepi z izlivi ali brez njih so prizadeti v 20–40 %, in sicer so najpogostejše prizadeti kolena, gležnji in zapestje (12). Glede na obseg tkivne prizadetosti ločimo klinično tri podtipa bolezni: popolno obliko, ki je fenotipsko povsem izražena; nepopolno, za katero je značilna izolirana kostna prizadetost z minimalnimi kožnimi spremembami; in atipično obliko (fr. *forme fruste*), za katero je značilna pahidermija z minimalnimi kostnimi spremembami (12).

V zadnjih letih so raziskovalci opazili, da je PHOA lahko podoben palindromu. Določen delež bolnikov s PHOA sčasoma razvije sekundarne bolezni ali zaplete, ki v obratnih okoliščinah, če se pojavijo prvi, povzročijo sekundarno HOA. Primeri vključujejo bolnike s PHOA v povezavi s Crohnovo boleznijo, mielofibrozo in odprtim Botallovim vodom, katerega simptomatika PHOA se kljub uspešni zaporu voda ne izboljša (62). Vzrok tega palindroma ostaja nepojasnen, najverjetneje pa igra osrednjo vlogo VEGF, ki je povišan pri vseh zgoraj omenjenih boleznih (23, 87, 88).

PHOA je treba diagnostično ločiti od sekundarne HOA. Kostna prizadetost je v sklopu sekundarne HOA hujša in hitreje napredujoča, medtem ko so kožne spremembe odsotne ali le neznatne. Tvorba periosta je pri PHOA obilna in neenakomerno razporejena, medtem ko je pri sekundarni HOA linearna in gladka (12). Podobno klinično sliko kot PHOA ima lahko tudi akromegalija, vendar bolniki z akromegalijo nimajo BP in periostitisa (85). Podobno se lahko izraža tudi sindrom POEMS (polinevropatija, organomegalija, endokrinopatija, monoklonska gamopatija, kožne spremembe). Bolniki s sindromom POEMS imajo poleg mastne hipertrofične kože lahko tudi BP in znake periostitisa. Diferencialno diagnostično ga od PHOA ločimo po prisotnosti monoklonskega zobca (85). Dru-

gi zapleti PHOA so še anemija, hipoalbuminemija, peptični ulkus, gastritis, karcinom želodca, Ménièreova bolezen, kompresijska nevropatija in drugo (12).

Priporočena simptomatska terapija za PHOA vključuje uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (angl. *nonsteroidal anti-inflammatory drug*, NSAID), ki poleg lajšanja bolečin v sklepih zmanjšajo tudi prekomerno znojenje in izločanje loja (34). Novejše terapije vključujejo uporabo bisfosfonatov (pamidronata, zoledronske kisline). Pri funkcionalno motečih obraznih kožnih gubah ali zadebeljenih vekah, ki onemogočajo normalen pogled, pride v poštev tudi plastična korekcija (89).

UNILATERALNI BETIČASTI PRSTI

Nastanek BP oz. HOA je v veliki večini simetričen in obojestranski, v majhnem odstotku pa je lahko asimetričen, bodisi unilateralen bodisi unidigitalen. Različne vzroke asimetričnih BP prikazuje tabela 3. Največkrat je asimetrični nastanek BP posledica lokalne vaskularne lezije, ki spremeni regionalni obtok (90). Opisani so tudi primeri BP na prizadeti roki bolnikov s hemiplegijo, vendar je prevalenca nizka (1,9 %), patogeneza pa nejasna (91). Do leta 2006 je bilo opisanih 26 primerov bolnikov, ki so razvili sekundarno HOA zaradi okužene žilne proteze (92). Od teh je 77 % razvilo sekundarno HOA na ipsilateralni strani distalno od okužene žilne proteze (92). Prisotnost kronično okuženega vsadka lahko povzroči tvorbo strdkov in posledično izločanje VEGF, ki ima vpliv distalno od prizadete okončine. Simptomi in znaki, ki so značilni za HOA, so lahko prvi pokazatelj okuženega žilnega vsadka. Z zgodnjo diagnozo in ustreznim zdravljenjem lahko bistveno izboljšamo prognozo (92).

PSEVDOBETIČASTI PRSTI

Psevdobetičasti prsti (psevdo-BP) so definirani kot atipični BP, za katere je značilna nesimetrična prizadetost prstov in radiološ-

Tabela 3. Različni vzroki asimetričnih betičastih prstov (90, 91, 93–99).

Vzroki asimetričnih betičastih prstov	
okužba žilnega vsadka	kavzalgija
arteriovenska dializna fistula	hemiplegija
anevrizma aorte in njenih vej (travmatska)	anomalije aortnega loka
Takayasujev arteriitis	pljučna hipertenzija s patentnim arterioznim duktusom
fibromuskularna displazija	sarkoidoza
Pancoastov tumor	rekurentna dislokacija ramenskega sklepa

ki znaki resorpcije terminalnih členkov (akroosteoliza) (100). Nastanek psevdo-BP je v večini primerov povezan s sekundarnim hiperparatiroidizmom zaradi ledvične odpovedi, spremembe pa so posledica kolapsa mehkega tkiva zaradi erozije terminalnega členka (101). Opisani so tudi primeri subungvalnih hemangiomov, kromosomskih anomalij, primarnega hiperparatiroidizma zaradi karcinoma ščitnice, sarkoidoze in skleroderme (100). Pri ločevanju psevdo-BP od »pravih« BP nam lahko pomaga nekaj kriterijev, čeprav ločevanje včasih ni mogoče (93, 100, 101):

- Pri psevdo-BP je kot med nohtno posteljico in proksimalno gubo (Lovibondov kot) ohranjen in ne presega 180°, medtem ko pri »pravih« BP kot presega 180°.
- Psevdo-BP so povezani z drugimi sistemskimi boleznimi kot »pravi« BP, čeprav lahko določene bolezni povzročajo oba tipa BP (npr. sarkoidoza).
- Pri psevdo-BP je prizadetost prstov načeloma nesimetrična, čeprav so dokumentirani primeri psevdo-BP s simetrično prizadetostjo. Opisani pa so bili tudi primeri unilateralnih »pravih« BP npr. zaradi arterijskih anevrizem, žilnih poškodb ali okužb žilnega vsadka.
- Značilna radiološka najdba pri psevdo-BP je akroosteoliza za razliko od zadebelitve periosta pri »pravih« BP.
- Pri psevdo-BP ni znakov periostitisa ali artritisa, ki so za HOA značilni.

KLINIČNA OCENA BETIČASTIH PRSTOV

Če so BP razviti do končnega stadija, lahko diagnozo postavimo že na podlagi izgleda. Diagnoza je težavna pri BP v začetnih stadijih, saj so lahko zelo podobni normalnemu prstu.

Za diagnozo BP se uporabljajo tako kvalitativne kakor tudi kvantitativne metode. S palpacijo baze nohtne plošče dobi preizkuševalec s pritiskom nohta proti distalnemu členku občutek, da noht »plava« v mehkem tkivu, pri napredovalem stadiju pa lahko celo otipa proksimalni rob nohta (10).

Schamrothov test

V klinični praksi je zelo preprost, hiter in pogosto uporabljen tako imenovani Schamrothov test. Prvi ga je opisal Leo Schamroth, ki so se mu zaradi subakutnega endokarditisa razvili BP in so po ustrezni kirurški operaciji po določenem času izginili (102). Schamrothov znak je obliteracija normalne odprtine v obliki diamanta, ki se običajno pojavi, ko staknemo skupaj dorzalni površini ujema-jočih se prstov nasprotnih rok (slika 2).

Poleg subjektivne ocene obstajajo za določitev BP tudi kvantitativne metode. Najzanesljivejši parametri, s katerimi lahko BP objektivno ocenimo, so: razmerje debeline členka, profilni kot in hiponihijski kot.

Razmerje debeline členka

To je razmerje med debelino proksimalne kožne gube distalnega členka in debelino



Slika 2. Schamrothov test. Pri normalnih prstih (levo) se pri stiku dorzalnih površin ujemajočih se prstov nasprotnih rok pojavi okno v obliki diamanta (leva puščica). Pri betičastih prstih (desno) kót zaradi povečane količine tkiv ob nohtni posteljici obluterira in postane podoben črki V (desna puščica) (103).

distalnega interfalangealnega sklepa (slika 3) (10). Pri normalnem prstu je debelina proksimalne kožne gube distalnega členka manjša kot debelina distalnega interfalangealnega sklepa. Pri BP se distalni del členka zadebeli in razmerje obrne. Rice in Rowland, ki sta ta test prva opisala, sta določila, da mora biti za potrditev BP razmerje večje ali enako 1,1 (104).

Profilni kot ali Lovibondov znak

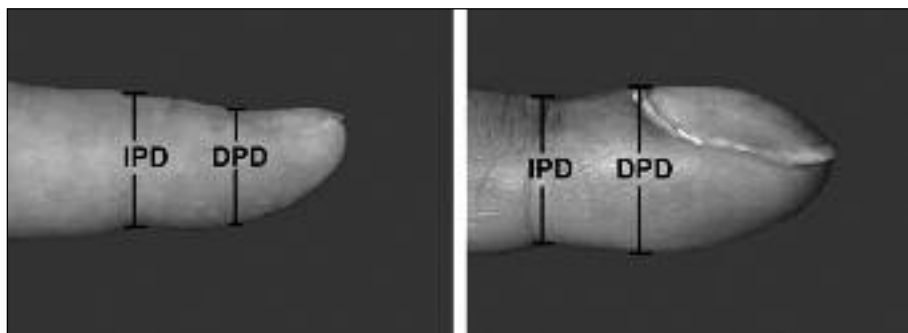
To je kot, ki ga tvorita nohtna posteljica in koža, ki prekriva proksimalni del distalnega členka in pri normalnem prstu znaša okoli 160° (slika 4) (10). Lovibond, ki je ta test prvi opisal, je opazil, da se pri nastan-

ku BP ta kot povečuje in je za mejo določil vrednost 180° (105).

Hiponihijski kot

To je kot, ki ga tvorita proksimalni del distalnega členka in hiponihij in je običajno manjši od 192° (slika 4) (10).

Leta 2001 je Myers s sodelavci zbrala in analizirala vse do tedaj objavljene raziskave, ki so pri kliničnem pregledu uporabljale objektivna merila za ocenjevala BP. Ugotovila je, da sta za ugotavljanje BP najnatančnejša in najzanesljivejša Lovibondov test, če je kot večji od 176° , in izračun razmerja debeline členka, če je le-to višje od 1,0 (10).



Slika 3. Razmerje debeline členka. Za izračun razmerja debeline členka delimo debelino proksimalne kožne gube distalnega členka (angl. *distal phalangeal finger depth*, DPD) z debelino distalnega interfalangealnega sklepa (angl. *interphalangeal finger depth*, IPD). Pri normalnem prstu (levo) je DPD manjša od IPD, pri betičastih prstih je razmerje obratno (103).

Za določitev objektivnih parametrov obstajajo različni merski inštrumenti npr. šestila, grafoskop s projekcijo kotov na platno, mavčni odlitki, ki pa v klinični praksi največkrat niso na voljo. Abel s sodelavci je pokazal, da je Schamrothov test v primerjavi z določanjem razmerja debeline členka s šestili še vedno dovolj specifična in senzitivna metoda za določanje BP z nizkim odstotkom lažno negativnih rezultatov (103).

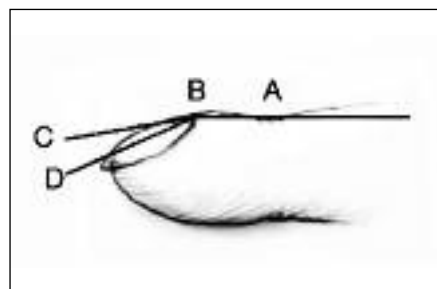
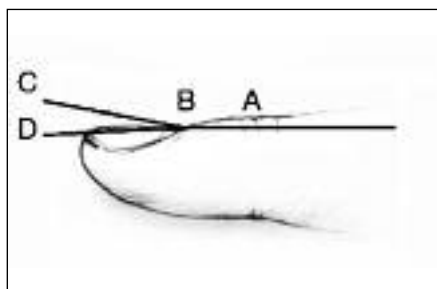
V sodobnejši diagnostiki ocene BP obstajata še dve metodi. Prva je ocena BP s pomočjo digitalne fotografije in računalniške analize (106, 107). V primerjavi s klasičnimi metodami je natančnejša in zanesljivejša, hkrati pa je metoda preprosta, hitra in dopušča možnost za dolgotrajnejše shranjevanje podatkov. Najnovejša diagnostična metoda za oceno BP pa je visoko frekvenčni ultrazvočni posnetek konice prstov (108). Metoda, ki meri nov parameter SDUN (angl. *soft tissue depth under the nail*), je preprosta, lahko izvedljiva in zelo specifična za odkrivanje zgodnjih znakov BP (108).

DIAGNOZA IN DIFERENCIALNA DIAGNOZA HIPERTROFIČNE OSTEOARTROPATIJE

Diagnoza HOA temelji na prisotnosti triade BP, periostitisa dolgih cevastih kosti in bolečih, oteklih sklepov. Periostitis, za katerega je značilna tvorba nove kostnine, je radiološko najznačilnejši znak HOA, ki se

kaže z difuzno pekočo bolečino v kosteh in oteklo okončino (14). Najbolj je izrazit na metadiafiznih predelih dolgih cevastih kosti z značilnim simetričnim scintigrafskim privzemom in obojestransko prizadetostjo (109). Najpogostejše so prizadete dolge kosti spodnjih okončin (tibia, fibula, femur) redkeje pa ulna, radius, humerus, kalkaneus, metatarzalne kosti, metakarpalne kosti ter proksimalni in srednji členki prstov rok in/ali nog (109, 110). Za ugotavljanje in oceno HOA je najobčutljivejša metoda scintigrafija skeleta, ki za radiofarmak uporablja radioaktivni tehnecij (Tc-99m MDT) (109). Čeprav za postavitev diagnoze lahko uporabimo tudi rentgensko slikanje, je scintigrafija metoda izbora, ker je poleg zgodnejšega odkrivanja sprememb na kosteh možno tudi natančnejše opazovanje napredovanja ali regresije prvotne bolezni (109, 111). Zaradi naprednih radioloških tehnik lahko ugotovimo začetne znake periostitisa že pred pojavom BP. V literaturi so opisani redki primeri HOA, pri kateri BP niso prisotni in tako predstavljajo nepopolno obliko HOA (8, 112).

Pogost znak HOA je tudi simetrični sinovitis, zaradi katerega imajo bolniki boleče in otekle sklepe. Najpogostejše sta prizadeta koleno in gleženj, možna pa je tudi prizadetost zapestja, metakarpofalangealnih sklepov in proksimalnih interfalangealnih sklepov, kar lahko daje podobno klinično sliko kot revmatoidni artritis (RA) (14, 113). HOA se od RA loči po tem, da je sklepni izliv



Slika 4. Prst na levi prikazuje normalen profilni kot (ABC) in normalen hiponihijalski kot (ABD). Prst na desni prikazuje povečan profilni in hiponihijalski kot (10).

nevneta etiologije, da je oteklina posledica proliferacije kostnine in ne posledica avtoimunske pogojenega vnetja ter da bolečina ni omejena samo na sklep (113, 114). Klinična slika HOA je lahko podobna tudi različnim miopatijam in revmatični polimialgiji. Za izključitev je treba opraviti dodatne teste, kot sta ocena proksimalne mišične moči in določitev koncentracije mišičnih encimov (14, 113). Zaradi razlike v nadaljnji terapevtski obravnavi je odločilnega pomena ločiti skeletno prizadetost v sklopu HOA od kostnih metastaz, ki za razliko od HOA povzročijo nesimetrično prizadetost (113). Bolečina neznanega izvora v okončinah s prizadetostjo sklepov z BP ali brez njih mora vedno postaviti sum na HOA in sprožiti ustrezno diagnostično obravnavo.

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA BOLNIKA Z BETIČASTIMI PRSTI IN HIPERTROFIČNO OSTEOARTROPATIJO

Ko diagnosticiramo BP oz. HOA, moramo vso nadaljnjo diagnostiko usmeriti v odkrivanje morebitnega vzroka. Pri diagnostični obravnavi obojestranskih BP sta potrebni čim popolnejša anamneza in klinični status, saj se lahko le tako bolj specifično usmerimo med širokim spektrom bolezni. S podrobno družinsko anamnezo je treba izključiti možnost PHOA. Ker ima bolezen različno stopnjo klinične variabilnosti in penetrance, lahko tudi izolirana prisotnost BP pomeni eno od oblik PHOA (11). Če dokažemo prisotnost BP, moramo vedno iskati simptome in znake HOA, saj to pri odraslih pomeni 90-odstotno verjetnost, da ima ta oseba malignom ali ga bo v kratkem razvila (14, 66). Ker je pljučna patologija, še posebej primarni pljučni rak, najpogostejši vzrok BP oz. HOA, je treba biti pozoren na simptome in znake pljučne prizadetosti. Algoritem ukrepanja podrobneje prikazuje slika 5. Včasih pa kljub številnim diagnostičnim preiskavam etiologije BP ne moremo opredeliti (t. i. idiopatski BP).

Pri diagnostični obravnavi enostranskih BP je možnih vzrokov manj. Vzrok so lahko nevrološke motnje (hemiplegija) ali pa je vzrok v lokalnih žilnih lezijah (okužba žilnega vsadka, poškodbe arterij, anevrizma, arteriitis, arteriovenska dializna fistula). Če prepričljivega vzroka ne odkrijemo, lahko bolniku naredimo arteriografijo in odkrijemo morebitno patologijo v poteku aorte in njenih vej. Algoritem ukrepanja podrobneje prikazuje slika 6.

ZDRAVLJENJE HIPERTROFIČNE OSTEOARTROPATIJE

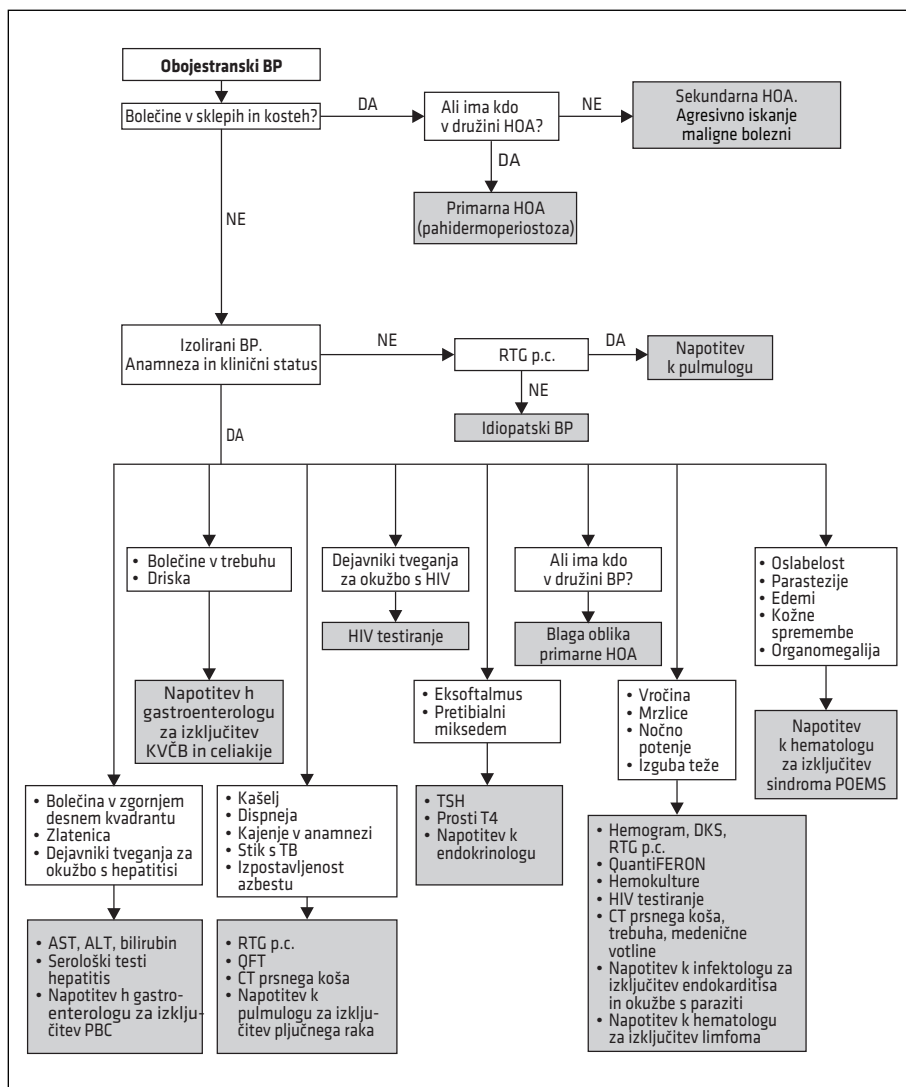
HOA je sindrom, ki lahko povzroča hude bolečine v sklepih in kosteh ter lahko izrazito zmanjša kakovost življenja (114). Zdravljenje HOA je odvisno od primarne bolezni, razdelimo pa ga na vzročno in simptomatsko. Pri vzročnem zdravljenju poizkušamo neposredno odpraviti primarni vzrok: s kirurško resekcijo tumorja, kemoterapijo, radioterapijo, z zdravljenjem okuženega žilnega presadka ali s transplantacijo prizadetega organa. Številne raziskave potrjujejo, da se simptomi in znaki HOA izboljšajo ali celo izginejo, če primarni vzrok uspešno ozdravimo (115–118).

Če primarnega vzroka ne moremo najti oz. je bolezen na zdravljenje refraktarna, bolečine lajšamo s simptomatsko terapijo. V literaturi je opisanih nekaj vrst zdravljenja z različno uspešnostjo, enotna terapevtska shema pa zaradi majhnega števila bolnikov še ne obstaja. Leta 2011 je Nguyen s sodelavci v preglednem članku ugotovila, da se za simptomatsko zdravljenje največkrat uporabljajo NSAID in bisfosfonati, novejša raziskava pa opisujejo še zdravljenje s somatostatinskimi analogi in specifičnimi monoklonskimi protitelesi (118).

NSAID prek inhibicije encimov vpliva na metabolne poti, ki so vpletene v nastanek prostaglandinov. Raziskava Kozaka in sodelavcev iz leta 2006 je pri bolnici z refraktarno HOA ugotovila hitro izboljšanje simptomov po infuziji rofekoksiba, ki je selektivni

inhibitor encima ciklooksigenaza 2 (30). Ta naj bi prek zmanjšane sinteze PGE_2 pomembno vplival na patogenezo BP oz. HOA. Ugoden vpliv na zdravljenje HOA so dokazali tudi z uporabo drugih NSAID (ketorolak, indometacin) (118).

V zadnjem času je več raziskav potrdilo izboljšanje simptomov HOA po uporabi pamidorata in zoledronske kisline, zdravil iz skupine bisfosfonatov (119–121). Bisfosfonati prek inhibicije osteoklastov vplivajo na remodelacijo kostnine, poleg tega pa so



Slika 5. Algoritem ukrepanja ob odkritju obojestranskih betičastih prstov. ALT – alanin aminotransferaza, AST – aspartat aminotransferaza, BP – betičasti prsti, CT – računalniška tomografija, DKS – diferencialna krvna slika, HOA – hipertrofična osteoartropatija, KVČB – kronična črevesna vnetna bolezen, T4 – tiroksin, TB – tuberkuloza, sindrom POEMS – sindrom, ki vključuje polinevropatijo, organomegalijo, endokrinopatijo, monoklonsko gamopatijo in kožne spremembe, PBC – primarna biliarna ciroza, TSH – tiroideo stimulirajoči hormon, QFT – quantiFERON® (13).

dokazali tudi, da pri bolnikih, ki imajo HOA sekundarno zaradi malignoma, neposredno zmanjšujejo koncentracijo VEGF (120).

V nekaterih raziskavah so dokazali, da somatostatinski analog oktreotid zavira učinke VEGF in zmanjšuje endotelijsko proliferacijo in lahko tako uspešno blaži simptome HOA (122).

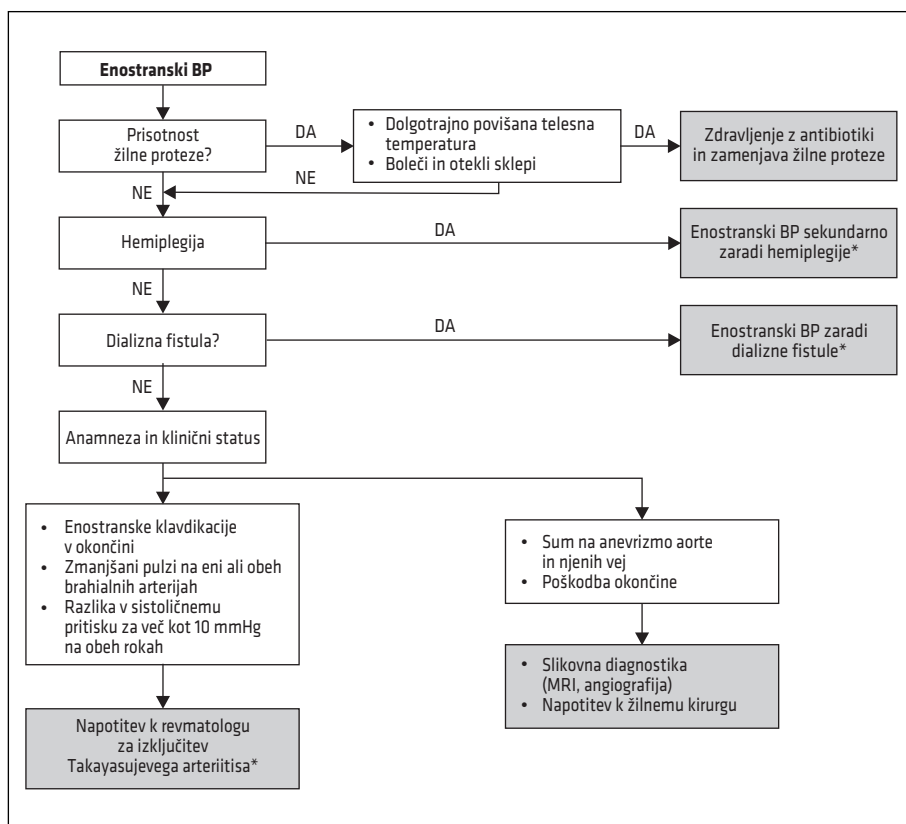
Zaradi napredka tehnologije se v zadnjem času opravlja vse več raziskav na področju specifičnih monoklonskih protiteles. Ker je VEGF ena od osrednjih molekul v patogenezi BP oz. HOA, preučujejo, ali bi simptome HOA lahko zdravili s specifičnim protitelesom proti VEGF, bevacizumabom. Novejša raziskava je pokazala izboljšanje simptomov HOA zaradi pljučne-

ga adenokarcinoma po terapiji z gefetinibom (zaviralcem tirozinske kinaze) in tako opozorila na njegovo morebitno vlogo pri zdravljenju HOA (123).

Za dokončen dokaz uspešnosti katere koli od zgoraj naštetih zdravil bodo potrebne natančne randomizirane kontrolirane raziskave, ki bodo opravljene na večjem populacijskem vzorcu.

ZAKLJUČEK

BP so eden najstarejših kliničnih znakov in se lahko pojavijo skupaj s periostitisom ter bolečimi in oteklimi sklepi, kar predstavlja sindrom HOA. Poznamo primarno in sekundarno obliko sindroma, pri čemer je slednja veliko pogostejša. Vzrok za nastanek sekun-



Slika 6. Algoritem ukrepanja ob odkritju enostranskih betičastih prstih. BP – betičasti prsti, MRI – slikanje z magnetno resonanco, * – zelo redko (13).

darne HOA so različne bolezni, med katerimi 80 % predstavljajo maligne pljučne bolezni. BP in HOA v klinični praksi ne srečamo pogosto, vendar je njihovo prepoznavanje bistveno. S tem preglednim člankom smo želeli bralcu na celosten način predstaviti oba sindroma, njune patogeneze, širok

spekter bolezni, ki ju lahko povzroči, najpogostejše metode njunega diagnosticiranja in algoritma ukrepanja po njunem odkritju. Prepoznavanje BP ali HOA je lahko ključ do hitre diagnoze in uspešnega zdravljenja prvotne bolezni.

LITERATURA

1. Sarkar M, Mahesh D, Madabhavi I. Digital clubbing. *Lung India*. 2012; 29 (4): 354–62.
2. Martinez-Lavin M. Exploring the cause of the most ancient clinical sign of medicine: finger clubbing. *Semin Arthritis Rheum*. 2007; 36 (6): 380–5.
3. Bamberger E. Ueber Knochenveränderungen bei Chronischen Lungen und Herzkrankheiten. *Zeitschr Klin Med*. 1891; 18: 193–217. Nemščina.
4. Marie P. De l'ostéo arthropathie hypertrophique pneumique. *Revue de Médecine*. 1890; 10: 1–36. Francoščina.
5. Martinez-Lavin M, Mansilla J, Pineda C, et al. Evidence of hypertrophic osteoarthropathy in human skeletal remains from pre-hispanic Mesoamerica. *Ann Intern Med*. 1994; 120 (3): 238–41.
6. Martinez-Lavin M. Hypertrophic osteoarthropathy. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, eds. *Rheumatology*. 4th ed. Edinburgh: Mosby; 2007.
7. Martinez-Lavin M, Matucci-Cerinic M, Jajic I, et al. Hypertrophic osteoarthropathy: consensus on its definition, classification, assessment and diagnostic criteria. *J Rheumatol*. 1993; 20 (8): 1386–7.
8. Clarke S, Barnsley L, Peters M, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy without clubbing of the digits. *Skeletal Radiol*. 2001; 30 (11): 652–5.
9. Davies RA, Darby M, Richards MA. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in pulmonary metastatic disease. A case report and review of the literature. *Clin Radiol*. 1991; 43 (4): 268–71.
10. Myers KA, Farquhar DR. The rational clinical examination. Does this patient have clubbing? *JAMA*. 2001; 286 (3): 341–7.
11. Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, et al. Pachydermoperiostosis: An update. *Clin Genet*. 2005; 68 (6): 477–86.
12. Zhang Z, Zhang C, Zhang Z. Primary hypertrophic osteoarthropathy: an update. *Front Med*. 2013; 7 (1): 60–4.
13. Spicknall KE, Zirwas MJ, English IJC. Clubbing: An update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52 (6): 1020–9.
14. Yao QP, Altman RD, Brahn E. Periostitis and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: report of 2 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2009; 38 (6): 458–66.
15. Reynen K, Daniel WG. Idiopathic clubbing. *N Engl J Med*. 2000; 343 (17): 1235.
16. Peerbhoy MS, Rajan KE, Deoskar RB, et al. Idiopathic clubbing. *J Assoc Physicians India*. 2006; 54: 506.
17. Vandermeghel X, Renneboog B. Prevalence, aetiologies and significance of clubbing in a department of general internal medicine. *Eur J Intern Med*. 2008; 19 (5): 325–9.
18. Helvacı MR, Aydın LY, Aydın Y. Digital clubbing may be an indicator of systemic atherosclerosis even at microvascular level. *Health Med*. 2012; 6 (12): 3977–81.
19. Dickinson CJ, Martin JF. Megakaryocytes and platelet clumps as the cause of finger clubbing. *Lancet*. 1987; 2 (8573): 1434–5.
20. Matuc-Cerinic M, Martinez-Lavin M, Rojo F, et al. Von Willebrand-factor antigen in hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol*. 1992; 19 (5): 765–7.
21. Atkinson S, Fox SB. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and platelet-derived growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of digital clubbing. *J Pathol*. 2004; 203 (2): 721–8.

22. Silveri F, DeAngelis R, Argentati F, et al. Hypertrophic osteoarthropathy: endothelium and platelet function. *Clin Rheumatol*. 1996; 15 (5): 435–9.
23. Silveira LH, Martinez-Lavin M, Pineda C, et al. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18 (1): 57–62.
24. Olan F, Portela M, Navarro C, et al. Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in a case of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. Correlation with disease activity. *J Rheumatol*. 2004; 31 (3): 614–6.
25. Vazquez-Abad D, Martinez-Lavin M. Macrothrombocytes in the peripheral circulation of patients with cardiogenic hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 1991; 9 (1): 59–62.
26. Fox SB, Day CA, Gatter KC. Association between platelet microthrombi and finger clubbing. *Lancet*. 1991; 338 (8762): 313–4.
27. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr rev*. 2004; 25 (4): 581–611.
28. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*. 1999; 13 (1): 9–22.
29. Seifert W, Kühnisch J, Tüysüz B, et al. Mutations in the prostaglandin transporter encoding gene *SLCO2A1* cause primary hypertrophic osteoarthropathy and isolated digital clubbing. *Hum Mutat*. 2012; 33 (4): 660–4.
30. Kozak KR, Milne GL, Morrow JD, et al. Hypertrophic osteoarthropathy pathogenesis: A case highlighting the potential role for cyclo-oxygenase-2-derived prostaglandin E2. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006; 2 (8): 452–6.
31. Letts M, Pang E, Simons J. Prostaglandin-induced neonatal periostitis. *J Pediatr Orthop*. 1994; 14 (6): 809–13.
32. Coggins KG, Coffman TM, Koller BH. The hippocratic finger points the blame at PGE2. *Nat Genet*. 2008; 40 (6): 691–2.
33. Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al. Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. *Nat Genet*. 2008; 40 (6): 789–93.
34. Zhang Z, He JW, Fu WZ, et al. A novel mutation in the *SLCO2A1* gene in a Chinese family with primary hypertrophic osteoarthropathy. *Gene*. 2013; 521 (1): 191–4.
35. Hirakata Y. Elevated serum transforming growth factor beta1 level in primary lung cancer patients with finger clubbing. *Eur J Clin Invest*. 1996; 26 (9): 820–3.
36. Hojo S, Fujita J, Yamadori I, et al. Hepatocyte growth factor and digital clubbing. *Intern Med*. 1997; 36 (1): 44–6.
37. Altman RD, Tenenbaum J. Hypertrophic osteoarthropathy. In: Ruddy S, Harris E, Sledge C, eds. *Kelly's textbook of rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
38. Faller BA, Atkinson JP. New-onset clubbing associated with lung cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359 (11): 15.
39. Macedo AG, Mattos LED, Fusari VC, et al. Digital clubbing as the initial diagnosis of bronchogenic cancer. *An Bras Dermatol*. 2004; 79 (4): 457–62.
40. Ito T, Goto K, Yoh K, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010; 5 (7): 976–80.
41. Erkan ML, Findik S, Kandemir B, et al. The prevalence of clubbing in different types of lung cancer. *Ann Saudi Med*. 2002; 22 (5): 295–6.
42. Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. *Chest*. 1998; 114 (6): 1535–7.
43. Rassam JW, Anderson G. Incidence of paramalignant disorders in bronchogenic carcinoma. *Thorax*. 1975; 30 (1): 86–90.
44. Liam CK. Clubbing of the fingers in patients with primary lung cancer. *Med J Malaysia*. 1997; 52 (2): 186–7.
45. Baughman RP, Gunther KL, Buchsbaum JA, et al. Prevalence of digital clubbing in bronchogenic carcinoma by a new digital index. *Clin Exp Rheumatol*. 1998; 16 (1): 21–6.
46. Izumi M, Takayama K, Yabuuchi H. Incidence of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with primary lung cancer. *Respirology*. 2010; 15 (5): 809–12.
47. Flueckiger F, Fotter R, Hausegger K, et al. Hypertrophic osteoarthropathy caused by lung metastasis of an osteosarcoma. *Pediatr Radiol*. 1989; 20 (1–2): 128–30.
48. Banerjee AK, Carvalho P. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy due to a pulmonary metastasis from a soft tissue sarcoma. *Clin Nucl Med*. 1991; 16 (4): 270–2.
49. Ali N, Abbasi AN, Karsan F, et al. A case of finger clubbing associated with nasopharyngeal carcinoma in a young girl, and review of pathophysiology. *J Pak Med Assoc*. 2009; 59 (4): 253–4.
50. Thompson MA, Warner NB, Hwu WJ. Hypertrophic osteoarthropathy associated with metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2005; 15 (6): 559–61.

51. Chen YC, Tiu CM, Bai LY, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with disease progression in renal cell carcinoma. *J Chin Med Assoc.* 2003; 66 (1): 63–6.
52. McGavin C, Hughes P. Finger clubbing in malignant mesothelioma and benign asbestos pleural disease. *Respir Med.* 1998; 92 (4): 691–2.
53. Meltzer E, Noble P. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 8.
54. Kanematsu T, Kitaichi M, Nishimura K, et al. Clubbing of the fingers and smooth-muscle proliferation in fibrotic changes in the lung in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 1994; 105 (2): 339–42.
55. Ozcay F, Ozbek N, Saatci U. Relapsing hypertrophic osteoarthropathy in a child with bronchiectasis. *Indian Pediatr.* 2002; 39 (12): 1152–6.
56. Habesoglu M, Ugurlu A, Eyuboglu F. Clinical, radiologic, and functional evaluation of 304 patients with bronchiectasis. *Ann Thorac Med.* 2011; 6 (3): 131–6.
57. Paton JY, Bautista DB, Stabile MW, et al. Digital clubbing and pulmonary function abnormalities in children with lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 1991; 10 (1): 25–9.
58. Kitis G, Thompson H, Allan RN. Finger clubbing in inflammatory bowel disease: Its prevalence and pathogenesis. *Br Med J.* 1979; 2 (6194): 825–8.
59. Griga T, Voigt E, Gretzer B, et al. Increased production of vascular endothelial growth factor by intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46 (26): 920–3.
60. Scaldaferri F, Vetrano S, Sans M, et al. VEGF-A links angiogenesis and inflammation in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Gastroenterology.* 2009; 136 (2): 585–95.
61. Collins CE, Rampton DS. Platelet dysfunction: a new dimension in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1995; 36 (1): 5–8.
62. Martinez-Lavin M, Vargas A, Rivera-Vinas M. Hypertrophic osteoarthropathy: A palindrome with a pathogenic connotation. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20 (1): 88–91.
63. Martinez-Lavin M, Bobadilla M, Casanova J. Hypertrophic osteoarthropathy in cyanotic congenital heart disease. Its prevalence and relationship to bypass of the lung. *Arthritis Rheum.* 1982; 25 (10): 1186–93.
64. Ozdemir B, Sentürk T, Kaderli AA, et al. Postoperative regression of clubbing at an unexpected rate in a patient with aortic and mitral valve replacement due to infective endocarditis. *Ir J Med Sci.* 2009; 178 (3): 351–3.
65. Fatourechi V, Ahmed DD, Schwartz KM. Thyroid acropachy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (12): 5435–41.
66. Benedek TG. Paraneoplastic digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Dermatol.* 1993; 11 (1): 53–9.
67. Miller RE, Illing RO, Whelan JS. Lung carcinoma with hypertrophic osteoarthropathy in a teenager. *Rare Tumors.* 2011; 3 (1): 25–7.
68. Mason B, Morton J. Finger clubbing in a paediatric cystic fibrosis clinic. *Respirology.* 2011; 16: 7.
69. Nakamura CT, Ng GY, Paton JY, et al. Correlation between digital clubbing and pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33 (5): 332–8.
70. Botton E, Saraux A, Laselve H, et al. Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine.* 2003; 70 (5): 327–35.
71. Johnson S, Knox AJ. Arthropathy in cystic fibrosis. *Respir Med.* 1994; 88 (8): 567–70.
72. Ede K, McCurdy D, Garcia-Lloret M. Hypertrophic osteoarthropathy in the hepatopulmonary syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2008; 14 (4): 230–3.
73. Kuloglu Z, Kansu A, Ekici F, et al. Hypertrophic osteoarthropathy in a child with biliary atresia. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39 (7): 698–701.
74. Xu BP, Shen KL, Hu YH, et al. Clinical characteristics of primary ciliary dyskinesia in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2008; 46 (8): 618–22.
75. Utine EG, Yalcin B, Karnak I, et al. Childhood intrathoracic Hodgkin lymphoma with hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: A case report and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2008; 167 (4): 419–23.
76. Dever LL, Matta JS. Digital clubbing in HIV-infected patients: An observational study. *AIDS Patient Care STDS.* 2009; 23 (1): 19–22.
77. Graham SM, Daley HM, Ngwira B. Finger clubbing and HIV infection in Malawian children. *Lancet.* 1997; 349 (9044): 31.
78. Cribier B, Mena ML, Rey D, et al. Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus – a prospective controlled study. *Arch Dermatol.* 1998; 134 (10): 1216–20.

79. Smyth A, Roberts N, Parker S, et al. Finger clubbing as sign of HIV infection in children. *Lancet*. 1997; 349 (9051): 575.
80. Carreiro-Rodriguez M, Hernandez-Blanca D, Fernandez LM, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in acquired immunodeficiency syndrome. Case report and review. *Invest Clin*. 1999; 40 (4): 267–76.
81. Boonen A, Schrey G, Van der Linden S. Clubbing in human immunodeficiency virus infection. *Br J Rheumatol*. 1996; 35 (3): 292–4.
82. Ascherl G, Hohenadl C, Schatz O, et al. Infection with human immunodeficiency virus-1 increases expression of vascular endothelial cell growth factor in T cells: implications for acquired immunodeficiency syndrome-associated vasculopathy. *Blood*. 1999; 93 (12): 4232–41.
83. Touraine A, Solente G, Gole L. Un syndrome osteodermopathique: la pachydermie plicaturee avec pachype-riostose des extremités. *Presse Med*. 1935; 43: 1820–4.
84. Zanon AB, Faccin MP, Anti SMA, et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy: Case report and literature review. *Rev Bras Reumatol*. 2009; 49 (4): 447–455.
85. Martinez-Lavin M. Pachydermoperiostosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25 (5): 727–34.
86. Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, et al. Mini Review: Pachydermoperiostosis: an update. *Clin Genet*. 2005; 68: 477–86.
87. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Armellini E, et al. Serum bFGF and VEGF correlate respectively with bowel wall thickness and intramural blood flow in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10 (5): 573–7.
88. Steurer M, Zoller H, Augustin F, et al. Increased angiogenesis in chronic idiopathic myelofibrosis: vascular endothelial growth factor as a prominent angiogenic factor. *Hum Pathol*. 2007; 38 (7): 1057–64.
89. Ding JW, Li B, Chen T, et al. Eyelid thickening and ptosis associated with pachydermoperiostosis: a case report and review of literature. *Aesthetic Plast Surg*. 2013; 37 (2): 464–7.
90. McPhee SJ. Clubbing. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW eds. *Clinical methods, the history, physical, and laboratory examinations*. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. p. 231–5.
91. Siragusa M, Schepis C, Cosentino FII, et al. Nail pathology in patients with hemiplegia. *Br J Dermatol*. 2001; 144 (3): 557–60.
92. Alonso-Bartolome P, Martinez-Taboada VM, Pina T, et al. Hypertrophic osteoarthropathy secondary to vascular prosthesis infection – report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85 (3): 183–91.
93. Ahrenstorf G, Rihl M, Pichlmaier MA, et al. Unilateral hypertrophic osteoarthropathy in a patient with a vascular graft infection. *J Clin Rheumatol*. 2012; 18 (6): 307–9.
94. Leb DE, Sharma JK. Clubbing secondary to an arteriovenous fistula used for hemodialysis. *JAMA*. 1978; 240 (2): 142–3.
95. Gold AH, Bromberg BE, Herbstritt JG, et al. Digital clubbing: A unique case and a new hypothesis. *J Hand Surg Am*. 1979; 4 (1): 60–6.
96. Civilibal M, Duru NS, Dogdu G, et al. A Takayasu's arteritis case with unilateral digital clubbing. *Turk J Rheumatol*. 2011; 26 (2): 163–6.
97. De Waele M, Lauwers P, Hendriks J, et al. Fibromuscular dysplasia of the brachial artery associated with unilateral clubbing. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012; 15 (6): 1080–1.
98. Saunders PR, Hanna M. Unilateral clubbing of fingers associated with causalgia. *BMJ*. 1988; 297 (6664): 1635.
99. Alvarez AS, McNair D, Wildman J, et al. Unilateral clubbing of the fingernails in patients with hemiplegia. *Gerontol Clin (Basel)*. 1975; 17 (1): 1–6.
100. Santiago MB, Lima I, Feitosa AC, et al. Pseudoclubbing: is it different from clubbing? *Semin Arthritis Rheum*. 2009; 38 (6): 452–7.
101. Farzaneh-Far A. Pseudoclubbing. *N Engl J Med*. 2006; 354 (15): 14.
102. Schamroth L. Personal experience. *S Afr Med J*. 1976; 50 (9): 297–300.
103. Pallarés-Sanmartín A, Leiro-Fernández V, Cebreiro TL, et al. Validity and reliability of the Schamroth sign for the diagnosis of clubbing. *JAMA*. 2010; 304 (2): 159–61.
104. Rice R, Rowland P. A quantitative method for the estimation of clubbing. *Sci Ses Senior Class Tulane Univ Med Sch*. 1961; 11: 302–15.
105. Lovibond JL. Diagnosis of clubbed fingers. *Lancet*. 1938; 231 (5972): 363–4.
106. Husarik D, Vavricka SR, Mark M, et al. Assessment of digital clubbing in medical inpatients by digital photography and computerized analysis. *Swiss Med Wkly*. 2002; 132 (11–12): 132–8.
107. Goyal S, Griffiths WAD, Omarouayache S, et al. An improved method of studying fingernail morphometry: Application to the early detection of fingernail clubbing. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39 (4): 640–2.

108. Roy HS, Wang Z, Ran H, et al. Diagnosis of digital clubbing by high-frequency ultrasound imaging. *Int J Dermatol*. 2013; 52 (1): 1–5.
109. Moralidis E, Gerasimou G, Theodoridou A, et al. Hypertrophic osteoarthropathy manifested with isolated calcaneal periostitis in bone scintigraphy. *Ann Nucl Med*. 2010; 24 (4): 313–7.
110. Pineda CJ, Martinez-Lavin M, Goobar JE, et al. Periostitis in hypertrophic osteoarthropathy: relationship to disease duration. *Am J Roentgenol*. 1987; 148 (4): 773–8.
111. Lin Y, Tsai SC, Wang YH, et al. The usefulness of bone scintigraphy in the evaluation of hypertrophic osteoarthropathy after chemotherapy: a case report and literature review. *Ann Nucl Med Sci*. 2010; 23: 47–51.
112. Sainani NI, Lawande MA, Parikh VP, et al. MRI diagnosis of hypertrophic osteoarthropathy from a remote childhood malignancy. *Skeletal Radiol*. 2007; (36 suppl 1): 63–6.
113. Bernardo SG, Emer JJ, Burnett ME, et al. Hypertrophic osteoarthropathy presenting as unilateral cellulitis with successful treatment using pamidronate disodium. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012; 5 (9): 37–46.
114. Davis MC, Sherry V. Hypertrophic osteoarthropathy as a clinical manifestation of lung cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2011; 15 (5): 561–3.
115. Shih WJ. Pulmonary Hypertrophic Osteoarthropathy and Its Resolution. *Semin Nucl Med*. 2004 (2); 34: 159–63.
116. Augarten A, Goldman R, Laufer J, et al. Reversal of digital clubbing after lung transplantation in cystic fibrosis patients: A clue to the pathogenesis of clubbing. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 34 (5): 378–80.
117. Albrecht S, Keller A. Postchemotherapeutic reversibility of hypertrophic osteoarthropathy in a patient with bronchogenic adenocarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2003; 28 (6): 463–6.
118. Nguyen S, Hojjati M. Review of current therapies for secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Clin Rheumatol*. 2011; 30 (1): 7–13.
119. Jayakar BA, Abelson AG, Yao QP. Treatment of hypertrophic osteoarthropathy with zoledronic acid: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41 (2): 291–6.
120. King MM, Nelson DA. Hypertrophic osteoarthropathy effectively treated with zoledronic acid. *Clin Lung Cancer*. 2008; 9 (3): 179–82.
121. Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. *Clin Rheumatol*. 2004; 23 (4): 330–2.
122. Maroto AAM, Martinez-Quintana E, Suarez-Castellano L, et al. Painful hypertrophic osteoarthropathy successfully treated with octreotide. The pathogenetic role of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44 (10): 1326–7.
123. Hayashi M, Sekikawa A, Saijo A, et al. Successful treatment of hypertrophic osteoarthropathy by gefitinib in a case with lung adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2005; 25 (3c): 2435–8.

Mojca Petrič¹, Aleš Kogoj²

Demenca pri osebah z motnjo v duševnem razvoju

Dementia in People with Intellectual Disability

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: staranje, motnja v duševnem razvoju, Downov sindrom, Alzheimerjeva bolezen

V prispevku so predstavljene ugotovitve o demenci pri osebah z motnjo v duševnem razvoju, z osredotočenostjo na bolje raziskano skupino oseb z Downovim sindromom. Podane so diagnostične možnosti, prevalenca, dejavniki tveganja in možnosti zdravljenja. Dodatno so opisane vedenjske in psihične spremembe, ki so lahko eden prvih znakov demence pri osebah z motnjo v duševnem razvoju.

ABSTRACT

KEY WORDS: aging, intellectual disability, Down syndrome, Alzheimer's disease

The article reviews dementia in adults with intellectual disability, focusing on adults with Down syndrome. Diagnostic possibilities, prevalence, risk factors, and treatment options are discussed. In addition, behavioural and psychological changes, which may be one of the first signs of dementia in adults with intellectual disability, are described.

¹ Asist. Mojca Petrič, univ. dipl. psih., Univerza na Primorskem, Pedagoška fakulteta, Cankarjeva ulica 5, 6000 Koper

² Prof. dr. Aleš Kogoj, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje; Medicinska fakulteta, Katedra za psihiatrijo, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana; ales.kogoj@psih-klinika.si

UVOD

Motnja v duševnem razvoju (MDR) je motnja, za katero je značilna pomembna omejitev tako intelektualnega delovanja kot prilagojenega vedenja, ki se kaže v pojmovnih, socialnih in praktičnih spretnostih prilagajanja. Motnja se pojavi pred 18. letom starosti (1). Ameriško psihiatrično združenje in Ameriško združenje za motnjo v duševnem razvoju in razvojne motnje sta v 90. letih kot kriterij za določanje stopnje MDR uporabljala inteligenčni količnik (angl. *intelligence quotient*, IQ). V splošnem je veljalo, da imajo osebe z IQ-jem med 55 in 70 lažjo MDR, med 40 in 55 zmerno MDR, med 25 in 40 težjo MDR, z IQ-jem pod 25 pa težko MDR (2). Danes Ameriško združenje za motnjo v duševnem razvoju in razvojne motnje poudarja, da je IQ še vedno najpomembnejši kriterij določitve stopnje MDR, vendar sta ocena in klasifikacija motnje zelo kompleksni, saj je treba pri tem upoštevati tudi kulturno okolje, vrstnike, jezikovno raznolikost, kulturne razlike v komunikaciji, dejavnike gibanja in vedenja. Poleg testov IQ za oceno omejitev v intelektualnem delovanju tako priporočajo uporabo testov za določanje omejitev v prilagojenem vedenju, s pomočjo katerih ocenjujejo konceptualne, socialne in praktične spretnosti (3).

MDR je treba ločiti od razvojnih motenj. Slednje so nadredna kategorija MDR, opredeljene z vidika kroničnih primanjkljajev oz. motenj v spoznavnem in/ali telesnem razvoju. Primanjkljaj oz. motnja se pojavi pred 22. letom starosti (3). MDR je tako le ena izmed oblik razvojnih motenj. Nekatere osebe z drugimi oblikami razvojnih motenj, kot sta npr. cerebralna paraliza ali fetalni alkoholni sindrom, imajo lahko tudi MDR.

V Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB) sta opisani dve diagnostični skupini (4):

- duševna manjrazvitost (F70–F79), za katero je značilno stanje zaustavljenega ali nepopolnega duševnega razvoja, očitno

zlasti kot pomanjkanje veščin, ki se kažejo v razvojnem obdobju, znanja oz. spretnosti, ki prispevajo k splošni ravni inteligentnosti, se pravi kognitivnih, govornih, motoričnih in socialnih sposobnosti, in

- motnje duševnega (psihološkega) razvoja (F80–F89) s specifičnimi, mešanimi in pervazivnimi razvojnimi motnjami. Med slednje sodita npr. avtizem in Aspergerjev sindrom.

STARANJE PRI OSEBAH Z MOTNJO V DUŠEVNEM RAZVOJU

V začetku 20. stoletja je bila pričakovana življenjska doba v splošni populaciji 30–40 let, pričakovana življenjska doba oseb z Downovim sindromom (DS) pa samo devet let (5). Napredek v zdravstvu, večji dostop do zdravstvenih storitev in drugi dejavniki, ki so prispevali k podaljševanju življenjske dobe v splošni populaciji, so skupaj z deinstitutionalizacijo oseb z MDR podaljšali tudi povprečno življenjsko dobo oseb z MDR. Povprečna življenjska doba oseb z Downovim sindromom je sedaj 55 let, za celotno skupino oseb z MDR 60 let, pri tistih z lažjo MDR, ki nimajo komorbidnih stanj, pa primerljiva normativni populaciji (6, 7).

Starejši z MDR so še posebej ranljivi, ker so pri njih primanjkljaji oz. motnje ter zdravstvene težave prisotne že pred obdobjem pozne odraslosti. Kljub temu je področje staranja oseb z MDR relativno neraziskano. Prva knjiga, ki je opisovala staranje pri osebah z MDR, je izšla šele leta 1985 v Združenih državah Amerike, pri čemer se je osredotočila na s starostjo povezane spremembe v telesnem zdravju in spoznavnih procesih. Največ pozornosti v okviru staranja oseb z motnjo v duševnem razvoju je posvečene povezanosti med DS in Alzheimerjevo boleznijo (8). Odrasli z DS naj bi namreč imeli genetsko predispozicijo za razvoj Alzheimerjeve bolezni, povezano z genom za amiloidni prekurzorski protein (APP) na

21. kromosomu, kar pa ne velja za druge oblike MDR (9). V nadaljevanju tako prikazuje povzetke raziskav, ki so se osredotočile predvsem na proučevanje Alzheimerjeve demence pri osebah z MDR, čeprav so pri starejših z MDR pogoste tudi demence drugih etiologij (10).

DEMENCA

V 10. mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-10) je demenca (F00–F03) opredeljena kot sindrom, ki ga povzroča možganska bolezen, običajno kronične ali napredujoče narave. Vključuje motnje mnogih višjih živčnih dejavnosti, kot so: spomin, mišljenje, orientacija, razumevanje, računanje, sposobnost učenja, sposobnost besednega izražanja ali presoja. Zavest ni zamegljena. Opešanje spoznavnih (kognitivnih) sposobnosti navadno spremlja ali pa včasih napoveduje zmanjšanje sposobnosti za obvladovanje čustev, socialnega vedenja ali motivacije (4).

Diagnosticiranje demence pri osebah z motnjo v duševnem razvoju

Diagnosticiranje demence je pri osebah z MDR še posebej težavno, saj so intelektualni primanjkljaji in nižje sposobnosti na spoznavnem področju prisotne že pred 18. letom, primanjkljaji pa jih spremljajo v celotnem življenjskem obdobju (1, 11, 12). Diagnoza demence pri osebah z MDR zahteva zaznano spremembo med osnovnim in trenutnim nivojem funkcioniranja ter ne spremembe med normativnim in trenutnim nivojem. Tako je pri osebah z MDR, še posebej pri tistih z DS, treba določiti njihov osnovni nivo spoznavnega delovanja in prilagojenega vedenja (6). Priporočila, kdaj je ta osnovni nivo treba določiti pri odraslih z MDR, so različna. Pri osebah z DS nekateri priporočajo starost med 20 in 30 let, drugi približno pri 35. letu starosti (13, 14). Nato je treba osebe z MDR spremljati vzdolžno. Če pride do očitnega upada

v funkcioniranju, je potrebna natančnejša diagnoza. Stopnja upada pri osebah z MDR je odvisna od premorbidne stopnje intelektualnega funkcioniranja, močnih spoznavnih področij pri tej osebi ter zahtev, ki jih pred posameznika postavlja okolje. Upad, ki ga po navadi zaznamo pri osebah v normativni populaciji, je lahko podoben upadu pri osebah z lažjo MDR, medtem ko je lahko upad pri posamezniku s težjo ali težko MDR precej drugačen. Hkrati je potrebno, da so spremembe v času pri diagnosticiranih osebah pomembno večje kot spremembe pri normalno starajočih se osebah z MDR (15). Nekaterne oblike neprilagojenega vedenja ali druge spremljajoče motnje pri osebah z MDR so lahko podobne zgodnjim simptomom demence, čeprav se pri teh osebah demenca (še) ni razvila (16). Zaradi teh razlogov je potrebna res celovita ocena spoznavnega delovanja, hkrati z diagnosticiranjem drugih duševnih motenj ter oceno prilagoditvenega vedenja (12).

Za diagnosticiranje demence pri odraslih z MDR lahko uporabimo klinično oceno, presejalne teste in bolj celostne diagnostične pripomočke.

Med diagnostičnimi kriteriji za klinično oceno demence so Aylward in sodelavci priporočili sistem MKB-10, saj daje več poudarka nespoznavnim vidikom demence, kot so čustvena nestabilnost, razdražljivost in apatija. Poudarjajo tudi, da z MKB-10 najprej diagnosticiramo demenco in šele nato ločimo, za katero obliko gre (15). MKB-10 so priredili tudi za osebe z MDR. Diagnostični kriterij je vključen v sistem DC-LD (angl. *Diagnostic Criteria for Psychiatric Disorders for Use with Adults with Learning Disabilities/Mental Retardation*) britanskega *Royal College of Psychiatrists* (10). Empirične študije, ki so sistematično proučevale diagnostične kriterije za demenco pri starejših z MDR, izpostavljajo dve pomembni ugotovitvi. Pri osebah z DS je sistem MKB-10 občutljivejši za diagnosticiranje demence kot nekatere baterije testov. Ugotavljajo, da

dajeta DSM-IV (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) in MKB-10 podobne rezultate, čeprav je najboljčutljivejši pripomoček CAMDEX (angl. *Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly*), ki ga opisujeva v nadaljevanju in se uvršča med celostne, diagnostične pripomočke (17).

Pri osebah z MDR (izključili so osebe z DS) so Strydom in sodelavci primerjali tri diagnostične kriterije: DSM-IV, MKB-10 in DC-LD. Ugotavljajo, da so lahko z vsemi tremi diagnosticirali 75 % bolnikov z demenco. Zaključujejo, da sta kriterija MKB-10 in DS-LD manj občutljiva kot DSM-IV. Z DSM-IV so v primerjavi z drugima dvema kriterijema diagnosticirali več oseb z blago obliko demence, pa tudi z zmerno do težjo obliko, kar pripisujejo zahtevnosti aplikacije MKB-10, ki tudi v večji meri temelji na oceni skrbnika/pomembne osebe. Priporočajo uporabo sistema DSM-IV, pri katerem so kriteriji jasno zastavljeni, enostavni za interpretacijo, ne temeljijo le na poročilu skrbnika glede spoznavnih sprememb pri bolniku, prav tako pa za oceno demence ni potrebna sprememba v vedenju in čustvovanju, ampak se osredotoča na spremembe v vsakdanjem funkcioniranju. Vedenjske in čustvene spremembe namreč niso dobro diskriminirale med osebami z MDR z demenco in brez nje (10).

Razlike med priporočilom Aylwarda in sodelavcev ter Strydoma in sodelavcev bi lahko pripisali razlikam v izražanju demence med osebami z DS in osebami z MDR drugih etiologij. Medtem ko se prvi avtorji sklicujejo na raziskave, ki so zajele osebe z DS, drugi osebe z DS izključijo iz raziskave. Več raziskav kaže, da se pri osebah z DS demenca pogosto izraža v atipični obliki, preko sprememb v vedenju in osebnosti (18). Ko govorimo o demenci pri raziskavah pri osebah z DS, avtorji večinoma izraz demenca in Alzheimerjeva bolezen uporabljajo kot sopomenki, čeprav Alzheimerjeva bolezen ni edina oblika demence pri osebah z DS (14).

Med različnimi (presejalnimi) testi in testnimi baterijami ločimo tiste, ki temeljijo na informacijah bolniku pomembne odrasle osebe, ter tiste, s katerimi neposredno ocenimo bolnikovo spoznavno delovanje. Določeni testi dajejo globalno oceno posameznikovega spoznavnega delovanja, z drugimi pa pridobimo oceno specifičnih spoznavnih funkcij, ki upadajo v zgodnji fazi demence, npr. kratkoročnega spomina, pozornosti in izvršilnih funkcij (19).

Pripomočki, ki temeljijo na oceni bolniku pomembne odrasle osebe

Med pripomočki, ki temeljijo na oceni funkcioniranja bolnika s strani njemu pomembne odrasle osebe, lahko izpostavimo naslednje: DMR (angl. *Dementia Questionnaire for Persons with Mental Retardation*) oz. v novejši obliki DLD (angl. *Dementia Questionnaire for People with Learning Disabilities*), DSIDS (angl. *Down's Syndrome Dementia Scale*), DSQIID (angl. *The Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disability*), AADS (angl. *Assessment of Adults with Developmental Disabilities*) in ABDQ (angl. *Adaptive Behavior Dementia Questionnaire*).

DMR oz. DLD je najpogostejše uporabljan presejalni preizkus za zgodnjo fazo demence. Sestavlja ga 50 postavk, ki jih posameznik ocenjuje na tristopenjski lestvici (ni primanjkljaja, zmeren primanjkljaj, težek primanjkljaj). Omogoča oceno spoznavnega (kratkoročni spomin, dolgoročni spomin, prostorska in časovna orientacija) in socialnega delovanja (ocena govora, praktičnih spretnosti, razpoloženja, dejavnosti/interesov). Avtor podaja različne mejne vrednosti, ki nakazujejo na demenco pri osebah z različno stopnjo motnje v duševnem razvoju, vendar poudarja, da je najboljši pokazatelj funkcioniranja sprememba v času. Mejne vrednosti so uporabne ob upoštevanju rezultatov na drugih nevropsiholoških inštrumentih, za DS se predlagajo prilagojene vrednosti (6, 20). Raziskovalci

poročajo o dobri občutljivosti testa (92 %) za diagnosticiranje demence pri osebah z MDR, vendar pa je manj občutljiv ob napredujoči demenci zaradi učinka tal, prav tako je potrebna uporaba dodatnih testov ob diagnozi depresivnosti (19). Za uporabo testa ni potrebna dodatna usposobljenost testatorja, aplikacija je časovno ekonomična (približno 15 minut) (21).

DSDS je kljub svojemu imenu namenjen širši populaciji kot le osebam z DS. Avtor ga je razvil predvsem za oceno demence pri osebah s težjo in težko MDR (19). Pripomoček je sestavljen iz 60 vprašanj, ki se delijo v tri sklope ter nakazujejo na zgodnjo, srednjo in pozno fazo demence. Po navadi psiholog izvede intervju z dvema bolniku pomembnima osebama. Udeleženca poročata o tem, ali je določeno vedenje v zadnjih šestih mesecih pri bolniku prisotno oz. odsotno, je zanj tipično ali pa v njegovem primeru nesmiselno za oceno. S tem je možna ločnica med vedenji, ki so bila pri bolniku prisotna že ves čas, in med tistimi, ki so relativno nova. Če pri prvi kategoriji vedenj, ki nakazujejo na zgodnjo fazo demence, bolnik ne preseže določenega števila točk, se intervju zaključi (22). Lestvica omogoča tudi diferencialno diagnozo demence in težav s sluhom, vidom, depresivnostjo, bolečin, motenj v delovanju ščitnice in spoznavnega upada, ki se nanaša na jemanje zdravil (19). Test kaže dobro občutljivost (86 %) za diagnosticiranje demence pri osebah z MDR, vključno z osebami z DS, in pomembno korelira z rezultati na testu DMR. Strokovnjakom, ki imajo manj izkušenj s standardiziranimi testi inteligentnosti, ga ne priporočajo za uporabo (21).

DSQIID so raziskovalci oblikovali na podlagi intervjujev s skrbniki 24 odraslih z DS. Sestavlja ga 53 postavk, ki zajemajo oceno najboljšega funkcioniranja bolnika (upoštevanje trenutnega in preteklega funkcioniranja) ter oceno vedenja in simptomov, ki so povezani z demenco. Mejna vrednost zagotavlja ustrezno občutljivost (92 %). Vpra-

šalnik je bil validiran na velikem vzorcu oseb z DS z demenco, prevedli in validirali pa so ga tudi na Kitajskem pri osebah z MDR nasploh (21, 23). Aplikacija vprašalnika zahteva malo časa (10–15 minut), njegova uporabnost pa je omejena pri težjih oblikah demence (21).

AADS je pripomoček, namenjen oceni z demenco povezanih vedenj pri osebah z MDR. Bolniku pomembna odrasla oseba poroča o pogostnosti pojavljanja posameznega vedenja, o težavnosti obvladovanja tega vedenja in o učinku na posameznikovo kakovost življenja. Postavke se združujejo v dve lestvici: presežki v vedenju in primanjkljaji na področju vedenja, ki jih pogosto povezujemo z demenco. Zanesljivost in veljavnost lestvice je potrjena na vzorcu oseb z DS (24).

ABDQ omogoča oceno prilagojenega vedenja. Vprašalnik sestavlja 15 postavk, ki se nanašajo na socialno funkcioniranje in opravljanje vsakodnevnih dejavnosti. Avtorji poročajo o dobri zanesljivosti in veljavnosti testa. Oblikovan je bil kot presejalni preizkus za ugotavljanje demence posebej za osebe z DS, vendar ga lahko uporabimo pri vseh odraslih z MDR ne glede na vrsto in stopnjo motnje (19). Občutljivost tega testa za diagnosticiranje Alzheimerjeve demence pri DS je 89 % (25).

Nevropsihološki testi za oceno spremembe v spoznavnem delovanju

Med nevropsihološkimi testi, s katerimi lahko ocenimo spremembe v spoznavnem delovanju, so: TSI (angl. *Test for Severe Impairment*), DSMSE (angl. *Down Syndrome Mental Status Examination*), PCFT (angl. *Prudhoe Cognitive Function Test*) in DAMES (angl. *Down Syndrome Attention, Memory, and Executive Functions Scale*). Večina testov je namenjena oceni spoznavnega delovanja oseb z DS.

TSI je sestavljen iz šestih področij, s katerimi preverimo motoriko, jezik, takojšnji in odloženi priklic, konceptualizacijo in splošno razgledanost. Sestavljen je bil za oce-

no spoznavnega delovanja oseb s težkimi spoznavnimi primanjkljaji pri normativni populaciji, a je bil uporabljen tudi pri osebah z DS ter pri osebah z MDR nasploh (10, 21, 26).

Test PCFT je bil oblikovan z namenom ugotavljanja spoznavnega upada v času pri osebah z DS in ne kot enkratno diagnostično orodje. Zajema glavna področja spoznavnega delovanja, ki jih običajno preverjamo tudi pri normativni populaciji: orientacija, priklic, jezik, praksija in računanje. Na koncu strokovnjak oceni še govor, sluh in vid. Raziskovalci poročajo o dobrih psihometričnih značilnostih vprašalnika (19). DSMSE ocenjuje orientacijo, osebne podatke, kratkoročni spomin, jezik, vidnoprstorsko konstrukcijo in praksijo pri osebah z DS.

DAMES je nevropsihološki test, validiran na starejših odraslih z DS. Sestavlja ga 11 področij, ki se združujejo v lestvice, zaje- te že v imenu preizkusa (21). Za populacijo oseb z MDR so prilagodili tudi druge teste, npr. SIB (angl. *Severe Impairment Battery*) in preizkus spoznavnih sposobnosti IBR, pri čemer pa testi nimajo mejnih vrednosti, ampak so bili uporabljeni predvsem pri večkratnem zaporednem testiranju oseb z MDR (17).

Za celovitejšo diagnostično oceno spoznavnega delovanja in morebitnega upada pri osebah z MDR lahko uporabimo pripomoček CAMDEX-DS (angl. *The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities*) (27). Sestavljen je iz dveh delov: strukturiranega intervjuja z bolniku pomembno odraslo osebo in nevropsihološke baterije CAMCOG-DS (angl. *Cambridge Cognition Examination*). Z njim preverimo orientacijo, jezik, spomin, pozornost, sposobnost abstrakcije, zaznavanja in praksije. Primeren je za ugotavljanje spoznavnega upada pri osebah z MDR, ki imajo lažjo do zmerno MDR v zgodnejših fazah demence, zaradi učinka tal pa ga ni mogoče uporabljati pri osebah s težjo MDR (14). Interv-

ju CAMDEX omogoča strukturirano pridobitev informacij o simptomih demence, vključno s spominom in drugimi spoznavnimi funkcijami, oceno sprememb osebnosti in vedenja, ter pridobitev podatkov o preteklem zdravljenju in družinski anamnezi s strani bolniku pomembne odrasle osebe (28).

Pri diagnosticiranju demence pri osebah z MDR je treba upoštevati tudi možnost drugih motenj ali sindromov. Eden izmed teh je delirij, ki je pri osebah z MDR pogosto povezan z operacijami, jemanjem določenih zdravil in infekcijami (17). Spremembe v posameznikovem funkcioniranju so lahko tudi rezultat težav s ščitnico, atipično epilepsijo, kroničnimi infekcijami, rezultat senzornih motenj ali jemanja antiholinergikov (6, 17). Najpogostejša diferencialna diagnoza je depresija, treba pa je upoštevati tudi poslabšanje psihotičnih simptomov (če ima pacient psihotično motnjo), ki se lahko odražajo na podoben način kot demenca.

Prevalenca demence pri osebah z motnjo v duševnem razvoju

Ocena prevalence je težavna iz dveh razlogov: zaradi predhodno opisane posebnosti pri diagnosticiranju demence in zaradi težav z reprezentativnostjo vzorcev odraslih z MDR, ki so vključeni v raziskave (6). Nekateri avtorji poročajo, da je pojavnost demence pri osebah z MDR (brez DS) pogostejša kot v normativni populaciji, spet drugi poročajo o tem, da je verjetnost za razvoj demence pri teh osebah približno enaka kot v normativni populaciji (15, 16, 29).

Severnoameriška raziskava Zigmána in sodelavcev ni našla razlik v stopnji prevalence demence med populacijo oseb z MDR in normativno populacijo, pri čemer pa je treba poudariti, da so vključili relativno majhen vzorec oseb (N = 126), ki je bil verjetno pristransko vzorčen, osredotočili pa so se le na pojavnost Alzheimerjeve demence. Obsežnejša novejša epidemiološka raziskava Strydoma in sodelavcev kaže, da je stopnja prevalence demence pri starejših odraslih

z DS dva- do trikrat višja kot v normativni populaciji (9).

Po podatkih Cooperja in Prasherja iz leta 1997 je prevalenca demence pri odraslih z MDR, vključno z osebami z DS, ocenjena na 15,6 % v starosti 65–74 let, 23,5 % v starosti 75–84 let, 70 % v starosti 85–94 let oz. 21,6 % pri osebah nad 65 let. Treba pa je poudariti, da je imelo le pet izmed 34 oseb DS (29). Podobno kažejo podatki novejših raziskav Strydoma in sodelavcev, v kateri so proučili prevalenco demence pri starejših z lažjo, zmerno in težko MDR, pri čemer so izključili osebe z DS. Pri 65. letu starosti je bila pojavnost demence 18,3 %. Ocena stopnje prevalence se ni razlikovala med osebami z različno stopnjo MDR (9). Patel in sodelavci ugotavljajo, da je prevalenca demence pri 96 odraslih z zmerno in težjo MDR, starih nad 50 let, 8,3 %. Vse tri raziskave so bile opravljene v Evropi.

Pri osebah z DS se demenca načeloma razvije pri nižji starosti. Prahser ugotavlja, da je med 30. in 39. letom starosti pogostnost demence 2 %, med 40. in 49. letom 9,4 %, med 50. in 59. letom 31,6 %, pri odraslih med 60. in 69. letom starosti pa 54,4 %, kar je enakovredno 22,2 % pri tistih, ki so stari več kot 40 let, in 37,7 % pri tistih nad 50. letom starosti (29). Podobne ugotovitve kažejo tudi rezultati drugih raziskav. V splošnem se raziskovalci strinjajo, da je vrh pojavnosti demence pri osebah z DS v zgodnjih 50. letih (6).

Vedenjske in psihične spremembe kot posledica demence pri osebah z motnjo v duševnem razvoju

Le malo raziskav je proučevalo vedenjske in psihične spremembe ob demenci pri odraslih z MDR. Tiste, ki so se osredotočile na omenjene spremembe, poročajo o večji meri razdražljivosti, agresivnosti in agitacije v primerjavi z osebami z MDR brez demence. Hkrati so ugotovili višjo pogostnost inkontinence, spremenjene vzorce spanja in pomanjkanje zanimanja (29).

Cooper je v eni izmed raziskav pri 27,6 % od 29 udeležencev z MDR in demenco ugotovila psihotične simptome, hkrati pa spremenjene vzorce spanja, pomanjkanje koncentracije, več skrbi in povečano agresivnost (29). V drugi raziskavi je primerjala tudi pojavnost neprilagojenega vedenja med osebami z MDR z demenco in brez nje. Ugotovila je, da je 17 od 22 simptomov neprilagojenega vedenja pogostejših pri osebah z MDR z demenco. Pri tem bi lahko izpostavili pomanjkanje energije, manj občutka za nevarnost, motnje spanja, agitacijo, inkontinenco, nesodelovalnost, težave pri obrokih, razdražljivost in agresivnost.

Demenca in osebe z Downovim sindromom

Downov sindrom je najpogostejša kromosomska motnja in najpogostejši vzrok MDR pri ljudeh. Pogostnost pojavljanja DS je približno 1/700 rojstev (30). DS je rezultat enega izmed treh različnih genotipov. Najpogostejše, tj. v 95 % primerov, gre za pristo trisomijo 21, pri kateri so prisotne tri popolne kopije 21. kromosoma. V manj kot 1 % primerov gre za mozaični DS. V tem primeru je le za nekatere celice značilna trisomija 21. kromosoma. Stopnja mozaičnosti variira od manj kot 1 % do več kot 99 %. Tretji tip je translokacijski DS, pri katerem so posebej kritična območja kromosoma 21 pritrjena na kromosome 14, 21 ali 22. Kritično območje pri DS predstavlja področje na koncu dolge ročice kromosoma 21. To območje naj bi bilo odgovorno za večino fenotipa DS. Trisomija znotraj tega področja naj bi bila povezana s številnimi nevropatološkimi in kliničnimi značilnostmi DS, čeprav raziskave na miših nakazujejo kompleksnejši odnos med genotipom in fenotipom (8).

Pri osebah z DS lahko govorimo o specifičnem vedenjskem fenotipu, pri čemer pa je zelo pomembno upoštevati kronološko starost. V odraslosti so spoznavni primanjkljaji po navadi prisotni na področju uče-

nja, spomina in jezika, specifično na področju besednega kratkoročnega spomina, eksplícitnega dolgoročnega spomina in morfosintakse, medtem ko so vidnoprstorski kratkoročni spomin, asociativno učenje in implicitni dolgoročni spomin relativno ohranjeni (31). S staranjem lahko tako kot v normativni populaciji pričakujemo določene spoznavne spremembe. Opazen je selektivni vzorec teh sprememb, ki se odraža v okvarah dolgoročnega spomina in vidnoprstorske konstrukcije (sposobnosti vizualiziranja predmeta kot skupka različnih delov ali konstruiranja replike predmeta), relativno sta ohranjena priklíc in jezik. Po 40. letu starosti je letna splošna stopnja spoznavnega upada pri osebah z DS približno 11 % (21). Za odrasle z DS je značilno, da izražajo manj neprilagojenega vedenja (npr. agresivnosti) kot osebe z MDR drugih etiologij (32). Značilna je tudi počasnost pri opravljanju vsakodnevnih nalog in pri obrokih, pri čemer ta počasnost ni povezana s težavami s ščitnico ali depresijo, ampak z obsesivno-kompulzivnimi vedenji, pri nekaterih pa tudi s tiki. Pri odraslih z DS je pogosta tudi depresija. Prevalenco le-te ocenjujejo na 6,1–11,4 %, kar je precej višja ocena kot pri drugih osebah z MDR. Depresivnost se odraža v umiku, pasivnosti, nespečnosti, psihomotoričnem nazadovanju ali znižanem apetitu (33). Najpogostejša duševna motnja, ki jo povezujejo z odraslimi z DS, pa je demenca.

Rezultati številnih raziskav kažejo, da se pri odraslih z DS demenca z večjo verjetnostjo razvije pri nižji starosti kot pri odraslih z MDR, katerih vzroki za motnjo niso posledica trisomije 21. kromosoma (16). Odrasli z DS naj bi namreč imeli genetsko predispozicijo za razvoj demence, povezano z genom za APP na 21. kromosomu (9). Razvoj demence pri osebah z DS se odraža z globalnimi nevropsihološkimi primanjkljaji, pri čemer so ohranjene osrednje govorne spretnosti. Raziskovalci ugotavljajo, da se prvi znaki (Alzheimerjeve) demen-

ce pri osebah z DS pogosto kažejo kot spremembe v vedenju in osebnosti in ne kot spoznavni upad. Tako je treba biti pozoren na znake, kot so socialni umik, apatija in čustvena nestabilnost (18). Pomemben znak razvijajoče se demence pri osebah z DS pa so tudi prvi epileptični napadi (34).

V eni izmed študij so 15 let spremljali 92 odraslih z DS, ki so živeli v bolnišnici, z namenom ugotavljanja spoznavnih sprememb in določanja starosti ob razvoju demence. Hkrati so proučili kliničnopatološke povezave pri demenci. vzdolžno so spremljali le tiste udeležence, ki ob začetku študije niso bili diagnosticirani kot dementni. Pri tistih, ki so že imeli diagnozo, so proučili le kliničnopatološke povezave. Ugotovili so, da se je pri 21 % odraslih z DS v 15 letih razvila demenca, v povprečju pri starosti 55,5 let. Pri starosti 60 let ali več je imela več kot polovica oseb diagnozo demenca. Amiloidne lehe in nevrofibrilarné pentlje veljajo za osnovne nevropatološke spremembe pri Alzheimerjevi bolezni. Na podlagi tipičnih sprememb v možganih je 88 % oseb z DS izpolnjevalo kriterije za diagnozo Alzheimerjeve demence. Ugotovili so visoko statistično pomembno povezanost med demenco in gostoto nevrofibrilarnih pentelj, vendar ne z gostoto amiloidnih leh. Prav tako niso ugotovili povezave med prisotnostjo nevrofibrilarnih pentelj in amiloidnih leh ali med prisotnostjo obojih v povezavi s stopnjo MDR (11).

Nastanek intracelularnih nevrofibrilarnih pentelj zaradi hiperfosforiliranega proteina Tau je povezan z razvojem demence tudi pri osebah z DS. Pri tem ima verjetno pomembno vlogo minibrain-kinaza, podobno kot pri družinskih zgodnjih oblikah Alzheimerjeve bolezni, vendar ne tudi pri drugih sporadičnih oblikah (35).

Gen za APP, iz katerega nastane amiloid β , se nahaja na 21. kromosomu. Hiperekspresija tega gena naj bi bila odgovorna za zgoden pojav možganske amiloidoze pri osebah z DS. V zgodnjem otroštvu (pri

otrocih z DS ali brez) je večina nevronov v korteksu in subkortikalnih strukturah pozitivna za amiloid β . Distribucija amiloida β , ki se vzpostavi v poznem otroštvu, pa je ohranjena tudi v obdobju odraslosti. Stabilna distribucija amiloida β znotrajcelično kaže, da je amiloid β v nevronih posameznikov z DS produkt normalnega metabolizma. Tako se zdi, da je zunajcelično nalaganje amiloida β v lehah, značilnih za Alzheimerjevo bolezen, odraz nekega drugega procesa (8).

Enkratna značilnost oseb z DS pa je nalaganje amiloida β v obliki nefibriliziranih, amorfnih leh, ki ima zanemarljive učinke na živčne celice in je brez pomembnih kliničnih posledic (12). Kopičenje se začne že pri osmem letu starosti, pri večjem številu odraslih z DS pa je opazno pred 35. letom (8).

Demenca pri osebah z DS, ki se običajno pojavi v 50. letih starosti sovпада s pojavom nevrofibrilarne degeneracije in fibriliziranih amiloidnih leh, povezanih z degeneracijo nevrofila (8).

Nekateri dejavniki tveganja za razvoj Alzheimerjeve bolezni pri osebah z Downovim sindromom

Dejavnik, ki so ga konsistentno povezovali z razvojem demence pri odraslih z DS, je starost. Tveganje za demenco pomembno naraste ob koncu 40. oz. v začetku 50. let, približno 20 let prej kot v normativni populaciji. Naslednji izmed dejavnikov, ki bi ga želela omeniti, je skupna genetska predispozicija za DS in demenco. Schupf in sodelavci so predpostavljali, da če obstaja skupna genetska predispozicija, potem je dokaz najmočnejši pri relativno mladih materah, ki imajo otroka z DS, saj lahko to odraža pospešen proces staranja; te ženske so biološko starejše kot kronološko. Rezultati so hipotezo podprli. Ugotovili so štirikraten porast v tveganju za razvoj demence pri materah, ki so rodile otroka z DS pred 35. letom starosti, v primerjavi z materami, ki so bile ob

rojstvu otroka z DS stare nad 35 let, in v primerjavi z materami otrok z MDR kot posledico drugih dejavnikov. Pri materah, ki so bile pri rojstvu otroka stare nad 35 let, tako ni bilo povečanega tveganja za razvoj demence. Prav tako ni bilo nobenih razlik v stopnji tveganja za razvoj demence med mlajšimi in starejšimi očeti otrok z DS ali otrok z MDR drugih etiologij. Zdi se, da je v ozadju tveganja za Alzheimerjevo bolezen ter rojstvo otroka z DS pri mladih mamah podoben mehanizem, ki morda nadzira nekatere vidike hitrosti staranja (8).

Naslednji dejavnik tveganja, ki ga avtorji omenjajo, je gen za apolipoprotein E (*APO-E*), ki je lociran na 19. kromosomu. Je eden izmed najpomembnejših genetskih dejavnikov tveganja za razvoj Alzheimerjeve bolezni v normativni populaciji. Gen *APO-E* se lahko pojavi v treh alelnih oblikah. *APO-E* $\epsilon 4$ je povezan z večjim nalaganjem amiloida β pri odraslih z DS in brez njega, s prisotnostjo tega alela pa se povečuje tudi verjetnost za razvoj Alzheimerjeve bolezni. Nasprotno je prisotnost alela *APO-E* $\epsilon 2$ povezana z znižanim tveganjem za razvoj demence pri osebah z DS (8).

Tako kot v normativni populaciji tudi pri DS predpostavljajo, da je t. i. spoznavna rezerva varovalni dejavnik v primeru demence. DS prizadene razvoj možganov na več načinov, med drugim gre za zmanjšano težo in velikost možganov, zmanjšan volumen čelnega režnja, zmanjšano razvejanje dendritov ter povišano apoptozo v obdobju fetusa (8). Normalno razvijajoči se možgani lahko tolerirajo izgubo manjšega števila nevronov, pri čemer so posledice v spoznavnih in funkcionalnih sposobnostih zanemarljive, dokler je posameznikova kapaciteta kompenziranja teh izgub, imenovana spoznavna rezerva, prevladujoča. Pri normativni populaciji so podprli teorijo spoznavne rezerve v odnosu s tveganjem za razvoj demence, pri čemer sta nizka stopnja pismenosti ter manjša udeležnost v učnem procesu povezani z zgodnejšo incidenco Alzhei-

merjeve bolezni. Ker je stopnja upada zadostna, da preseže spoznavno rezervo, v funkciji premorbidne inteligentnosti in izobrazbe, bi sklepali, da imajo osebe z DS, ki funkcionirajo na višjem nivoju, manjše tveganje za razvoj Alzheimerjeve bolezni v primerjavi z vrstniki, ki funkcionirajo slabše. Razlike v načrtu raziskave in izidih nekaj študij, ki so ugotovljale povezavo med spoznavno rezervo in Alzheimerjevo boleznijo pri odraslih z DS, onemogočajo izpeljavo zaključkov. Schupf in sodelavci so sicer pokazali, da IQ ni povezan s tveganjem za razvoj Alzheimerjeve bolezni ali s starostjo ob pojavu le-te (8). Te raziskave v kombinaciji s tistimi, ki kažejo, da je Alzheimerjeva bolezen enakovredno porazdeljena v populaciji oseb z različno stopnjo MDR, kažejo na to, da dejavniki v ozadju inteligentnosti niso neposredno povezani s tveganjem za razvoj Alzheimerjeve bolezni. Možno je tudi, da starejši s težjimi in težkimi MDR predstavljajo zelo zdrav segment med osebami, rojenimi v istem letu (preživel so le najbolj zdravi). Povezava med spoznavno rezervo in razvojem demence pri tej populaciji torej še vedno ni povsem raziskana.

Zigman in sodelavci so ugotovili tudi, da uporaba statinov pri osebah z DS z nivojem holesterola, večjim od 200 mg/dL, izniči povečano tveganje za razvoj demence. Nasprotno pa poskusi uporabe statina v klinični praksi pri drugih starejših z Alzheimerjevo boleznijo niso dali obetajočih rezultatov (8). Zaradi posebnosti v nevrobioloških značilnostih odraslih z DS se zdi, da je vpliv holesterola in hipolipemikov vredno nadalje proučevati.

Demenca ter spremljajoče vedenjske in psihične spremembe pri osebah z Downovim sindromom

Urv in sodelavci navajajo, da se nekateri psihiatrični simptomi lahko pojavijo pred opaznim upadom v izvajanju vsakodnevnih dejavnosti (36). Podobne rezultate navajajo Ball in sodelavci, ki so mnenja, da so za

Alzheimerjevo bolezen pri osebah z DS že v zgodnjem poteku bolezni značilne osebnostne in vedenjske spremembe s spremljajočimi motnjami izvršilnih funkcij, kar nakazuje na zgodnjo prizadetost čelnih režnjev pri tej skupini bolnikov (18).

Cooper in Prasher sta proučila vedenjske in psihične spremembe pri odraslih z DS in demenco ter jih primerjala s spremembami pri odraslih z MDR drugih etiologij in demenco. Ugotovila sta, da je agresivnost pogosta v obeh skupinah, vendar sta pomembno več agresivnega vedenja opazila pri osebah z MDR, katerih vzrok ni DS. Pri obeh skupinah so pogoste tudi motnje spanja in nesodelovalnost, vendar so pogostejše pri osebah z DS. Osebe z DS imajo tudi pogostejše slušne halucinacije. Treba pa je poudariti, da osebe z DS, ki nimajo demence, zelo redko izkusijo psihotične motnje (37). Temple in Konstantareas pa navajata, da imajo osebe z Alzheimerjevo boleznijo in DS redkeje halucinacije in blodnje ter se pogostejše vključujejo v fizične aktivnosti kot bolniki z Alzheimerjevo boleznijo brez DS (38).

Raziskave tako kažejo, da bodo vedenjske in psihične spremembe, ki so spremljajoči pojav demence, predstavljale izziv skrbnikom oseb z MDR ne glede na pojavnost določenih razlik med skupinami.

Možnosti zdravljenja demence pri osebah z Downovim sindromom

Glede na opisane podobnosti med Alzheimerjevo boleznijo in demenco pri osebah z DS se sama po sebi ponuja možnost zdravljenja z inhibitorji encima acetilholin esteraze (AChE) in memantinom, ki je antagonist glutamatnega receptorja za *N*-metil-D-aspartat (NMDA). Za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni uporabljamo tri inhibitorje AChE: donepezil, galantamin in rivastigmin. V dvojno slepi s placebom kontrolirani klinični raziskavi je donepezil izboljšal celotno funkcioniranje pri osebah z DS in hudim spoznavnim upadom (39). Podatkov o mo-

rebitni učinkovitosti galantamina in riva-stigmina ni.

V nasprotju z donepezilom memantini v 52-tedenski dvojno slepi s placebom kontrolirani raziskavi ni pokazal statistično pomembnih razlik med skupinama na področju kognitivnih sposobnosti in funkcioniranja (40). V dvoletni raziskavi so se izkazali za neučinkovite tudi antioksidanti (α -tokoferol, askorbinska kislina in α -lipoična kislina) (41).

Kishnani in sodelavci pa so v dvojno slepi s placebom kontrolirani klinični raziskavi preizkusili učinkovitost donepezila pri osebah z DS, pri katerih demenca še ni nastopila. Medtem ko ni bilo statistično pomembne razlike med skupinama na lestvici SIB (angl. *Severe Impairment Battery*), pa je skupina z donepezilom dosegla boljši rezultat na eni izmed treh lestvic, ki so jih uporabili dodatno (angl. *Vineland Adaptive Behavior Scales*). Glede na rezultate *post hoc* analize avtorji menijo, da bi donepezil morda lahko koristil posameznim osebam z DS, tudi če še nimajo demence (42). Že pred tem Johnson in sodelavci v manjši raziskavi niso potrdili koristi uporabe donepezila pri osebah z DS brez demence. Nobene razlike ni bilo na podtestih kognitivnih funkcij (z izjemo jezika), vedenjskih sprememb in ocen skrbnikov (43).

Glede na objavljene rezultate lahko zaključimo, da je smiselna uporaba donepezila za zdravljenje demence pri osebah z DS.

ZAKLJUČEK

Obstaja vedno večje število raziskav, ki proučujejo staranje oseb z MDR, vendar pa so učinki starosti na duševno zdravje in duševne motnje pri osebah z MDR še vedno relativno neraziskani. Medtem ko lah-

ko zasledimo vedno večje število raziskav o povezanosti DS in demence, je raziskav o osebah z MDR kot posledicami drugih vzrokov relativno malo. Raziskave se sicer vse bolj osredotočajo na proučevanje dejavnikov, ki prispevajo k razvoju patoloških stanj, ter skušajo identificirati varovalne dejavnike, a še vedno ne dajejo možnosti zanesljivega sklepanja. Vse do sedaj objavljene raziskave so opravljene v tehnološko razvitih družbah, predvsem v Kanadi, Veliki Britaniji in ZDA. Ob pregledu znanstvene literature raziskav, ki bi bile narejene v Sloveniji, nisva našla. Za potrebe zagotavljanja kakovosti življenja bi bili dobrodošli prevodi ocenjevalnih pripomočkov tudi v slovenski jezik, hkrati pa informiranje strokovnjakov in svojcev, ki delajo z odraslimi s posebnimi potrebami, glede pojavnosti demence in možnosti zdravljenja ter zagotavljanja visoke kakovosti življenja za osebe z MDR.

Hkrati meniva, da se morajo raziskovalci osredotočiti ne le na patologijo, temveč tudi na proučevanje dejavnikov, ki prispevajo h kakovostnemu staranju oseb z MDR. Buys in sodelavci so izvedli raziskavo, ki predstavlja uspešen začetek vpogleda v želje in potrebe starostnikov z MDR. Namesto ocen klinikov in skrbnikov oseb z MDR so oceno svojih potreb in želja za prihodnost podali starejši z MDR sami. Poudarili so, da želijo več nadzora nad odločitvami o svojem življenju v prihodnosti, hkrati pa ceni-jo varnost, zanesljivo podporo in mentalno stimulacijo (44). Vsekakor bi se bilo treba osredotočiti tako na šibka kot na močna področja starejših z MDR. Na ta način jim lahko zagotovimo ustrezno podporo pri zadovoljevanju njihovih potreb in vključevanju v širšo družbo.

LITERATURA

1. Zveza Sožitje: Motnja v duševnem razvoju [internet]. Ljubljana: Zveza Sožitje – zveza društev za pomoč osebam z motnjami v duševnem razvoju Slovenije; [citirano 2012 May 15]. Dosegljivo na: http://www.zveza-sozitie.si/motnja-v-duševnem-razvoju-_mdr_.html
2. Smart J. Disability, society and the individual. Austin: Pro Ed; 2000.
3. AAIDD: FAQ on intellectual disability [internet]. Washington: American Association on Intellectual and Developmental Disabilities [citirano 2012 May 22]. Dosegljivo na: http://www.aamr.org/content_104.cfm
4. Svetovna zdravstvena organizacija. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 1995.
5. Penrose LS. The incidence of mongolism in the general population. *J Ment Sci.* 1949; 95 (400): 685–8.
6. RC PSYCH: Dementia and people with learning disabilities: guidance on the assessment, diagnosis, treatment and support of people with learning disabilities who develop dementia (CR155) [internet]. Leicester: British Psychological Society, Royal College of Psychiatrists; 2009 [citirano 2013 Sep 12]. Dosegljivo na: <http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/cr155.pdf>
7. Torr J, Davis R. Ageing and mental health problems in people with intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry.* 2007; 20 (2): 467–71.
8. Zigman WB, Devenny DA, Krinsky-McHale SJ, et al. Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Int Rev Res Ment Retard.* 2008; 36: 103–45.
9. Strydom A, Hassiotis A, King M, et al. The relationship of dementia prevalence in older adults with intellectual disability (ID) to age and severity of ID. *Psychol Med.* 2009; 39 (1): 13–21.
10. Strydom A, Livingston G, King M, et al. Prevalence of dementia in intellectual disability using different diagnostic criteria. *Br J Psychiatry.* 2007; 191: 150–7.
11. Margallo-Lana ML, Moore PB, Kay DWK, et al. Fifteen-year follow-up of 92 hospitalized adults with Down's syndrome: incidence of cognitive decline, its relationship to age and neuropathology. *J Intellect Disabil Res.* 2007; 51 (6): 463–77.
12. Strydom A, Hassiotis A. Diagnostic instruments for dementia in older people with intellectual disability in clinical practice. *Aging Mental Health.* 2003; 7 (6): 431–7.
13. Alzheimer Society: Down syndrome and Alzheimer's disease [internet]. Toronto: Alzheimer Society of Canada. [citirano 2013 Avgust 15]. Dosegljivo na: http://www.alzheimer.ca/č/media/Files/national/Other-dementias/research_Down_syndrome_2010_e.ashx
14. Nieuwenhuis-Mark RE. Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: problems and possible solutions. *R es Dev Disabil.* 2009; 30 (5): 827–38.
15. Aylward EH, Burt DB, Thorpe LU, et al. Diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* 1997; 41 (2): 152–64.
16. Hoekman J, Maaskant M. Comparison of instruments for the diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. *JIDD.* 2002; 27 (4): 296–309.
17. Strydom, A, Lee LA, Jokinen N, et al; IASSID Special Interest Research Group on Ageing and Intellectual Disabilities. Report on the state of science on dementia in people with intellectual disabilities [internet]. IASSID Special Interest Research Group on Ageing and Intellectual Disabilities; 2009 [citirano 2013 Sep 10]. Dosegljivo na: <http://www.opadd.on.ca/News/documents/dementialIASSID.report.pdf>
18. Ball SL, Holland AJ, Hon J, et al. Personality and behaviour changes mark the early stages of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: findings from a prospective population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006; 21 (7): 661–73.
19. Hanney ML, Tyrer SP, Moore PB. Overview of the neuropsychological assessment of dementia in intellectual disability. In: Prasher VP, eds. Neuropsychological assessments of dementia in Down syndrome and intellectual disabilities. London: Springer; 2009. p. 1–18.
20. Evenhuis HM. Further evaluation of the Dementia questionnaire for persons with mental retardation (DMR). *J Intellect Disabil Res.* 1996; 40 (4): 369–73.
21. O'Caoimh R, Clune Y, Molloy WD. Screening for Alzheimer's disease in Down's syndrome. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2013; 57.
22. Deb S, Braganza J. Comparison of rating scales for the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 1999; 43 (5): 400–7.
23. Li RSY. Validation of the Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities-Chinese Version (DSQIID-CV). In: Asia-Pacific 3rd Regional Conference (IASSIDD); 2013 Aug 22–24; Tokio, Japonska.

24. Kalsy S, McQuillan S, Oliver C, et al. Manual for the »Assessment for Adults with Developmental Disabilities« questionnaire [internet]. Birmingham: University of Birmingham; 2002 [citirano 2013 Sep 13]. Dosegljivo na: http://www.rtcadd.org/TA/Dementia_Care/Resources/Assessment/assets/AADSMannual.pdf
25. Prasher V, Farooq A, Holder A. The Adaptive Behaviour Dementia Questionnaire (ABDQ): screening questionnaire for dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 2004; 25 (4): 385–97.
26. Albert M, Cohen C. The Test for Severe Impairment: an instrument for the assessment of patients with severe cognitive dysfunction. *J Am Geriatr Soc.* 1992; 40 (5): 449–53.
27. Holland T, Huppert FA, Treppner P, et al. CAMDEX-DS: The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
28. Ball SL, Holland AJ, Huppert FA, et al. The modified CAMDEX informant interview is a valid and reliable tool for use in the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2004; (6): 611–20.
29. Cooper SA, Prasher VP. Maladaptive behaviours and symptoms of dementia in adults with Down's syndrome compared with adults with intellectual disability of other aetiologies. *J Intellect Disabil Res.* 1998; 42 (4): 293–300.
30. Moncaster JA, Pineda R, Moir RD. Alzheimer's disease amyloid-beta links lens and brain pathology in Down syndrome. *PLoS One.* 2010; 5 (5): e10659.
31. Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (6): 623–33.
32. Collacott RA, Cooper SA, Branford D, et al. Behaviour phenotype for Down's syndrome. *Br J Psychiatry.* 1998; 172: 85–9.
33. Dykens EM. Psychiatric and behavioral disorders in persons with Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007; 13 (3): 272–8.
34. Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, et al. Down syndrome and dementia: seizures and cognitive decline. *J Alzheimers Dis.* 2012; 29 (1): 177–85.
35. Wegiel J, Dowjat K, Kaczmarek W, et al. The role of overexpressed DYRK1A protein in the early onset of neurofibrillary degeneration in Down syndrome. *Acta Neuropathol.* 2008; 116 (4): 391–407.
36. Urv TK, Zigman WB, Silverman W. Psychiatric symptoms in adults with Down syndrome and Alzheimer's disease. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2010; 115 (4): 265–76.
37. Cooper SA, Smiley E, Morrison J, et al. Mental health in adults with intellectual disabilities: prevalence and associated factors. *Br J Psychiatry.* 2007; 190: 27–35.
38. Temple V, Konstantareas MM. A comparison of the behavioural and emotional characteristics of Alzheimer's dementia in individuals with and without Down syndrome. *Can J Aging.* 2005; 24 (2): 179–89.
39. Kondoh T, Kanno A, Itoh H, et al. Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Psychiatry Med.* 2011; 41 (1): 71–89.
40. Hanney M, Prasher V, Williams N, et al. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 379 (9815): 528–36.
41. Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, et al. Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation. *Am J Med Genet A.* 2011; 155A (8): 1939–48.
42. Kishnani PS, Sommer BR, Handen BL, et al. The efficacy, safety, and tolerability of donepezil for the treatment of young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A (8): 1641–54.
43. Johnson N, Fahey C, Chicoine B, et al. Effects of donepezil on cognitive functioning in Down syndrome. *Am J Ment Retard.* 2003; 108 (6): 367–72.
43. Buys L, Boulton-Lewis G, Tedman-Jones J, et al. Issues of active ageing: perceptions of older people with lifelong intellectual disability. *Australas J Ageing.* 2008; 27 (2): 67–71.

Aleksandar Gavrić¹, Juš Kšela², Blaž Mrevlje³

Kirurška revaskularizacija srca: z zunajtelesnim krvnim obtokom ali brez

*Surgical Myocardial Revascularization: With or Without
the Use of Cardiopulmonary Bypass*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: koronarna bolezen, revaskularizacija srca, zunajtelesni krvni obtok

Koronarna bolezen je eden najpogostejših vzrokov smrti v razvitem svetu. Aterosklerotični plak se s časom v steni koronarne arterije večja in jo končno pomembno ali kritično zoži. Kirurško zdravljenje zoženih koronarnih arterij se je razvilo ob koncu šestdesetih let prejšnjega stoletja s t. i. kirurško revaskularizacijo. Prvo operacijo so izvedli na delujočem srcu. Zaradi tehnične zahtevnosti je bila ta tehnika sprva opuščena. Prednost je dobila kirurška revaskularizacija na mirujočem srcu z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka in kardioplegične raztopine. Ob koncu sedemdesetih let se je uveljavilo perkutano zdravljenje zožitev koronarnih arterij, ki je v primerjavi s kirurško tehniko manj invazivno. Razvoj kirurške revaskularizacije se je zaradi hitro razvijajoče se interventne kardiologije in znanih negativnih učinkov zunajtelesnega krvnega obtoka usmeril v razvoj manj invazivnih tehnik. Tako se je konec dvajsetega stoletja ponovno uveljavila kirurška revaskularizacija na delujočem srcu, torej brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka. Tako imenovana »off-pump« kirurška revaskularizacija se je izkazala za enakovredno že uveljavljeni »on-pump« kirurški revaskularizaciji. Članek opisuje pomanjkljivosti in prednosti obeh kirurških tehnik.

ABSTRACT

KEY WORDS: coronary artery disease, myocardial revascularization, extracorporeal circulation

Coronary artery disease is one of the most common causes of death in the developed world. Atherosclerotic plaque progresses to a point at which the artery is critically stenosed. Surgical myocardial revascularization has developed in 1960s; the operation was called coronary artery bypass grafting. The first revascularization was performed on a beating heart. However, due to technical limitations this technique was quickly abandoned. Conventional coronary artery bypass grafting with the use of extracorporeal circulation and cardioplegic arrest became the forefront of surgical revascularization. In the late 1970's, percutaneous coronary intervention appeared, which, in comparison to surgical revascularization, is much less invasive. Quickly evolving interventional cardiology and

¹ Aleksandar Gavrić, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; aleksandar.gavri@gmail.com

² Asist. dr. Juš Kšela, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

³ Asist. Blaž Mrevlje, dr. med., Herzzentrum Rostock, Universitätsmedizin Rostock, Schillingallee 35, 18057 Rostock

well-known adverse effects of extracorporeal circulation forced surgeons to develop a less invasive surgical treatment of coronary artery disease. In the 1990's, beating heart coronary artery bypass grafting without the use of extracorporeal circulation redeveloped. The so-called off-pump coronary artery bypass grafting appeared to be an equivalent technique to on-pump coronary artery bypass grafting, which is already well-established. The article describes advantages and disadvantages of both techniques.

UVOD

Koronarna arterijska bolezen je poleg različnih oblik rakavih obolenj najpogostejši vzrok smrti v zahodnem svetu. Zaradi staranja prebivalstva se bo število bolnikov s koronarno boleznijo v prihodnosti najverjetneje še povečevalo. S tem se bo povečala potreba po zdravljenju, tako z zdravili, perkutanem pristopu, kakor tudi s kirurško revaskularizacijo (angl. *coronary artery bypass grafting*, CABG).

Zdravniki so že v prvi polovici dvajsetega stoletja preizkušali različne kirurške tehnike, s katerimi so skušali z zdravljenjem pomembnih ali kritičnih zožitev koronarnih arterij izboljšati pretok krvi v srčni mišici. Zaradi tehničnih omejitev se sprva nobena metoda ni obdržala. Velik korak naprej je pomenil razvoj naprave za zunajtelesni krvni obtok (angl. *extracorporeal circulation*, ECC), ki je povzročil razmah srčne kirurgije (1). R. Favaloro in D. B. Effler sta leta 1968 prva predstavila rezultate »on-pump« kirurške revaskularizacije (angl. *on-pump coronary artery bypass grafting*, OCABG) na večji skupini bolnikov, ki so pokazali, da je kirurška revaskularizacija metoda izbora za zdravljenje bolnikov s koronarno arterijsko boleznijo (2, 3).

Konec sedemdesetih let prejšnjega stoletja se je začel razvoj perkutane revaskularizacije koronarnih arterij (angl. *percutaneous coronary revascularisation*), ki je v domeni interventnih kardiologov (4). Z razvojem tehnike je sredi osemdesetih let prejšnjega stoletja perkutani način revaskularizacije postal enakovredna metoda kirurški revaskularizaciji (5). Perkutana koronarna

revaskularizacija ne zahteva sedacije bolnika, niti uporabe ECC, zato se je pomen kirurške revaskularizacije začel manjšati. Predvsem so temu botrovali stranski učinki uporabe ECC, ki pomembno prispevajo k pooperativnim zapletom (6).

Razvoj kirurške revaskularizacije se je zato usmeril v tehnike, ki omogočajo manjšo invazivnost brez uporabe ECC in kardiooplegije, torej na delujočem srcu (7). V devetdesetih letih prejšnjega stoletja so bili zaradi tehničnega napredka vzpostavljeni pogoji za ponovno uvedbo »off-pump« kirurške revaskularizacije (angl. *off-pump coronary artery bypass grafting*, OPCABG), metode, s katero se je kirurška revaskularizacija koronarnih arterij pravzaprav začela. Randomizirani raziskavi CORONARY (angl. *CABG Off or On Pump Revascularization Study*) in GOPCABE (angl. *German Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients*) sta pokazali, da med tehnikama ni pomembnih razlik, kljub temu pa je OPCABG v rokah izkušenega kirurga boljše metoda za določeno skupino bolnikov (7–9).

UPORABA ZUNAJTELESNEGA KRVNEGA OBTOKA IN ZAPLETI

V klinično prakso je ECC vpeljal John Gibbon leta 1951. Do konca petdesetih let prejšnjega stoletja se je ECC razširila po vsem svetu, kar je pomembno vplivalo na hiter razvoj srčne kirurgije (10).

ECC ima določene stranske učinke. Incidenca življenjsko ogrožajočih stranskih učinkov je 0,4–2,7 %. Med najnevarnejše zaplete štejemo masivno pljučno embolijo (0,03–0,07 %), disekcijo ascendentne aorte

(0,4–0,8 %), dislokacijo kanile (0,2–1,6 %) in trombozo zaradi stika krvi s trombogenimi sestavnimi deli ECC (0,3–0,4 %) (1). Zaradi aktivacije sistemskega vnetnega odziva so pri uporabi ECC lahko prizadeti osrednje živčevje, srce, pljuča, ledvice in prebavila. To še posebej velja za starejše bolnike (11). Do sistemskega vnetnega odziva pride zaradi stika plazemskih beljakovin in krvnih celic s površinami nekaterih sestavnih delov ECC. Sledi aktivacija plazemskih proteaz, sproženje prosvetnih mediatorjev. Ti naprej aktivirajo levkocite, trombocite in endotelne celice, čemur sledi degranulacija trombocitov ter aktivacija nevtrofilcev in monocitov. Sprostijo se citokini, ki povzročijo sistemski vnetni odziv (4, 11).

Osrednje živčevje

Zapleti v osrednjem živčevju so pogosta posledica uporabe ECC. Incidenca možganske kapi po OCABG je približno 3 %, kar dve tretjini bolnikov pa kaže znake kognitivnega upada po posegu (11). Najpogostejše so težave s spominom, zmanjšana možnost izvajanja osnovnih matematičnih izračunov, motnje razpoloženja in osebnosti (12). Nevrokognitivna disfunkcija po OCABG ima več vzrokov: spremembe pretoka v možganih, sistemski vnetni odziv in embolizacije. Ti vzroki so posledica manipuliranja z aorto – zažem aorte, kaniliranje – oz. izvirajo iz naprave za ECC. Posledica so difuzne ishemične možganske poškodbe (11–13). Pomemben izvor embolusov je tudi atrijska fibrilacija (AF), ki se pogosto pojavi pooperativno (14). Vendar pa rezultati več randomiziranih raziskav, ki so primerjale incidenco nevrokognitivne disfunkcije med OPCABG in OCABG, niso ugotovile statistično značilne razlike med obema tehnikama. Rezultati so pokazali, da je mehanizem zapletov bolj kompleksen in da je poleg uporabe ECC pomemben dejavnik tveganja za pooperativne zaplete tudi obseg možganske in sistemske žilne bolezni pred operacijo (14).

Ledvice

Okvara ledvic je pomemben vzrok pooperativne umrljivosti in slabše kakovosti življenja pri bolnikih po CABG (15). Okvara ledvic ima več vzrokov, med katerimi prednjačita zmanjšana prekrvavitev med posegom in vnetna poškodba zaradi uporabe ECC (16, 17). Pomemben vpliv ima tudi preoperativno stanje bolnika in pridružene bolezni (1). Porast serumskega kreatinina po posegu zasledimo pri 5–20 % bolnikov. Incidenca hudih oblik ledvične odpovedi po kirurški revaskularizaciji, ki zahteva hemodializno zdravljenje, pa je 1 % (15). Raziskava BHACAS-1 (angl. *Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Study 1*) je pokazala statistično značilno zmanjšanje delovanja ledvic pri bolnikih po OCABG v primerjavi z OPCABG (18, 19). Višjo incidenco začetne ledvične odpovedi v OCABG-skupini v primerjavi z OPCABG je pokazala tudi metaanaliza 22 randomiziranih raziskav. Glede hude oblike ledvične odpovedi, ki bi zahtevala hemodializno zdravljenje, pa med skupinama ni bilo pomembnih razlik (15).

Vpliv CABG na ledvično funkcijo po posegu so pokazale tudi številne druge raziskave. Tako so Tang in sodelavci pokazali, da ni statistično značilnih razlik v ledvični funkciji pri bolnikih z nizkim pooperativnim tveganjem, ki so imeli napravljeno ali OCABG ali OPCABG. Stopnja okvare ledvic na nivoju tubulov in glomerulov je bila v obeh skupinah enaka. Raziskava je pokazala, da bolniki z nizkim pooperativnim tveganjem nimajo koristi od OPCABG, pri bolnikih z visokim tveganjem pa se je OPCABG izkazala kot boljša metoda (20).

Dihala

Na delovanje dihal v zgodnjem pooperativnem obdobju pomembno vplivajo različni dejavniki: kajenje, emfizem, kronični bronhitis, pljučnica in pljučni edem pred posegom (1). Med OCABG pljuča prehranjujejo predvsem bronhialne arterije, pretok skozi pljučne arterije je zmanjšan ali ga sploh

ni. Po bronhialnem krvnem obtoku pridejo mikroembolusi in citotoksični mediatorji sistemskega vnetnega odziva v pljuča, posledično se poveča prepustnost pljučnih kapilar, kar lahko privede do intersticijskega pljučnega edema. Poveča se tudi izločanje žlez v dihalnih poteh, kar vodi v zmanjšano podajnost pljuč in posledično povečano delo dihalnih mišic ter fiziološki arterijsko-venski šant (zmanjšanje delnega tlaka kisika v arterijski krvi). Bolniki po OCABG so bolj nagnjeni k okužbam (21, 22).

G. W. Staton in drugi so v randomizirani raziskavi SMART (angl. *Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*) primerjali vpliv OPCABG in OCABG na delovanje pljuč. Podajnost pljuč je bila bolj zmanjšana v OPCABG-skupini kot v OCABG-skupini ($-15,4 \pm 10,7$ ml/cm H_2O proti $-11,2 \pm 10,1$ ml/cm H_2O , $p = 0,007$). Na rentgenskih posnetkih pljuč med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik. Bolniki po OPCABG so imeli takoj po posegu višji delni tlak kisika v arterijski krvi kot bolniki po OCABG ($36,7 \pm 12,9$ kPa proti $29,5 \pm 12,3$ kPa, $p = 0,001$). Razlika v delnem tlaku kisika med skupinama je izginila tretji dan po operaciji.

Med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v meritvah pljučne funkcije po posegu, v incidenci pljučnega edema, pojavu pljučnice ali plevralnega izliva (23).

Prebavila

Incidenca zapletov, povezanih s prebavili po OCABG, je 2,5 %, umrljivost zaradi te vrste zapletov je 15 % (24). Dejavniki tveganja so: starost, urgentnost operacije, trajanje ECC, zmanjšan minutni volumen srca po operaciji in podaljšana potreba po pooperativni uporabi vazopresorjev (25). Doug in sodelavci so v retrospektivni raziskavi ugotovili, da so zapleti, povezani s prebavili, redke pojav pri OCABG, a pomemben vzrok pooperativne smrtnosti. Pojavili so se pri 33 bolnikih (1,4 %). Najpogostejši zapleti so bili: paralitični ileus (33,3 %), krvavitev iz pre-

bavil (27,3 %), razjeda na želodcu in dvanajstniku s predrtjem (6,1 %), okvara jeter (6,1 %) in ishemična okvara črevesja (6,1 %) (26). Raja in sodelavci pa so v randomizirani prospektivni raziskavi pokazali, da je ECC glavni neodvisni napovedni dejavnik pooperativnih zapletov, povezanih s prebavili (27).

Srčna mišica

Na pooperativno stanje srčne mišice vpliva jo poleg ECC še neposredna poškodba zaradi operacije in bolezni srca, ki jo s kirurškim posegom zdravimo.

Z ECC in s kardioplegičnim zastojem je srce izpostavljeno mikroembolusom, povišani koncentraciji citokinov in negativnim učinkom zmanjšane prekrvavitve, kar ima za posledico edem srčne mišičnine in raztegnitev obeh prekatov (11). Prav zaradi tega je krčljivost srčne mišice neposredno po zaključku kardioplegičnega zastoja lahko zmanjšana. Poleg tega se lahko po zaključku ECC zaradi povišane predpolnitve prekatov povečata končni diastolni volumen in tlak, zaradi česar se poveča potreba po kisiku, kar dodatno vodi v prehodno zmanjšane krčljivosti.

Angelini in sodelavci v randomizirani raziskavi BHACAS 1 niso pokazali statistično značilnih razlik med OPCABG in OCABG v incidenci pooperativnega srčnega infarkta (28). Do enakih ugotovitev so prišli tudi Puskas in sodelavci (29). Keenan in sodelavci so z uporabo magnetnoresonančnega slikanja srca v randomizirani raziskavi pokazali boljše delovanje levega prekata pri bolnikih po OPCABG v primerjavi z OCABG (30). Nasprotno pa so v raziskavah, kjer so stopnjo okvare miokarda ocenjevali z merjenjem koncentracije serumskih srčnih bioznačevalcev (troponina T, troponina I, srčne frakcije kreatinin kinaze in atrijskega natriuretičnega peptida), izmerili nižjo koncentracijo omenjenih bioznačevalcev pri bolnikih po OCABG v primerjavi z OPCABG (31–33).

Pojav atrijske fibrilacije po srčni operaciji z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka

Patogeneza AF po CABG ni dokončno razjasnjena. Na pojav vpliva več dejavnikov (34). Glavna napovedna dejavnika sta starost in pooperativni srčni indeks (minutni volumen srca/telesna površina) (35). Incidenca pooperativne AF po CABG-operaciji je 20–40 % (36). AF podaljša čas bivanja v bolnišnici in poveča tveganje za kardioembolične dogodke (37). Nekateri avtorji navajajo, da OPCABG v primerjavi z OCABG zmanjša incidenco AF, ker naj bi bila ECC in sistemski vnetni odziv pomembna dejavnika pri razvoju le-te, pri bolnikih po CABG (36, 38). Angelini in sodelavci navajajo statistično značilno zmanjšanje incidence AF pri OCABG v primerjavi s tistimi z OPCABG (s 45 na 11 %, $p < 0,0001$) (28). Puskas in sodelavci. v svoji raziskavi tega niso potrdili (38).

PRIMERJAVA OBEH KIRURŠKIH TEHNIK

Revaskularizacija na mirujočem srcu z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka

Smernice za kirurško revaskularizacijo se spreminjajo in prilagajajo rezultatom najnovejših raziskav. V tabeli 1 so prikazane indikacije za kirurško revaskularizacijo Ameriškega kolegija za kardiologijo (angl. *American College of Cardiology*, ACC) in Ameriškega kardiološkega združenja (angl. *American Heart Association*, AHA).

Poseg se začne z mediano sternotomijo, ki ji sledi perikardiotomija. Torakalni retraktor vzdržuje odprt prsni koš, perikardialni šivi vzdržujejo razprt osrčnik in omogočajo boljši pregled srca, ascendentne aorte in desnega preddvora. Mesto kani-lacije in zažema aorte določimo z inspekcijo in s palpacijo ascendentne aorte. Pred kani-lacijo damo nefrakcioniran heparin v odmerku 300–400 IE/kg. Sledita aortotomija in vstavev aortne kanile ter atriotomija,

ki se najpogosteje izvede v desni avrikuli. Pred priključitvijo ECC preverimo aktiviran čas strjevanja krvi (angl. *activated clotting time*, ACT), ki nam pove stopnjo učinkovanja heparina.

Pripravi sledi prepoznavanje tarčnih koronarnih arterij in določitev mesta za zožitvijo koronarne arterije, kamor bomo našili žilni obvod. S kardioplegično raztopino ustavimo srce za poseg na mirujočem srcu.

Najpogosteje se za obvod uporabljata leva notranja prsna arterija (angl. *left internal mammary artery*, LIMA), ki jo običajno uporabimo za žilni obvod na levo sprednjo descendentno koronarno arterijo (angl. *left anterior descending artery*, LAD), in velika safenska vena (lat. *vena saphena magna*), ki jo običajno uporabimo za obvod desne koronarne arterije (angl. *right coronary artery*, RCA) in leve cirkumfleksne koronarne arterije (angl. *left circumflex coronary artery*, LCX) oz. njunih vej. Pri mlajših bolnikih z ugodno anatomijo koronarnih arterij ali ob odsotnosti primernih venskih grafov se odločamo za premostitve tudi z desno notranjo prsno arterijo (angl. *right internal mammary artery*, RIMA). V teh primerih z RIMA običajno premostimo zožitve na LAD, z LIMA pa zožitve na močnih diagonalnih, intermediarnih ali začetnih marginalnih vejah. Redkeje se za obvod uporabijo radialna arterija (lat. *arteria radialis*), desna gastroepiploična arterija (lat. *arteria gastroepiploica dextra*), vena cefalika (lat. *vena cephalica*) in mala safenska vena (lat. *vena saphena parva*).

Konstrukcija žilnega obvoda se najpogosteje začne z distalno anastomozo, to je z našitjem obvoda za zožitvijo koronarne arterije. Proksimalno anastomozo na aorto pa navadno naredimo po dokončanih distalnih anastomozah.

Po končanju konstrukcije žilnih obvodov bolnika prevedemo iz ECC na spontan krvni obtok. Pri tem moramo biti pozorni na možno prekomerno razširitev srčnih votlin ob ponovni vzpostavitvi srčne akcije, da nastala tenzija ne poškoduje svežih žilnih

Tabela 1. Indikacije za kirurško revaskularizacijo (39). LAD – leva sprednja descendentna koronarna arterija (angl. *left anterior descending coronary artery*), LCX – leva cirkumfleksna koronarna arterija (angl. *left circumflex coronary artery*), PCI – perkutana koronarna intervencija (angl. *percutaneous coronary intervention*), VSD – ventrikularni septum defekt (angl. *ventricular septal defect*), LBBB – levokračni koronarni blok (angl. *left bundle branch block*), STEMI – infarkt z dvigom spojnice ST (angl. *ST-elevation myocardial infarction*), NSTEMI – infarkt brez dviga spojnice ST (angl. *non ST-elevation myocardial infarction*).

Asimptomatski bolniki ali blaga angina pectoris	• zožitev debela leve koronarne arterije • ekvivalent debela leve koronarne arterije (proksimalna LAD in proksimalna LCX) • trižilna bolezen
Stabilna angina pectoris	• zožitev debela leve koronarne arterije • ekvivalent debela leve koronarne arterije (proksimalna LAD in proksimalna LCX) • trižilna bolezen • dvožilna bolezen s proksimalno LAD in z iztisnim deležem < 50 % • eno- ali dvožilna bolezen brez proksimalne LAD, vendar z velikim področjem ishemije • angina pectoris, ki se slabo odziva na zdravljenje z zdravili
Nestabilna angina pectoris in NSTEMI	• zožitev debela leve koronarne arterije • ekvivalent debela leve koronarne arterije (proksimalna LAD in proksimalna LCX) • napredujoča ishemija, ki se slabo odziva na najboljše možno nekirurško zdravljenje
STEMI	• neuspešna PCI z bolečino in s hemodinamsko nestabilnostjo • vztrajna ali ponavljajoča se ishemija, neodzivna na zdravljenje z zdravili, če ni kandidat za PCI • prisoten poinfarktni VSD ali popuščanje mitralne zaklopke • kardiogeni šok pri bolniku, mlajšem od 75 let, ki ima ST-elevacijo, LBBB ali infarkt posterioorne stene v 18 urah • življenjsko ogrožajoče aritmije ob > 50 % zožitvi debela leve koronarne arterije ali trižilni koronarni bolezni
Slabo delovanje levega prekata	• zožitev debela leve koronarne arterije • ekvivalent debela leve koronarne arterije (proksimalna LAD in proksimalna LCX) • proksimalna LAD z dvo- ali s trižilno koronarno boleznijo
Življenjsko ogrožajoče ventrikularne aritmije	• zožitev debela leve koronarne arterije • trižilna koronarna bolezen
Neuspešna PCI	• napredujoča ishemija večjega področja • hemodinamska nestabilnost
Že narejeni žilni obvod	• napredujoča angina pectoris, ki je neodzivna na zdravljenje z zdravili • neprehoden žilni obvod ob indikaciji za revaskularizacijo

anastomoz. Poleg tega pa povzroča povečanje tlaka na stene prekatov in s tem povečanje porabe kisika in slabšo krčljivost (2).

Revaskularizacija na delujočem srcu brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka

Zaradi napredka v kirurški tehniki in modernejših medicinskih pripomočkov je v devet-

desetih letih prejšnjega stoletja revaskularizacija koronarnih arterij na delujočem srcu in brez uporabe ECC ponovno pridobila na veljavi (9). V Sloveniji se tehnika uporablja od leta 1997 (40). V ZDA se približno 20 % vseh kirurških revaskularizacij srca opravi z OPCABG (41).

Pri OPCABG bolnika ne prevedemo na ECC in operiramo na delujočem srcu. Sode-

lovanje med anesteziologom in srčnim kirurgom je še pomembnejše, saj lahko med iskanjem primernege mesta za distalno anastomozo hitro pride do pomembnih hemodinamskih sprememb (9).

Poseg se začne podobno kot pri OCABG z mediano sternotomijo. S tem pristopom ima srčni kirurg dober pregled nad operativnim poljem. Poleg tega je ob morebitni potrebi po prevedbi tehnike v OCABG dostop za kaniliranje aorte in priključitev na ECC že vzpostavljen. Bolnik je med posegom v Trendelenburgovem položaju, ki olajša vzdrževanje hemodinamske stabilnosti, saj se na ta način poveča venski priliv in minuti volumen srca.

Pri OPCABG sta ključnega pomena določitev primerne lege in stabilizacija srca. Najpogostejši metodi za vzpostavitev dobrega pregleda na koronarnih arterijah sta globok perikardialni šiv in aspiracijske naprave, ki se pritrdijo na srčno konico. To nam omogoča rotiranje srca vzdolž dolge osi (9, 42).

Ker srce med posegom bije, je treba področje anastomoze imobilizirati. V ta namen imamo na voljo različne pripomočke, ki stisnejo srčno mišico oz. omogočajo stiskanje in aspiracijo za boljši hemodinamski učinek (42).

Pri revaskularizaciji na delujočem srcu je zahtevnost posega odvisna od lokacije pomembnih zožitev ali zapor koronarnih arterij.

Vrstni red premoščanja koronarnih arterij je zelo pomemben. Velja, da je treba kolateralizirane arterije premostiti pred kolateralizirajočimi. Revaskularizacijo običajno začnemo z LAD z uporabo LIMA. Na ta način dosežemo reperfuzijo velikega dela levega prekata in septuma. Anastomozo na LAD običajno napravimo na srednji ali distalni tretjini, kjer žila poteka bolj epikardialno. Izjemoma revaskularizacije ne začnemo z LAD, ko kolateralizira popolnoma zaprto RCA. Nadaljujemo s premoščanjem diagonalnih vej LAD. Sledijo RCA in posteriorna descendenta arterija (angl. *posterior*

descending artery, PDA). Če razmere dopuščajo, se raje odločimo za revaskularizacijo PDA kot RCA, ker lahko kratkotrajna zapora RCA povzroči ishemijo atrioventrikularnega vozla in bradikardne motnje srčnega ritma.

Tehnično gledano so najbolj zahtevne premostitve LCX: distalnega dela, proksimalnega dela prve marginalne veje (angl. *obtuse marginal branch 1*, OM1), druge marginalne veje (angl. *obtuse marginal branch 2*, OM2) in tretje marginalne veje (angl. *obtuse marginal branch 3*, OM3), posterolateralne arterije (lat. *arteria posterolateralis*) in intermediarne veje (lat. *ramus intermedius*).

Po dokončanih distalnih sledi konstrukcija proksimalnih anastomoz. Kirurška tehnika šivanja proksimalnih anastomoz je enaka kot pri OCABG (9).

PREDNOSTI IN SLABOSTI REVASKULARIZACIJE NA DELUJOČEM SRCU

Revaskularizacija na delujočem srcu je tehnično zahtevnejša in zahteva večjo izkušnost kirurga, ki pozna obe tehniki, tako OCABG kot OPCABG. Glavna prednost OPCABG pred OCABG je izogibanje stranskim učinkom ECC, ki kljub napredkom v perfuzijski tehnologiji še niso v celoti odpravljeni, in sicer: sistemskemu vnetnemu odgovoru, ki lahko povzroči večorgansko odpoved, nefiziološkemu neutripajočemu pretoku krvi po telesu in strdkom, ki izvirajo iz ECC (41, 42).

Randomizirane klinične raziskave potrjujejo, da je pri OPCABG zaradi odsotnosti potrebe po ECC sistemski vnetni odziv in njegove posledice manjši kot pri OCABG, manj je pomembnih krvavitev, do katerih prihaja pri OCABG zaradi uporabe heparina, in motenj hemostaze ob stiku krvi s trombogenimi komponentami ECC (43–45). Prav tako je manj možnih zapletov, povezanih z večjo potrebo po transfuziji krvnih pripravkov ob OCABG, kot sta transfuzijska reakcija in možen prenos nekaterih virusov (45, 46).

Revaskularizacija brez uporabe ECC zmanjša potrebo po količini porabljenih krvnih preparatov in tako zniža stroške zdravljenja (47–51).

Čas bolnišničnega zdravljenja je odvisen od več dejavnikov. Pridružene bolezni in zapleti po posegu podaljšajo celokupni čas bivanja v bolnišnici (52–54). Pri bolnikih po OPCABG je krajši čas mehanske ventilacije in ležalna doba na oddelkih intenzivne medicine (55, 56).

Zaradi negativnega vpliva ECC na številne organske sisteme je OPCABG primernejši za starejše in bolnike s pridruženimi boleznimi, kot so: ledvična odpoved, jetrna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, ishemični dogodki v osrednjem živčevju, ishemična bolezen srca itd. OPCABG je primernejša metoda tudi za bolnike z napredujočo aterosklerozo ascendentne aorte (57).

Pomanjkljivosti OPCABG sta predvsem večja tehnična zahtevnost operativne tehnike in posledično daljša učna krivulja kot pri OCABG (48).

Začetni kritiki OPCABG sta bili, da je pri tej tehniki stopnja popolne revaskularizacije srčne mišice manjša in da je kakovost anastomoz slabša (58). V randomizirani raziskavi so N. E. Khan in sodelavci pokazali, da je bila po treh mesecih prehodnost žilnih obvodov, ugotavljana angiografsko, manjša kot pri OCABG (88 proti 98 %, $p = 0,002$) (48). Podobne rezultate je potrdila velika randomizirana raziskava ROOBY (angl. *Randomized On/Off Bypass*), kjer je bila prehodnost žilnih obvodov prav tako manjša v skupini OPCABG v primerjavi z OCABG (82,6 proti 87,8 %, $p < 0,01$). V isti raziskavi so v OPCABG skupini ugotovili statistično značilno manjše število konstruiranih žilnih obvodov ($2,9 \pm 0,9$ proti $3,0 \pm 1,0$, $p = 0,002$). Tudi delež bolnikov, ki so prejeli manj žilnih obvodov, kot je bilo načrtovano pred operacijo, je bil večji v OPCABG-skupini (17,8 proti 11,1 %, $p < 0,01$) (59). Stopnja prevedbe iz OPCABG na OCABG in obrat-

no je bila višja v OPCABG-skupini (12,4 proti 3,6 %, $p < 0,001$). Glavna kritika za tako velike razlike v stopnji prevedbe je nezadostna stopnja izkušenosti kirurgov za OPCABG, ki so sodelovali v raziskavi ROOBY (59).

IZSLEDKI RANDOMIZIRANIH RAZISKAV CORONARY IN COBCAGE

V nadaljevanju predstavljamo izsledke dveh velikih prospektivnih, randomiziranih raziskav, CORONARY in COBCAGE, ki sta bili objavljeni v začetku leta 2013 v *The New England Journal of Medicine* (7, 8).

A. Lamy in sodelavci so v CORONARY vključili 4.752 bolnikov, ki so bili randomizirani v dve skupini. Primarni cilj je bila smrt zaradi katerega koli razloga, neusodna možganska kap, neusodni srčni infarkt in ledvična odpoved, zdravljena s hemodializo, po enem mesecu in enem letu. Primerjali so tudi kakovost življenja, kognitivne funkcije in stopnjo ponovne revaskularizacije v obeh skupinah.

A. Diegeler in sodelavci so v GOPCABE vključili 2.539 bolnikov. Primerjali so OPCABG in OCABG pri bolnikih, starejših od 75 let. Primarni cilj je bila prav tako smrtnost zaradi kakršnegakoli razloga, sekundarni cilji pa stopnja ponovne revaskularizacije, možganska kap, srčni infarkt in ledvična odpoved, ki je potrebovala nadomestno zdravljenje.

Raziskava CORONARY je bila velika, multicentrična raziskava, v katero so bili vključeni centri iz 19 držav. Zajela je skoraj dvakrat več bolnikov kot raziskava ROOBY. Druga pomembna razlika v primerjavi z ROOBY je stopnja izkušenosti pri kirurghih, ki so sodelovali v raziskavi. V raziskavo so bili vključeni kirurgi, ki so samostojno opravili vsaj 100 posegov OCABG ali OPCABG. Kirurgom, ki so samostojno opravili več kot 100 posegov tako OCABG kot OPCABG, je bilo dovoljeno operirati na oba načina. Med skupinama ni bilo statistično značilne razlike glede na primarni cilj raziskave

in v potrebi po ponovni revaskularizaciji v obdobju enega meseca do enega leta po posegu (OPCABG proti OCABG: 2,6 proti 3,2 %, $p = 0,19$).

Tudi po enem letu glede na primarni cilj raziskave ni bilo razlike med skupinama OPCABG in OCABG (12,1 proti 13,3 %, $p = 0,24$).

Med skupinama prav tako ni bilo statistično značilnih razlik v potrebi po ponovni revaskularizaciji s perkutano koronarno intervencijo (angl. *percutaneous coronary intervention*, PCI) ali CABG (OPCABG proti OCABG, 1,4 proti 0,8 %, $p = 0,07$) v obdobju enega meseca do enega leta po posegu (8).

Stopnja prevedbe intraoperativno iz OPCABG na OCABG je bila v CORONARY nižja kot v raziskavi ROOBY (7,9 proti 12,4 %). Statistično značilnih razlik ni bilo tudi glede na kakovost življenja in nevrokognitivno funkcijo.

Prednosti OPCABG pri starejših bolnikih še vedno niso jasno določene. Zato je bila izvedena randomizirana, kontrolirana in multicentrična raziskava GOPCABE, v kateri je sodelovalo 12 nemških centrov. Tudi v tej raziskavi so sodelovali le dovolj izkušeni kirurgi. Povprečno število opravljenih OPCABG pred raziskavo pri posameznemu kirurgu je bilo 514 operacij in 1.378 posegov OCABG.

En mesec po posegu med OPCABG- in OCABG-skupinama ni bilo razlik glede na primarni cilj raziskave (7,8 proti 8,2 %, $p = 0,74$). Prav tako ni bilo razlike v primarnem cilju raziskave eno leto po posegu (13,1 proti 14,0 %, $p = 0,48$) (8).

Prevedba na drugo tehniko intraoperativno je bila pogostejša v skupini OPCABG (9,7 proti 5,1 %, $p < 0,001$). Povprečno število obvodov v skupini OPCABG je bilo 2,7 in 2,8 v skupini OCABG ($p < 0,001$). V rezultatih sekundarnega cilja raziskave tudi ni bilo statistično značilnih razlik (8).

Nobena izmed raziskav ni pokazala statistično značilnih razlik glede na primarni cilj raziskave. Rezultati obeh raziskav se

skladajo s trditvijo AHA, da nobena od tehnik ni boljša in da drugi dejavniki, kot so izkušnost operaterja in kakovost medicinskega centra, kjer se bolnik zdravi, bolj vplivata na izid zdravljenja kot izbira kirurške tehnike (8, 60).

RAZPRAVA

V zadnjih letih je bilo narejeno veliko raziskav, ki so primerjale učinkovitost OPCABG in OCABG. Zaključki posameznih raziskav si niso enotni. Rezultati se med seboj razlikujejo predvsem zaradi vključenosti bolnikov, ki se razlikujejo po stopnji tveganja in komorbidnosti, ter zaradi razlik v izkušnosti kirurgov, ki so pri raziskavah sodelovali. Nobena raziskava ni dokazala, da je OPCABG-tehnika boljša, niti ni nobena raziskava dokazala, da je OCABG-tehnika slabša.

Glavna kritika raziskave ROOBY je bila nezadostna izkušnost sodelujočih kirurgov v OPCABG. Enako zasnovane raziskave, izvedene kasneje, so dokazale, da je ob zadostno usposobljenih kirurških razlikah med tehnikama statistično neznatna ali pa je sploh ni. Zato je pomembno, da OPCABG opravlja jo le v centrih z zadostnim številom tovrstnih posegov. Ob izpolnjenih osnovnih pogojih strokovne kakovosti ima OPCABG pomembno mesto pri zdravljenju koronarne bolezni. Največ koristi imajo polimorbidni bolniki (ledvična bolezen, prebolele možganske kapi itd.), pri katerih povzroči ECC več zapletov.

Pomembna skupina bolnikov, ki so primerni za OPCABG, so tudi tisti z aterosklerotično ali kalcinirajočo aorto. Kaniliranje lahko sproži sistemsko embolizacijo. Ker pri OPCABG ne uporabljamo ECC, zmanjšamo verjetnost embolizmov iz aorte. Vendar pa v OPCABG pri konstrukciji proksimalnih obvodov pogosto naredimo stranski zažem aorte. Takšna manipulacija je prav tako mogoč sprožitelj embolizmov.

Pri OPCABG so zmanjšane potrebe po krvni transfuziji, kar dodatno zmanjša tve-

ganje za bolnika. Pri alogeni transfuziji je namreč možna transfuzijska reakcija, možen je tudi prenos okužb z nekaterimi virusi.

Zmanjšajo se tudi stroški zdravljenja. Glavna omejitev OPCABG je tehnična zahtevnost in daljša učna krivulja. Kirurg se mora najprej izučiti v OCABG, šele nato lahko začne operirati tudi v OPCABG-tehniki.

Pomembne so tudi nekatere anatomske omejitve, ki imajo največji pomen na začetku učne krivulje. Povirje LCX je težko dostopno v OCABG, poleg tega je v OPCABG težko operirati difuzno prizadete koronarne arterije. Obravnava bolnikov mora biti zato usmerjena individualno. Najboljše rezultate bomo dosegli ob natančni razdelitvi stopnje tveganja posameznega bolni-

ka, s katero bomo lažje določili najprimernejšo kirurško tehniko.

ZAKLJUČEK

Obe tehniki, tako OPCABG kot OCABG, imata prednosti in slabosti. Glavna slabost OCABG so stranski učinki ECC. Glavna slabost OPCABG je večja tehnična zahtevnost posega. Pri odločitvi izbiranja med obema operacijskima tehnikama je pomembna predvsem izkušnost srčnega kirurga in splošno stanje bolnika. Bolniki z višjim perioperativnim tveganjem so v rokah izkušenega kirurga primerni kandidati za OPCABG, medtem ko je OCABG primernejša tehnika za manj izkušenega kirurga in v primeru bolnika z nizkim perioperativnim tveganjem.

LITERATURA

1. Hammon JW. Extracorporeal circulation. In: Cohn LH, ed (In: Cohn LH, ed.). *Cardiac surgery in the adult*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2008.
2. Gongora E, Sundt TM. Myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass. In: Cohn LH, ed. *Cardiac Surgery in the Adult*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2008.
3. Favaloro RG. Landmarks in the development of coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 1998; 98 (5): 466–78.
4. Grech ED. ABC of interventional cardiology: percutaneous coronary intervention. I: History and Development. *BMJ*. 2003; 326 (7398): 1080–2.
5. Molina JA, Heng BH. Global trends in cardiology and cardiothoracic surgery – an opportunity or a threat? *Ann Acad Med Singapore*. 2009; 38 (6): 541–5.
6. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. 1997; 122 (3): 676–92.
7. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 Year. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1179–88.
8. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med*. 2013; 368 (13): 1189–98.
9. Dewey TM, Mack MJ. Myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. In: Cohn LH, ed. *Cardiac Surgery in the Adult*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2008.
10. Stephenson LW. History of cardiac surgery. In: Cohn LH, ed. *Cardiac surgery in the adult*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2008.
11. Hijazi EM. Is it time to adopt beating-heart coronary artery bypass grafting? A review of literature. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010; 25 (3): 393–402.
12. Sellke FW, Chu LM, Cohn WE. Current state of surgical myocardial revascularization. *Circ J*. 2010; 74 (6): 1031–7.
13. Murphy GJ, Ascione R, Angelini GD. Coronary artery bypass grafting on the beating heart: surgical revascularization for the next decade? *Eur Heart J*. 2004; 25 (23): 2077–85.
14. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2012; 366 (3): 250–7.

15. Seabra VF, Alobaidi S, Balk EM, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (10): 1734–44.
16. Coulon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14 (5): 1158–62.
17. Massoudy P, Wagner S, Thielmann M, et al. Coronary artery bypass surgery and acute kidney injury-impact of the off-pump technique. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23 (9): 2853–60.
18. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, et al. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68 (2): 493–8.
19. Loeff BG, Epema AH, Navis G, et al. Off-pump coronary revascularization attenuates transient renal damage compared with on-pump coronary revascularization. *Chest*. 2002; 121 (4): 1190–4.
20. Bucerius J, Gummert JF, Walther T, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting: Impact on postoperative renal failure requiring renal replacement therapy. *Ann Thorac Surg*. 2004; 77: 1250–6.
21. Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, et al. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible? *Chest*. 1995; 108 (6): 1551–6.
22. Apostolakis EE, Koletsis EN, Baikoussis NG, et al. Strategies to prevent intraoperative lung injury during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg*. 2010; 5: 1.
23. Staton GW, Williams WH, Mahoney EM, et al. Pulmonary outcomes of off-pump vs on-pump coronary artery bypass surgery in a randomized trial. *Chest*. 2005; 127 (3): 892–901.
24. Hessel EA 2nd. Abdominal organ injury after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004; 8 (3): 243–63.
25. Fiddian Green RG, Baker S. Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. *Crit Care Med*. 1987; 15 (3): 153–6.
26. Dong G, Liu C, Xu B, et al. Postoperative abdominal complications after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg*. 2012; 7: 108.
27. Raja SG, Haider Z, Ahmad M. Predictors of gastrointestinal complications after conventional and beating heart coronary surgery. *Surgeon*. 2003; 1 (4): 221–8.
28. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, et al. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 nad 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002; 359 (9613): 1194–9.
29. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125 (4): 797–808.
30. Keenan TD, Abu-Omar Y, Taggart DP. Bypassing the pump changing practices in coronary artery surgery. *Chest*. 2005; 128 (1): 363–9.
31. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, et al. Octopus Study Group. Early outcome after off pump versus on pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation*. 2001; 104 (15): 1761–6.
32. Wan S, Izzat MB, Lee TW, et al. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68 (1): 52–6.
33. Czerny M, Baumer H, Kilo J, et al. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000; 17 (6): 737–42.
34. Archbold RA, Curzen NP. Off-pump coronary artery bypass graft surgery: the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Heart*. 2003; 89 (10): 1134–7.
35. Hosokawa K, Nakajima Y, Umenai T, et al. Predictors of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*. 2007; 98 (5): 575–80.
36. Raja SG. Pump or no pump for coronary artery bypass: current best available evidence. *Tex Heart Inst J*. 2005; 32 (4): 489–501.
37. Zangrillo A, Landoni G, Sparicio D, et al. Predictors of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth*. 2004; 18 (6): 704–8.
38. Puskas JD, Wright CE, Ronson RS, et al. Off-pump multivessel coronary bypass via sternotomy is safe and effective. *Ann Thorac Surg*. 1998; 66 (3): 1068–72.
39. Brown ML, Sundt TM, Gersh BJ. Indications for revascularization. In: Cohn LH, ed. *Cardiac Surgery in the Adult*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2008.
40. Zupanič ZS. Razvoj slovenske kirurgije srca: Ob 50-letnici prve operacije na odprtem srcu (1958–2008). *Znanstvena monografija* 2008. Ljubljana: Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja.

41. Lytle BW, Sabik JF. On-pump and off-pump bypass surgery: Tools for revascularization. *Circulation*. 2004; 109 (7): 810–2.
42. Buc M, Gradecki I, eds. *Novosti v zdravljenju koronarne bolezni: kronična koronarna bolezen: izbrana poglavja. Posveta o kronični koronarni bolezni*; 2010 Apr 17; Novo mesto: Društvo za izobraževanje in raziskovanje v medicini; 2010.
43. Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off-pump by-pass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69 (3): 785–91.
44. Nuttall GA, Erchul DT, Haight TJ, et al. A comparison of bleeding and transfusion in patients who undergo coronary artery bypass grafting via sternotomy with and without cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003; 17 (4): 447–451.
45. Stensrud PE, Nuttall GA, de Castro MA, et al. A prospective, randomized study of cardiopulmonary bypass temperature and blood transfusion. *An Thorac Surg*. 1999; 67 (3): 711–5.
46. Erath MH, Nuttall GA, Oliver WC Jr, et al. Temperature and duration of cardiopulmonary bypass influence transfusion requirements. *J Clin Anesth*. 1998; 10 (7): 588–92.
47. Vural KM, Tasdemir O, Karagoz H, et al. Comparison of the early results of coronary artery bypass grafting with and without extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 43 (6): 320–5.
48. Khan NE, De Souza A, Mister R, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2004; 350 (1): 21–8.
49. Carrier M, Perrault LP, Jeanmart H, et al. Randomized trial comparing off-pump to on-pump coronary artery bypass grafting in high risk patients. *Heart Surg Forum*. 2003; 6 (6): E89–92.
50. Straka Z, Widimsky P, Jirasek K, et al. Off-pump versus on-pump coronary surgery: final results from a prospective randomized study PRAGUE-4. *Ann Thorac Surg*. 2004; 77 (3): 789–93.
51. Ascione R, Williams S, Lloyd CT, et al. Reduced postoperative blood loss and transfusion requirement after beating-heart coronary operations: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 121 (4): 689–96.
52. Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM, et al. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76 (5): 1510–5.
53. Parolan A, Alamanni F, Cannata A, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76: 37–40.
54. van der Heijden GJ, Nathoe HM, Jansen EW, et al. Meta-analysis of the effect of off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26 (1): 81–4.
55. Chamberlain MH, Ascione R, Reeves BC, et al. Evaluation of the effectiveness of coronary artery bypass grafting in high-risk patients: an observational study. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73 (6): 1866–73.
56. Al-Ruzzeh S, Nakamura K, Athanasiou T, et al. Does off pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery improve the outcome in high-risk patients? A comparative study of 1398 high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003; 23 (1): 50–5.
57. Bonatti J, Coulson AS, Bakhshay SA, et al. The subclavian and axillary arteries as inflow vessels for coronary artery bypass grafts: Combined experience from three cardiac surgery centers. *Heart Surg Forum*. 2000; 3 (4): 307–11.
58. Hernandez F, Cohn WE, Baribeau YR, et al. In-hospital outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass procedures: A multicenter experience. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72: 1528–33.
59. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009; 361 (19): 1827–37.
60. Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR, et al. Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: numerous studies but few conclusions: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia in collaboration with the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2005; 111 (21): 2858–64.

Črt Jamšek¹, Mateja Logar²

Ehinokokoza – tleča nevarnost?

Echinococcosis – Menacing Danger?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ehinokokoza, albendazol, hidatidna bolezen

Ehinokokoza je zoonoza, ki jo povzroča pasja trakulja. Bolezen je prisotna povsod po svetu, v posameznih državah je pojavnost v strmem porastu, zato jo štejemo med ponovno porajajoče se nalezljive bolezni. V Sloveniji je pojavnost globalno gledano relativno nizka, se pa bolezen pojavlja skoraj izključno v vzhodnem delu države. Okužba dolgo poteka nemo. Cistično obliko, pri kateri se pojavijo hidatidne ciste, povzroča *Echinococcus granulosus*, alveolarno, ki oponaša maligno rast, pa *E. multilocularis*. Najpogosteje prizadeti organ so jetra in nekoliko redkeje pljuča, bolezen pa se lahko kaže z močno anafilaktično reakcijo. V diagnostiki ima osrednjo vlogo ultrazvočna preiskava trebuha, ki jo dopolnimo z mikrobiološkimi metodami za opredelitev povzročitelja. Temelj zdravljenja danes predstavljajo perkutane metode, zapletene hidatidne ciste pa se še vedno zdravijo operativno. Najpomembnejše protiparazitsko zdravilo je albendazol, ki ga uporabljamo za samostojno ali podporno zdravljenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: echinococcosis, albendazole, hydatid disease

Echinococcosis is a zoonosis caused by a tapeworm of the genus *Echinococcus*. Present worldwide, it is considered to be a re-emerging infectious disease because of a steep rise in incidence in various parts of the world. In Slovenia, it is prevalent mostly in the eastern part of the country. The infection can be asymptomatic for a long period of time. Cystic hydatidosis is caused by *Echinococcus granulosus*, while the alveolar form that mimics malignancy, is caused by *E. alveolaris*. The liver and lungs are the most commonly affected organs, but the disease can also cause a strong anaphylactic reaction. Abdominal ultrasound has a central role in diagnostics and is frequently combined with microbiological techniques. Current treatment is based on percutaneous approach, as only complicated cases are treated surgically. Albendazole is an effective antihelminthic drug that can be used as sole treatment or as adjuvant therapy.

¹ Črt Jamšek, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; crt.jamsek@gmail.com

² Doc. dr. Mateja Logar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Ehinokokoza je zoonoza, ki jo povzročajo ličinke trakulje iz vrste *Echinococcus* spp. Z izrazom zoonoza označujemo bolezen, pri katerih pride do prenosa povzročitelja z živali na človeka. Ehinokoke imenujemo tudi pasje trakulje. Poznamo več oblik bolezni. Cistična ehinokokoza (CE) se pojavlja po vsem svetu, njena pojavnost je v določenih predelih v porastu, zaradi česar lahko bolezen štejemo med ponovno porajajoče se nalezljive bolezni. Alveolarna ehinokokoza (AE) je pomembna zaradi hujšega poteka.

Pri človeku bolezen povzročajo *Echinococcus granulosus*, *E. multilocularis*, *E. vogeli* in *E. oligarthus*. Odrasla trakulja meri v dolžino do 7 mm, njegovo telo je razdeljeno na tri segmente: glavo, kratek vrat in telo. Na glavi se nahaja poseben organ, ki je namenjen pritrditvi na steno črevesa (skoleks), na katerem so štirje prisrski in »kljunček« (lat. *rostellum*) s kaveljčki, urejenimi v dve vrsti. Telo odrasle živali je razdeljeno v več razmnoževalnih enot (proglotid), zadnja med njimi je gravidna. Ehinokok je hermafrodit, kar pomeni, da za spolno razmnoževanje ne potrebuje partnerja (1, 2).

Bolezen povzročajo samo ličinke ehinokokov, medtem ko odrasla žival v svojem gostitelju ne povzroča težav. Ehinokoki se prenašajo fekalno-oralno, okužba z njimi je tesno povezana z njihovim življenjskim krogom. Trakulje potrebujejo za zaključek življenjskega kroga dva gostitelja: vmesnega in končnega. Odrasle živali naseljujejo črevo končnega gostitelja: za *E. granulosus* so to domači psi in drugi predstavniki iz družine psov, za *E. multilocularis* lisice, psi, drugi predstavniki iz družine psov in mačke, za *E. vogeli* prerijski psi in domači psi ter za *E. oligarthus* divje mačke (1, 2).

V črevesju izležejo oplojena jajčeca, ki se izločajo z blatom. Jajčeca so zelo občutljiva na vročino in izsušitev, vendar dobro odporna na mraz; ob primerni vlagi lahko tudi v zelo mrzlem okolju preživijo več kot leto dni (1, 3). Ko jih zaužije vmesni gosti-

telj (praviloma ovca, glodavec ali prašič), se iz njih v črevesu izležejo nezrele ličinke (onkosfere). Te prodrejo skozi črevesno steno ter preko krvnega obtoka in limfe dosežejo notranje organe svojega gostitelja. Tu dozori v metacestode (sekundarni stadij ličinke). Metacestoda (t. i. hidatidna cista) je unilakularna cistična struktura, izpolnjena z bistro hidatidno tekočino, ki jo odevata notranja zarodna ter zunanja brezcelična laminarna plast. Steno same ciste sestavlja zgolj tanka plast celic, zato je ta videti prozorna. Postopna rast ciste izzove odgovor v okolnem tkivu, ki ima za posledico nastanek brazgotinske ovojnice (periciste). Med dozorevanjem notranja zarodna plast raste hitreje kot laminarna, zato se notranja uviha in tvori manjše germinativne ciste (angl. *brood capsules*), ki prosto plavajo v hidatidni tekočini. V germinativnih cistah ličinke dokončno dozori v juvenilno odraslo žival (protoskoleks). Življenjski krog se zaključi, ko končni gostitelj zaužije drobovino okužene živali. V črevesju končnega gostitelja nato trakulja doseže spolno zrelost (1, 2).

EPIDEMIOLOGIJA

Ehinokoki so prisotni po vsem svetu. Incidenca je največja na področjih z zmernim podnebjem: v sredozemskih državah, področjih osrednje in južne Rusije, na Kitajskem, v severni in vzhodni Afriki, Avstraliji ter v Južni Ameriki (4). Prekuženost je višja na področjih z intenzivno živinorejo, kjer uporabljajo ovčarske pse, na področjih z neurejenim zakolom in ravnanjem z drobovino zaklanih živali ter s splošnimi slabimi higien-skimi razmerami. Svetovna incidenca CE je 1–200 primerov na 100.000 prebivalcev letno (5–7). Incidenca ehinokokoze se na nekaterih področjih povečuje, čemur botrujejo zaradi finančnih težav okrnjeni programi nadzora, zaradi česar postaja ehinokokoza vedno bolj zaskrbljujoč zdravstveni problem (4). Raziskava iz leta 2006 je ocenila, da v svetovnem merilu letna škoda zaradi

izgubljenih let življenja znaša okrog 750 milijonov ameriških dolarjev ter nadaljnji 2 milijardi zaradi škode v živinoreji (8).

V evropskih državah je letna incidenca med 1 in 8 na 100.000 prebivalcev, višjo pojavnost imajo sredozemske države, pri čemer v nekaterih državah narašča (9). V Bolgariji je tako pojavnost narasla z 0,7/100.000 v letih 1971–82 na 5,4/100.000 prebivalcev letno leta 2000 (10).

Slovenija kot celota je država z nizko incidenco CE, obstajajo pa izrazite regijske razlike v pojavnosti. Medtem ko je bila incidenca v začetku šestdesetih let 4,8/100.000 prebivalcev, je bila v začetku novega tisočletja 0,34/100.000 prebivalcev letno (11). Treba pa je opozoriti, da je bilo med 34 odkritimi primeri v obdobju 2002–2006 kar 32 primerov iz vzhodnega dela države (11).

Vrsta *E. multilocularis* je endemično prisotna v nekaterih srednjeevropskih državah. V sosednji Avstriji opazajo izrazit porast bolezni, leta 2011 so tako odkrili toliko primerov kot v predhodnih petih letih skupaj (12). Slovenija ne sodi med države z visoko incidenco, med letoma 2001 in 2005 je bila incidenca 0,09/100.000 prebivalcev (13).

Človek v življenjski krog ehinokoka vstopa kot naključni gostitelj. Do primarne okužbe pride po zaužitju jajčec. Jajčeca so lahko v pasjih iztrebkih, kontaminirani vodi, lahko se tudi oprimejo pasjega kožuha, posebej na področju zadnjika, gobca in šap (6, 14). Sekundarna okužba nastane, če pride do razpoka zrele ehinokokne ciste, pri čemer se vsebina hidatidne ciste s protoskoleksi razlije. Iz protoskoleksov lahko nato nastanejo številne nove hidatidne ciste. Prenos s človeka na človeka ni mogoč, saj ehinokok za zaključitev življenjskega kroga potrebuje še enega vmesnega gostitelja (15).

EHINOKOKOZA PRI ČLOVEKU

Bolezen se lahko pojavi v vseh starostnih obdobjih, večina obolelih pa je starih med 21 in 40 let. Poznamo tri oblike bolezni: CE,

ki jo povzroča *E. granulosus*, AE, ki jo povzroča *E. multilocularis*, policistična oblika (*E. vogeli*) pa se pojavlja precej redko – okrog 30 primerov letno, večinoma v državah Srednje Amerike (15).

Najpogostejša oblika je CE. Tarčni organ so najpogostejše jetra (v približno 70 %) in pljuča (v približno 15 %), drugi organi (ledvice, vranica, možgani, srce, mišice idr.) so prizadeti skupno v 10–20 %. Ciste rastejo ekspanzivno (odrivajo okolno tkivo), so unilokularne, v kasnejših stadijih se v njih lahko pojavijo pregrade (septirane ciste). Ciste praviloma rastejo 1–1,5 cm na leto, nekateri viri pa navajajo tudi precej nižje vrednosti (1–5 mm na leto) (16, 17). V približno 10 % primerov je potek hiter: ciste zrastejo do 3 cm letno (18).

Ehinokoki so razvili tudi številne strategije obrambe pred imunskim sistemom, zato lahko okužba desetletja poteka nemo (15). V literaturi je najdaljši opisan primer take neme okužbe trajal 53 let (19). Najpomembnejši obrambni mehanizem sta membrana ciste in okolna kapsula, ki trakuje »zakrijeta« in ščitita pred imunskim odgovorom. Proti imunskemu sistemu pa se ehinokoki branijo tudi aktivno, in sicer z izpostavitvijo imunomodulatornih molekul na površini, zaviranjem komplemента in levkocitov, molekularno mimikrijo ipd. (15, 20).

AE se v Sloveniji pojavlja približno štirikrat redkeje od CE, a je bolj invazivna, pojavlja se skoraj izključno v jetrih (11, 13, 15). V okolno tkivo se vrašča infiltrativno, ciste so multiple in medsebojno povezane, kar daje histološki videz pljučnega tkiva (od tod tudi ime). V cistah ni tekočine, je pa pogosto prisotna centralna nekroza. Klinična slika ob nastopu bolezni je podobna kot pri hepatocelularnem karcinomu. Če bolezni ne zdravimo, je desetletno preživetje približno 10 % (21).

Klinični znaki

Klinični znaki so odvisni od prizadetega organa. Ciste v jetrih lahko dalj časa mirujejo in ne povzročajo nobenih težav. Zrastejo

lahko tudi do velikosti 15 cm, z leti pa lahko pride celo do njihove involucije (22). Težave, ki spremljajo simptomatske ehinokokne ciste v jetrih, so najpogostejše nespecifične: bolečina v zgornjem delu trebuha, slabost in bruhanje. Poleg tega so lahko prisotni tudi znaki, ki so večinoma posledica učinka mase: zapora portalne vene povzroči hepatomegalijo, portalno hipertenzijo in ascites; pritisk na žolčne vode paolestazo in biliarno cirozo. Ob bakterijski superinfekciji ciste lahko nastane jetrni absces. Zaplet bolezni je tudi razpok ciste, ki ga spremlja izrazita anafilaktična reakcija (23). Posledice razpoka so lahko razsoj cist po trebušni votlini, subfrenični absces in bronhobiliarna fistula (15). Cista lahko perforira tudi v žolčne vode, kar lahko povzroči holangitis in holecistitis – v literaturi opisujejo, da naj bi se tovrstna komunikacija pojavljala v do 90 % primerov (24).

Kadar se ciste pojavijo na pljučih, je potek bolezni hitrejši in bolj malign (25). Pljučne ciste se kažejo s kroničnim kašljem, izkašljevanjem, dispnejo, hemoptizami, plevritisom ali znaki pljučnega abscesa.

Znotrajlobanjske ciste so najpogostejše lokalizirane v povirju srednje možganske arterije, najpogostejše v senčnem režnju (26). Zaradi pritiska na okolne strukture povzročajo žariščne nevrološke izpade: hemiparezo, izpade v vidnem polju in težave z ravnotežjem. Ob nastopu težav so pogosto prisotni tudi papiloedem, glavobol in bruhanje (27). Pojavljajo se sicer redko, vendar moramo diferencialnodiagnostično nanje pomisliti pri sumu na nevrocisticerkozo. Pri njihovem zdravljenju smo praviloma precej omejeni zaradi bližine življenjsko pomembnih možganskih centrov (28).

DIAGNOSTIKA

Večino ehinokoknih cist v jetrih najdemo naključno ob ultrazvočnem pregledu zaradi drugih težav ali ob sistematskih pregledih. V nekaterih državah, kjer je pojavnost bolezni velika, imajo uvedene presejalne

programe za iskanje ehinokoknih okužb v začetnih fazah bolezni.

Kot najzanesljivejša slikovna metoda za odkrivanje ehinokokoze se je izkazala UZ preiskava trebuha. Z njeno pomočjo ugotovimo prisotnost cist v notranjih organih, njihovo število, velikost in vitalnost. Razen v najzgodnejših stadijih razvoja nam omogoča tudi potrditev diagnoze, saj so UZ-spremembe, patognomonične (npr. jasno vidna laminarna plast s snežinkam podobnimi vključki v cisti – t. i. hidatidni pesek). Za opredelitev stadija se danes uporablja razvrstitev Svetovne zdravstvene organizacije (tabela 1), ki ciste razvršča glede na fazo razvoja: v aktivne CE 1 in CE 2 (vsebujejo protoskolekse), prehodne ciste CE 3 (začetna degeneracija) ter degenerirane ciste CE 4 in CE 5 (tkivo parazita je verjetno odmrlo) (29, 30).

Prednosti UZ-preiskave so enostavnost, neinvazivnost, lahka dostopnost ter cenovna ugodnost. CT-preiskavo uporabimo pri odkrivanju sprememb na pljučih, saj so prsni organi UZ-preiskavi slabše dostopni. Z merjenjem atenuacijske gostote lahko ločimo med parazitskimi in neparazitskimi cistami. Slikanje z MRI nam da zelo natančne podatke o anatomskih razmerjih v prizadetem organu, z njo si lahko prikažemo cistobiliarno fistulo, lahko služi tudi kot pomoč pri razlikovanju CE od tumorjev in jetrnih abscesov ter pri predoperativnem načrtovanju (31).

Ehinokokoza povzroča netipične spremembe v laboratorijskih izvidih (nespecifična levkopenija ali trombopenija, blaga eozinofilija, nespecifične spremembe testov jetrnih funkcij), pomembno vlogo v diagnostiki pa imajo serološke metode. Te nam služijo za etiološko opredelitev ultrazvočno ugotovljenih sprememb. Dokazovanje protiteles proti ehinokoknim antigenom z indirektno hemaglutinacijo ali z encimsko imunsko metodo (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) je občutljivejše kot dokazovanje antigenov. Zaradi izjemne spo-

Tabela 1. Razvrstitev lezij cistične ehinokokoze po Svetovni zdravstveni organizaciji (15, 29). CL – cistična sprememba (angl. *cystic lesion*), CE – cistična ehinokokoza, ABZ – albendazol, PAIR – punkcija, aspiracija, injekcija, reaspiracija.

Stadij	Ultrazvočni videz	Opombe	Zdravljenje nezapletene ciste
CL	okrogla unilokularna cista brez vključkov dobro omejena brez hiperehogenega obroča (stena ciste)	enostavna jetrna cista izvid ni patognomoničen ne tvori hčerinskih cist	nadaljnja diagnostika
CE 1	okrogla ali ovalna unilokularna cista vidna hiperehogenega stena kapsule vključki v tekočini (hidatidni pesek)	aktivna, praviloma tvori hčerinske ciste patognomoničen videz	< 5 cm ABZ > 5 cm PAIR + ABZ
CE 2	multivezikularna multiseptirana okrogla ali ovalna cista hčerinske ciste dajo satast videz hiperehogenega stena kapsule	praviloma tvori hčerinske ciste patognomoničen videz	PAIR + ABZ
CE 3	nepravilno oblikovana unilokularna cista	patognomoničen videz tranzicijski stadij (deloma degenerirana, še lahko tvori hčerinske ciste) količina tekočine v cisti se zmanjša, ciste so razoblikovane, laminarna plast odstopa od stene	
CE 3a	plavajoča membrana (odstop laminarne plasti)		ABZ
CE 3b	pretežno solidna s hčerinskimi cistami		PAIR + ABZ
CE 4	heterogena hipo- ali hiperehogenega vsebine brez hčerinskih cist »klobčiči volne« – znak degeneracije membran	neaktivna niso patognomonični diferencialno diagnostično lahko tumor ali granulom	opazovanje
CE 5	kalcinirane ciste	neaktivna CE zelo verjetna, vendar izvid ni pato- gnomoničen, diagnoza ni zanesljiva	opazovanje

sobnosti ehinokoka, da se »skrije« pred imunskim sistemom, so preiskave seruma na protitelesa lahko lažno negativne. Razi-skave so pokazale, da so ravni serumskih protiteles pri 10 % bolnikov z jetrnimi cistami in pri kar 40 % bolnikov s pljučni-mi cistami pod ravnjo zaznave (15). Pri-poročljivo je, da sočasno testiramo na pri-sotnost več protiteles proti ehinokoknim antigenom (praviloma sta to hidatidna anti-gena B in 5), s čimer povečamo občutljivost preiskave.

Kadar z opravljenimi serološkimi in sli-kovnimi preiskavami nismo uspeli oprede-liti, ali gre za ehinokokno cisto, naredimo UZ-vodeno tankoigelnno punkcijo ciste. Pri-sotnost protoskoleksov, ehinokokne DNA, protiteles ali antigenov v odvzeti tekočini potrdi diagnozo. Štiri dni pred punkcijo in še en mesec po posegu mora bolnik preje-mati protiparazitna zdravila za zaščito pred sekundarno okužbo (15, 17).

ZDRAVLJENJE

Dolga leta je zlati standard zdravljenja predstavljala operativna odstranitev hidatidne ciste, ob razvoju minimalno invazivnih tehnik pa je izgubila pomembnost in je danes rezervirana le še za zdravljenje zapletenih cist. Danes osnovno zdravljenje hidatidnih cist predstavljajo perkutane metode, ki imajo prednost posebej pri enostavnih cistah. Zdravljenje s kemoterapevtiki uporabljamo v začetnih stadijih ali pri neoperabilnih cistah, lahko pa predstavlja podporno zdravljenje invazivnim metodam (32). Cilj operativnega posega je popolna odstranitev hidatidnih cist in s tem ozdravitev. Operacija je še vedno zdravljenje izbora pri zapletenih jetrnih cistah, npr. ob razpoku ciste, bakterijski okužbi, kadar obstaja komunikacija z žolčnim sistemom, ko so prisotne hčerinske ciste ali ko ciste pritiskajo na druge organe (29).

Operativni poseg je metoda izbora, kadar se hidatidne ciste pojavijo izven jeter. Operacija ni primerna ob prisotnosti številnih cist, kadar se te nahajajo na težko dostopnem mestu, kadar je bolnikovo splošno stanje slabo ali kadar ne povzročajo kliničnih težav. Operativni poseg zahteva izkušenega operaterja, saj medoperativni razpok ciste predstavlja tveganje za nastanek anafilaktične reakcije ali sekundarne okužbe. Možnost za nastanek zapletov lahko zmanjšamo s podporno kemoterapijo s protiparazitnimi zdravili, ki jih uvedemo en teden pred operacijo in z njimi nadaljujemo še štiri tedne po njej.

Dolgoročno tveganje za ponovitve bolezni znaša med 2 in 25 %. Pomembnejši medoperativni zapleti so nastanek biliarne fistule, sklerozirajoči holangitis, iatrogeni razpok in razlitje hidatidne tekočine ter anafilaktična reakcija. Skupno se pojavijo v približno 1 % posegov. Do ponovitve bolezni pride v 2 % (29). Pri AE se kot alternativo pri neoperabilnih primerih poslužujemo presaditve jeter (15, 17).

V času razvoja minimalno invazivnih postopkov se vedno bolj uveljavljajo tehni-

ke s perkutanim pristopom. Punkcijo ciste lahko opravimo v diagnostične ali terapevtske namene. Kratica PAIR (angl. *puncture-aspiration-injection-reaspiration*) označuje metodo terapevtske punkcije, katere cilj ni popolna odstranitev hidatidne ciste, pač pa uničenje zarodne plasti in odstranitev protoskoleksov. Ob pomoči UZ cisto punktiramo, iz nje odstranimo del hidatidne tekočine, nato pa vanjo začasno vbrizgamo visoko koncentrirano raztopino etanola ali močno hipertonično raztopino natrijevega klorida, ki jo kasneje ponovno aspiriramo. Metodo uporabljamo pri bolnikih, pri katerih je operativni poseg kontraindiciran ali ga zavračajo, po neuspehi kemoterapiji ali pri ponovitvi bolezni po operativnem posegu (33). Poseg je kontraindiciran, kadar obstajajo hčerinske ciste in kadar je cista v zgodnji ali pozni fazi; takrat je zarodna plast manj občutljiva. Kontraindikacijo predstavlja tudi nedostopnost punkciji, zaradi nevarnosti razlitja v trebušno votlino pa ne punktiramo cist, ki so blizu jetrne površine. Ob neprepoznani komunikaciji s sistemom žolčnih vodov se kot hud zaplet lahko pojavi sklerozirajoči holangitis, zato je v fazi pred aplikacijo raztopine treba izključiti prisotnost bilirubina v aspiratu. Študije kažejo, da daje metoda PAIR ob sočasnih protiparazitnih zaščitah z albendazolom v primerjavi z operativnim zdravljenjem boljše klinične rezultate in je hkrati povezana z manj periooperativnimi zapleti ter manj ponovitvami bolezni (34).

Kemoterapija lahko predstavlja samostojno ali podporno zdravljenje. Najpogosteje uporabljana protiparazitna zdravila pri okužbi s trakuljami so benzimidazoli. Mehaničen njihov delovanje je preprečevanje tvorbe helmintskih mikrotubulov, posledica česar je ovirana absorpcija glukoze in porušenje celične arhitekture celic v zarodni plasti. Zdravljenje z benzimidazoli je indicirano pri nezapletenih cistah premera manj kot 5 cm, pri neoperabilnih cistah, kadar so te številne ali kadar se pojavijo

v več organih. Protiparazitna zdravila se uporabljajo tudi kot zaščita pri invazivnih diagnostičnih in terapevtskih posegih na hidatidnih cistah. Tovrstno zdravljenje je kontraindicirano ob velikih, okuženih in/ali kalciniranih cistah, pri bolnikih s kroničnimi jetrnimi boleznimi ali okvarami kostnega mozga, v nosečnosti pa je potrebna posebna previdnost.

Zdravilo izbora je albendazol, ki ima boljšo biološko razpoložljivost kot mebendazol. Zdravilo se slabo absorbira v črevesju, zato ga je priporočljivo jemati ob obrokih, posebej skupaj z mastno hrano. Albendazol dajemo v odmerku 10–15 mg/kg dnevno, deljeno v dva odmerka, mebendazol pa 40–50 mg/kg, deljeno v tri dnevne odmerke. Zdravljenje z benzimidazoli naj traja 3–6 mesecev. Kot neželeni stranski učinek se lahko pojavijo slabost, hepatotoksičnost, nevropenija in alopecija. Med terapijo

moramo vsakih 14 dni kontrolirati krvno sliko in jetrne teste ter po potrebi razmisliti o alternativnem zdravljenju (35). Kadar so hidatidne ciste manjše, enostavne in ne povzročajo kliničnih težav, se lahko odločimo zgolj za UZ- in serološko spremljanje (36, 37).

ZAKLJUČEK

Ehinokok povzroča okužbo, ki lahko dolgo časa poteka tiho in neopazno, nato pa lahko nenadoma burno nastopi z anafilaktično reakcijo, holangitisom, jetrno odpovedjo, bronhobiliarno fistulo, hemoptizo ali drugimi urgentnimi stanji. Na CE je treba diferencialno diagnostično misliti predvsem pri bolnikih, ki prihajajo iz vzhodnega dela države, pri tistih, ki imajo stik z ovčami in/ali psi. Epidemiološko gledano je pojavnost okužbe s pasjo trakuljo v Sloveniji relativno redka, vendar izkušnje kažejo, da se stanje lahko hitro spremeni.

LITERATURA

1. Thompson RCA, McManus DP. Aetiology: parasites and life-cycles. In: Eckert J, Gemmell MA, Meslin FX, et al., eds. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern [internet]. Pariz: World Organisation for Animal Health; 2002 [citirano 2013 Nov 21]. p. 19–37. Dosegljivo na: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/929044522X.pdf>
2. McManus DP, Zhang W, Li J, et al. Echinococcosis. *Lancet*. 2003; 362: 1295–304.
3. Diker AI, Tinar R, Senlik B. Infectivity of *Echinococcus granulosus* protoscolices under different conditions of temperature and humidity. *J Helminthol*. 2008; 82: 297–300.
4. Grosso G, Gruttadauria S, Mistretta A. Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area. *World J Gastroenterol*. 2012; 18 (13): 1425–37.
5. Giri S, Parija SC. A review on diagnostic and preventive aspects of cystic echinococcosis and human cysticercosis. *Trop Parasitol*. 2012; 2 (2): 99–108.
6. Eckert J, Schantz PM, Gasser RB, et al. Geographic distribution and prevalence. In: Eckert J, Gemmell MA, Meslin FX, et al., eds. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern [internet]. Pariz: World Organisation for Animal Health; 2002 [citirano 2013 Nov 21]. p. 119–62. Dosegljivo na: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/929044522X.pdf>
7. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17: 107–35.
8. Budke CM, Deplazes P, Torgerson PT. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *World J Gastroenterol*. 2006; 12 (2): 296–303.
9. Mitrea IL, Ionita M, Wassermann M. Cystic echinococcosis in Romania: an epidemiological survey of livestock demonstrates the persistence of hyperendemicity. *Foodborne Pathog Dis*. 2012; 9 (11): 980–5.
10. Todorov T, Boeva V. Human echinococcosis in Bulgaria: a comparative epidemiological analysis. *Bull World Health Organ*. 1999; 77: 110–8.

11. Logar J, Soba B, Kotar T. Serological evidence for human cystic echinococcosis in Slovenia. *BMC Infect Dis.* 2008; 8: 63.
12. Schneider R, Aspöck H, Auer H. Unexpected increase of alveolar echinococcosis, Austria, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19 (3): 475–7.
13. Logar J, Soba B, Lejko-Zupanc T, et al. Human alveolar echinococcosis in Slovenia. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13 (5): 544–6.
14. Moro PL, Caverio CA, Tambini M, et al. Identification of risk factors for cystic echinococcosis in a peri-urban population of Peru. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 102: 156–63.
15. Pawlowski ZS, Eckert J, Vuitton DA, et al. Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment. In: Eckert J, Gemmell MA, Meslin FX, et al., eds. *WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern* [internet]. Paris: World Organisation for Animal Health; 2002 [citirano 2013 Nov 21]. p. 20–71. Dosegljivo na: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/929044522X.pdf>
16. Vuitton DA. Echinococcosis [internet]. New York: Medscape; c1994–2013 [citirano 2013 Nov 21]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/214349-overview>
17. Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S, et al. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (13): 1448–58.
18. Ammann RW, Eckert J. Clinical diagnosis and treatment of echinococcosis in humans. In: Thompson RCA, Lymbery AJ, eds. *Echinococcus and hydatid disease*. Wallingford, Oxon: CAB International; 1995. p. 411–63.
19. Spruance SL. Latent period of 53 years in a case of hydatid cyst disease. *Arch Intern Med.* 1974; 134: 741–2.
20. Zhang W, Li J, McManus DP. Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16 (1): 18–36.
21. Ammann RW, Eckert J. Cestodes. *Echinococcus*. *Gastroenterol Clin North Am.* 1996; 25: 655–89.
22. Frider B, Larrieu EJ, Odrizola M. Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. *J Hepatol.* 1999; 30: 228–31.
23. Lešničar G, Vlačić M, Gadžijev EM, et al. Anafilaktični šok po travmatski rupturi jetrne ehinokokne ciste v trebušno votlino. *Zdrav Vestn.* 1997; 66: 355–8.
24. Pedrosa I, Saiz A, Arrazola J, et al. Hydatid disease: radiologic and pathologic features and complications. *Radiographics.* 2000; 20: 795–817.
25. Larrieu EJ, Frider B. Human cystic echinococcosis: contributions to the natural history of the disease. *Ann Trop Med Parasitol.* 2001; 95: 679–87.
26. Osborn AG, Preece MT. Intracranial cysts: radiologic-pathologic correlation and imaging approach. *Radiology.* 2006; 239 (3): 650–64.
27. Bükte Y, Kemaloglu S, Nazaroglu H, et al. Cerebral hydatid disease: CT and MR imaging findings. *Swiss Med Wkly.* 2004; 134 (31–32): 459–67.
28. Aleksić Shihabi A, Vidolin EP. Cystic echinococcosis of the heart and brain: A case report. *Acta Med Okayama.* 2008; 62: 341–4.
29. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica.* 2010; 114: 1–16.
30. Siracusano A, Teggi A, Ortona E. Human cystic echinococcosis: old problems and new perspectives. *Interdiscip Perspect Infect Dis* [internet]. 2009 [citirano 2013 Nov 21]; 2009: 474368. Dosegljivo na: <http://www.hindawi.com/journals/ipid/2009/474368/>
31. Brunetti E, Filice C. Echinococcosis hydatid cyst workup [internet]. New York: Medscape; c1994–2013 [citirano 2013 Nov 21]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/216432-workup>
32. Moro PL, Weller PF, Baron EL. Treatment of echinococcosis [internet]. New York: Medscape; c1994–2013 [citirano 2013 Nov 21]. Dosegljivo na: http://emedicine.medscape.com/article/216432-treatment__a1128
33. WHO. PAIR: Puncture, Aspiration, Injection, Re-Aspiration. An option for the treatment of cystic echinococcosis [internet]. WHO/CDS/CSR/APH/2001.6 [citirano 2013 Nov 25]. Dosegljivo na: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_APH_2001.6.pdf
34. Smego RA, Bhatti S, Khalig AA, et al. Percutaneous aspiration-injection-reaspiration drainage plus albendazole or mebendazole for hepatic cystic echinococcosis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2003; 37 (8): 1073–83.
35. Vuitton DA. Benzimidazoles for the treatment of cystic and alveolar echinococcosis: what is the consensus? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009; 7: 145–9.
36. Lantiga MA, Gevers TJG, Drenth JPH. Evaluation of hepatic cystic lesions. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (23): 3543–54.
37. Frieder B, Larrieu E. Treatment of liver hydatidosis: how to treat an asymptomatic carrier? *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (33): 4123–9.

Hana Žitnik Remškar¹, Katarina Šurlan Popovič²

Vloga radioloških slikovnopreiskovalnih metod pri boleznih obnosnih votlin

Role of Radiological Imaging Methods in Diagnosing Diseases of Paranasal Sinuses

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: obnosne votline, vnetja, tumorji, računalniška tomografija, magnetna resonanca

Radiološke slikovnopreiskovalne metode so pomemben del diagnostične obravnave bolnika z boleznijo ali s poškodbo obnosnih votlin. Uporabljamo jih za neinvazivno opredelitev prirojenih motenj, anatomskih posebnosti, poškodb, vnetnih procesov ali tumorjev v obnosnih votlinah. Obnosne votline so z zrakom napolnjene odprtine, prekrte z respiratorno sluznico, katerih stene sestavljajo kostne strukture lobanje. Prehodnost ozkih povezav, prek katerih so v stiku z nosnima votlinama, je ključna za njihovo pravilno delovanje. Obnosne votline so v tesnem stiku z drugimi strukturami obraza in lobanje, zato se bolezni, ki jih prizadenejo, lahko razširijo na te strukture. Metoda izbora za prepoznavo bolezenskih procesov v obnosnih votlinah je računalniškotomografska preiskava, ki podrobno prikaže prirojene nepravilnosti, poškodbe kostnine in mehkih tkiv ter nezapletena kronična vnetja. Za odkrivanje tumorskih procesov, načrtovanje in spremljanje učinkovitosti njihovega zdravljenja se uporablja magnetnoresonančna preiskava. Pri opredelitvi širjenja vnetnih in tumorskih procesov v okolne strukture se računalniškotomografska in magnetnoresonančna preiskava dopolnjujeta. Računalniškotomografska preiskava omogoča predvsem dobro opredelitev sprememb kostnih struktur, magnetnoresonančna preiskava pa natančneje prikaže spremembe v mehkih tkivih in začetno širjenje bolezenskega procesa prek kostnine.

ABSTRACT

KEY WORDS: paranasal sinuses, inflammation, tumors, computerised tomography, magnetic resonance

Radiological imaging methods are an important part of the diagnostic process for patients presenting with a disease of the paranasal sinuses. They allow a non-invasive approach to identifying congenital lesions, anatomic variations, injuries, inflammatory and neoplastic processes. Paranasal sinuses are air-filled cavities within the osseous structures of the skull, lined with a ciliated columnar epithelium. Narrow drainage pathways connect them to the nasal cavity. The patency of these pathways is crucial for their proper functioning. The close relationship of the paranasal sinuses to other structures of the skull is a predisposition towards a possible spread of the inflammatory or neoplastic disease to these sur-

¹ Hana Žitnik Remškar, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; hana.zitnik@gmail.com

² Doc. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

rounding structures. The paranasal sinuses are primarily evaluated with computerized tomography. It is the method of choice for identifying congenital diseases, injuries and chronic inflammatory processes without local spread of the disease. Magnetic resonance imaging is used to detect and stage tumors as well as evaluate the response to treatment. Computerized tomography and magnetic resonance imaging play complementary roles in assessing the extension of an infectious or neoplastic process beyond the paranasal sinuses. Computerized tomography shows the thin osseous sinonasal walls in excellent detail, while magnetic resonance imaging distinguishes abnormal soft-tissue structures more precisely and allows for early detection of the local spread of inflammatory or neoplastic processes.

UVOD

Radiološke slikovnopreiskovalne metode so nepogrešljiv del diagnostičnega procesa pri boleznih in poškodbah obnosnih votlin. Omogočijo nam neinvaziven pregled strukture, ki prostemu očesu ali endoskopski preiskavi niso dostopne. Ključnega pomena pri izbiri radiološke slikovne preiskave je poznavanje njenih sposobnosti in omejitev. S tem znanjem zna zdravnik izbrati pravo preiskavo, ve, kaj lahko pričakuje od nje, in predvidi, kako bo izvid vplival na nadaljnji potek diagnostike ali zdravljenja. Ob naročanju preiskave je pomembno posredovanje pomembnih kliničnih informacij o bolniku s strani zdravnika, ki ga obravnava. Radiologu te informacije omogočijo izbiro pravičnega protokola radiološke preiskave in pomagajo pri prepoznavi ter opredelitvi patološkega procesa.

Radiološke slikovnopreiskovalne metode obnosnih votlin najpogosteje uporabljajo strokovnjaki s področja otorinolaringologije in maksilofacialne kirurgije. Družinskim zdravnikom so, razen klasičnega rentgenskega posnetka obnosnih votlin, te preiskave težje dostopne, poleg tega pa je vprašljiva smiselnost njihovega naročanja, saj presega predviden obseg obravnave bolnika na primarni ravni zdravstvenega sistema.

ANATOMIJA OBOSNIH VOTLIN

Med obnosne votline prištevamo: čeljustni votlini (maksilarna sinusa), celice sitke

(etmoidalni sinus), čelno votlino (frontalni sinus) in zagozdnično votlino (sfenoidalni sinus) (1). Njihovo notranjo površino pokriva tanka respiratorna sluznica z migetalkami, katerih gibanje je usmerjeno proti ustjem, ki obnosne votline povezujejo z nosno votlinama. Motnje v prehodnosti teh povezav prispevajo k nastanku vnetnih procesov v obnosnih votlinah (2, 3). Ker ležijo v tesnem stiku z nekaterimi drugimi strukturami lobanje (npr. orbito, znotrajlobanjskim prostorom), se bolezni, ki prizadenejo obnosne votline, lahko razširijo tudi na te strukture (4, 5). Pri ogledu posnetkov moramo imeti v mislih tudi fiziološki cikel sluznice v nosu in obnosnih votlinah. Njena debelina se preko dneva običajno spreminja za nekaj milimetrov, kar pa v večini primerov ni težko ločiti od patološke zadebelitve (2, 3).

BOLEZNI OBOSNIH VOTLIN IN RADIOLOŠKE SLIKOVNOPREISKOVALNE METODE

Z radiološkimi slikovnopreiskovalnimi metodami obnosnih votlin si pomagamo pri odkrivanju in opredelitvi prirojenih motenj, anatomskih posebnosti, poškodb, vnetnih procesov in tumorjev. Klasično, danes digitalno, rentgensko slikanje obnosnih votlin se vedno redkeje uporablja, razen v primeru poškodb in za izključitev vnetnega procesa v obnosnih votlinah na primarni ravni obravnave bolnika (6, 7). Omogoča le gro-

bo oceno anatomskih razmer in patoloških sprememb, saj se tridimenzionalne strukture na dvodimenzionalnem posnetku v večjem delu prekrivajo. S pomočjo CT in MRI si lahko strukture obnosnih votlin prikaže mo veliko bolj podrobno (6).

Prirojene motnje in anatomske posebnosti

Nepravilnosti v razvoju obnosnih votlin so precej pogoste, a v večini primerov ne povzročajo težav. Najpogostejša prirojena motnja je aplazija frontalnega sinusa, večinoma gre za naključno najdbo (5). Pregled strukture s CT-preiskavo zadostuje kot priprava za kirurško zdravljenje, ki pa običajno ni potrebno. V nekaterih primerih anatomske posebnosti prispevajo k hitrejšemu nastanku ali vzdrževanju vnetnih procesov (2) (slika 1).

Poškodbe

Za radiološko opredelitev poškodb obnosnih votlin se uporablja CT-preiskava, ki prikaže zlome koščenih sten obnosnih votlin in zlome ostalih kosti obraza in lobanje (7). Oce-



Slika 1. CT obnosnih votlin v koronarni ravnini, kostno okno. Anatomske varianti: pnevmatizirana srednja nosna školjka v levem nosnem hodniku (lat. *concha bullosa*), (označeno s polno belo puščico) in v desno ukrivljen nosni pretin s trnom (označeno s prazno belo puščico).

njujemo lahko tudi stanje mehkih tkiv in morebitno prisotnost tujkov po poškodbi. Če je ob ugotovljenem zlomu kosti v obnosnih votlinah prisotna hiperdenzna tekočinska kolekcija, gre najverjetneje za krvavitev v to področje (2, 6). Prepoznamo jo tudi zaradi t.i. zračno-tekočinskega nivoja, ki ga tvori stik tekočine, v tem primeru krvi, z normalno prisotnim zrakom v obnosnih votlinah (6). Kri lahko zapolni tudi celotno votlino sinusa. Takrat jo od druge tekočinske kolekcije ali vnetno spremenjene sluznice ločimo po izrazitejši absorpciji rentgenskih žarkov, kar se kaže v njeni hiperdenznosti.

Vnetja obnosnih votlin

Pri obravnavi vnetnih bolezni sinusov z radiološkimi slikovnimi preiskavami želimo oceniti razširjenost procesa, prepoznati akutne ali kronične zaplete ter ugotoviti morebitne anatomske posebnosti, ki bi utegnile vplivati na potek bolezni ali zdravljenje (4, 6).

Pri akutnih vnetjih v predelu nosu in obnosnih votlin radiološka slikovna obravnavna večinoma ni potrebna. Za postavitev diagnoze akutnega rinosinuzitisa zadostuje klinična slika in v bolj zapletenih primerih endoskopski pregled (4).

Pogost vzrok za vztrajanje ali ponavljanje vnetnega procesa je anatomska nepravilnost povezav, ki sicer omogočajo pravilno iztekanje sluzi iz obnosnih votlin. V tem primeru CT-preiskava prikaže prehodnost teh povezav, kar koristi tudi pri načrtovanju morebitnih kirurških posegov (slika 2) (3–5).

Zapleti, ki nastanejo ob vnetjih obnosnih votlin, so danes redki, vendar možni predvsem pri imunsko oslabljenih bolnikih (3). Zahtevajo hitro prepoznavo in ustrezno oskrbo. Delimo jih na področne, orbitalne in znotrajlobanjske. Najpogostejši področni zaplet je povezan s širjenjem vnetja iz sluznice na spodaj ležečo kostnino. To lahko vodi v oblikovanje omejenega vnetja ali v celoti zajame kostne strukture v obliki osteitisa. Vnetje se lahko razširi tudi v orbito, kjer tesne anatomske razmere hitro



Slika 2. CT obnosnih votlin v koronarni ravnini, mehkoktivno okno. Polipi v obeh nosnih hodnikih in zadebeljena sluznica vseh obnosnih votlin. Razširjen in s polipom zaprt prehod desnega maksilarnega sinusa v desni nosni hodnik (označeno s puščico).

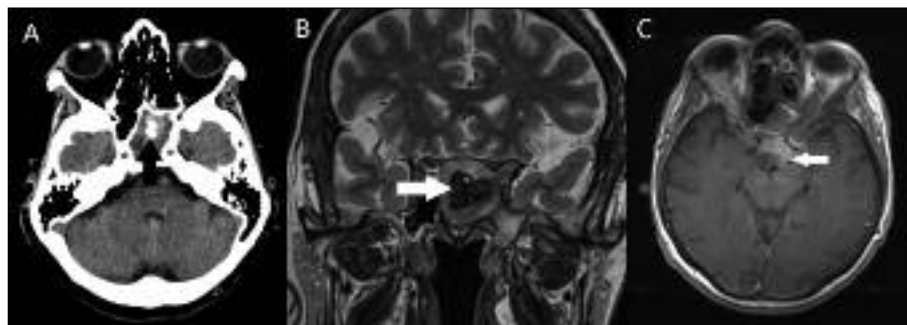
vodijo do utesnitve pomembnih struktur, npr. vidnega živca. V znotrajlobanjski prostor se vnetje najpogosteje razširi iz frontalnih sinusov in se kaže kot epi-ali subduralni absces, redkeje kot gnojni meningitis, tromboza kavernoznega sinusa ali absces v možganovini (5). Pri širjenju vnetij imajo pomembno vlogo venski pleteži, saj predstavljajo neposredno povezavo med omenjenimi področji, ki so sicer ločena s kostnimi pregradami (2).

Pri ugotavljanju področnih zapletov večinoma zadostuje CT-preiskava obnosnih

votlin s kontrastnim sredstvom (4). Omoogoča predvsem dober pregled kostnih struktur, ki so v primeru prizadetosti zadebeljene (npr. ob kroničnem draženju zaradi vnetnega procesa), stanjšane (npr. pri agresivnejših povzročiteljih vnetja) ali pa je tik ob kostnini vidna dobro omejena kolekcija tekočine (absces) (4, 6). Pogosto je s CT-preiskavo težje opredeliti vnetne spremembe mehkih tkiv obnosja in orbitalne ali znotrajlobanjske zaplete vnetja. Takrat je treba opraviti MRI-preiskavo. Z njo si področje prikažemo z uporabo osnovnih, t. i. T1- in T2-poudarjenih sekvenc, z dodatkom gadolinijevega kontrastnega sredstva ali brez. Napredne MRI-sekvence omogočajo boljše ločevanje med strukturami, ki bi bile sicer težje prepoznavne in zabrisane zaradi signala okolice. Pri opredelitvi širjenja vnetnega ali malignega procesa iz obnosnih votlin v orbito ali znotrajlobanjski prostor si pomagamo z MRI-sekvencami z izničenjem signala okolnega maščobnega tkiva, kar omogoča natančnejši prikaz s kontrastom obarvanih struktur (slika 3) (3, 6).

Tumorji obnosnih votlin

V področju obnosnih votlin se pojavljajo različni benigni in maligni tumorski procesi. Za benigne tumorje je bolj značilno področ-



Slika 3. Glivično vnetje obnosnih votlin. CT obnosnih votlin v transverzalni ravnini, mehkoktivno okno: hiperdenzna sluznica s kalcinacijo v sfenoidalnem sinusu (A, označeno s puščico). MRI T2-poudarjena slika v koronarni ravnini: Značilen T2-hipointenziven signal glivičnega vnetja v sfenoidalnem sinusu (B, označeno s puščico). MRI T1-poudarjena slika v transverzalni ravnini z gadolinijevim kontrastnim sredstvom: obarvanje možganovine in obšilnih prostorov, ki je posledica širjenja givičnega vnetja iz obnosnih votlin v znotrajlobanjske strukture (C, označeno s puščico).

no širjenje z odrivanjem okolnih struktur in remodeliranjem kostnine (3). Najpogostejše se pojavljajo osteomi in papilomi (3, 5). Maligni tumorji so agresivnejši, vraščajo v okolico, zasevajo v bližnja in redkeje v oddaljena področja. Najpogostejši malignom obnosnih votlin je ploščatocelični karcinom (2). Pri prepoznavi tumorskih procesov se CT- in MRI-preiskavi dopolnjujeta (3). Še vedno velja, da, si s CT-preiskavo bolje prikažemo spremembe kostnine, na MRI pa so bolj vidne spremembe mehkih tkiv (2–4, 6). Ključno je, da si pri preiskavi prikažemo tudi orbito, lobanjsko dno in ob njem ležeče znotrajlobanjsko področje (2). Širjenje tumorskega procesa prek kostnine sprva poteka z vraščanjem v periost. Ta predstavlja najtežje prehodno oviro, za razliko od mineraliziranega dela kostnine, ki ga tumorski proces hitreje prerašča. Zato je za prikaz začetnega širjenja tumorskega procesa prek kostnih pregrad boljša MRI-preiskava, s katero ločimo periost od spodaj ležeče kostnine (4). Z uporabo gadolinijevega kontrastnega sredstva pri MRI-preiskavi prikažemo tudi vraščanje tumorjev v žilne in živčne strukture ter širjenje v znotrajlobanjsko področje (3).

Po zdravljenju tumorske spremembe, bodisi s kirurško odstranitvijo ali z obsevanjem, so potrebne redne kontrolne slikovne preiskave. Spremembe anatomskih razmer po operativnem zdravljenju otežujejo pregled struktur s CT in MRI. Po radioterapiji je prisotno reaktivno vnetje okolnih struktur, ki ga je včasih težko ločiti od ostanka ali ponovitve malignoma. V tem primeru je priporočena diagnostika s funkcionalnimi MRI-metodami, npr. z difuzijskim slika-

njem (angl. *diffusion weighed imaging*, DWI), ki posredno prikaže gibanje delcev vode v tkivih. To gibanje je ovirano v gostoceličnem tumorskem in v fibroznem tkivu, povečano pa v področjih vnetja (4). V nekaterih primerih si pomagamo s prikazom s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) v kombinaciji z računalniško tomografijo (PET-CT oz. PET/CT). Ta preiskava prikaže kopičenje [^{18}F] fluorodeoksiglukoze (FDG) v področjih z izrazito aktivnim glikolitičnim metabolizmom. Za razliko od normalnih celic je ta v povečani meri prisoten v malignomskih celicah, prav tako pa tudi v področjih vnetja, kar ponovno otežuje razločevanje teh dveh procesov. Pomoč pri prepoznavi nudi hkratna CT-preiskava, ki anatomsko natančneje opredeli področje povečanega kopičenja (4, 6).

ZAKLJUČEK

Metoda izbora za prepoznavo bolezenskih procesov v obnosnih votlinah z radiološkimi slikovnopreiskovalnimi tehnikami je CT-preiskava (6). Uporablja se pri diagnostiki prirojenih nepravilnosti, ugotavljanju poškodb in opredelitvi vnetnih procesov ter ob tem nastalih področnih zapletov. Omo-goča predvsem podroben pregled tankih kostnih sten obnosnih votlin. Prednost CT-preiskave je tudi dobra dostopnost in hitra izvedba. MRI-preiskava se uporablja za natančnejšo opredelitev širjenja vnetnih in tumorskih procesov iz obnosnih votlin na okolne strukture, predvsem v znotrajlobanjski prostor in orbito. V primerjavi s CT-preiskavo natančneje prikaže mehkotivne strukture in začetno širjenje tumorskih procesov prek kostnine (4, 6).

LITERATURA

1. Kobe V, Dekleva A, Lenart F, et al. Anatomija: skripta za študente medicine, 1. del. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1997.
2. Loevner LA. Sinonasal Imaging: Normal anatomy and pathologic processes. In: Hodler J, Von Schulthess GK, Zollikofer CL, eds. Diseases of the brain, head and neck, spine. Proceedings of the 40th International Diagnostic Course in Davos (IDKD); 2008 Mar 30–Apr 4; Davos, Switzerland. Italy: Springer-Verlag; 2008. p. 172–5.
3. Yousem DM. Sinonasal imaging. In: Hodler J, Von Schulthess GK, Zollikofer CL, eds. Diseases of the brain, head and neck, spine 2012–2015. Proceedings of the 44th International Diagnostic Course in Davos (IDKD); 2012 Mar 25–30. Davos, Switzerland. Italy: Springer-Verlag; 2012. p. 152–61.
4. Maroldi R, Farina D, Borghesi A, et al. CT and MRI of the nose, paranasal sinuses, and adjacent spaces. In: Hodler J, Von Schulthess GK, Zollikofer CL, eds. Diseases of the brain, head and neck, spine. Proceedings of the 40th International Diagnostic Course in Davos (IDKD); 2008 Mar 30–Apr 4; Davos, Switzerland. Italy: Springer-Verlag; 2008. p. 177–84.
5. Kambič V. Bolezni obnosnih votlin. In: Kambič V. Otorinolaringologija. Ljubljana: Mladinska knjiga; 1984. p. 97–109.
6. Fatterpekar GM, Delman BN, Som PM. Imaging the paranasal sinuses: where we are and where we are going. Hoboken: Anat Rec [internet]. 2008 [citirano 2013 Dec 7]; 291: 1564–72. Dosegljivo na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ar.20773/pdf>
7. Barr MRI, Gean AD, Le HT. Craniofacial trauma. In: Brant WE, Helms C. Fundamentals of diagnostic radiology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012. p. 49–74.

Prejeto 5. 11. 2013

Lidija Križančič Bombek¹

Vid: sinaptično povezovanje med nevroni mrežnice in obdelava signalov

Vision: Synaptic Connections between Retinal Neurons and Signal Processing

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: fotoreceptorji, bipolarne celice, horizontalne celice, amakrine celice, ganglijske celice, on-center receptivno polje, off-center receptivno polje

Živčne celice mrežnice se med seboj povezujejo vodoravno in navpično. Vhodni svetlobni dražljaji, ki jih sprejmejo fotoreceptorji, se delno obdelujejo že v prvi sinapsi na mrežnici – sinapsi med fotoreceptorjem in bipolarno celico. To obdelavo omogoča razporeditev fotoreceptorjev v receptivna polja, v katerih so centralni fotoreceptorji povezani z bipolarno celico neposredno, medtem ko so periferni fotoreceptorji z njo povezani posredno preko horizontalnih celic. Zaradi zaviralnega živčnega prenašalca γ -aminomaslene kisline, ki ga izločajo horizontalne celice, se bipolarna celica v centru receptivnega polja na osvetlitev fotoreceptorjev na periferiji odzove nasprotno, kot bi se odzvala na osvetlitev fotoreceptorjev v centru receptivnega polja. Glede na nabor receptorjev na njihovih membranah in učinke, ki jih ima glutamat na membranski potencial, bipolarne celice delimo na on-center ter off-center bipolarne celice. Prve se ob signalih s fotoreceptorjev depolarizirajo, druge pa hiperpolarizirajo. Na svojih terminalnih končičih bipolarne celice izločajo glutamat v sinapse z ganglijskimi celicami. Kompleksnost mrežnice dopolnjujejo različne vrste amakrinih celic, ki lateralno povezujejo bipolarne in ganglijske celice v notranjem mrežastem skladu mrežnice. Zaradi razlik v razporeditvi in gostoti fotoreceptorjev na različnih delih mrežnice, stekanju informacij s fotoreceptorjev k določenim bipolarnim celicam ter medsebojne komunikacije in povezovanja med mnogimi različnimi vrstami bipolarnih, amakrinih in ganglijskih celic mrežnica omogoča določeno mero združevanja in obdelave podatkov o osvetlitvi, kontrastu, barvi itd., še preden informacije prenese v možgane.

ABSTRACT

KEY WORDS: photoreceptors, bipolar cells, horizontal cells, amacrine cells, ganglion cells, on-center receptive field, off-center receptive field

Retinal neurons are interconnected vertically as well as horizontally. Light signals received by photoreceptors are partially processed at the first synapse in the retina, namely the synapse between photoreceptors and bipolar cells. Processing is achieved through spatial distribution of photoreceptors into receptive fields consisting of a center and an antag-

¹ Asist. dr. Lidija Križančič Bombek, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; lidija.krizancic@uni-mb.si

onistic surround. Central photoreceptors make contacts with bipolar cells directly whereas peripheral photoreceptors are wired to bipolar cells indirectly via horizontal cells. Because horizontal cells secrete inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid, the illumination of the surround photoreceptors causes the bipolar cell to respond oppositely, as if the central photoreceptors were illuminated. Regarding the type of postsynaptic receptors and the effects of the neurotransmitter glutamate secreted by photoreceptors on the bipolar cells, the latter can be divided into two groups. On-center bipolar cells respond to photoreceptor stimulation with depolarization, whereas off-center bipolar cells respond with hyperpolarization. All bipolar cells secrete glutamate into their synapses with ganglion cells. The complexity of the retina is further increased by different types of amacrine cells which laterally interconnect bipolar and ganglion cells in the inner plexiform layer of the retina. Due to differences in arrangement, density and convergence of photoreceptors on different parts of the retina as well as communication between various types of bipolar, amacrine and ganglion cells, the retina enables a certain degree of integration and processing of the visual information before it is conveyed to the brain.

UVOD

Živčne celice (nevroni) mrežnice med seboj komunicirajo preko kemičnih sinaps, ki jim omogočajo povezovanje in usklajeno delovanje, kljub temu da med seboj niso v neposrednem stiku. Med posameznimi celicami je namreč sinaptična špranja, preko katere se signal prenese v obliki molekul živčnega prenašalca, ki se sprostijo iz presinaptične celice, z difuzijo prečka sinaptično špranjo in se veže na specifične receptorje na membrani postsinaptične celice. Molekule živčnega prenašalca se sintetizirajo v presinaptični celici in se shranijo v mešičkih terminalnih končičev ali aksonov celice. Ob vzdraženju presinaptične celice se na njeni membrani odprejo kalcijevi kanali, odvisni od napetosti, skozi katere pride vanjo dotečati ioni Ca^{2+} , ki predstavljajo signal za zlivanje (eksocitozo) mešičkov z zunajcelično membrano in izločanje živčnega prenašalca v sinaptično špranjo. Zaradi vezave živčnega prenašalca na receptorje, ki so običajno hkrati tudi kanali, uravnavani z ligandi, pride na postsinaptični celici do sprememb v membranski prevodnosti za določene ione, kar privede do njenega odziva v obliki spremembe membranskega poten-

ciala in/ali aktivacije različnih celičnih signalnih poti.

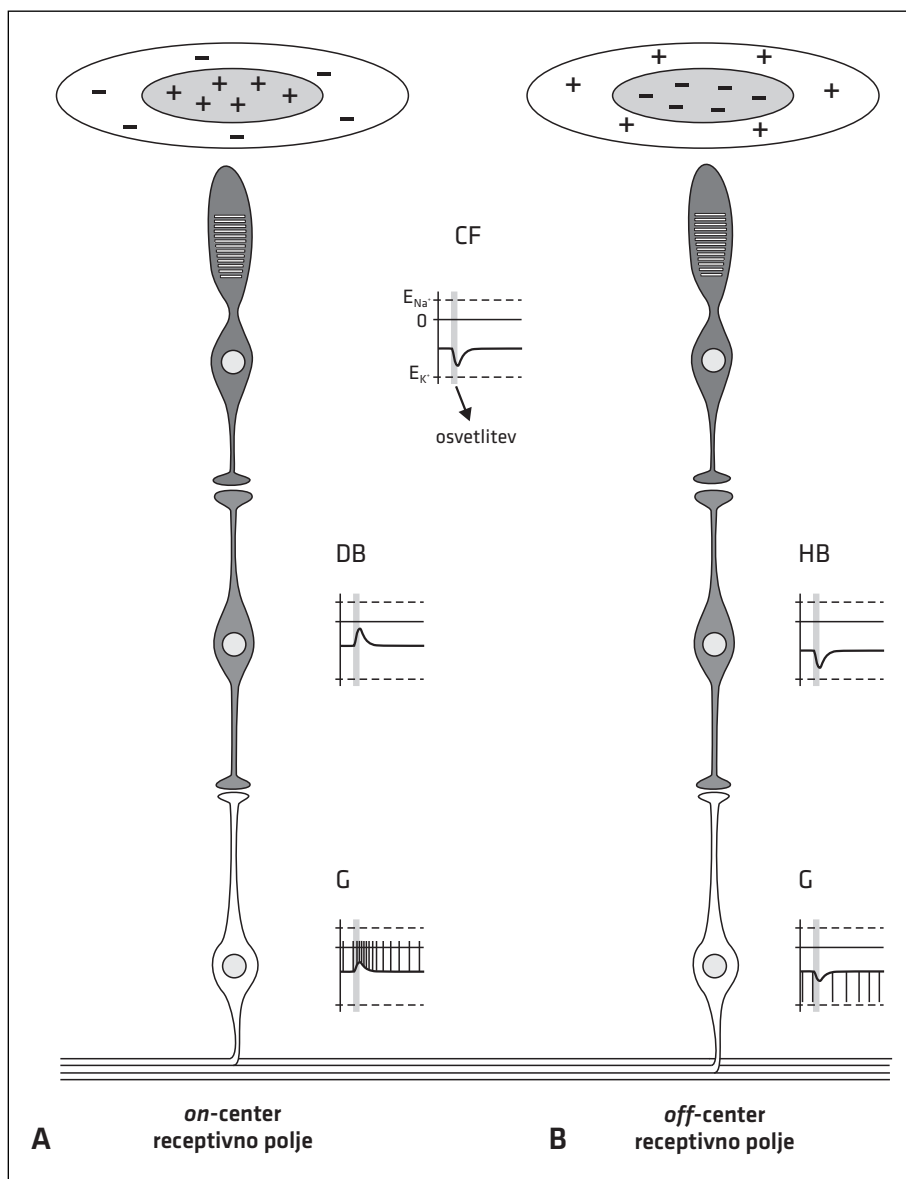
Sinaptične povezave živčnih celic in prenos informacij v mrežnici potekajo tako v navpični smeri od fotoreceptorjev preko bipolarnih do ganglijskih celic kakor tudi lateralno preko horizontalnih in amakrinih celic. Vsaka vrsta celic se na dražljaje odziva na specifičen način, kar je odvisno od nabora kanalov na njeni membrani ter od biokemičnih procesov v njeni citoplazmi. Glavni namen obstoja različnih vrst celic ni preprosto prenašanje signalov od fotoreceptorja do ganglijske celice, ampak združevanje in obdelava signalov iz večjega števila fotoreceptorjev na takšen način, da električni odgovor ganglijske celice odraža natančen časovni in prostorski vzorec svetlobnih dražljajev, ki so vzdražili fotoreceptorje na mrežnici.

Biokemični procesi, ki se ob osvetlitvi dogajajo v fotoreceptorjih, so že bili podrobneje opisani, zato bo v pričujočem prispevku poudarek na prenosu informacij med nevroni mrežnice ter njihovem medsebojnem povezovanju v funkcionalne skupine, imenovane receptivna polja, ki omogočajo obdelavo in združevanje informacij s posameznih fotoreceptorjev (1).

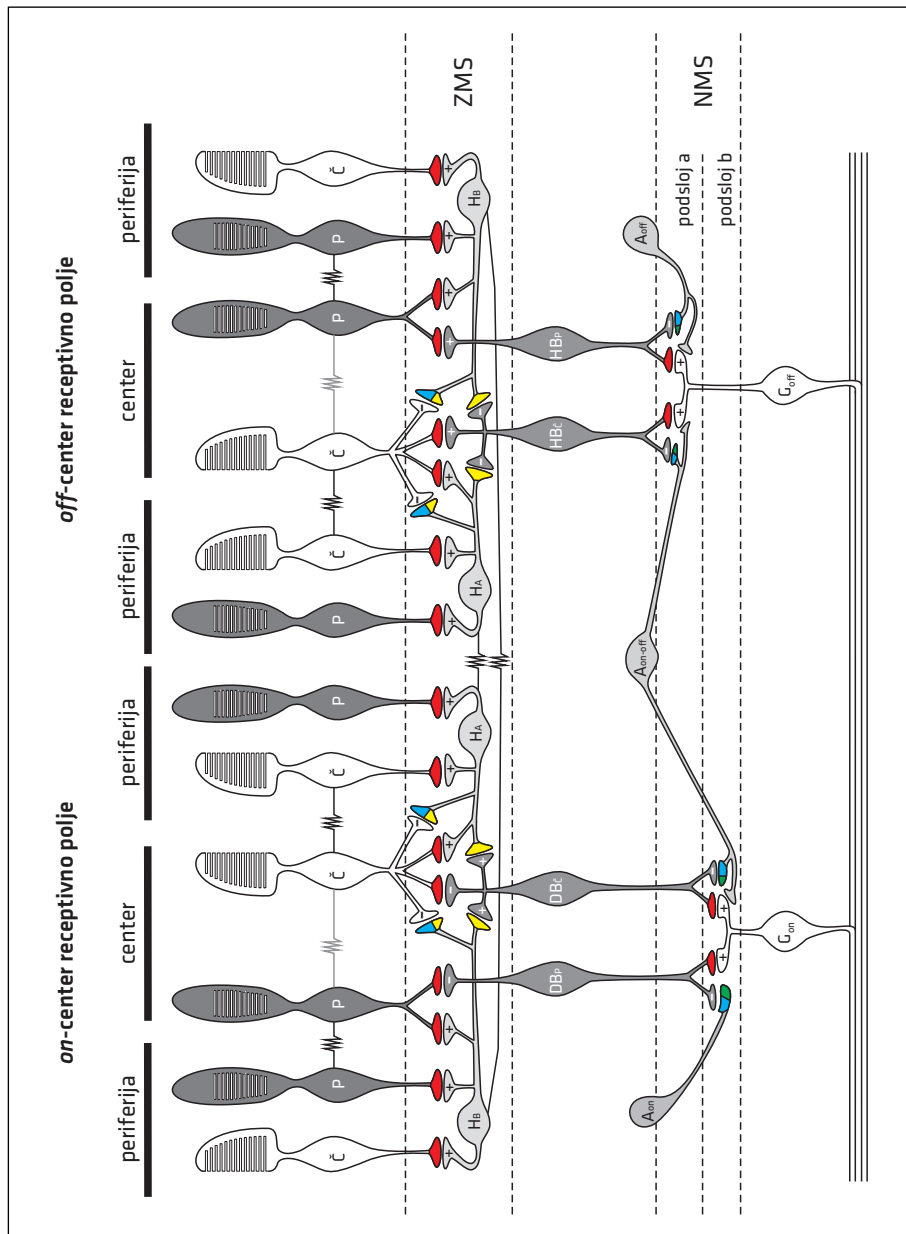
SINAPTIČNO POVEZOVANJE MED NEVRONI MREŽNICE

V temi so fotoreceptorji relativno depolarizirani pri membranskem potencialu okoli

-40 mV, kar jim omogoča nenehno bazalno izločanje glutamata. Ob osvetlitvi po fototransdukcijski kaskadi pride do hiperpolarizacije fotoreceptorjev, katere jakost je



Slika 1. Navpični prenos informacij v receptivnem polju tipa *on-center* (A) in *off-center* (B) ob osvetlitvi centra posameznega receptivnega polja. CF – fotoreceptor v centru receptivnega polja, DB – bipolarna celica, ki se ob osvetlitvi depolarizira (depolarizirajoča bipolarna celica), HB – hiperpolarizirajoča bipolarna celica, G – ganglijska celica, E_{Na^+} – ravnotežni membranski potencial za ione Na^+ , E_{K^+} – ravnotežni membranski potencial za ione K^+ .



Slika 2. Plasti mrežnice in medcelične povezave. P – paličnica, Č – čepnica, NMS – notranji mrežasti sklad, ZMS – zunanji mrežasti sklad, H – horizontalna celica (tip A in B), HB – hiperpolarizirajoča bipolarna celica, DB – depolarizirajoča bipolarna celica (črki P in Č pomenita, da se na označeno bipolarno celico stekajo informacije pretežno s paličnic oz. čepnic), A – amakrinska celica (tipi on, off in on-off), G – ganglijska celica (tipa on-center in off-center). Z rdečo so označene sinapse, v katerih je živčni prenašalec glutamat, z modro sinapse, kjer je prenašalec γ -aminomaslena kislina, z zeleno sinapse s prenašalcem glicinom ter z rumeno sinapse, v katerih živčni prenašalec ni določen. Z – so označene sinapse, v katerih pride do nasprotnoznačne spremembe membranskega potenciala na postsinaptični membrani glede na presinaptično, s + pa tiste, v katerih je polarizacija postsinaptične in presinaptične membrane enaka. Simbol M označuje električne povezave med celicami preko presledkovnih stikov.

odvisna od jakosti svetlobnega dražljaja (2). Posledica omenjene hiperpolarizacije je zmanjšano izločanje glutamata iz fotoreceptorjev, kar ima na bipolarne celice različne učinke. Kljub temu da je uporaba histoloških tehnik barvanja tkiv omogočila razlikovanje velikega števila bipolarnih celic, ki se razlikujejo po svoji morfološki zgradbi (predvsem razvejanosti dendritov), številu fotoreceptorjev, s katerimi se povezujejo, ter legi dendritov v različnih plasteh notranjega mrežastega sklada (slika 1), kjer tvorijo sinapse z ganglijskimi celicami, lahko glede na učinek glutamata, izločenega iz fotoreceptorjev, na bipolarne celice slednje delimo v dve skupini (3–5). Bipolarne celice, v katerih zmanjšano izločanje glutamata iz fotoreceptorjev po osvetlitvi povzroči depolarizacijo celične membrane, so poimenovali bipolarne celice tipa *on-center* (slika 1A), tiste, v katerih pride do hiperpolarizacije, pa bipolarne celice tipa *off-center* (slika 1B) (6, 7). Razlike v odzivu bipolarnih celic izvirajo iz dejstva, da imajo bipolarne celice na svojih postsinaptičnih membranah različne vrste glutamatnih receptorjev, o katerih bo govora v poglavju »Glutamat in glutamatni receptorji«.

Nevriti fotoreceptorjev ter dendriti bipolarnih in horizontalnih celic tvorijo sinapse v plasti mrežnice, imenovani zunanji mrežasti sklad (angl. *outer plexiform layer*) (8). V notranjem mrežastem skladu (angl. *inner plexiform layer*) bipolarne celice tvorijo sinapse z ganglijskimi in amakrinimi celicami. Končni deli aksonov različnih vrst bipolarnih celic se končujejo v različnih plasteh notranjega mrežastega sklada, kar je odvisno od tega, s katerimi amakrinimi in ganglijskimi celicami se povezujejo. Dendriti bipolarnih celic tipa *on-center* se povezujejo z ganglijskimi celicami tipa *on-center* v bližnjem sloju notranjega mrežastega sklada, imenovanem podslaj b (angl. *sublamina b*), medtem ko se bipolarne celice tipa *off-center* povezujejo z ganglijskimi celicami tipa *off-center* v bolj oddaljenem sloju,

imenovanem podslaj a (angl. *sublamina a*) (slika 2).

Na dendritih bipolarnih celic prevladujejo receptorji za glutamat, ki ga izločajo fotoreceptorji, na njihovih aksonih pa se nahajajo receptorji za živčne prenašalce γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid*, GABA) (receptorji tipov A, B in C), dopamin in glicin, ki jih izločajo amakrine celice. Na svojih terminalnih končičih, kjer tvorijo sinapse z ganglijskimi celicami, bipolarne celice izločajo živčni prenašalec glutamat (9, 10).

GLUTAMAT IN GLUTAMATNI RECEPTORJI

V mrežnici igra osrednjo vlogo spodbujevalni živčni prenašalec glutamat, ki ga živčne celice sintetizirajo iz amonijaka in α -ketoglutarata (ena glavnih komponent Krebsovega cikla) ter uporabljajo v sintezi beljakovin, drugih aminokislin in nekaterih živčnih prenašalcev, npr. GABA. Le redke živčne celice s pomočjo membranskih glutamatnih prenašalcev, odvisnih od ATP, shranjujejo glutamat v sinaptičnih mešičkih in ga uporabljajo kot signalno molekulo (11–13). Imunocitokemične raziskave so pokazale, da so v vretenčarski mrežnici fotoreceptorji, bipolarne in ganglijske celice kakor tudi nekatere amakrine celice imunoreaktivne na protitelesa proti glutamatu, vendar glutamat kot živčni prenašalec izločajo predvsem fotoreceptorji in bipolarne celice, v ostalih celicah pa je glutamat znotrajcelični metabolit (14, 15). Izmenjava informacij med fotoreceptorji in bipolarnimi celicami poteka preko uravnavanja količine izločenega glutamata iz fotoreceptorjev, ki se veže na glutamatne receptorje na bipolarnih celicah (16).

Glutamatne receptorje delimo v dve veliki skupini: ionotropne glutamatne receptorje (iGluR), ki neposredno uravnavajo prevodnost lastnih ionskih kanalov, ter metabotropne glutamatne receptorje (mGluR), ki lahko posredno preko znotrajceličnih sekun-

darnih sporočevalnih molekul uravnavajo prevodnost drugih ionskih kanalov na celični membrani ali potek nekaterih celičnih signalnih poti. Zaradi različnih receptorjev na postsinaptični membrani bipolarnih celic je tako že na ravni prve sinapse na mrežnici, torej med fotoreceptorji in bipolarnimi celicami, omogočeno delno združevanje in obdelava vidnih informacij.

Ionotropni glutamatni receptorji

Vezava glutamata na iGluR, ki jih najdemo na bipolarnih celicah tipa *off-center*, neposredno uravnava prevodnost ionskega kanala, ki je sestavni del teh receptorjev in se nahaja v centralnem delu receptorja med homomernimi ali heteromernimi podenotami, iz katerih je receptor sestavljen. Posledica takšnega neposrednega uravnavanja prevodnosti kanalov je zelo hiter prenos informacij med nevroni. iGluR se delijo na dva podtipa. Prvi so N-metil-D-aspartatni (NMDA) receptorji, na katere se lahko vežejo glutamat ali njegov agonist N-metil-D-aspartat ter antagonisti. Glutamat poveča prevodnost neselektivnega kanala, katerega prevodnost za ione Ca^{2+} je večja kot za ione Na^+ . Na receptorju sta razen vezavnega mesta za glutamat prisotni tudi ločeni vezavni mesti za glicin ter ione Mg^{2+} , ki sta pomembni za aktivacijo receptorja, ter vezavni mesti za ione Zn^{2+} in poliamine, ki uravnavata njegovo delovanje. Glutamatni NMDA-receptorji so prisotni na membranah ganglijskih celic in nekaterih amakrinih celic.

Drugi podtip iGluR so ne-NMDA-receptorji, na katere se lahko vežejo glutamat in njegovi agonisti (npr. kainat in AMPA) ter antagonisti. Vsak receptor sestavlja več podenot. Te obdajajo centralo ležeči, relativno neselektivni ionski kanal, ki je boljje prevoden za ione Na^+ in K^+ kakor za ione Ca^{2+} . Ob vezavi glutamata na receptor se prevodnost kanala poveča. Ne-NMDA-receptorje na svojih postsinaptičnih membranah izražajo horizontalne celice, bipolarne celice

tipa *off-center*, amakrine celice in ganglijske celice (17).

Metabotropni glutamatni receptorji

Druga velika skupina glutamatnih receptorjev so mGluR, ki sami nimajo kanalov za ione, temveč ob vezavi glutamata aktivirajo znotrajcelične signalne poti, preko katerih posredno zmanjšajo prevodnost nekaterih kationskih kanalov na celični membrani. Najdemo jih na bipolarnih celicah tipa *on-center*, pa tudi na fotoreceptorjih, kjer kot avtoreceptorji uravnavajo izločanje glutamata iz fotoreceptorjev (18).

Vezava glutamata na mGluR6 bistveno zmanjša ali celo popolnoma zavre odgovor bipolarne celice tipa *on-center* na svetlobni dražljaj (19). Signalizacija poteka preko citoplazemske beljakovine G_0 , ki deluje kot sekundarni sporočevalec, in ob vezavi glutamata na mGluR6 zmanjša prevodnost neselektivnih kationskih kanalov, imenovanih TRPM1 (20–22). To so kanali iz družine TRP-kanalov (angl. *transient receptor potential channels*), ki so prevodni za katione in se odzovejo na dražljaj s prehodno depolarizacijo. Njihove funkcije so zelo raznolike, saj so razen pri vidu udeleženi tudi v drugih čutilnih sistemih, kot je okus, zaznavanje temperature, sluh in osmoregulacija. Čeprav so sprva domnevali, da so neselektivni kationski kanali uravnavani neposredno s cikličnim GMP (cGMP), so kasneje ugotovili, da je za inhibicijo toka, ki ga v bipolarnih celicah tipa *on-center* povzroči glutamat, nujna beljakovina G_0 in ne odsotnost cGMP (23, 24). Ta naj bi bil poleg ionov Ca^{2+} odgovoren zgolj za modulacijo delovanja kanalov. Druga beljakovina, za katero se je izkazalo, da je nujno potrebna za odziv bipolarnih celic tipa *on-center* na dražljaje, je proteoglikan niktalopin, ki ima strukturno vlogo in omogoča nastanek ustreznih kompleksov mGluR6-receptorjev ter TRPM1-kanalov kakor tudi regulatorno vlogo, saj vpliva na delovanje TRPM1-kanalov (25, 26).

VRSTE NEVRONOV NA MREŽNICI, NJIHOVA ORGANIZACIJA IN DELOVANJE RECEPTIVNIH POLJ

Bipolarne celice

V centralni fovei, ki predstavlja le manjši del mrežnice, je skoncentrirana večina čepnic, ki se povezujejo z desetimi izmed do sedaj poznanih in opisanih enajstih vrst bipolarnih celic pri človeku. Od tega je sedem vrst bipolarnih celic takšnih, da se nanje stekajo informacije iz večjega števila čepnic ali kombinacije čepnic in paličnic in jih imenujemo difuzne bipolarne celice. Pri treh vrstah bipolarnih celic informacije prihajajo iz posameznih čepnic. Gre za pritlikave bipolarne celice (angl. *midset bipolar cells*) in bipolarne celice, povezane s čepnicami, občutljivimi na kratke valovne dolžine svetlobe (angl. *blue-cone specific bipolar cells*) (27, 28). Le ena vrsta bipolarnih celic je povezana s paličnicami, a je teh bipolarnih celic številčno največ, saj izven centralne fovee paličnice prevladujejo (29, 30).

Do nedavnega je veljalo prepričanje, da bipolarne celice na dražljaje s fotoreceptorjev lahko odgovorijo le s tonično depolarizacijo ali hiperpolarizacijo celične membrane, novejša raziskava pa kažejo, da so različne vrste bipolarnih celic ob svetlobnih dražljajih sposobne hitrega prehodnega zvišanja koncentracije ionov Ca^{2+} (31). Poleg kalcijevih kanalov, odvisnih od napetosti, so na celičnih membranah prisotni tudi kanali, odvisni od napetosti, ki so prevodni za ione K^+ in Na^+ (32–34). Ti v normalnih okoliščinah najverjetneje ne sodelujejo pri nastanku akcijskih potencialov, ampak vplivajo na ojačanje odgovora bipolarnih celic na svetlobne dražljaje. Izjema so natrijevi kanali, občutljivi na tetrodotoksin, ki so jih odkrili pri talnih vevericah na bipolarnih celicah tipa *on-center*, s pomočjo katerih so kot odgovor na svetlobne dražljaje sposobne tvoriti akcijske potenciale po načelu »vse ali nič« (35).

Kljub veliki morfološki raznolikosti bipolarnih celic jih funkcionalno delimo na

bipolarne celice tipa *on-center* in bipolarne celice tipa *off-center*, ki se vsake povezujejo s svojim tipom ganglijskih celic. Najpomembnejši vidik obstoja dveh skupin bipolarnih celic je razcepitev vidnega signala v dva ločena kanala, imenovana kanal tipa »*on-center*«, ki vključuje bipolarne in ganglijske celice tipa *on-center*, ter kanal tipa »*off-center*« s pripadajočimi bipolarnimi in ganglijskimi celicami tipa *off-center*. Po obeh kanalih tečejo informacije v možgane vzporedno. Prvi kanal omogoča zaznavanje predmetov, ki so svetlejši od ozadja, drugi kanal pa zaznavanje tistih predmetov, ki so temnejši od ozadja. Gre za način zaznavanja zaporednih kontrastov vidnih informacij (4).

Drugi pomemben vidik obstoja dveh skupin bipolarnih celic je zaznavanje sočasnih (vzporednih) kontrastov, ki ga omogoča razporeditev fotoreceptorjev v receptivna polja. Vsako polje sestavljata dva dela, približno krožen centralni del ter periferija, ki ga obdaja v obliki kolobarja. V centralnem delu receptivnega polja fotoreceptorji tvorijo sinapse s pripadajočo bipolarno celico neposredno, v periferiji istega receptivnega polja pa so fotoreceptorji povezani s fotoreceptorji v centralnem delu receptivnega polja posredno preko interneuronov, imenovanih horizontalne celice. Slednje z izločanjem zaviralnega živčnega prenašalca GABA omogočajo, da se prenese informacija o osvetlitvi perifernih fotoreceptorjev do bipolarne celice nasprotnoznačno, kar imenujemo lateralna inhibicija. Glede na vrsto bipolarnih celic v centru receptivnega polja jih delimo na *on-center* in *off-center* receptivna polja (slika 1).

Organizacija receptivnih polj po načelu lateralne inhibicije je možna tudi z neposredno inhibicijo bipolarnih celic z živčnim prenašalcem GABA in glicinom, ki ju izločajo horizontalne in amakrine celice. Omenjena živčna prenašalca povečata prevodnost kloridnih kanalov na membrani bipolarne celice in povzročita znižanje ali

zvišanje njenega membranskega potenciala, kar je odvisno od gradienta ionov Cl^- preko membrane (36, 37). Najpogosteje je učinek inhibicije bipolarnih celic z GABA hiperpolarizirajoč s prehodno in dolgotrajno komponento. Prva je posledica vezave GABA na receptorje tipa GABA_A , druga pa na receptorje tipa GABA_C . Čeprav sta na večini bipolarnih celic prisotna oba tipa receptorjev, so receptorji GABA_C odgovorni za približno 70–80 % zaviralnih učinkov (38).

Horizontalne celice

Pri človeku so v zunanjem mrežastem skladu prisotni trije morfološki tipi horizontalnih celic, ki ustvarjajo lateralne povezave med nevroni mrežnice. Med seboj se razlikujejo po razvejanosti dendrijskega debla ter številu in vrsti povezav s fotoreceptorji (39).

V temi fotoreceptorji nenehno izločajo glutamat, ki poveča prevodnost kationskih kanalov na horizontalnih celicah in povzroča, da je njihov membranski potencial v temi relativno depolariziran. Ob osvetlitvi se fotoreceptorji hiperpolarizirajo in zmanjšajo lastno izločanje glutamata, to pa posledično pripelje do zapiranja kationskih kanalov na horizontalnih celicah in do njihove hiperpolarizacije (slika 3). Kationski kanali na horizontalnih celicah so tipa AMPA/kainatni glutamatni receptorji in se odprejo ob vezavi L-glutamata ali njegovih agonistov AMPA oz. kainata (40). Na membranah horizontalnih celic so prisotni tudi metabotropni receptorji, ki ob vezavi glutamata nanje povzročajo lokalne biokemične spremembe v bližnji citoplazmi in spremembe prevodnosti nekaterih kanalov za ione K^+ in Ca^{2+} (41, 42).

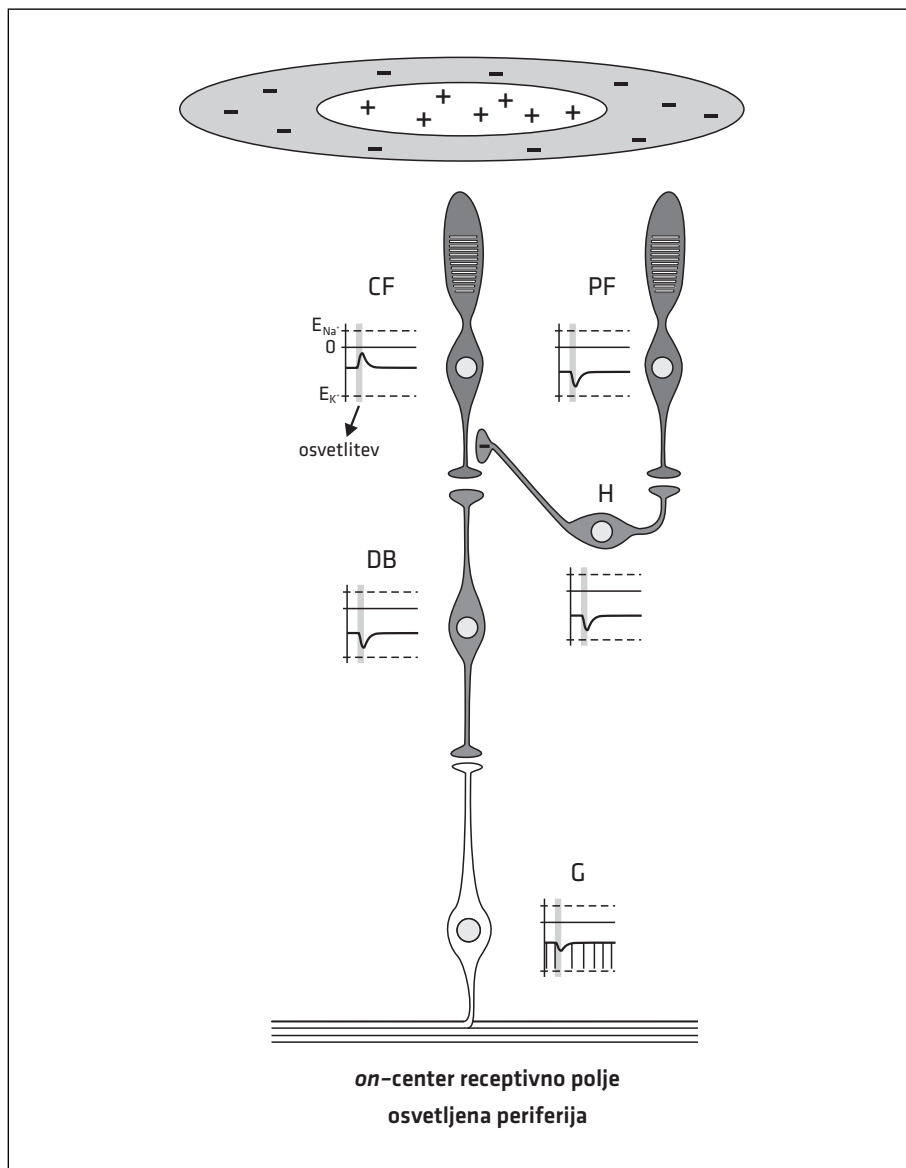
Horizontalne celice istega morfološkega tipa se med seboj povezujejo s presledkovnimi stiki (angl. *gap junctions*) na svojih dendritih, ki omogočajo lateralni pretok majhnih ionov in molekul. Kanali presledkovnih stikov so zgrajeni iz različnih homomernih ali heteromernih koneksinskih podenot, odvisno od proučevane živalske vrste, ki skupaj s sestavinami zunajcelične in zno-

trajcelične raztopine ter z nevromodulatornimi molekulami, kot so dopamin, dušikov oksid, retinojska kislina in protoni, določajo razlike v prepustnosti kanalov in nekatere njihove specifične lastnosti (38). Vsaka horizontalna celica dobiva dve vrsti vhodnih signalov, ki prihajajo neposredno s fotoreceptorjev preko kemičnih sinaps in posredno s sosednjih horizontalnih celic preko presledkovnih stikov. Ta način povezovanja jim omogoča, da tvorijo obsežna receptivna polja, ki dosežejo tudi fotoreceptorje brez neposrednega sinaptičnega stika z določeno horizontalno celico.

Glavni živčni prenašalec, ki ga izločajo horizontalne celice, je GABA (43). Njegov glavni učinek je inhibicija fotoreceptorjev v centralnem delu receptivnega polja bipolarnih celic. Poleg tega pa se veže tudi na različne vrste GABA-receptorjev na postsinaptičnih membranah nekaterih bipolarnih celic, od katerih so pri človeku pomembni receptorji GABA_A (44). Učinek GABA na *off-center* bipolarnih celic je zaviralen, na *on-center* bipolarnih celic pa spodbujevalen, saj vsebujejo različne vrste prenašalcev Cl^- , na katere GABA deluje (36).

Amakrine celice

V notranjem mrežastem skladu vsebuje mrežnica veliko število različnih vrst interneuronov, imenovanih amakrine celice, katerih odrastki se končujejo v istem ali v različnih podstojih notranjega mrežastega sklada. Povezujejo se z različnimi vrstami bipolarnih in ganglijskih celic, kar ima za posledico njihovo veliko morfološko in fiziološko raznolikost. Glavne naloge amakrinih celic so združevanje (integracija) in prilagajanje (modulacija) signalov z bipolarnih celic ter posredovanje obdelanih signalov ganglijskim celicam. Glede na velikost njihovega dendrijskega debla (polja) jih lahko ločimo na takšne z zelo majhnim (30–150 μm), majhnim (150–300 μm), srednjim (300–500 μm) in širokim (< 500 μm) dendrijskim poljem (36).



Slika 3. Lateralna inhibicija fotoreceptorja v centru receptivnega polja s horizontalnimi celicami ob osvetlitvi periferije receptivnega polja. CF – centralni fotoreceptor, PF – periferni fotoreceptor, H – horizontalna celica, DB – depolarizirajoča bipolarna celica (tipa *on-center*), G – ganglijska celica, E_{Na^+} – ravnotežni membranski potencial za ione Na^+ , E_{K^+} – ravnotežni membranski potencial za ione K^+ .

Do danes so raziskovalci opisali od 22 do več kot 30 različnih vrst amakrinih celic pri posameznih vrstah vretenčarjev. Podobno velja tudi za človeka, a bo zaradi velikega števila in raznolikosti amakrinih celic tukajš-

nja razlaga omejena le na najboljše raziskane amakrine celice (41).

Amakrine celice tipa AII prenašajo informacije s paličnic in čepnic v *on-center* ter *off-center* poteh na mrežnici. Njihovo

dendritsko polje običajno meri 30–70 μm , terminalni končiči pa se končujejo v obeh podstojih notranjega mrežastega sklada (42). V podstoju b vsaka amakrinska celica AII tvori sinapse z večjim številom bipolarnih celic tipa *on-center*, povezanih s paličnicami. V teh sinapsah je živčni prenašalec glutamat. Razen kemičnih sinaps so na dendritih amakrinskih celic AII prisotne tudi električne povezave v obliki presledkovnih stikov, zgrajenih iz koneksina Cx36, z drugimi amakrinskimi celicami AII ter z bipolarnimi celicami tipa *on-center*, ki prinašajo informacije s čepnic (45). Signali se skozi presledkovne stike med celicami AII širijo v obeh smereh, kar omogoča njihovo usklajeno delovanje. Prevodnost presledkovnih stikov med AII in bipolarnimi celicami tipa *on-center* uravnava dušikov oksid preko aktivacije encima gvanilil ciklaze, ki zviša koncentracijo cGMP, ta pa zmanjša medsebojno povezanost celic (46). V podstoju a se amakrine celice tipa AII preko inhibitornih sinaps povezujejo z *off-center* bipolarnimi celicami na eni strani ter *off-center* ganglijskimi celicami na drugi strani.

Ganglijske celice

Na mrežnici je pri človeku okoli 120 milijonov fotoreceptorjev (100–120 milijonov paličnic in 6–8 milijonov čepnic). Informacije iz vseh fotoreceptorjev posameznega receptivnega polja se stekajo k eni ganglijski celici, zato je število slednjih bistveno manjše od števila fotoreceptorjev. Ganglijskih celic je na mrežnici okoli 1–1,6 milijona, kar pomeni, da se informacije iz povprečno okoli 60–120 paličnic in 4–8 čepnic stekajo k eni ganglijski celici, ki njihovo združeno informacijo prevaja v možgane. Pri človeku je opisanih okoli 18 različnih vrst ganglijskih celic, izmed katerih so najpomembnejše P- in M-ganglijske celice (3).

Receptivna polja ganglijskih celic so približno krožna z manjšim krožnim centrom in periferijo v obliki kolobarja. Na osvetlitev se oba dela receptivnega polja odzivata

antagonistično, kar omogočajo lateralne povezave fotoreceptorjev predvsem preko horizontalnih celic, kot je opisano v poglavju »Horizontalne celice«. V velikosti receptivnih polj so med osrednjim in perifernim delom mrežnice velike razlike. V predelu centralne fovee, kjer je ostrina vida največja, so receptivna polja majhna in njihovi centri tipično merijo le nekaj kotnih minut, medtem ko so na periferiji mrežnice receptivna polja ganglijskih celic velika (centri receptivnih polj merijo 3–5°, kar predstavlja na mrežnici krog premera okoli 0,75–1,25 mm in je posledično ostrina manjša kot v njenem osrednjem delu). Receptivna polja v centralni fovei imajo majhno konvergenco (število fotoreceptorjev, ki nosijo informacije na posamezno ganglijsko celico, je majhno) in fotoreceptorji so vitkejši, kar omogoča, da je na tem območju njihova gostota večja kot v perifernem delu mrežnice (7).

Število *on-center* in *off-center* receptivnih polj ganglijskih celic na mrežnici je približno enako. Vsak fotoreceptor iz centra receptivnega polja na mrežnici pošilja informacije o svoji osvetlitvi preko različnih vrst bipolarnih celic (*on-center* ter *off-center*) v pripadajoče ganglijske celice. Na tak način navpične povezave fotoreceptorjev, bipolarnih in ganglijskih celic tvorijo dve vzporedni poti za prenos informacij v možgane, kar poveča učinkovitost vidnega sistema.

Vsako področje na mrežnici vsebuje več podvrst funkcionalno različnih ganglijskih celic, ki vzporedno prenašajo informacije z istih fotoreceptorjev. Večina ganglijskih celic pri primatih spada v dve funkcionalno različni skupini: M ali magnocelularne (velike, lat. *magni*) in P ali parvocelularne (majhne, lat. *parvi*) ganglijske celice, ki so oboje lahko *on-center* ali *off-center*.

Ganglijske celice tipa M merijo v premeru okoli 10 μm in predstavljajo približno 40 % vseh ganglijskih celic. Njihovo počasno prevajanje doseže hitrost okoli 8 m/s. Imajo velika receptivna polja in se na trajajočo osvetlitev odzivajo prehodno. Optimal-

no zaznavajo velike predmete in so sposobne slediti hitrim spremembam svetlobnega dražljaja. Zdi se, da so povezane z analizo globalnih lastnosti dražljaja (npr. predmeta, ki ga gledamo) in njegovega gibanja (10).

Ganglijske celice tipa P merijo 10–15 μm in predstavljajo okoli 55 % vseh ganglijskih celic. Po aksonih prevajajo signale s hitrostjo okoli 14 m/s. Njihova receptivna polja so manjša in se selektivno odzivajo na specifične valovne dolžine svetlobe. Odgovorne so za dojemanje oblik in barv. Z njimi naj bi analizirali podrobnosti vidne slike, čeprav so v to analizo vključene tudi nekatere ganglijske celice tipa M (10). Ganglijske celice vodijo informacijo z mrežnice v talamični lateralni genikulatni jedri, superiorni kolikulus in pretektum, od tam pa dalje v vidno skorjo.

OBČUTLJIVOST IN KONVERGENCA

Pri vseh vidnih nalogah, razen pri zaznavanju šibke svetlobe, se čepnice odrežejo bolje od paličnic. Čepnice zagotavljajo večjo ostrino vida in omogočajo boljšo ločljivost slike, hkrati pa so sposobne zaznavanja hitrejših sprememb slike (boljša časovna ločljivost). Za razliko od paličnic nam sistem čepnic omogoča razločevanje barv. Kljub temu da so paličnice bolj občutljive za svetlobne dražljaje od čepnic, nam omogočajo le črno-beli vid (akromatski). Razlike med delovanjem obeh vrst fotoreceptorjev so delno posledica njihovih značilnosti, delno pa so posledica povezovanja fotoreceptorjev med seboj in z drugimi vrstami živčnih celic na mrežnici.

Vsebnost vidnih pigmentov, občutljivih na svetlobo (fotopigmentov), je v paličnicah večja kot v čepnicah, kar jim omogoča, da sprejmejo več svetlobnih dražljajev. Še pomembneje pa je, da paličnice sprejete dražljaje ojačijo močneje kot čepnice. Tako lahko že posamezni foton v paličnici sproži njeno vzdraženje, medtem ko mora čepnica absorbirati na desetine ali celo stotine

fotonov, preden se podobno močno vzdraži (47, 48). Ojačenje dražljajev poteka na ravni biokemijskih reakcij, ki jih v posameznem fotoreceptorju sproži sprejeti svetlobni dražljaj.

Razen občutljivosti za svetlobo je za sistem paličnic značilna velika konvergenca signalov, kar pomeni, da veliko število fotoreceptorjev tvori sinapse z nekaj internevroni (bipolarnimi celicami), ki vstopne informacije, dobljene od fotoreceptorjev in horizontalnih celic, združujejo in kot enotni odgovor posredujejo preko amakrinih celic ganglijski celici. Pri paličnicah je na primer okoli 1.500 fotoreceptorjev povezanih z okoli 100 *on-center* bipolarnimi celicami, te pa preko 5 amakrinih celic z ganglijsko celico (46).

Bistvo konvergenca je v tem, da omogoča seštevanje učinkov s strani posameznih fotoreceptorjev zaznane svetlobe na ravni bipolarnih celic, kar poveča verjetnost in jakost vzdraženja bipolarne celice in nato ganglijske celice (povečanje občutljivosti). Za možgane to pomeni sposobnost zaznavanja šibkih svetlobnih dražljajev oz. celo posameznih fotonov (47). V nasprotju s paličnicami imajo čepnice majhno konvergenco. Na področju foveole, ki predstavlja osrednji del centralne fovee s premerom okoli 0,2 mm, kjer so paličnice povsem odsotne, čepnice pa močno zgoščene (približno 50 na 100 μm) in nekoliko manjše kot drugje na mrežnici, konvergenca ni, saj tam posamezna bipolarna celica dobi informacijo od posameznega fotoreceptorja.

Razen velike konvergenca je pri paličnicah za njihovo usklajeno delovanje in veliko občutljivost njihovih receptivnih polj pomembno tudi lateralno električno povezovanje preko presledkovnih stikov, ki so zgrajeni iz podenot koneksina Cx35/36. Električno povezovanje med čepnicami ter med paličnicami in čepnicami je bistveno manjše kot povezovanje med paličnicami (49).

PROSTORSKA IN ČASOVNA LOČLJIVOST FOTORECEPTORJEV

Kljub temu da je paličnic približno 20-krat več kot čepnic, ima sistem čepnic boljšo prostorsko ločljivost iz več razlogov. Prvič, ker pri paličnicah informacije iz velikega števila fotoreceptorjev konvergirajo proti posameznim bipolarnim in nato ganglijskim celicam, ki razlike v vzburljenju posameznih fotoreceptorjev povprečijo, za razliko od sistema čepnic, kjer je konvergenca bistveno manjša, ali je na določenih področjih mrežnice celo ničelna. Drugič, čepnice so na področju fovee zgoščene in nekoliko ožje, kar dodatno poveča njihovo gostoto (50). In tretjič, zaradi razmaknjenosti ganglijskih aksonov je slika v centralni fovei najmanj popačena.

Čepnice in paličnice se na svetlobne dražljaje odzivajo s stopenjsko (graduirano) spremembo membranskega potenciala v odvisnosti od jakosti dražljaja. Paličnice se odzivajo počasi, tako da se učinki vseh fotonov, ki jih fotoreceptor absorbira v približno 100 ms, seštejejo. Na ta način se lahko paličnice odzovejo na majhno število fotonov, ne morejo pa razločevati med svetlobnimi dražljaji, ki se spreminjajo s frekvenco,

višjo od okoli 12 Hz. Odziv čepnic na drugi strani je dosti hitrejši, saj lahko zaznajo svetlobne spremembe do frekvence približno 55 Hz, vendar mora biti pri tem svetloba dovolj močna. Časovno ločljivost fotoreceptorjev oz. fuzijsko frekvenco definiramo kot najvišjo frekvenco spreminjanja oz. menjavanja svetlobnih dražljajev, pri kateri še lahko ločimo posamezne svetlobne dražljaje. Pri nekoliko višji frekvenci menjavanja svetlobnih dražljajev ne ločimo več posameznih dražljajev, temveč jih dojemamo kot neprekinjen dražljaj. Fuzijska frekvenca je močno odvisna od valovne dolžine in jakosti svetlobe, spreminja se pod vplivom prisotnosti nekaterih snovi in se razlikuje med različnimi živalskimi vrstami (51–54).

ZAKLJUČEK

Svetlobne dražljaje, ki jih sprejmejo fotoreceptorji, mnoge različne celice na mrežnici obdelujejo in združujejo v manjše število delno obdelanih informacij. Te nato zapustijo oko in potujejo po vidnem živcu v možgane, kjer poteka vrsta bolj zapletenih korakov njihove obdelave in nam omogoča tudi prepoznavanje oblik, gibanja, globine itd.

LITERATURA

1. Križančić Bombek L. Mrežnica, fotoreceptorji in fototransdukcija. *Zdrav Vestn.* 2013; 52 (4): 433–47.
2. Baylor DA, Fuortes MG. Electrical responses of single cones in the retina of the turtle. *J Physiol.* 1970; 207 (1): 77–92.
3. Kolb H. Morphology and circuitry of ganglion cells. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The organization of the retina and visual system* [internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [citirano 2013 Nov 26]. p. 1–36. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11555/>
4. Schiller PH, Sandell JH, Maunsell JH. Functions of the ON and OFF channels of the visual system. *Nature.* 1986; 322 (6082): 824–5.
5. Wu SM. Synaptic organization of the vertebrate retina: general principles and species-specific variations: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51 (3): 1263–74.
6. Werblin FS, Dowling JE. Organization of the retina of the mudpuppy, *Necturus maculosus*. II. Intracellular recording. *J Neurophysiol.* 1969; 32 (3): 339–55.
7. Nelson R. Visual responses of ganglion cells. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The organization of the retina and visual system* [internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [citirano 2013 Nov 26]. p. 1–60. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11530/>
8. Kuehnel W. Color atlas of cytology, histology, and microscopic anatomy. New York: Thieme; 2003.
9. Wan QF, Heidelberger R. Synaptic release at mammalian bipolar cell terminals. *Vis Neurosci.* 2011; 28 (1): 109–19.
10. Tessier-Lavigne M. Visual processing by the retina. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 509–23.
11. Naito S, Ueda T. Adenosine triphosphate-dependent uptake of glutamate into protein I-associated synaptic vesicles. *J Biol Chem.* 1983; 258 (2): 696–9.
12. Fykse EM, Fonnum F. Amino acid neurotransmission: dynamics of vesicular uptake. *Neurochem Res.* 1996; 21 (9): 1053–60.
13. Yang JH, Wu SM. Characterization of glutamate transporter function in the tiger salamander retina. *Vision Res.* 1997; 37 (7): 827–38.
14. Kalloniatis M, Tomisich G. Amino acid neurochemistry of the vertebrate retina. *Prog Retin Eye Res.* 1999; 18 (6): 811–66.
15. Jojich L, Pourcho RG. Glutamate immunoreactivity in the cat retina: a quantitative study. *Vis Neurosci.* 1996; 13 (1): 117–33.
16. Terada N, Ohno N, Saitoh S, et al. Immunoreactivity of glutamate in mouse retina inner segment of photoreceptors with in vivo cryotechnique. *J Histochem Cytochem.* 2009; 57 (9): 883–8.
17. Connaughton V. Glutamate and glutamate receptors in the vertebrate retina. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The organization of the retina and visual system* [internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [citirano 2013 Nov 26]. p. 1–30. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11526/>
18. Hirasawa H, Shiells R, Yamada M. Metabotropic glutamate receptor regulates transmitter release from cone presynaptic terminals in carp retinal slices. *J Gen Physiol.* 2002; 119 (1): 55–68.
19. Slaughter MM, Miller RF. 2-amino-4-phosphonobutyric acid: a new pharmacological tool for retina research. *Science.* 1981; 211 (4478): 182–5.
20. Dhingra A, Jiang M, Wang TL, et al. Light response of retinal ON bipolar cells requires a specific splice variant of *Galpha(o)*. *J Neurosci.* 2002; 22 (12): 4878–84.
21. Koike C, Obara T, Uriu Y, et al. TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107 (1): 332–7.
22. Koike C, Numata T, Ueda H, et al. TRPM1: A vertebrate TRP channel responsible for retinal ON bipolar function. *Cell Calcium.* 2010; 48 (2–3): 95–101.
23. Nawy S, Jahr CE. Suppression by glutamate of cGMP-activated conductance in retinal bipolar cells. *Nature.* 1990; 346 (6281): 269–71.
24. Nawy S. The metabotropic receptor mGluR6 may signal through G(o), but not phosphodiesterase, in retinal bipolar cells. *J Neurosci.* 1999; 19 (8): 2938–44.
25. Gregg RG, Kamermans M, Klooster J, et al. Nyctalopin expression in retinal bipolar cells restores visual function in a mouse model of complete X-linked congenital stationary night blindness. *J Neurophysiol.* 2007; 98 (5): 3023–33.
26. Cao Y, Posokhova E, Martemyanov KA. TRPM1 forms complexes with nyctalopin in vivo and accumulates in postsynaptic compartment of ON-bipolar neurons in mGluR6-dependent manner. *J Neurosci.* 2011; 31 (32): 11521–6.
27. Nelson R, Connaughton V. Bipolar cell pathways in the vertebrate retina. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The organization of the retina and visual system* [internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [citirano 2013 Nov 26]. p. 1–52. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11521/>

28. Mariani AP. Bipolar cells in monkey retina selective for the cones likely to be blue-sensitive. *Nature*. 1984; 308 (5955): 184–6.
29. Boycott BB, Wässle H. Morphological classification of bipolar cells of the primate retina. *Eur J Neurosci*. 1991; 3 (11): 1069–88.
30. Kolb H. Outer plexiform layer. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The organization of the retina and visual system* [internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [citirano 2013 Nov 26]. p. 1–18. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11518/>
31. Dreosti E, Esposti F, Baden T, et al. In vivo evidence that retinal bipolar cells generate spikes modulated by light. *Nat Neurosci*. 2011; 14 (8): 951–2.
32. Cui J, Pan ZH. Two types of cone bipolar cells express voltage-gated Na⁺ channels in the rat retina. *Vis Neurosci*. 2008; 25 (5–6): 635–45.
33. Ma YP, Cui J, Pan ZH. Heterogeneous expression of voltage-dependent Na⁺ and K⁺ channels in mammalian retinal bipolar cells. *Vis Neurosci*. 2005; 22 (2): 119–33.
34. Connaughton VP, Maguire G. Differential expression of voltage-gated K⁺ and Ca²⁺ currents in bipolar cells in the zebrafish retinal slice. *Eur J Neurosci*. 1998; 10 (4): 1350–62.
35. Saszik S, DeVries SH. A mammalian retinal bipolar cell uses both graded changes in membrane voltage and all-or-nothing Na⁺ spikes to encode light. *J Neurosci*. 2012; 32 (1): 297–307.
36. Kolb H, Nelson R, Mariani A. Amacrine cells, bipolar cells and ganglion cells of the cat retina: a Golgi study. *Vision Res*. 1981; 21 (7): 1081–114.
37. Connaughton VP, Behar TN, Liu WL, et al. Immunocytochemical localization of excitatory and inhibitory neurotransmitters in the zebrafish retina. *Vis Neurosci*. 1999; 16 (3): 483–90.
38. Zhang J, Slaughter MM. Preferential suppression of the ON pathway by GABAC receptors in the amphibian retina. *J Neurophysiol*. 1995; 74 (4): 1583–92.
39. Kolb H, Fernandez E, Schouten J, et al. Are there three types of horizontal cell in the human retina? *J Comp Neurol*. 1994; 343 (3): 370–86.
40. Peng YW, Blackstone CD, Hugarin RL, et al. Distribution of glutamate receptor subtypes in the vertebrate retina. *Neuroscience*. 1995; 66 (2): 483–97.
41. Kolb H, Linberg KA, Fisher SK. Neurons of the human retina: a Golgi study. *J Comp Neurol*. 1992; 318 (2): 147–87.
42. Farsaii M, Connaughton V. All amacrine cells. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The organization of the retina and visual system* [internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [citirano 2013 Nov 26]. p. 1–22. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11555/>
43. Yang XL. Characterization of receptors for glutamate and GABA in retinal neurons. *Prog Neurobiol*. 2004; 73 (2): 127–50.
44. Vardi N, Sterling P. Subcellular localization of GABAA receptor on bipolar cells in macaque and human retina. *Vision Res*. 1994; 34 (10): 1235–46.
45. Feigenspan A, Teubner B, Willecke K, et al. Expression of neuronal connexin36 in All amacrine cells of the mammalian retina. *J Neurosci*. 2001; 21 (1): 230–9.
46. Mills SL, Massey SC. Differential properties of two gap junctional pathways made by All amacrine cells. *Nature*. 1995; 377 (6551): 734–7.
47. Hecht S, Shlaer S, Pirenne MH. Energy, quanta, and vision. *J Gen Physiol*. 1942; 25 (6): 819–40.
48. Baylor DA, Lamb TD, Yau KW. Responses of retinal rods to single photons. *J Physiol*. 1979; 288: 613–34.
49. Zhang J, Wu SM. Connexin35/36 gap junction proteins are expressed in photoreceptors of the tiger salamander retina. *J Comp Neurol*. 2004; 470 (1): 1–12.
50. Mustafi D, Kevany BM, Genoud C, et al. Photoreceptor phagocytosis is mediated by phosphoinositide signaling. *FASEB J*. 2013; 27 (11): 4585–95.
51. Kalloniatis M, Luu C. Temporal resolution. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The organization of the retina and visual system* [internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [citirano 2013 Nov 26]. p. 1–14. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11559/>
52. Hecht S, Shlaer S. Intermitent stimulation by light: V. The relation between intensity and critical frequency for different parts of the spectrum. *J Gen Physiol*. 1936; 19 (6): 965–77.
53. Pearson P, Timney B. Differential effects of alcohol on rod and cone temporal processing. *J Stud Alcohol*. 1999; 60 (6): 879–83.
54. Lisney TJ, Rubene D, Rózsa J, et al. Behavioural assessment of flicker fusion frequency in chicken *Gallus gallus domesticus*. *Vision Res*. 2011; 51 (12): 1324–32.

Tanja Prunk¹, Pij Bogomir Marko²

Obravnava bolnika s Sezaryjevim sindromom

The Management of Sézary Syndrome Patient

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Sezaryjev sindrom, neoplastični limfociti T, eritrodermija, fungoidna mikoza, diferencialna diagnostika, histološke ugotovitve, zdravljenje

Sezaryjev sindrom je redka levkemična oblika kožnega T-celičnega limfoma z neznano etiologijo in agresivnim kliničnim potekom. Zanj je značilna eritrodermija, generalizirana limfadenopatija in neoplastični CD4+ spominski limfociti T, imenovani Sezaryjeve celice, v koži, bezgavkah in periferni krvi. Kožne spremembe so lahko nekaj let neznčilne in otežujejo postavitev diagnoze, saj posnemajo ostale pogostejše benigne kožne bolezni, vključno z atopijskim dermatitisom. Zaradi omenjenega moramo pri bolnikih s povišanimi vrednostmi IgE ob klinični sliki eritrodermije opraviti dodatne preiskave za potrditev T-celičnega limfoma kože. Histološke ugotovitve, visoko CD4/CD8-razmerje in prisotnost Sezaryjevih celic v periferni krvi so v pomoč pri postavitvi prave diagnoze. Žal so tudi histološki izvidi na začetku nespecifični in se Sezaryjev sindrom v povprečju dokaže šele šest let po pojavu prvih kožnih sprememb. S tem kompleksnim fenotipom se povezuje slab klinični rezultat, s slabo prognozo, saj je petletno preživetje po postavitvi diagnoze ocenjeno na samo 25 %. Sezaryjev sindrom trenutno velja za neozdravljivega. Vse oblike zdravljenja, ki so na voljo, pomagajo le pri obvladovanju bolezni, niso pa se pokazale uspešne pri podaljšanju življenja bolnikom, z izjemo zdravljenja z metotreksatom. Zdravljenje napredovalih stopenj Sezaryjevega sindroma ni standardizirano in ostaja terapevtski izziv. Predstavljamo primer bolnika, ki smo mu tri leta po pojavu prvih srbečih, mokasto luščečih in eritematoznih kožnih sprememb potrdili Sezaryjev sindrom. Po obsežni diagnostiki ter postavitvi stadija bolezni smo ga začeli zdraviti z nizkimi odmerki metotreksata.

ABSTRACT

KEY WORDS: Sézary Syndrome, neoplastic T cells, erythroderma, mycosis fungoides, differential diagnosis, histologic findings, treatment

Sézary Syndrome is a rare leukemic cutaneous T-cell lymphoma with unknown etiology and an aggressive clinical course. It is characterized by erythroderma, generalized lymphadenopathy and neoplastic CD4+ memory T cells called Sézary cells in the skin, lymph nodes and peripheral blood. The early course of the disease is usually misdiagnosed because skin lesions may be atypical for several years because they mimic other more common benign skin diseases, including atopic dermatitis. For this reason we must carry out fur-

¹ Tanja Prunk, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; tanja.prunk@gmail.com

² Asist. mag. Pij Bogomir Marko, dr. med., Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

ther investigations on patients with erythroderma and higher levels of IgE to confirm cutaneous T-cell lymphoma. Histological findings, high CD4/CD8 ratio and presence of Sézary cells in peripheral blood are helpful in reaching a correct diagnosis. The diagnostic process is made even more challenging because the histology is often nonspecific at the beginning and the median duration from the initial appearance of skin lesions to a diagnosis is almost six years. This complex phenotype is associated with a poor clinical outcome and a poor prognosis as an estimated survival rate of five years is only 25% after diagnosis. Sézary syndrome is currently incurable. In general, available therapies are effective in controlling the disease, but they have not been shown to prolong life, with the exception of treatment with methotrexate. The treatment of advanced stages of Sézary syndrome is a huge therapeutic challenge as there is no standard or definite curative treatment regimen. We present a case of a patient with confirmed Sézary syndrome three years after the first appearance of itchy, floury scaling and erythematous skin lesions. After extensive diagnostics and setting the stage of the disease, we started treating him with low doses of methotrexate.

UVOD

Kožni T-celični limfomi so heterogena skupina ne-Hodgkinovih limfomov, za katere je značilen začetek z razraščanjem klonsko pridobljenih malignih limfocitov T v koži (1). Dva najpogostejša podtipa primarnih kožnih T-celičnih limfomov sta fungoidna mikoza (FM), ki zajema 50–72 % primerov, in Sezaryjev sindrom (SS), ki ga najdemo v 1–3 %. FM in SS sta sicer še vedno razmeroma redka, z incidenco 4,1/1.000.000 ljudi na leto (1, 2). Pogosteje se pojavljata pri moških (2). Številne raziskave so opredelile skladen vzorec kromosomskih nepravilnosti, ki so skoraj identične pri bolnikih s SS in FM, kar kaže na to, da to nista dve ločeni bolezenski entiteti, temveč da SS in FM predstavljata del spektra iste bolezni s podobno patogenezo (3).

FM je kronična bolezen, ki počasi napreduje skozi več let ali desetletij (4). Zanj je značilen blag potek, ki vodi iz ekcematoidnega stadija do infiltrativnega stadija in na koncu do tumorskega stadija (1). SS, levkemična različica FM, je bolezen z veliko agresivnejšim potekom (1, 5). Čeprav so bili vloženi številni napor, da bi odkrili patogenetsko pomembne gene, je vzrok SS še vedno neznan (6). Nekateri povezujejo nastanek

bolezni z naslednjimi mikroorganizmi: s človeškim T-celičnim limfotropnim virusom, Epstein-Barr virusom, s citomegalovirusom in z bakterijo *Staphylococcus aureus* (7).

SS definira triada eritrodermije, generalizirane limfadenopatije in prisotnosti malignih celic T, imenovanih Sezaryjeve celice, v koži, bezgavkah in periferni krvi (4). Sezaryjeve celice so srednje velike celice, z velikim okroglim ali ovalnim jedrom in s kromatinom, ki je videti zviti v klobčič – cerebriformno jedro. Jedro obdaja ozek rob svetlo modre citoplazme (8). Limfomske celice imajo membranske značilnosti limfocitov T: CD2+, CD3+, TCRbeta+, CD5+, CD4+, CD8- (8). V napredovali bolezni so prisotne tudi v kostnem mozgu (4).

Za SS so značilni tudi intenziven pruritus, alopecija, palmoplantarna hiperkeratoza, onihodistrofija in imunosupresija (5). Bolezen se običajno začne s kožnimi spremembami, nato se razširi v bezgavke in v notranje organe. Prvi simptom je lahko srbenje kože (8). Kožne spremembe so lahko nekaj let neznatne in otežujejo postavitev diagnoze še tako izkušenemu dermatovenerologu, saj posnemajo ostala nemaligna obolenja z eritrodermijo, kot so: *pityriasis rubra pilaris*, psoriza, atopijski dermati-

tis (AD), preobčutljivostne reakcije na zdravila ali reakcije presadka proti gostitelju (8, 9). Postavitev diagnoze je velik izziv, ker je histologija SS pogosto nespecifična in redko patognomonična (9).

SS lahko potrdimo, če so prisotne klinične značilnosti in je Sezaryjevih celic v krvi več kot 1000/ml, če je povečana populacija CD4/CD8 v periferni krvi s prevlado celic CD4+ glede na CD8+ (CD4/CD8-razmerje > 10), če Sezaryjeve celice s premerom > 14 µm predstavljajo > 20 % krožečih limfocitov in če so nekateri označevalci, kot so CD2, CD3, CD4 in CD5, odsotni (10, 11). Za opredelitev je potrebna tudi histološka preiskava kože in prizadete bezgavke (8).

S tem kompleksnim fenotipom se povezuje slab klinični rezultat s slabo prognozo, saj je mediana preživetja med 2 in 4 leti po postavljeni diagnozi (6, 12). Običajni vzrok smrti je huda okužba ali prehod bolezni v še bolj agresivno obliko velikoceličnega limfoma (10).

Način zdravljenja FM izberemo glede na stadij bolezni, starost in splošno stanje bolnika (3). Stadij bolezni določimo s pomočjo klasifikacije TNMB (angl. *tumor-node-me-*

tastasis-blood) (tabela 1, tabela 2), posebej prilagojene za FM in SS, ki je izpeljanka klasifikacije rakavih obolenj TNM (angl. *tumor-node-metastasis*) (3). Za napredovalo bolezen se štejejo stopnje od IIB do IVB (1). Pri SS zdravljenja ne izbiramo posebej glede na stadij bolezni. V tem trenutku ni na voljo nobene specifične terapije za to bolezen, SS trenutno velja za neozdravljivega (6, 14). Vse oblike zdravljenja, ki so na voljo, lahko pomagajo samo pri obvladovanju bolezni, niso pa se pokazale uspešne pri podaljšanju življenja bolnikom, z izjemo zdravljenja z metotreksatom (3, 15).

Zdravila prve izbire za SS so: ekstrakorporealna fotoforeza, interferon alfa, denilevkin diftitoks, klorambucil in prednizolon (16, 13). Zdravila druge izbire pa so beksaroten, kemoterapija, alemtuzumab in metotreksat (16, 13).

PREDSTAVITEV PRIMERA

76-letnemu moškemu so se oktobra 2009 začela pojavljati eritematozna, srbeča in mokasto luščeca žarišča na koži različnih delov telesa. Njegova družinska anamneza je bila glede kožnih bolezni negativna. Bol-

Tabela 1. TNM- in B-klasifikacija pri bolnikih s fungoidno mikozo in Sezaryjevim sindromom (13).

T (koža)	
T1	žarišča na koži (lise, plošče < 10 % površine kože)
T2	žarišča na koži (lise, plošče ≥ 10 % površine kože)
T3	eden ali več tumorjev (> 1 cm v premeru)
T4	generalizirana rdečina (> 80 % površine kože)
N (bezgavke)	
N0	niso povečane
N1	klinično povečane, histološko reaktivne
N2	klinično niso povečane, histološko patološke
N3	klinično povečane in histološko patološke
M (notranji organi)	
M0	ni prizadetosti notranjih organov
M1	prizadetost notranjih organov
B (kri)	
B0	atipične celice v krvi niso prisotne (< 5 %)
B1	več kot 5 % atipičnih celic v krvi

Tabela 2. Določitev stadija pri bolnikih s fungoidno mikozo in Sezaryjevim sindromom (13).

Stadij ^a	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1–2	1	0
IIB	3	0–1	0
IIIA	4	0	0
IIIB	4	1	0
IVA	1–4	2–3	0
IVB	1–4	0–3	1

^a Deskriptor B ne vpliva na določitev stadija.

nik se je že vrsto let zdravil z enalaprilom, s terazosinom, z indapamidom zaradi arterijske hipertenzije in varfarinom zaradi paroksizmalne atrijske fibrilacije. Leta 2006 je bil obsevan zaradi papilarnega karcinoma prostate. Anamnestični podatki o alergijskih boleznih so bili negativni. Na Oddelku za kožne in spolne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Maribor je bil prvič bolnišnično zdravljen februarja 2010 zaradi eritrodermije. Opravljene so bile številne laboratorijske preiskave, ki so pokazale povišan krvni sladkor (6,7 mmol/l), blago zvišano ureo (7,6 mmol/l) in kreatinin (122 umol/l), povišan celokupni holesterol (6,9 mmol/l) ter močno povišane vrednosti celokupnih IgE (763 kE/l). Izvidi radioalergosorbentnih (RAST) testov so pokazali pozitiven odgovor na naslednje alergene: beljak, ribe, pšenica in arašidi. Epikutano testiranje s standardno lestvico alergenov je bilo negativno, pozitivni pa so bili vbodni testi na pomladna drevesa. Postavljena je bila diagnoza AD. Uvedeno je bilo zdravljenje z razredčenim kortikosteroidnim mazilom in cetirizinom.

Bolnik je bil na našem oddelku zdravljen še štirikrat. Med prvim od nadaljnjih bolnišničnih zdravljenj, oktobra 2010, smo ob kliničnem pregledu v levem ingvinalnem prostoru zatipali povečano elastično bezgavko. Ponovno smo izmerili vred-

nost celokupnih IgE, ki so bili zelo visoki, 1.650 kE/l. Histološki izvid vzorca kože je pokazal subakutni nespecifični dermatitis, ki je v korelaciji s klinično sliko govoril še najbolj v prid diagnoze AD. Julija 2011 je bil ponovno sprejet pri nas zaradi poslabšanja kožnega stanja. Koža na trupu je bila izredno suha, vidna so bila diskretna makulozna eritematozna žarišča na koži zgornjih in spodnjih okončin. Po hrbtiščih rok ter po podlahteh je bila koža nekoliko lihenificirana. Po medialni strani podlahti je bilo videti manjša, za mezinčev noht velika, blago infiltrirana kožna žarišča. Obojestransko ingvinalno smo zatipali po dve čvrsti elastični bezgavki, v velikosti 2 × 1 cm. Ponovili smo biopsijo kožnih sprememb in vzorec kože poslali na imunohistokemijsko preiskavo, ki je pokazala CD4-pozitivne limfocite, ki so bili nekoliko številčnejši od CD8-limfocitov. V pregledanem ni bilo jasnih morfoloških karakteristik za FM. Klinično in imunohistokemično je šlo pri bolniku za *parapsoriasis in placibus*.

Septembra 2011 se je pričel zdraviti s fototerapijo s psoraleni in z ultravijoličnimi žarki A (PUVA), vendar je ni dobro prenašal. Pojavil se je izrazito močan srbež kože ter serozni mehurji na koži podlahti in hrbtišč rok, močnejše so mu otekale goleni, v laboratorijskih preiskavah smo opazovali zvišane dušične retente (urea 10,8 mmol/L,

kreatinin 150 $\mu\text{mol/L}$). V nadaljevanju smo zato prekinili s PUVA-terapijo in pričeli s fototerapijo z ozkospektralnimi ultravijoličnimi žarki B (311 nm), po kateri se je kožno stanje izboljšalo.

Kožno stanje se je konec julija 2012 močno poslabšalo. Pojavljali so se tudi napadi mrzlice. V zadnjem letu je bolnik shujšal za 7 kg, kljub temu da je imel dober apetit. Zaradi eritrodermije, limfadenopatije in močnega srbeža kože je bil ponovno sprejet v bolnišnico. Ob kliničnem pregledu smo zatipali povečane ingvinalne bezgavke obojestransko, na vsaki strani po tri čvrste, premakljive, velike 3×2 cm v premeru, gladke površine, palpatorno neboleče. Med bolnišničnim zdravljenjem je bilo uvedeno zdravljenje z metilprednizolonom i. v. 60 mg/dan. V lokalni terapiji je prejemal razredčeno kortikosteroidno in indiferentno mazilo.

Avgusta 2012 smo v dermatološkem statusu pri bolniku opazili generalizirano prizadetost kože z eritemom, melanoeritrodermo (slika 1), kronični skvamozni ragadiformni dermatitis na stopalih in dlaneh (slika 2) ter eritem in luščenje na koži obraza in lasišča (slika 3). V sklopu nadaljne diagnostike smo opravili histopatološko preiskavo kože, ki je pokazala prisotnost gostejšega limfohistiocitnega infiltrata v superficial-

nem dermisu in nekoliko globlje, v katerem se poleg histiocitov in drobnih limfocitov nahajajo tudi drobne do srednje velike atipične celice s cerebriformnimi jedri. Žariščno so atipični limfociti prisotni znotraj epidermisa, obkroženi s svetlim halojem. Imunohistokemično so atipični limfociti pozitivni za CD3, CD4, CD5, kažejo reducirano ekspresijo CD7, so negativni za CD20, CD8 in citotoksične granule. Omenjene histološke spremembe ustrezajo in potrjujejo FM. Dodaten izvid molekularno genetskih preiskav za določanje klonalnosti limfoidnih proliferacij je z uporabo metod ekstrakcije DNA, IdentiClone IGH, TCRB in TCRG Gene Clonality Assay pokazal obstoj monoklonalnih celic T in monoklonalnih celic B v vzorcu. Monoklonska populacija celic T je mejno prevladovala nad poliklonskim ozadjem, zato so vzorec označili kot monoklonski v poliklonskem okolju. Ob pregledu razmaza periferne krvi so bili vidni atipični limfociti z rahlo strukturo kromatina in zažetim lobuliranim jedrom. V vzorcu periferne krvi so prevladovali CD4+ limfociti T, ki so kazali nenormalno ekspresijo antigena CD3, z značilnostmi klonalne proliferacije limfocitov T. Izvid citopatološke preiskave punkcije bezgavke levo ingvinalno je pokazal zrele limfocite, med njimi



Slika 1. Generalizirana prizadetost kože z eritemom, melanoeritrodermo.



Slika 2. Kronični skvamozni ragadiformni dermatitis na dlaneh.



Slika 3. Eritem in luščenje na koži celotnega lasišča.

mlajše oblike limfocitov, redke makrofage in nekaj limfoidnih celic s povečanimi jedri. Imunofenotipizacija s pretočnim citometrom je pokazala 92 % limfocitov T, med njimi 94 % CD4+ limfocitov T, ki izražajo T-celični antigen CD3 nekoliko nižje intenzitete.

Izvid je govoril za klonalno proliferacijo limfocitov T. CT abdomna in CT toraksa nista pokazala razširjenosti bolezni v notranje organe. Citogenetska analiza celic kostnega mozga ni pokazala strukturnih ali številčnih kromosomskih sprememb.

Glede na klinično sliko in opravljene preiskave smo pri bolniku lahko potrdili T-celični limfom kože, s sliko SS. Pri bolniku je bila namreč prisotna značilna triada, ki klinično in laboratorijsko označuje SS:

- eritrodermija,
- atipični limfociti v povečanih bezgavkah in
- 26 % atipičnih limfocitov v periferni krvi.

Glede na TNMB-klasifikacijo smo ga uvrstili v IVA-stadij (T4, N3, M0). Zaradi eritrodermije in potrebe po sistemskem zdravljenju smo se odločili za zdravljenje z metotrektatom, in sicer 25 mg (0,5 ml) i. m. enkrat tedensko. Terapevtska odločitev za zdravljenje z metotrektatom je temeljila predvsem na naših dobrih izkušnjah pri zdravljenju z antagonistom folne kisline in dostopnosti do zdravljenja, saj je bolnik želel nadaljevati zdravljenje v naši ustanovi, kjer ekstrakorporealne fotofereze ne izvajamo, prav tako nimamo lastnih izkušenj z uporabo preostalih terapevtskih možnosti, ki so priporočena kot zdravljenja prve izbire za zdravljenje FM in SS.

RAZPRAVA

SS je redka bolezen neznane etiologije. Pri našem bolniku bi lahko predhodno obsevalno zdravljenje zaradi karcinoma prostate predstavljalo možen dejavnik tveganja za nastanek SS.

Raziskave kažejo na možnost pojavljanja sekundarnih malignih tumorjev pri 1 do > 10 % predhodno obsevanih bolnikov (17). Možno je sklepati, da radiokancerogeneza ni odvisna samo od obsevanja posameznih celic, temveč tudi od odgovora celotnega tkiva oz. organa na ionizirajoče sevanje (17). Brenner s sodelavci je primerjal incidence sekundarnih tumorjev pri bolnikih, ki so bili zaradi karcinoma prostate zdravljeni z obsevanjem ali s kirurškim posegom. Opazili so največjo incidenco sekundarnih tumorjev na mehurju in danki, značilnega povečanja pojava levkemij pa niso opazili (18).

Da se solidni tumorji pogosteje pojavljajo pri bolnikih, ki so bili obsevani, je ugotovil tudi Wolden s sodelavci, sekundarne levkemije pa pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo (19). Pri opredelitvi vloge obsevanja za vznik sekundarnih malignomov moramo biti previdni in upoštevati tudi tiste dejavnike, ki niso povezani z obsevanjem (17). Patogeneza SS ostaja nejasna (20).

Kot smo omenili že v uvodu, se kožne spremembe pri bolnikih s SS na začetku kažejo zelo neznačilno. Pogosto je zelo težko klinično razlikovati kožne T-celične limfome od različnih pogostejših benignih bolezni, ki se tudi kažejo z eritrodermijo, vključno z AD (21). Obstajajo nasprotujoča si mnenja, ali naj bi bil AD povezan z zmanjšanim ali povečanim tveganjem za nastanek kožnih T-celičnih limfomov (22, 23). AD se običajno pojavi v otroštvu in pri večini bolnikov pojema med puberteto (24, 25). Vendarle pa se pri manjšini bolnikov bolezen nadaljuje ali ponovno pojavi v odrasli dobi (26). V nekaterih primerih lahko odrasli tip AD povzroči eritrodermijo, ki zajema 3,3–17 % vseh eritrodermij (27, 28). Tako se lahko klinične in laboratorijske značilnosti, vključno s pruritusom, serumskimi vrednostmi interlevkin-2-receptorja, laktatne dehidrogenaze (LDH), imunoglobulina E (IgE) in mnogimi kemokini ne razlikujejo pri kožnih T-celičnih limfomih in AD (21). Zaradi tega moramo biti pazljivi pri postavljanju diagnoze AD pri bolnikih s povišanimi vrednostmi celokupnih IgE ob klinični sliki eritrodermije in diferencialnodiagnostično pomisliti tudi na FM in SS ter opraviti dodatne preiskave. Histološke ugotovitve, visoko CD4/CD8-razmerje v koži in prisotnost Sezaryjevih celic v periferni krvi so v pomoč pri postavitvi prave diagnoze (21). Tudi histopatološka preiskava kože je pri bolnikih s SS na začetku pogosto nespecifična in otežuje zgodnjo postavitev diagnoze. Našemu bolniku smo prvič odvzeli biopsijo kožne spremembe med drugim

bolnišničnim zdravljenjem in histološki izvid ni bil značilen za FM ali SS, prav tako ne izvid, pridobljen med tretjim zdravljenjem v bolnišnici. Po tem zdravljenju smo ponovno odvzeli vzorec kože in takrat je izvid govoril za parapsoriarzo, natančneje *parapsoriasis in placibus*. Slednja je tesno povezana z ekcematoidnim stadijem FM (29). Četrti vzorec kože smo odvzeli avgusta 2012 in šele takrat smo dobili izvid, ki je govoril za FM. Nato smo s citopatološko preiskavo dokazali posamezne atipične limfocite v vzorcu povečane bezgavke in 26 % atipičnih limfocitov v vzorcu periferne krvi. Takrat so bile pri bolniku prisotne tudi klinične značilnosti, ki definirajo SS: eritrodermija s pruritusom in limfadenopatija. Tako smo lahko tri leta po pojavu prvih eritematoznih kožnih sprememb pri bolniku postavili diagnozo SS. V povprečju pa od pojava prvih kožnih sprememb do postavitve diagnoze poteče skoraj 6 let (14).

Prognoza bolnikov s SS je slaba, saj je 5-letno preživetje ocenjeno na samo 25 % (12, 6). Ocena pričakovanega preživetja bolnika s FM se razlikuje glede na stadij bolezni (29). Po študiji, ki jo je objavil Scala s sodelavci, pa bi prognozo bolnikov s SS lahko ocenili glede na izmerjene specifične IgE. Povišani celokupni IgE pa so lahko nespecifičen znak, saj so lahko prisotni tudi pri drugih vzrokih za eritrodermijo. Med prvim zdravljenjem v bolnišnici smo pri našem bolniku ugotavljali močno povišane vrednosti celokupnih IgE 763 kE/l, ki so do drugega sprejema v bolnišnico narasle do 1.650 kE/l. Povišani celokupni IgE ne igrajo vloge pri prognozi bolnikov s SS, medtem ko naj bi bili povišani specifični IgE bodisi na prehrabene ali okoljske alergene pri tem ključni in bi jih lahko uporabili kot pokazatelje preživetja pri bolnikih s SS (30). Pri našem bolniku smo ugotavljali pozitivne vbodne teste na pomladna drevesa in pozitivne RAST-teste na beljak, ribe, pšenico in arašide. Pri bolnikih s povišanimi specifičnimi IgE, med katere spa-

da tudi naš, je mediana preživetja bistveno nižja, 2,9 leta, v primerjavi s tistimi brez povišanih specifičnih IgE, 8,9 let (30). Bolniki s povišanimi specifičnimi IgE naj bi imeli višje vrednosti CD60+ CD49- CD4+ celic T, ki naj bi prav tako predstavljale slabši napovedni kazalec (30).

Cilj zdravljenja kožnih T-celičnih limfomov vključuje regresijo kožnih lezij, vzdrževanje ali izboljšanje kakovosti življenja in podaljšanje preživetja bolnika (29). Na žalost se pri FM in SS nobena izmed terapij, ki so na voljo, ni izkazala za uspešno pri podaljševanju bolnikovega preživetja, z izjemo zdravljenja z metotreksatom (3, 15). Zdravljenje napredovalih stopenj SS ni standardizirano in ostaja terapevtski izziv (31, 32). Izmed različnih lokalnih in sistemskih možnosti zdravljenja pri izboru terapije upoštevamo starost in komplianco bolnika, stadij bolezni, dosegljivost terapije v domačem okolju in preteklo bolnikovo zdravljenje (31). Glede na priporočila evropskih in slovenskih smernic so zdravila prve izbire za zdravljenje SS ekstrakorporealna fotoforeza, interferon alfa, denilevkin diftitoks, klorambucil in prednizolon (16, 13). Zdravila druge izbire pa so beksaroten, kemoterapija, alemtuzumab in metotreksat (16, 13). Ob postavitvi diagnoze je naš bolnik prejemal lokalno terapijo v obliki razredčenih kortikosteroidnih mazil. Glede dodatne sistemske terapije smo se odločili za zdravljenje s 25 mg metotreksata i.m. enkrat tedensko. Terapevtska odločitev za zdravljenje z metotreksatom je temeljila predvsem na dostopnosti zdravljenja, saj je bolnik želel nadaljevati zdravljenje v naši ustanovi, kjer ekstrakorporealne fotofereze ne izvajamo, prav tako nimamo lastnih izkušenj z uporabo preostalih terapevtskih možnosti, ki so na voljo kot zdravila prve izbire za zdravljenje FM in SS. Dobre lastne izkušnje pri zdravljenju imunsko pogojenih kroničnih vnetnih in limfoproliferativnih bolezni z metotreksatom, bolnikova želja po zdravljenju v naši ustanovi in poročila o učinkovitosti in var-

nosti zdravljenja SS z metotreksatom so predstavljale najpomembnejše dejavnike pri odločitvi o izbiri zdravljenja.

Metotreksat se je izkazal za učinkovito in varno terapijo pri zdravljenju napredovalih stopenj FM in SS (32). Bolniki ga izredno dobro prenašajo, saj so toksični stranski učinki minimalni (32, 15). Izboljšanje stanja bolnikov po zdravljenju z metotreksatom se je pokazalo z zmanjšanjem števila cirkulirajočih Sézaryjevih celic v krvi, izzvenelostjo limfadenopatije in eritrodermije ter večletnim stabilnim kliničnim potekom (15, 33). Zackheim in Epstein sta v San Franciscu opravila študijo na 17 bolnikih s SS, ki sta jih v povprečju 22 mesecev zdravila z nizkimi odmerki metotreksata. Ugotovila sta 50 % izboljšanje stanja pri 35 % bolnikov in 100 % izboljšanje stanja pri 41 % bolnikov ter zvišanje ocenje-

ne stopnje 5-letnega preživetja na 71 % (15). Če uvedena terapija pri našem bolniku ne bo uspešna, nameravamo pričeti zdravljenje z interferonom in ekstrakorporealno fotoforezo.

ZAKLJUČEK

SS postavlja izzive tako na diagnostičnem kot terapevtskem področju. Mnogo raziskav je usmerjenih v iskanje njegove etiologije, hitrejše postavitev diagnoze, standardizacijo zdravljenja in odkrivanja novih učinkovitejših oblik zdravljenja s ciljem izboljšati preživetje bolnikov. Namen članka je opozoriti zdravnike različnih specialnosti na SS v upanju, da bi več klinikov diferencialno-diagnostično pomislilo nanj in z zgodnjim odkritjem bolezni prispevalo k boljši prognozi bolnikov.

LITERATURA

1. Li JY, Horwitz S, Moskowitz A, et al. Management of cutaneous T cell lymphoma: new and emerging targets and treatment options. *Cancer Manag Res.* 2012; 4: 75–89.
2. Jain S, Zain J, O'Connor O. Novel therapeutic agents for cutaneous T-cell lymphoma. *J Hematol Oncol.* 2012; 5: 24.
3. Willemze R. Cutaneous T cell Lymphoma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Raphini RP. *Dermatology.* 2nd ed. Mosby Elsevier Limited; 2008. p. 1869–78.
4. Zagoričnik B. Kožni limfomi in psevdolinfomi. In: Kansky A in Miljković J s sodelavci. *Kožne in spolne bolezni.* 2nd ed. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009. p. 272–4.
5. Poligone B, Lin J, Chung C. Romidepsin: evidence for its potential use to manage previously treated cutaneous T cell lymphoma. *Core Evid.* 2011; 6: 1–12.
6. Narducci MG, Arcelli D, Picchio MC, et al. MicroRNA profiling reveals that miR-21, miR486 and miR-214 are upregulated and involved in cell survival in Sézary syndrome. *Cell Death Dis.* 2011; 2: e151.
7. Duvic M, Vu J. Update on the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): Focus on vorinostat. *Biologics.* 2007; 1 (4): 377–92.
8. Andoljšek D. Bolezni krvi in krvotvornih organov. In: Kocjančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina.* Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1271–2.
9. Nagler AR, Samimi S, Schaffer A, et al. Peripheral blood findings in erythrodermic patients: importance for the differential diagnosis of Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66 (3): 503–8.
10. Kempf W, Burg G. Cutaneous Lymphomas. In: Burgdorf WHC, Plewing G, Wolff HH, et al, eds. *Dermatology.* 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. p. 1481–7.
11. Yamashita T, Abbade LP, Marques ME, et al. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol.* 2012; 87 (6): 817–30.
12. Van Kester MS, Out-Luiting JJ, von dem Borne PA, et al. Cucurbitacin I inhibits Stat3 and induces apoptosis in Sézary cells. *J Invest Dermatol.* 2008; 128 (7): 1691–5.

13. Tomšič R., Južnič Šetina T., Mencinger M., et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s primarnimi kožnimi limfomi T. *Onkologija*. 2010; 1: 6–10.
14. Duvic M, Donato M, Dabaja B, et al. Total skin electron beam and non-myceloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (14): 2365–72.
15. Zackheim HS, Epstein EH Jr. Low-dose methotrexate for the Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 21 (4 Pt 1): 757–62.
16. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *European Dermatology forum*; 2011. p. 5–53.
17. Šečerov A, Lešničar H. Sekundarni malignomi po obsevanju raka. *Onkologija*. 2009; 13 (2): 99–102.
18. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer*. 2000; 88 (2): 398–406.
19. Wolden SL, Lamborn KR, Cleary SF, et al. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1998; 16 (2): 536–44.
20. Wang Y, Su M, Zhou LL, et al. Deficiency of SATB1 expression in Sezary cells causes apoptosis resistance by regulating FasL/CD95L transcription. *Blood*. 2011; 117 (14): 3826–35.
21. Miyagaki T, Sugaya M. Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: how to differentiate this rare disease from atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2011; 64 (1): 1–6.
22. Wang H, Diepgen L. Is atopy a protective or risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. *Allergy*. 2005; 60 (9): 1098–111.
23. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007; 127 (4): 808–16.
24. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008; 358 (14): 1483–94.
25. Mohrenschlager M, Darso U, Schnopp C, et al. Atopic eczema: what's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 503–13.
26. Sokołowska-Wojdyło M, Barańska-Rybak W, Cegielska A, et al. Atopic dermatitis-like pre-Sézary syndrome: role of immunosuppression. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91 (5): 574–7.
27. Pal S, Haroon TS. Erythroderma: a clinico-etiological study of 90 cases. *Int J Dermatol*. 1998; 37 (2): 104–7.
28. Sigurdsson V, Toonstra J, Hezemans-Boer M, et al. A clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35 (1): 53–57.
29. Lewin J, Latkowski JA. Digitate dermatosis (small-plaque parapsoriasis). *Dermatol Online J*. 2012; 18 (12): 3.
30. Scala E, Abeni D, Palazzo P, et al. Specific IgE toward allergenic molecules is a new prognostic marker in patients with Sézary syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 157 (2): 159–67.
31. Anadolu RY, Birol A, Sanli H, et al. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: therapeutic approach and outcome in 113 patients. *Int J Dermatol*. 2005; 44 (7): 559–65.
32. Schappell DL, Alper JC, McDonald CJ. Treatment of advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome with continuous infusions of methotrexate followed by fluorouracil and leucovorin rescue. *Arch Dermatol*. 1995; 131 (3): 307–13.
33. Hirayama Y, Nagai T, Ohta H, et al. Sézary syndrome showing a stable clinical course for more than four years after oral administration of etoposide and methotrexate. *Rinsho Ketsueki*. 2000; 41 (9): 750–4.

Saša Ilovar¹

Močna stiskajoča bolečina v prsih s težkim dihanjem in sinkopo

V ambulantno internistične prve pomoči pride 72-letna ženska. Nekaj ur preden je prišla na pregled, je ob tem, ko je želela vstati s stola, začutila zelo močno stiskajočo bolečino v prsih, zaradi česar ni mogla dihati, nakar se ji je zvrtilo in je za nekaj sekund izgubila zavest in padla. Ob tem se ni nič poškodovala. Bolečino je čutila samo v prsih, nikamor se ni širila, je pa pa ob tem čutila močnejše razbijanje srca. Opaža, da v zadnjem tednu občasno zelo težko diha, tudi v mirovanju. Ob tem jo med kakšnim vdihom ostro zaboli v prsih.

Sicer se je do sedaj dobro počutila in razen tega, da je tri mesece nazaj prebolela pljučnico, težav z dihanjem ni imela. Že pet let se zdravi zaradi arterijske hipertenzije in hiperholesterolemije. Dva meseca nazaj je bila operirana, ker si je po padcu zlomila levi kolk – vstavili so ji totalno endoprotezo kolka. Od takrat naprej se manj giblje, hodi le po stanovanju, ob opori palice. Po operaciji je v bolnišnici prejela zdravlila proti strjevanju krvi, doma pa ni več.

Vprašanja

1. Na katero diagnozo bi najprej pomislili?
2. Na kaj bi se osredotočili v nadaljnji anamnezi in kliničnem pregledu?
3. Gospa je ob pregledu neprizadeta, orientirana v prostoru in času. Je tahipnoična – frekvenca dihanja 26/min, ob tem pa ima SpO₂ brez dodanega kisika 92 %. Sicer je afebrilna, acianotična, anikterična. Koža je topla in suha, a bolj blede. Arterijski tlak 115/72 mmHg, srčna frekvenca 90/min, telesna temperatura 36,5 °C.
Katere laboratorijske in diagnostične preiskave bi naročili?
4. Izvidi v hemogramu ne kažejo izrazitih odstopanj, D dimer je 30305 µg/L, proBNP 5000 ng/L in troponin I Ultra 0,36 µg/L, rezultati plinske analize arterijske krvi pa pH 7,49, PaO₂ 8,3 kPa, PaCO₂ 4,0 kPa, HCO₃ 22,3 mEq/L. V EKG ne opazimo posebnosti, je normalen. Tudi v RTG PC ni patoloških sprememb.
Še bolj ste potrdili sum na pljučno trombembolijo. Kaj bi bil vaš naslednji diagnostični korak?
5. CTA pokaže pljučno embolijo z večjim strdkom v desni pljučni arteriji in dva mikroinfarkta v pljuči. Že na IPP bolnica dobi dihalno podporo z dodanim kisikom, infuzijo tekočine in vazoaktivna zdravila. Pacientko zaradi pljučne embolije z zmernim tveganjem sprejmete v bolnišnico. Katere preiskave bi v času hospitalizacije še izvedli?
6. Ultrazvok srca pokaže obremenitev desnega srca zaradi pljučne trombembolije, z UZ ven na nogi pa prikažete tromb v levi iliakalni veni, ki pa ne zapira vene popolnoma (neokluzivna ileofemoralna globoka venska tromboza levo). Kako pa boste bolnico zdravili?

¹ Saša Ilovar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; sasa.ilovar@gmail.com

Odgovori

1. Na pljučno trombembolijo.
2. Najprej bi želeli opredeliti verjetnost pljučne trombembolije. Lahko si pomagamo z napovednimi modeli, najpogosteje uporabljamo Wellsov napovedni model (glej *Literatura za dodatni študij* za več informacij). Pozorni moramo biti tudi na druge bolezni s podobno klinično sliko in jih poskušati izključiti (akutni koronarni sindrom, mišično skeletna bolečina, plevritis, pljučnica, perikarditis, hiperventilacija idr.).
Skušali bi tudi opredeliti verjetnost globoke venske tromboze na spodnjih okončinah, ki je najpogostejši vzrok pljučne trombembolije.
3. Od laboratorijskih preiskav nas zanimajo hemogram, diferencialna krvna slika, CRP, D dimer, proBNP, troponin in plinska analiza arterijske krvi. Od diagnostičnih preiskav pa EKG in RTG prsnih organov. Vse preiskave nam služijo pri izključevanju možnih diagnoz ter potrditvi delovne diagnoze.
4. Računalniško tomografska arteriografija (angl. *computed tomography angiography*, CTA) pljučnega žilja.
5. Ultrazvok srca, ultrazvok ven na nogi.
6. Pri gospe se za trombolitično zdravljenje ne odločimo, saj je hemodinamsko stabilna. Začetno uvedemo intravenski heparin, za dolgotrajno antikoagulacijsko zaščito pa peroralni antikoagulant za šest mesecev (za nadaljnje in natančnejše informacije glej *Literatura za dodatni študij*). Bolnici tudi povijemo levo nogo do kolka z elastičnim povojem za preprečitev potrombotičnega sindroma.

LITERATURA ZA DODATNI ŠTUDIJ

1. Štajer D. Akutna pljučna trombembolija. *Med Razgl.* 2012; 51: 447–59.
2. Možina H. Pljučna embolija. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 337–44.

Dinko Zavrl¹

Subfebrilna pacientka z bolečinami v vratu

V ambulantno družinskega zdravnika pride 35-letna bolnica, ki pove, da se slabo počuti in jo že tri dni močno boli v sprednjem spodnjem delu vratu. Bolečina se iz dneva v dan stopnjuje, širi se navzgor v spodnjo čeljust in ušesa. Jakost bolečine opiše kot 6 na lestvici od 1 do 10. Udarec ali poškodbo zanika. Pove, da bolečino poslabšata kihanje in kašelj, zaradi bolečine tudi težje požira. Zvečer si je že dvakrat izmerila zvišano telesno temperaturo 37,8°C. Pred dvema tednoma je bila prehlajena, sicer je zdrava.

Pri kliničnem pregledu ugotovimo povišano telesno temperaturo 37,9°C in palpatorno difuzno povečano ščitnico trše konsistence, ki je izredno občutljiva na dotik.

Vprašanja

1. Kaj bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Na katere diferencialne diagnoze bi pomislili?
3. Kakšna je etiopatogeneza vaše delovne diagnoze?
4. Katere laboratorijske preiskave bi naredili?
5. Kakšne rezultate pričakujemo?
6. Katere diagnostične preiskave še lahko naredimo?
7. Kakšne so možnosti zdravljenja?

¹ Dinko Zavrl, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; dinko.zavrl@gmail.com

Odgovori

1. Subakutni tiroiditis
2. Pomislimo na krvavitev v ščitnico, hitro rastoč ščitnični karcinom ali na akutni bakterijski tiroiditis.
3. Subakutni tiroiditis je večinoma povezan v virusnim vnetjem ali postvirusnim vnetnim procesom. Povezujejo ga z virusi mumpsa, influence, infekcijske mononukleoze in drugimi. Vnetni odziv poškoduje ščitnične folikle čemur lahko sledi neregulirano sproščanje ščitničnih hormonov in posledična supresija TSH. Po umiritvi vnetja se lahko včasih pojavi prehodna hipotiroza, ki zelo redko preide v trajno. Običajno pa se raven ščitničnih hormonov po umiritvi vnetja povsem normalizira.
4. Sedimentacija, C-reaktivni protein, levkociti, diferencialna krvna slika, TSH, prosti T_3 in prosti T_4 .
5. Pričakujemo pospešeno sedimentacijo in zvišan C-reaktivni protein. V diferencialni krvni sliki ne pričakujemo posebnosti. Pričakujemo normalno, pogostejše pa zmerno ali močno zvišano koncentracijo prostega T_3 in prostega T_4 ob znižani koncentraciji TSH.
6. Takšnega bolnika je treba z napotnico nujno napotiti k tirologu. Tirolog mora poleg laboratorijskih preiskav opraviti še ultrazvok ščitnice, na katerem se prikaže povečana ščitnica s hipoehogenimi področji, ki zvezno prehajajo v zdravo tkivo. V netipičnih primerih tirolog opravi še scintigram ščitnice s tehnejem. Kopičenje izotopa je v akutni fazi bolezni skoraj povsem zavrto. Če je prizadet manjši predel ščitnice in diagnoza ni jasna, tirolog opravi še ultrazvočno vodeno tankoigelnno biopsijo ščitnice.
7. Bolezen mora zdraviti tirolog. Pacientu pojasni prehodno naravo bolezni. Najučinkovitejše je zdravljenje s kortikosteroidi. Simptomi se že po dveh dnevih zdravljenja skoraj povsem umirijo. Lažje oblike bolezni lahko zdravimo z analgetiki ali z nesteroidnimi antirevmatiki. Na ponovni pregled ga tirolog naroči v roku dveh do osmih tednov. Ob prehodni hipotirozi je redko potrebna nadomestna terapija s ščitničnimi hormoni, še redkeje pa je to zdravljenje trajno, saj je tudi trajna hipotiroza po subakutnem tiroiditisu izredno redka.

Andraž Stožer¹

Kratko poročilo o delu komisije za izbor raziskovalnih nalog in ideje za izboljšave

Kakovost ... poznaš jo, a je vendar ne poznaš. Saj to je protislovje. Nekatere stvari so boljše od drugih, to pomeni, da imajo večjo kakovost. Toda ko skušaš povedati, kaj je kakovost sama, ne glede na stvari, ki jo imajo – ni ničesar več! Ni ničesar, o čemer bi lahko govoril. Toda če ne moreš povedati, kaj je Kakovost, kako jo potem lahko poznaš in kako sploh lahko veš, da obstaja? Če nihče ne ve, kaj je, potem je treba skleniti, da nima nobenega praktičnega namena. Toda v resnici obstaja prav za praktične namene. Na čem drugem pa temeljijo ocene? In zakaj neki bi ljudje drago plačevali za nekatere stvari in druge metali v koš za smeti? Očitno je, da so nekatere stvari boljše od drugih ... toda kaj pomeni »biti boljši«?

Robert M. Pirsig: Zen in umetnost vzdrževanja motornega kolesa

Na Medicinski fakulteti Univerze v Mariboru (MFUM) in Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani (MFUL) je 8. in 9. januarja ponovno potekal Študentski medicinski raziskovalni kongres, ki sta ga tokrat prvič v svoji zgodovini družno organizirala Društvo študentov medicine Maribor in Medicinski razgledi, kar predstavlja še en korak v sodelovanju med obema medicinskima fakultetama. Predstavitve študentskih raziskovalnih nalog so dopolnjevala predavanja članov obeh fakultet bodisi o obstoječem stanju raziskovanja na fakultetah, bodisi o načinih izboljšanja kakovosti raziskovalnega dela med študenti.

Ker je bilo za sodelovanje na kongresu prijavljenih več študentskih raziskovalnih nalog, kot jih je bilo moč predstaviti tekom kongresa, je bila oblikovana komisija za izbor raziskovalnih nalog s predstavniki z obeh fakultet. Ta je poskrbela, da so bili izpostavljeni avtorji najkakovostnejših raziskav, hkrati pa na tem mestu predstavljamo tudi nekaj njenih ugotovitev glede kakovosti sodelujočih nalog in nekaj priporočil za izboljšanje v prihodnosti.

SESTAVA IN NALOGA KOMISIJE ZA IZBOR NALOG

Dva predstavnika MFUM, prof. dr. Blanka Kores Plesničar in doc. dr. Andraž Stožer, in dva predstavnika MFUL, prof. dr. Vita Dolžan in prof. dr. Mitja Košnik, smo pregledali in ocenili 33 nalog študentov MFUL in 9 nalog študentov MFUM. Komisija je bila uravnotežena po spolu (dva moška, dve ženski), zastopanosti predstavnikov obeh fakultet (dva predstavnika MFUL, dva predstavnika MFUM) in predstavnikov iz predkliničnih (fiziologija, biokemija) in kliničnih (psihiatrija, interna medicina) ved. Vsak od ocenjevalcev je neodvisno od drugih vsako od nalog ocenil po treh vnaprej določenih kriterijih na šeststopenjski lestvici (0–5). Ti kriteriji, ki so jih določili študentski predstavniki, so bili:

- inovativnost pri načrtovanju,
- kakovost izvedbe raziskave in vloženo delo ter
- pomen rezultatov za medicinsko stroko.

¹ Doc. dr. Andraž Stožer, dr. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; Center za odprte inovacije in raziskave Univerze v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor; andraz.stozer@um.si

Povprečna ocena vseh nalog študentov MFUM ($3,22 \pm 0,34$) in povprečna ocena vseh nalog študentov MFUL ($3,46 \pm 0,49$) izračunani iz delnih ocen vseh ocenjevalcev se nista statistično pomembno razlikovali. Oba moška ocenjevalca sta dala statistično pomembno nižjo oceno nalogam študentov MFUM ($2,93 \pm 0,40$ za MFUM proti $3,41 \pm 0,78$ za MFUL ($p < 0,05$) za prof. dr. Mitjo Košnika in $2,89 \pm 0,53$ za MFUM proti $3,51 \pm 0,57$ ($p < 0,01$) za MFUL za doc. dr. Andraža Stožerja). Za obe ženski ocenjevalki ni bilo statistično pomembnih razlik med ocenami za študente ene in druge fakultete. Povprečni oceni obeh moških ocenjevalcev sta bili za naloge študentov MFUM statistično pomembno nižji od povprečne ocene prof. dr. Vite Dolžan ($2,93 \pm 0,40$ proti $3,56 \pm 0,29$ ($p < 0,05$) za prof. dr. Mitjo Košnika in $2,89 \pm 0,53$ proti $3,56 \pm 0,29$ ($p < 0,05$) za doc. dr. Andraža Stožerja). Povprečje ocen vseh štirih ocenjevalcev za vsako nalogo se je uporabilo za rangiranje nalog in izbor nalog za predstavitev na kongresu.

IDEJE ZA IZBOLJŠAVE

Za vsakega od uporabljenih kriterijev bi bilo dobro nekoliko natančneje opisati, kaj kriterij obsega. Pri prvem kriteriju – inovativnosti – bi bilo tako smotno opredeliti ali se nanaša na metodološko, tehnično inovativnost ali na inovativnost pri povezovanju poprej nepovezanih konceptov ali na vse naštet. Drugi kriterij (kakovost izvedbe raziskave in vloženo delo) bi bilo dobro razbiti na dva neodvisna kriterija, pri tem pa jih natančno opisati (lastnosti vzorca, ustreznost statističnih metod, tehnološka naprednost, metodološka zahtevnost, trajanje študije, število študentov, ki so sodelovali pri pripravi naloge itd.). Tudi za zadnji kriterij (pomen rezultatov za medicinsko stroko) bi veljalo v prihodnje natančneje opredeliti, kaj je bolj in kaj manj pomemb-

no (takojšnja uporabnost, možnost vpliva na smernice, potencialno uporabni, a v primeru nadaljnjih potrditev zelo pomembni izsledki itd.).

Za prihodnji kongres morajo organizatorji poskrbeti, da ocene ocenjevalcev ne bodo razkrite drugim ocenjevalcem, prav tako pa naj ocenjevalci nimajo vpogleda v to, s katere fakultete prihaja katera naloga. Glede na to, da je v pregled prispelo veliko več nalog MFUL, je nekoliko nepošteno, da je bilo število za predstavitev izbranih nalog enako za MFUL in MFUM. V prihodnje bi veljalo izbrati vnaprej določeno število najboljših nalog ne glede na poreklo ali določen relativni delež najboljših nalog vsake od fakultet.

Poleg tega bi morali biti študentom kriteriji poznani vnaprej in bi jim morali služiti za pripravo teme, predvsem pa za pripravo izvlečka, v katerem naj bi čim bolj neposredno nagovarjali vsakega od kriterijev. V izvlečkih smo pri večini nalog pogrešali natančnejše opise vzorca, povzetek surovih podatkov in navedbo uporabljene metode analize podatkov ter stopnjo statistične pomembnosti. Prav tako ocenjevalci predlagamo, da študentje navedejo, ali se bodo podatki uporabili za objavo v kakšni reviji in da se najboljšim nalogam ponudi možnost objave celotne raziskave, ne samo povzetka. Pri predstavitvah v živo bi si v občinstvu v prihodnje želeli še večje število mentorjev raziskovalnih nalog.

Zaključim naj z ugotovitvijo, da je najpomembnejše dobro sodelovanje med organizatorji, ocenjevalci in študenti. V jeziku fiziologa bi to pomenilo povratno zanko, ki naj poskrbi za to, da se bosta kakovost nalog in procesa ocenjevanja iz leta v leto izboljševali. Sodeč po prvem kongresu, smo na dobri poti. Mislim, da govorim v imenu vseh učiteljev obeh fakultet, če rečem, da bomo učitelji študentom na tej poti zmeraj pomagali.

Tina Kumše¹

4. tečaj Ukrepanje zdravstva ob velikih nesrečah

Smo v Sloveniji pripravljeni na množične nesreče? Odgovor na zastavljeno vprašanje smo iskali na 4. tečaju Ukrepanje zdravstva ob velikih nesrečah (angl. *Medical Response to Major Incidents*, MRMI), ki je potekal med 23. in 25. januarjem 2014 v vojašnici Franca Uršiča v Novem mestu. Vsakoletni tečaj organizira sekcija Ukrepanje zdravstva ob velikih nesrečah (v sklopu Slovenskega zdravniškega društva) v sodelovanju z Zbornico zdravstvene in babiške nege Slovenije in njenima strokovnima združenjema: Zvezo strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije ter Sekcijo reševalcev v zdravstvu.

Ob množični nesreči je izjemno pomembno sodelovanje različnih strokovnih vej. Tako je tečaj MRMI namenjen osebam, ki se s poškodovanci v množičnih nesrečah soočijo prvi: zdravnikom, reševalcem, zdravstvenim tehnikom oz. medicinskim sestram, kot tudi osebam, odgovornim za organizacijo zdravstvene službe. Letošnjega tečaja so se udeležili tudi predstavniki gasilcev in policije, ki predstavljajo pomemben člen verige v reševanju množičnih nesreč. Kot pomočniki pri izvedbi praktičnega dela tečaja smo sodelovali študentje medicinske in zdravstvene fakultete. Tečaj MRMI je intenziven tečaj, pridobili smo teoretično znanje, praktično smo se usposabljali v dveh simulacijskih vajah. Imeli smo priložnost razpravljati o množičnih nesrečah z domačimi in tujimi strokovnjaki.

Predsednik MRMI Slovenije, as. mag. Simon Herman, dr. med., nas je v uvodnem predavanju seznanil s potekom tečaja. Tečaj

je organiziran po evropskem simulacijskem modelu MACSIM (angl. *Mass Casualty Simulation System*), pri katerem gre za usposabljanje celotne verige odziva: prizorišče množične nesreče, triaža, transport, bolnišnice, koordiniranje. Prvi dan tečaja je bil namenjen spoznavanju teorije ukrepanja v množičnih nesrečah, ogledu delovišč in pripravljalni vaji v skupinah pod nadzorom inštruktorjev. V uvodnem sklopu, ki sta ga vodila prof. dr. Radko Komadina, dr. med., in Renata Rajapakse, dr. med., sta Andrej Fink, MSHS, in mag. Andrej Strahovnik, dr. med., predstavila slovenske smernice za delovanje sistema nujne medicinske pomoči ob množičnih nesrečah. Dr. Lucija Šarc, dr. med., nam je predstavila dodatne ukrepe za reševanje v primeru kemijskih nesreč. Mateja Špindler, dr. med., in Jože Prestor, dipl. zdrav., sta nam predstavila triažni sistem v primeru velikih nesreč.

V naslednjih dveh dneh smo vsi tečajniki aktivno sodelovali v dveh simulacijskih vajah. Uprizorjen je bil teroristični bombni napad v hotelu z velikim številom poškodovanih oseb. Vsak tečajnik je odigral svojo vlogo – kot reševalec, zdravnik, MIC (angl. *Medical Incident Commander*), RIC (angl. *Rescue Incident Commander*), PIC (angl. *Police Incident Commander*), ALO (angl. *Ambulance Loading Officer*), nekateri tečajniki so sprejeli izziv vodenja dispečerskega centra. V vajo so bile vključene štiri bolnišnice, tečajniki so se preizkusili v vlogi HCG (angl. *Hospital Command Group*) in reorganizirali delo v bolnišnicah glede na obseg množične nesreče. Celotna vaja je poteka-

¹ Tina Kumše, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tinakumse89@gmail.com

la v realnem času, bolnišnice so imele na razpolago realno število medicinskega osebja kot tudi operacijskih dvoran. V času reševanja množične nesreče velja pravilo, da je treba s pravilno razporeditvijo razpoložljivih virov narediti čim več za čim večje število ljudi. Vaji sta se končali z evalvacijo simulacijske vaje, ki so jo pripravili inštruktorji, ki so usmerjali tečajnike na obeh vajah. Ocenili so izvedbo vaje in končni rezultat, ki se meri s številom preživelih. Prikazali so področja reševanja, ki jih je treba v bodoče izboljšati, ter pohvalili delo tistih enot, ki so v množični nesreči dobro ukrepale. Tečajniki smo se naučili, kako pomembna je pravilna komunikacija, organizacija dela, hiter odziv, prilagoditev bolnišnic na izredne razmere, izobraženost medicinskega osebja in seveda tesno sodelovanje.

V sklopu tečaja smo poleg praktičnega usposabljanja prisluhnili izjemnim predavateljem, ki so prikazali ukrepanje v množičnih nesrečah, ki so se dogodile v Sloveniji, Veliki Britaniji, na Norveškem in Filipinih. Andrej Fink, MSHS, in Anže Kristan, dr. med., sta prikazala potek reševanja poškodovancev v balonarski nesreči v Ljubljani, 23. 8. 2012; prof. Boris Hrečkovski, dr. med., je predaval o terorizmu; reševalec in inštruktor MRMI Bob Dobson je prikazal organizacijo dela in potek reševanja v primeru

terorističnega napada na podzemni železnici v Londonu leta 2005. Tadej Cunder je analiziral potek reševalne akcije v terorističnem napadu Andersa Behring Breivika v Oslu leta 2011, Nikola Jovanović pa nam je prikazal reševanje ponesrečencev v tajfunu na Filipinih leta 2013.

Sodelovanje v tečaju MRMI je bila izjemna izkušnja tako za nove udeležence, kot tudi za tečajnike z izkušnjami s predhodnih tečajev. Dejstvo, da se tečajniki odločajo za ponovno udeležbo na tečaju MRMI, je dokaz, da je nenehno izobraževanje in praktično usposabljanje nujno potrebno za dobro pripravljenost Slovenije na reorganizacijo dela in reševanje življenj v množičnih nesrečah. Organizacija tečaja je bila odlična, pohvalili bi strokovnjake predavatelje in inštruktorje, ki so s tečajniki delili svoje bogato znanje in izkušnje. Tečajniki smo izpolnili evalvacijski test ob pričetku in ob koncu tečaja; glede na izboljšanje rezultatov lahko sklepamo, da je bil tečaj poučen in uspešno izveden.

Želeli bi, da bi se prihodnjih tečajev MRMI lahko udeležilo čim večje število udeležencev različnih strok. Trenutno stanje, ki pustoši po Sloveniji z žledom, mrazom, izpadom elektrike in poplavami potrjuje pravilo, da nesreča nikoli ne počiva. S pomočjo takšnih tečajev bo Slovenija pripravljena na velike nesreče.

AHA 2013: rutinsko zniževanje krvnega tlaka z zdravili takoj po akutni ishemični možganski kapi ne izboljša izidov

American Heart Association, november 2013

Bolniki, ki utrpijo možgansko kap, imajo ob prihodu v bolnišnico pogosto zvišan krvni tlak. Koristi zniževanja krvnega tlaka v primarnem in sekundarnem preprečevanju možganske kapi so podprte z dokazi, ni pa znano, ali je na izid mogoče vplivati s takojšnjim znižanjem krvnega tlaka po akutnem dogodku. Cilj raziskave CATIS (China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke) je bil prav slednje: potrditi hipotezo, da znižanje krvnega tlaka v 48 urah po akutni ishemični možganski kapi zmanjša umrljivost med bolnišničnim zdravljenjem oz. zmanjša stopnjo oviranosti do odpusta iz bolnišnice. Rezultate je s predavanjem na vsakoletnem kongresu American Heart Association, ki poteka v teh dneh v Dallasu, predstavil dr. Jiang He z Tulane University School of Public Health and Tropical Medicine v New Orleansu, ZDA, objavljeni so bili tudi v spletni izdaji revije The Journal of the American Medical Association (JAMA. 2013; 310: doi: 10.1001/jama.2013.282543.).

V obdobju od avgusta 2009 do maja 2013 so v raziskavo vključili 4.071 bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo, potrjeno s slikovno diagnostično preiskavo, ki so bili obravnavani v 26 bolnišnicah na Kitajskem. Po naključnostnem izboru so jih razporedili v skupino, v kateri so takoj rutinsko pričeli z zniževanjem krvnega tlaka z antihipertenzijskimi zdravili, in v kontrolno skupino, v kateri krvnega tlaka niso zniževali rutinsko. Cilj zdravljenja s protihipertenzijskimi zdravili, katerih izbira je bila prepuščena posameznemu zdravniku, je bil znižati sistolični krvni tlak za 10–25 % v prvih 24 urah, doseči krvni tlak manj kot 140/90 v sedmih

dneh in ga vzdrževati na tej ravni do zaključka bolnišničnega zdravljenja. Skupini sta bili dobro uravnoreženi glede izhodiščnih demografskih in kliničnih značilnosti.

Zdravljenje je doseglo ciljne vrednosti, saj so z zdravili v 24 urah znižali sistolični krvni tlak s povprečno 166,7 mmHg na povprečno 144,7 mmHg in ga po sedmih dneh zdravljenja vzdrževali na povprečno 137,3 mmHg. V kontrolni skupini se je sistolični krvni tlak v 24 urah znižal s povprečno 165,6 mmHg na povprečno 152,9 mmHg, po sedmih dneh zdravljenja pa je bil povprečno 146,5 mmHg. Med skupinama pa kljub statistično pomenljivi razliki v sistoličnem krvnem tlaku ni bilo razlike v deležu bolnikov, ki so med bolnišničnim zdravljenjem umrli oz. so imeli ob odpustu ali po 14 dneh bolnišničnega zdravljenja težjo oviranost (ocena po prirejeni Rankinovi lestvici vsaj 3), saj je bil le-ta 33,6 % v obeh skupinah (razmerje obetov 1,0; 95 % razpon zaupanja 0,88–1,14). Med skupinama ni bilo statistično pomenljive razlike v umrljivosti med bolnišničnim zdravljenjem (1,2 % v vsaki skupini), srednji vrednosti ocene stopnje oviranosti po prirejeni Rankinovi lestvici (2,0 v vsaki skupini) in srednjem trajanju bolnišničnega zdravljenja (13,0 dni v vsaki skupini), pa tudi po 3 mesecih sledenja so bili opazovani izidi v obeh skupinah podobni. Analize po v protokolu raziskave opredeljenih podskupinah so rezultate potrdile.

Dr. He je v zaključku opozoril, da so bili iz raziskave izvzeti bolniki, ki so bili takoj prejeli trombolitično zdravilo, da so bili v raziskavo zajeti le kitajski bolniki in da je bila

teža kapi, ocenjena po lestvici NIHSS, pri v raziskavo zajetih bolnikih manjša kot v kitajskem nacionalnem registru. Rezultati po njegovem mnenju kažejo, da takojšnje zdravljenje s protihipertenzijskimi zdravili pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo ne izboljša, a tudi ne poslabša

izida. Odločitev o zdravljenju s temi zdravili pri bolnikih s sistoličnim oz. diastoličnim krvnim tlakom manj kot 220 mmHg oz. 120 mmHg, je zato po njegovem stvar klinične presoje v vsakem posameznem primeru.

AHA 2013: izsledki največje raziskave zdravljenja bolnikov po zastoju srca s podhladitvijo v nasprotju z obstoječimi dokazi

American Heart Association, november 2013

Bolniki, ki ostanejo kljub ponovni vzpostavitvi spontanega krvnega obtoka po zastoju srca nezavestni, pogosto umrejo med bolnišničnim zdravljenjem ali preživijo s hudo okvaro možganov. Skozi poskuse na živalih in rezultate dveh manjših kliničnih raziskav iz leta 2002, ki sta pokazali boljše preživetje in manjšo razširjenost hude okvare možganov pri podhlajenih bolnikih, si je kot ukrep za izboljšanje izida pri teh bolnikih pot v smernice in vsakdanjo klinično prakso (tudi slovenskih) intenzivnih enot utrla terapevtska podhladitev oz. ciljano uravnavanje telesne temperature (angl. *targeted temperature management*, TTM). Nekateri so ob tem vseskozi opozarjali, da so dokazi o učinkovitosti razmeroma šibki in da najustreznejša ciljna temperatura ni zanesljivo opredeljena. Cilj skrbno zasnovane randomizirane raziskave TTM je bil zato ovrednotiti koristi in škodo podhladitve do 33 °C v primerjavi s podhladitvijo do 36 °C. Potekala je v 36 bolnišničnih inten-

zivnih enotah v devetih evropskih državah in Avstraliji.

Vodja raziskovalcev dr. Niklas Nielsen iz bolnišnice v Helsingborgu na Švedskem je v predavanju na vsakoletnem kongresu American Heart Association, ki poteka letos od 16. do 20. novembra v Dallasu, povedal, da so v raziskavo vključili 950 bolnikov, pri katerih so po oživljanju zaradi zastoja srca zaradi domnevno srčno-žilnega vzroka ponovno vzpostavili obstojen spontan krvni obtok, ne glede na to, ali je prvi zaznan srčni ritem omogočal defibrilacijo. Po naključnostnem izboru so jih v največ 240 minutah naključnostno razporedili za podhladitev do telesne temperature bodisi 33 °C bodisi do 36 °C, ki ju je bilo treba doseči čim hitreje, izbira načina pa je bila prepuščena posameznemu središču. Po 28 urah so pričeli bolnike postopoma ogrevati, da so v osmih urah dosegli normalno telesno temperaturo, ob tem pa so pri vseh nezavestnih bolnikih telesno temperaturo

aktivno vzdrževali pod 37,5 °C do 72 ur po zastoju srca. Ob tem časovnem mejniku so po enotnem protokolu ocenili napoved okrevanja osrednjega živčevja in sprejeli morebitne ukrepe glede opustitve intenzivnih ukrepov in ukrepov za vzdrževanje življenja. Skupini sta bili dobro uravnoteženi glede izhodiščnih značilnosti, vključno s povprečno starostjo (64 ± 12 let proti 64 ± 13 let), deležem bolnikov, pri katerih je prvi zaznani ritem omogočal defibrilacijo (79 % proti 81 %) in srednjim časom do ponovne vzpostavitve spontanega krvnega obtoka (25 minut v obeh skupinah). Glavni opazovani dogodek je bila smrt zaradi katerega koli vzroka v 180 dneh sledenja.

V 180 dneh je umrlo 235 od 473 bolnikov (50 %), ki so jih podhladili do 33 °C, in 225 od 473 bolnikov (48 %), ki so jih podhladili do 36 °C. Razlika ni imela statističnega pomena (razmerje tveganj 1,06; 95 % razpon zaupanja 0,89–1,28). Med skupinama po 180 dneh tudi ni bilo razlike v deležu bolnikov, ki so umrli ali preživeli s slabim nevrološkim izidom glede na oceno po lestvici Cerebral Performance Category (54 % proti 52 %) oz. oceno po prirejeni Rankinovi lestvici (52 % v obeh skupinah). Rezultati so bili enaki v vseh v protokolu raziskave opredeljenih podskupinah.

Dr. Nielsen je zaključil, da podhladitev do 33 °C bolnikom, ki so po oživljanju zaradi zastoja srca v nezavesti, ne prinaša dodatnih koristi v primerjavi z blagim znižanjem telesne temperature na 36 °C. Vabljeni razpravljalavec dr. Benjamin S. Abella iz Centra za raziskave oživljanja Pensilvanijske univerze v Philadelphiji je med razlogi za neuemanje rezultatov raziskave TTM z rezultati

starejših raziskav izpostavil predvsem veliko razliko v uravnavanju telesne temperature po ponovnem ogretju bolnika. V raziskavi TTM so telesno temperaturo v obeh skupinah aktivno vzdrževali blizu normalne, v starejših raziskavah pa niso aktivno posegali v njen naraven potek. Skupina s ciljno temperaturo 36 °C zato ni primerljiva s kontrolnimi skupinami iz starejših raziskav in ni preizkušala iste hipoteze. Podobnega mnenja so bili tudi uvodničarji, ki so rezultate komentirali v reviji *The New England Journal of Medicine* – le-ta je poročilo o raziskavi (N Engl J Med. 2013; 369: doi: 10.1056/NEJMoal310519.) in uvodnik (N Engl J Med. 2013; 369: 10.1056/NEJMe1312700.) objavila v svoji spletni izdaji. Izpostavili so pomembno inovacijo te raziskave, standardiziran protokol za oceno napovedi in sprejemanje odločitev o koncu življenja, saj je bil v prejšnjih raziskavah najpogostejši vzrok smrti prav opustitev ukrepov za vzdrževanje življenja zaradi slabe napovedi glede okrevanja živčevja. Vključitvena merila, so opozorili, so bila v raziskavi TTM precej širša, v 10 letih pa je prišlo tudi do pomembnega napredka v intenzivni obravnavi. Rezultate je mogoče po njihovem prepričanju razložiti tudi tako, da še bolj poudarjajo pomen uravnavanja telesne temperature, čeprav je vprašljivo, ali je 33 °C najboljša ciljna temperatura. Dobri izidi v obeh skupinah so prav lahko posledica preprečevanja porasta telesne temperature. Ugotovitve raziskave TTM, so poudarili, nas zato ne vračajo v čas pred letom 2002, ko uravnavanje telesne temperature ni bilo del intenzivne obravnave bolnikov po zastoju srca.

AHA 2013: pričetek podhlajevanja na terenu ne izboljša preživetja po oživljanju zaradi zastoja srca

American Heart Association, november 2013

Doslej je veljalo, da podhladitev bolnikov, ki ostanejo po oživljanju zaradi zastoja srca nezavestni, do 32–34 °C izboljša preživetje in okrevanje osrednjega živčevja (glej AHA 2013: izsledki največje raziskave zdravljenja bolnikov po zastoju srca s podhladitvijo v nasprotju z obstoječimi dokazi), neodgovorjeno pa je bilo vprašanje glede najustrenejšega časa za začetek zniževanja telesne temperature. Ameriški raziskovalci z Washingtonske univerze v Seattlu so v randomizirani kontrolirani raziskavi preučili korist pričetka ohlajanja takoj po ponovni vzpostavitvi spontanega krvnega obtoka. Rezultati so bili strokovni javnosti prvič predstavljeni na letošnjem kongresu American Heart Association v Dallasu in na spletni strani revije The Journal of the American Medical Association (JAMA. 2013; 310: doi: 10.1001/jama.2013.282173.).

Od decembra 2007 do decembra 2012 so v okrožju King ameriške zvezne države Washington v raziskavo zajeli 1.359 odraslih bolnikov, pri katerih so reševalci z oživljanjem po zastoju srca ponovno vzpostavili spontan krvni obtok. Fibrilacija prekatov je bila prvi zaznan srčni ritem pri 583 bolnikih. Po naključnostnem izboru so jih razporedili v skupino, v kateri so bolnike takoj, ko je bilo mogoče, pričeli ohlajati s hitro intravensko infuzijo do dveh litrov fiziološke raztopine soli s temperaturo 4 °C, in v kontrolno skupino, v kateri bolnikov niso pričeli ohlajati na terenu. Dr. Francis Kim

z omenjene univerze, ki je rezultate predstavil na kongresu v Dallasu, je poudaril, da so bili skoraj vsi bolniki, pri katerih je bil prvi zaznani srčni ritem fibrilacija prekatov, podhlajeni ob prihodu v bolnišnico ne glede na razporeditev.

Ohlajanje na terenu je znižalo telesno temperaturo za povprečno 1,2 °C pri bolnikih s fibrilacijo prekatov in za povprečno 1,3 °C pri ostalih ter skrajšalo čas, v katerem je bila dosežena telesna temperatura 34 °C, za povprečno eno uro. Ukrep pa ni bistveno vplival na preživetje do odpusta iz bolnišnice ne pri bolnikih s fibrilacijo prekatov (62,7 % proti 64,3 % v kontrolni skupini) ne pri ostalih (19,2 % proti 16,3 % v kontrolni skupini). Pričetek ohlajanja na terenu prav tako ni imel statistično pomembnega vpliva na delež bolnikov, ki so prišli ponovno k zavesti oz. delež bolnikov, ki so umrli v komi, ter na delež bolnikov, ki so okrevali popolnoma ali z blago okvaro živčevja. Slednji je bil pri bolnikih s fibrilacijo prekatov 57,7 % oz. 61,9 % v kontrolni skupini, pri ostalih pa 14,4 % oz. 13,4 % v kontrolni skupini.

Dr. Kim je opozoril, da je bila infuzija mrzle tekočine na terenu povezana z večjo pogostnostjo ponovnega zastoja srca (26 % proti 21 %), večjo porabo diuretičnih zdravil in večjo pogostnostjo pljučnega edema na prvem rentgenskem posnetku prsnega koša.

AHA 2013: transfuzija pred prihodom v bolnišnico utegne zmanjšati umrljivost po težki nezgodni poškodbi

American Heart Association, november 2013

Zgodnejša uporaba plazme pri nezgodnih poškodovancih z obsežno krvavitvijo je bila v nekaterih raziskavah povezana z boljšim preživetjem. V reševalni službi bolnišnice University of Texas Health Sciences Center (Houston, ZDA) so zato na enem reševalnem helikopterju zagotovili prisotnost dveh enot odtajane plazme in dveh enot eritrocitov. Dr. John B. Holcomb iz omenjene bolnišnice je v predavanju na Simpoziju o oživljanju, ki poteka v teh dneh v Dallasu kot uvod v vsakoletni kongres American Heart Association, predstavil podatke, ki kažejo, da je transfuzija plazme in/ali eritrocitov pred prihodom v bolnišnico povezana z manjšim tveganjem za smrt v prvih šestih urah po prihodu v bolnišnico.

Dr. Holcomb in sodelavci so preučili podatke o 6.238 nezgodnih poškodovancih, obravnavanih v omenjeni bolnišnici v obdobju od septembra 2011 do decembra 2012. Poškodovanci so bili v bolnišnico pripeljani bodisi s helikopterjem, v katerem so lahko prejeli transfuzijo, bodisi z drugim helikop-

terjem ali cestnimi reševalnimi vozili, v katerih je bila za nadomeščanje izgubljene krvi na voljo le kristaloidna raztopina.

Merilom za vključitev v končno analizo je ustrezalo 577 najtežjih poškodovancev (povprečna ocena po točkovniku Injury Severity Score 24 točk), od katerih jih je 97 prejelo transfuzijo pred prihodom v bolnišnico. Statistična analiza, v kateri so izključili medsebojne vplive več dejavnikov, je pokazala, da je bila transfuzija plazme in/ali eritrocitov pred prihodom v bolnišnico povezana s statistično pomenljivim zmanjšanjem umrljivosti v prvih šestih urah po sprejemu v bolnišnico za 8 % in zmanjšanjem umrljivosti med bolnišničnim zdravljenjem za 13 %, ki pa ni imelo statističnega pomena. Transfuzija pred prihodom v bolnišnico je bila povezana tudi z manjšim deležem poškodovancev, ki so imeli ob prihodu v bolnišnico motnjo koagulacije krvi. Dr. Holcomb je poudaril, da je bilo od skupaj 698 enot plazme in 244 enot eritrocitov, nameščenih v helikopter, zavrženih le 1,9 % vseh enot.

Odmerek gentamicina zmanjša pojavnost okužbe po transrektalni biopsiji prostate

Urology, november 2013

Odmerek 240 mg gentamicina kot dodatek tridnevnu preprečevalnemu zdravljenju s fluorokinolonom zmanjša pojavnost okužbe po ultrazvočno vodeni transrektalni biopsiji prostate, so v novemberski številki revije *Urology* (Urology. 2013; 82: 998–1003.) poročali izraelski raziskovalci iz Univerzitetne bolnišnice Hadassah v Jeruzalemu. Predstavili so izsledke retrospektivne analize podatkov, zbranih v tej bolnišnici letih 2001–2012. V tem obdobju so vsi preiskovanci, ki so jim opravili transrektalno biopsijo prostate, za preprečevanje okužbe tri dni prejeli oralni pripravek ofloksacina, z letom 2008 pa so preprečevalno zdravljenje okrepili z dodatnim enim parenteralnim odmerkom gentamicina, katerega velikost je bila prepuščena presoji posameznega zdravnika.

Raziskovalci so preučili podatke za skupaj 4.655 preiskovancev, od katerih jih je bilo po biopsiji 110 (2,4 %) sprejetih v bol-

nišnico zaradi urosepse. Pri večini teh bolnikov (82 %) so z mikrobiološkimi preiskavami osamili povzročitelja iz seča in/ali krvi. Pojavnost okužbe je bila po letu 2008 pri preiskovancih, ki so prejeli tudi odmerek 80 mg oz. 160 mg gentamicina, podobna kot pri preiskovancih, ki so prejeli samo ofloksacin (3,5 % oz. 2,7 % proti 3,6 %), dodaten odmerek 240 mg gentamicina pa je statistično pomenljivo zmanjšal pojavnost okužbe na 0,6 %. Raziskovalci so zato menja, da je dodaten odmerek 240 mg gentamicina po transrektalni biopsiji prostate umesten pri vseh preiskovancih brez okvare delovanja ledvic.

Dr. Hoblova je zaključila, da rezultati razkrivajo nov in klinično pomemben medsebojen učinek zdravil, ponujajo pa tudi možno razlago mehanizma v nekaterih poročilih nakazane povezave med zdravljenjem z morfijem slabšim izidom po akutnem srčnem infarktu.

Zgodnja laparoskopska operacija prva izbira pri bolnikih z akutnim vnetjem žolčnika

Annals of Surgery, september 2013

Laparoskopska operacija v 24 urah po sprejemu v bolnišnico zaradi akutnega vnetja žolčnika je boljši pristop od konzervativnega zdravljenja, so pokazali rezultati doslej največje randomizirane raziskave zdravlje-

nja teh bolnikov. Takojšnja laparoskopska operacija, so raziskovalci iz več središč v Nemčiji zapisali v poročilu v september-ski številki revije *Annals of Surgery* (Ann Surg. 2013; 258: 385–93.), bi morala posta-

ti metoda izbora pri bolnikih z akutnim vnetjem žolčnika brez zadržkov za kirurško zdravljenje.

Raziskava ACDC (»Acute Cholecystitis-early laparoscopic surgery versus antibiotic therapy and Delayed elective Cholecystectomy«) je potekala v letih 2006–2011, vanjo pa je bilo vključenih 618 odraslih bolnikov, ki so imeli vsaj tri od petih simptomov oz. znakov akutnega vnetja žolčnika (bolečina v zgornjem desnem kvadrantu trebuha, Murphyjev znak, levkocitoza, zvišana telesna temperatura, kamni v žolčniku ali ultrazvočni znaki vnetja žolčnika) in so bili brez zadržkov za kirurško zdravljenje. Naključnostno so jih razporedili v skupino, v kateri so bolnikom laparoskopsko odstra-

nili žolčnik v 24 urah po sprejemu v bolnišnico, in v skupino, v kateri so bolnike sprva zdravili z antibiotikom (moksifloksacin 400 mg v enodnevnem intravenskem odmerku) vsaj 48 ur, morebitno laparoskopsko odstranitev žolčnika pa odložili za vsaj 7 dni.

Skupna pojavnost zapletov, ki je bila glavno merilo učinkovitosti, je bila 11,8 % v skupini s takojšnjo laparoskopsko operacijo in 34,4 % v skupini bolnikov s konzervativno obravnavo. Razlika je bila statistično pomenljiva, enako so ugotovili tudi v primerjavi trajanja zdravljenja v bolnišnici (srednja vrednost 5,4 dni proti 10,0 dni) in skupnih stroškov bolnišničnega zdravljenja (povprečno 2.919 EUR proti 4.262 EUR). Umrli je po en bolnik iz vsake skupine.

Injekcija kortikosteroida ublaži simptome sindroma zapestnega prehoda, a le malo zmanjša potrebo po kirurškem zdravljenju

Annals of Internal Medicine, september 2013

Zdravljenje z injekcijo metilprednizolona je ublažilo simptome sindroma zapestnega prehoda in zmanjšalo potrebo po kirurškem zdravljenju v enem letu sledenja, so v prvi septemberski številki revije *Annals of Internal Medicine* (Ann Intern Med. 2013; 159: 309–17.) zapisali raziskovalci iz več središč na Švedskem. Vendarle pa so se za kirurško zdravljenje v tem obdobju odločili vsaj trije od štirih bolnikov.

Cilj raziskave je bil ovrednotiti učinek lokalnega zdravljenja s kortikosteroidom v daljšem časovnem obdobju, saj so bili podatki o tem doslej pičli. Potekala je v enem terciarnem ortopedskem središču na Šved-

skem, vanjo pa so vključili 111 odraslih bolnikov s sindromom zapestnega prehoda, pri katerih je bilo zdravljenje z opornico neuspešno, a dotlej še niso prejeli injekcij kortikosteroida. Po metodi naključnega izbora so jih razporedili v skupini, ki sta prejeli lokalno injekcijo 40 mg ali 80 mg metilprednizolona, in v skupino, ki je prejela injekcijo placeba. Zdravljenje je bilo dvojno zaslepljeno, njegov učinek pa so po 10 tednih ovrednotili z oceno teže simptomov po petstopenski lestvici.

Ocena teže simptomov se je v 10 tednih v skupinah, ki sta prejeli 40 mg oz. 80 mg metilprednizolona, glede na izhodiščno

vrednost zmanjšala statistično pomenljivo bolj kot v skupini, ki je prejela placebo, po enem letu pa razlike med skupinami niso bile več statistično pomenljive. Za operacijo se je zaradi trdovratnih simptomov in oviranosti v enem letu odločilo 73 % bolnikov, ki so prejeli 80 mg metilprednizolona,

81 % bolnikov, ki so prejeli 40 mg metilprednizolona, in 91 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Učinek večjega odmerka metilprednizolona je bil sicer statistično pomenljivo večji kot učinek placeba, a je bila klinična korist zaradi velikega števila bolnikov, ki so se odločili za operacijo, razmeroma majhna.

Ocena glomerulne filtracije iz koncentracije cistatina C tesneje povezana s kliničnimi izidi

The New England Journal of Medicine, september 2013

Izračun glomerulne filtracije je klinični standard za oceno delovanja ledvic. Meritev koncentracije kreatinina, ki je temelj tega izračuna, utegne biti pri nekaterih bolnikih (npr. tistih z močno zmanjšano mišično maso) nezanesljiva, zato nekateri predlagajo kot alternativni označevalec filtracije koncentracijo cistatina C. Metaanaliza rezultatov 16 raziskav, ki jo je opravila mednarodna skupina CKD Prognosis Consortium, je tako potrdila, da uporaba koncentracije cistatina C samostojno ali v kombinaciji s koncentracijo kreatinina okrepi povezavo med ocenjeno glomerulno filtracijo in tveganjem za smrt ali pojav končne odpovedi ledvic. Poročilo o ugotovitvah je skupina objavila v septemberski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2013; 369: 932–43.).

Skupina je v metaanalizo zajela rezultate raziskav, v katere je bilo vključenih vsaj 1.000 preiskovancev, za katere so bili znani podatki o koncentracijah kreatinina in cistatina C v serumu in albuminov v seču, čas sledenja pa dovolj dolg, da je bilo zabeleženih vsaj 50 opazovanih dogodkov (smrt

zaradi katerega koli vzroka, smrt zaradi srčno-žilne bolezni, končna odpoved ledvic). Vključitvenim merilom je zadostilo enajst splošnih populacijskih raziskav s skupaj 90.750 preiskovanci, in pet kohortnih raziskav s skupaj 2.960 bolniki s kronično boleznijo ledvic.

V populacijskih raziskavah je imelo ocenjeno glomerulno filtracijo manj kot 60 ml/min/1,73 m² 9,7 % preiskovancev, če so v izračunu uporabili koncentracijo kreatinina, 13,7 % preiskovancev, če so v izračunu uporabili koncentracijo cistatina C, in 10,0 %, če so v izračunu uporabili koncentraciji obeh označevalcev. Primerjave izračunanih vrednosti z izidi so pokazale, da je bila prerezporeditev v kategorijo z večjo vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije na podlagi izračuna s koncentracijo cistatina C povezana z manjšo pojavnostjo, prerezporeditev v kategorijo z manjšo vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije na podlagi tega izračuna pa z večjo pojavnostjo vseh treh opazovanih dogodkov. Podobni so bili tudi rezultati metaanalize rezultatov petih raziskav z bolniki s kronično boleznijo ledvic.

ESC 2013: dvoprekatno spodbujanje pri bolnikih s srčnim popuščanjem in normalnim trajanjem QRS-kompleksa ni umestno kljub ultrazvočno prikazani neusklajenosti krčenja prekatov

European Society of Cardiology, september 2013

Resinhronizacija prekatov z vsaditvijo naprave, ki omogoča dvoprekatno spodbujanje, je po sodobnih smernicah umestna pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem, iztisnim deležem levega prekata manj kot 35 % in širokim QRS-kompleksom (vsaj 120 ms), ultrazvočna preiskava pa pri mnogih bolnikih s srčnim popuščanjem pokaže neusklajeno krčenje prekatov kljub razmeroma ozkemu QRS-kompleksu. Cilj raziskave EchoCRT (Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy), ki je potekala v 115 središčih v Severni Ameriki, Evropi, Izraelu in Avstraliji, je bil ovrednotiti korist dvoprekatnega spodbujanja pri bolnikih s srčnim popuščanjem (NYHA III ali IV) in ultrazvočno prikazano mehansko dissinhronijo prekatov ob trajanju QRS-kompleksa manj kot 130 ms in s tem utrditi znanstvene temelje izkustvene uporabe dvoprekatnega spodbujanja mimo smernic pri teh bolnikih v nekaterih središčih.

Izračun statistične moči raziskave je predvidel vključitev 1.132 bolnikov, pri katerih bi v povprečno 2,5 letih sledenja zabeležili 381 prvih primerov glavnih opazovanih dogodkov (smrt zaradi katerega koli vzroka, sprejem v bolnišnico zaradi poslabšanja srčnega popuščanja), a so raziskavo po 809 vključenih bolnikih in 218 dogodkih prekinili zaradi odsotnosti koristi in morebitne škode dvoprekatnega spodbujanja. Vsem bolnikom, ki so bili zdravljeni z zdravili po sodobnih smernicah, so ob vstopu v raziskavo vsadili kombiniran kardioverter-defibrilator in srčni spodbujevalnik in

namestili elektrode v preddvor ter v levi in desni prekat. Pri naključnostno izbranih 404 bolnikih so napravo programirali za dvoprekatno spodbujanje, pri preostalih 405 kontrolnih bolnikih, pa je bilo dvoprekatno spodbujanje izključeno. Skupini sta bili dobro uravnoreženi glede izhodiščnih značilnosti, vključno s povprečno starostjo (58,3 let oz. 57,6 let), deležem bolnikov v razredu NYHA III (92,3 % oz. 95,3 %) in povprečnim trajanjem QRS-kompleksa (105,4 ms proti 105,0 ms).

Skupna pojavnost glavnih opazovanih dogodkov v povprečno 19,4 mesecih sledenja, je v predavanju na zadnjem zasedanju Hot-Line letošnjega Evropskega kardiološkega kongresa, ki je potekal v Amsterdamu, povedal dr. Johannes Holzmeister iz Univerzitetne bolnišnice v Zürichu (Švica), je bila 28,7 % v skupini z dvoprekatnim spodbujanjem in 25,2 % v kontrolni skupini brez dvoprekatnega spodbujanja (razmerje tveganj 1,20; 95 % razpon zaupanja 0,92–1,57). Dr. Holzmeister je opozoril, da je v skupini z dvoprekatnim spodbujanjem umrlo 45 bolnikov (11,1 %), v kontrolni skupini pa 26 bolnikov (6,4 %), kar je bilo tudi statistično pomenljivo v škodo dvoprekatnemu spodbujanju (razmerje tveganj za smrt 1,81; 95 % razpon zaupanja 1,11–2,93).

Dvoprekatno spodbujanje ob odsotnosti podaljšanja QRS-kompleksa ni umestno, je v zaključku še enkrat poudaril dr. Holzmeister, EKG pa ostaja najboljša metoda za izbiranje bolnikov s srčnim popuščanjem, pri katerih bi bila umestna resinhronizaci-

ja prekatov. Zgodnja prekinitev raziskave, skrajšan čas sledenja in razmeroma majhno število primerov smrti pa po njegovih besedah ne omogočajo dokončne presoje glede vpliva dvoprekatnega spodbujanja na umrljivost v teh okoliščinah.

Poročilo o raziskavi je bilo hkrati s predstavitvijo v Amsterdamu objavljeno v spletni izdaji revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2013; 369: 1395–405.).

ESC 2013: dabigatran pri bolnikih z umetno zaklopko manj učinkovit kot varfarin

European Society of Cardiology, september 2013

Zdravljenje z dabigatranom v preprečevanju trombemboličnih zapletov pri bolnikih z umetno srčno zaklopko ni tako učinkovito kot zdravljenje z varfarinom, so pokazali rezultati raziskave RE-ALIGN, prve randomizirane raziskave novega protikoagulacijskega zdravila pri teh bolnikih. Rezultate raziskave, katere glavni cilj je bil pravzaprav preučiti odmerjanje dabigatrana pri bolnikih z umetno srčno zaklopko in ni imela ustrezne statistične moči za oceno učinka na klinične dogodke, je v predavanju na prvem zasedanju Hot Line letošnjega Evropskega kardiološkega kongresa v Amsterdamu predstavil dr. Frans van de Werf iz Univerzitetne bolnišnice v Leuvenu (Belgija), objavljeni pa so bili tudi na spletni strani revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2013; 369: doi: 10.1056/NEJMoa1300615).

Odmerjanje dabigatrana so v tej raziskavi preučili v dveh skupinah bolnikov: bolnikih, ki so jim pred največ sedmimi dnevi vsadili umetno dvolistno aortno in/ali mitralno zaklopko, in bolnikih, ki so jim pred vsaj tremi meseci vsadili dvolistno mitralno zaklopko (z ali brez sočasne zamenjave

aortne zaklopke). Njihova povprečna starost je bila približno 56 let, približno dve tretjini jih je imelo umetno aortno zaklopko, nekaj več kot četrtnina umetno mitralno zaklopko, ostali pa so imeli umetni obe zaklopki. Bolnike so po naključnostnem izboru v razmerju 2:1 razporedili v skupino, ki je prejela dabigatran v odmerku 150 mg, 220 mg ali 300 mg dvakrat dnevno (glede na ocenjeni očistek kreatinina), in v skupino, ki je prejela varfarin. Cilj zdravljenja z dabigatranom je bil vzdrževati najnižjo plazemsko koncentracijo med dvema odmerkoma 50 ng/ml, odmerek varfarina pa so prilagajali glede na vrednost INR (2–3 oz. 2,5–3,5 glede na tveganje za trombembolični dogodek).

Raziskavo so predčasno prekinili po vključitvi 252 bolnikov, saj so vmesne analize podatkov pokazale povečano pojavnost trombemboličnih dogodkov in krvavitve v skupini, ki je prejela dabigatran. Prilagoditev odmerka ali opustitev zdravljenja z dabigatranom je bila potrebna pri 32 % bolnikov, ki so prejeli to zdravilo. Ishemično ali neopredeljeno možgansko kap je utrpelo devet bolnikov (5 %) iz skupine, ki je prejela dabigatran, in noben bolnik iz

skupine, ki je prejela varfarin, skupna pojavnost vseh opazovanih tromboemboličnih dogodkov pa je bila 9 % oz. 5 %. Analiza pojavnosti dogodkov v času je pokazala, da sta se krivulji preživetja brez opazovanih dogodkov razklenili takoj po začetku

zdravljenja. Veliko krvavitev so utrpeli 4 % bolnikov, ki so prejeli dabigatran, in 2 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V vseh primerih je šlo za krvavitev v osrčnik v obdobju ob operaciji. Pojavnost vseh krvavitev je bila 27 % oz. 12 %.

ESC 2013: mehanska zunanja masaža srca enakovredna ročni, vendar ne izboljša izida po zastoju srca zunaj bolnišnice

European Society of Cardiology, september 2013

Mehanska zunanja masaža srca med oživljanjem zaradi zastoja srca zunaj bolnišnice je bila enako učinkovita kot ročna, je v predstavitvi rezultatov velike randomizirane kontrolirane raziskave LINC na vsakoletnem Evropskem kardiološkem kongresu povedal vodja raziskovalcev dr. Sten Rubertsson iz Univerzitetne bolnišnice v Uppsali (Švedska). Raziskava pa vendarle ni izpolnila zadanega cilja potrditi boljše preživetje v prvih štirih urah po oživljanju po protokolu, ki je vključeval mehansko zunanjo masažo srca z napravo LUCAS, čeprav so raziskovalci glede na znane podatke o zmanjševanju kakovosti ročne masaže srca s časom pričakovali tak rezultat.

Raziskava je potekala v letih 2008–2013 v šestih evropskih središčih oz. 26 oddelkih nujne medicinske pomoči v 14 bolnišnicah, ki so skupaj pokrivalo področje s približno dvema milijonoma prebivalcev. Vanjo so zajeli odrasle bolnike z nenadnim zastojem srca zunaj bolnišnice, pri katerih je bilo umestno oživljanje, izvzeti so bili primeri nezgodnega zastoja srca, primeri, v katerih

zaradi velikosti telesa ne bi bilo mogoče namestiti naprave LUCAS, in primeri, v katerih je bila defibrilacija opravljena pred prihodom v raziskavi sodelujočih reševalcev. Merilom za vključitev v raziskavo je ustrezalo 2.593 bolnikov, pri katerih so reševalci takoj pričeli ročno zunanjo masažo srca in nato glede na naključnostno razporeditev, ki so jo opravili na kraju samem, oživljanje nadaljevali z napravo LUCAS oz. po evropskih smernicah iz leta 2005. Po namestitvi naprave LUCAS so po 90 sekundah opravili defibrilacijo brez prekinitve masaže in nato po dodatnih 90 sekundah masaže analizirali srčni ritem: v primeru prekatne tahikardije ali fibrilacije so ponavljali tri-minutne kroge masaže z defibrilacijo po 90 sekund, v primeru asistolije ali električne aktivnosti brez utripa pa so ponavljali tri-minutni kroge masaže brez defibrilacije.

Skupini sta bili dobro uravnoteženi glede izhodiščnih značilnosti: povprečna starost bolnikov je bila približno 69 let, dve tretjini je bilo moških, prav tak je bil tudi delež bolnikov, ki so zastoj srca utrpeli

pred pričami. Dr. Rubertsson je opozoril, da je bil delež bolnikov, pri katerih je bil prvi zaznani srčni ritem prekatna tahikardija ali fibrilacija, le približno 30 %, saj so bili zaradi izključitvenih meril izvzeti številni bolniki s tema motnjama ritma, pri katerih je preživetje bistveno boljše kot pri bolnikih z asistolijo ali električno aktivnostjo srca brez utripa.

Prve štiri ure po dogodku je preživel 23,6 % bolnikov iz skupine, v kateri so oživljali z mehansko masažo srca, in 23,7 % bolnikov iz skupine, v kateri so oživljali z ročno masažo srca. Razlika ni imela statističnega pomena in ni zadostila statističnim merilom za večjo učinkovitost oživljanja z uporabo naprave LUCAS. Med skupinama tudi ni bilo pomenljive razlike v deležih bolnikov, ki so bili brez pomembne okvare živčevja ob odpustu iz intenzivne enote (7,5 % proti 6,4 %), ob odpustu iz bolnišnice (8,3 % proti 7,8 %) ter po enem (8,1 % proti 7,3 %) oz. šestih mesecih (8,5 % proti 7,6 %) sledenja. Dr. Rubertsson je poudaril, da je bil strah, da bodo v tej skupini bolnikov z razmeroma slabo napovedjo izboljšali preživetje predvsem s povečanjem deleža bolnikov s pomembno okvaro živčevja, neupravičen: po šestih mesecih sledenja sta bila deleža

bolnikov s slabim nevrološkim izidom 0,9 % v skupini z mehansko in 5,8 % v skupini z ročno masažo srca in se nista statistično pomenljivo razlikovala.

Raziskava ni dosegla zastavljenega cilja, je v zaključku še enkrat spomnil dr. Rubertsson, vendarle pa je pokazala, da je v klinični praksi oživljanje z napravo za mehansko masažo enakovredno oživljanju z ročno masažo srca. Raziskava ni razkrila varnostnih zadržkov in postavlja po prepričanju raziskovalcev znanstvene temelje za njeno uporabo. Tem zaključkom je pritrdil tudi vabljeni razpravljavec dr. Patrick Goldstein iz Univerzitetne bolnišnice v Lillu (Francije). Po njegovem mnenju je raziskava kljub odsotnosti razlike glede na glavno merilo učinkovitosti vendarle pozitivna v mnogih drugih vidikih. Uspeh je po njegovem prepričanju že preživetje v obeh skupinah, ki bi bilo pred nekaj leti veliko manjše, rezultati raziskave LINC pa bi utegnili utrditi uporabo mehanske masaže srca pri zelo dolgem prevozu v bolnišnico in pri bolnikih brez spontanega srčnega utripa, pri katerih bi bila umestna uporaba zunajtelesnega krvnega obtoka ali ohranjanje krvnega obtoka pred odvzemom organov za presaditev pri darovalcu brez srčnega utripa.

ESC 2013: ob primarnem perkutanem revaskularizacijskem posegu umestno preventivno oskrbeti tudi druge pomembne zožitve koronarnih arterij

European Society of Cardiology, september 2013

Bolnike z akutnim srčnim infarktom z dvigom ST-spojnice lahko danes učinkovito oskrbijo z nujnim (primarnim) perkutanim revaskularizacijskim posegom, koronarografija, ki jo opravijo v okviru oskrbe, pa pri mnogih razkrije zožitve v drugih odsekih koronarnih arterij. Mnenje, da bi bilo v okviru primarnega posega umestno preventivno oskrbeti še večje okvare žil, ki niso povezane z akutnim dogodkom, je od predstavitve rezultatov raziskave PRAMI (Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) na vsakoletnem Evropskem kardiološkem kongresu, ki poteka letos od 31. avgusta do 4. septembra v Amsterdamu, podprto tudi z dokazi. Raziskava, je v predavanju na drugem zasedanju Hot Line povedal dr. David Wald (Queen Mary University of London, Velika Britanija), je razkrila, da so bolniki, ki so jim hkrati z oskrbo z infarktom povezane žile oskrbeli tudi okvare drugih žil, znatno pridobili v primerjavi z bolniki, ki so jim opravili samo primarni poseg.

Koristi preventivnega perkutanega revaskularizacijskega posega so preučili v petih središčih v Veliki Britaniji, kjer so v raziskavo zajeli 465 bolnikov z akutnim srčnim infarktom z dvigom ST-spojnice. Bolniki so bili stari povprečno 62 let in večina moški, približno 33 % jih je utrpelo infarkt sprednje, približno 60 % infarkt spodnje, približno 7 % pa infarkt stranske

srčne stene. Približno tretjina bolnikov je imela pomembno zožitev treh žilnih odsekov. Bolnike so naključnostno razporedili v skupino, v kateri so ob primarnem posegu s širitvijo in vstavitvijo koronarne žilne opornice preventivno oskrbeli tudi druge okvare, in v kontrolno skupino, v kateri niso opravili preventivne oskrbe drugih okvar.

Raziskavo so na priporočilo odbora za nadzor varnosti in podatkov prekinili januarja 2013 zaradi pomembno večje koristi preventivnega posega. V srednjem času sledenja 23 mesecev je bila skupna pojavnost glavnih opazovanih dogodkov (smrt zaradi bolezni srca, neusodni srčni infarkt, trdovratna angina pectoris) 9 primerov na 100 bolnikov v skupini s preventivnim posegom in 23 primerov na 100 bolnikov v kontrolni skupini (razmerje tveganj 0,35; 95 % razpon zaupanja 0,21–0,58). Skupna pojavnost teh dogodkov se je po preventivnem posegu zmanjšala za 14 odstotnih točk oz. za 66 %, podobno je bilo tudi zmanjšanje pojavnosti posameznih dogodkov. Starost, spol, sladkorna bolezen, lega mrtvine srčne mišice in število zoženih žilnih odsekov niso imeli pomembnega vpliva na izide.

Poročilo o raziskavi je hkrati s predstavitvijo v Amsterdamu na svoji spletni strani objavila revija The New England Journal of Medicine (N Engl J Med. 2013; 369: 115–23.).

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na medicinski fakulteti od 15. oktobra do 31. decembra 2013

Diplomanti medicine

Rus Tomaž	15. 10. 2013	Domej Marija Ana	29. 11. 2013
Legiša Simona	21. 10. 2013	Tevžič Špela	2. 12. 2013
Cvetko Maja	21. 10. 2013	Milanič Nika	2. 12. 2013
Jović Sandra	30. 10. 2013	Mugerli Sara	9. 12. 2013
Lombar Rok	6. 11. 2013	Čekić Maida	11. 12. 2013
Golobič Janja	6. 11. 2013	Hlača Marja	12. 12. 2013
Vombergar Monika	6. 11. 2013	Pušavec Grega	12. 12. 2013
Bergant Manca	6. 11. 2013	Šarler Taras	17. 12. 2013
Jeglič Arne	12. 11. 2013	Klarendić Maja	18. 12. 2013
Kokalj Matej	14. 11. 2013	Šterbenc Anja	19. 12. 2013
Stojan Rok	19. 11. 2013	Černelč Klemen	19. 12. 2013
Boltežar Lučka	19. 11. 2013	Čopi Anja	19. 12. 2013
Reberšek Tanja	19. 11. 2013	Kastelic Urša	19. 12. 2013
Miletić Dean	19. 11. 2013	Huremovič Elvis	24. 12. 2013

Diplomanti dentalne medicine

Cotič Eva	11. 10. 2013	Šavli Urša	15. 11. 2013
Barbič Alja	11. 10. 2013	Juras Janja	15. 11. 2013
Danilovski Gorazd	11. 10. 2013	Gjurin Vid	15. 11. 2013
Milavec Suzana	18. 10. 2013	Mirtič Anita	22. 11. 2013
Krajnc Petrina	18. 10. 2013	Malinović Marjetka	25. 11. 2013
Lah Anja	18. 10. 2013	Strašek Matjaž	25. 11. 2013
Lušnic Maja	18. 10. 2013	Budin Darko	29. 11. 2013
Legat Katarina	21. 10. 2013	Zagode Niko	29. 11. 2013
Rosulnik Polona	22. 10. 2013	Maljković Vanja	13. 12. 2013
Pirher Barbara	25. 10. 2013	Ivanuša Klavdija	13. 12. 2013
Tenyi Ana	25. 10. 2013	Vrčon Tami	16. 12. 2013
Žarković Sonja	25. 10. 2013	Nonar Steble Polona	20. 12. 2013

Navodila avtorjem

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

PRIPRAVA PRISPEVKA

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

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

Jezik besedila

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

Avtorstvo

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

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

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

Etična načela in navzkrižje interesov

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

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

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

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

Struktura prispevka

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

Naslovna stran

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

Izvodilca in ključne besede

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

Izhodišča, uvod

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

Metode

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

Rezultati

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

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

Razprava, zaključek

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

Tabele

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

Slike

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

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

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

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

Literatura

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

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

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

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

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

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

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

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

Volumen s suplementom

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

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

Številka s suplementom

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

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

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

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

Knjiga

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

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

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

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

Poglavje v knjigi

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

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

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

Poročila s kongresov

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

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

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

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

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

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

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

Pravne listine in zakoni

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

Internetna stran

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

Članek na internetu

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a casecontrol study. Infect Control Hosp Epidemiol [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 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. Colum-

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

Podatkovna baza na internetu

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

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

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

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

Neobjavljeni prispevek

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

ODDAJA PRISPEVKA

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

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

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

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

UREDNIŠKO DELO

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

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

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

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

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

Guidelines for Authors

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

MANUSCRIPT PREPARATION

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

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

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

Language

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

Authorship

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

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

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

Ethical considerations and conflicts of interest

Manuscripts based on research involving humans or animals must list under meth-

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

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

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

Organization of the manuscript

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

First (title) page

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

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

Abstract and key words

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

Introduction

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

Methods

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

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

Results

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

Discussion, conclusions

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

Tables

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

Figures

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

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

Units of measurement

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

Abbreviations

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

References

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

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

Examples of correct reference formatting:

Journal article

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

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

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

Journal article with organization as author

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

Journal article volume with supplement

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

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

Journal article issue with supplement

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

Journal article with type of article indicated

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

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

Book

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

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. *Proceedings*

of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHs); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

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

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

Dissertations and theses, scientific reports
Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after

femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Books on the internet

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. *Harrison's online* [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Databases on the internet

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

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Forthcoming journal articles

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts and figures should be submitted via e-mail to prispevki@medrazgl.si

The submission should be accompanied by a Letter to the Editor stating the topic

and major findings of the manuscript along with corresponding author's information (full name, phone number and e-mail address).

All submitted manuscripts must be accompanied by the Authorship and Copyright Statement Form, with which the authors confirm that they fulfill the ICMJE criteria for manuscript authorship and that the copyright of all material published is vested in Društvo Medicinski razgledi. All authors must sign the statement form and send the original to the following address: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia. Accepted manuscripts will not be published until signed statements from all authors have been received. The Authorship and Copyright Statement Form is available at http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_statement_of_authorship.pdf

EDITORIAL WORK

The editor reviews every submitted manuscript. Accepted manuscripts are forwarded to editorial board members for technical

editing. The manuscripts are then returned to the authors and subsequently forwarded to peerreviewers. The peerreview process is confidential with neither the authors nor the peerreviewers being aware of each other's identity. Manuscripts are also proofread by readers for Slovenian and English. Before publication, authors receive page proofs. The authors must notify the editorial board of any print errors in the page proofs in three working days, as no further corrections are possible afterwards.

The editorial board conducts its work in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines, which are available at <http://publicationethics.org/>

Manuscripts which are co-authored by the editor-in-chief, editor, production editors or members of the editorial board are subject to COPE recommendations for an independent and unbiased editing.

Guidelines for manuscript authors were last updated on 23. 3. 2014 and are available at <http://www.medrazgl.si>

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 524 23 56 **F** +386 1 543 70 11

E info@medrazgl.si

W www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF

Jernej Drobež

EDITOR

Jan Žmuc

PRODUCTION EDITORS

Jan Jamšek, Andraž Nendl,
Urban Neudauer

EDITORIAL BOARD

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Matej
Goričar, Saša Ilovar, Grega Kragelj,
Anja Kovač, Ožbej Kunšič, Miha
Oražem, Saša Štupar, Špela Tevžič,
Lana Vodnik, Dinko Zavrl, Črt Zavrník,
Danaja Žolger

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevár Gregorič, Matej Klemen

READER FOR ENGLISH

Lara Vidmar

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

Tiskarna Pleško d. o. o.

THE JOURNAL IS ABSTRACTED AND/OR INDEXED BY

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

BACKERS

Medicinska fakulteta UL
Študentska organizacija UL

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 2,100 copies per issue.

Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2014

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



MEDRAZGL.SI

ISSN 0025-8121 • UDK 61:371.18(061.1) = 863

- 3** Editorial
- 5** Bone Mineral Density in Patients after Endometrial Cancer Treatment – *Peter Stražar, Iztok Takač*
- 13** Prognostic Factors in Early-stage Breast Cancer Patients – *Nina Fokter Dovnik, Darja Arko, Iztok Takač*
- 25** Dislocation of Proximal Interphalangeal Joint – *Saša Ilovár, Matej Kastelec*
- 39** Finger Clubbing – Far from Origin, Closer to Diagnosis – *Aleš Porčnik, Andreja Saje, Matjaž Turel*
- 61** Dementia in People with Intellectual Disability – *Mojca Petrič, Aleš Kogoj*
- 75** Surgical Myocardial Revascularization: With or Without the Use of Cardiopulmonary Bypass – *Aleksandar Gavrić, Juš Kšela, Blaž Mrevlje*
- 87** Echinococcosis – Menacing Danger? – *Črt Jamšek, Mateja Logar*
- 95** Role of Radiological Imaging Methods in Diagnosing Diseases of Paranasal Sinuses – *Hana Žitnik Remškar, Katarina Šurlan Popovič*
- 101** Vision: Synaptic Connections between Retinal Neurons and Signal Processing – *Lidija Križančič Bombek*
- 115** The Management of Sézary Syndrome Patient – *Tanja Prunk, Pij Bogomir Marko*
- 125** Diagnostic Challenges
- 129** Reports
- 133** News
- 147** List of graduated students
- 155** Guidelines for Authors