



50 let

Med Razgl | Letnik 50 | Številka 4

Strani

375–513

- | | |
|-----|---|
| 375 | ► Primerjava zadovoljstva bolnikov po oskrbi s spodnjo totalno protezo brez in z zobnimi vsadki – Jure Gačnik, Nataša Ihan Hren |
| 391 | ► Razvojna izhodišča za masovno prilagojeno obutev za bolnike s sladkorno boleznijo na osnovi 3D meritev stopal – Gregor Kavaš, Vilma Urbančič - Rovan, Matija Jezeršek |
| 403 | ► Vpogled v uravnavano eksocitozo: vloga lipidov – Ajda Flašker, Boštjan Rituper, Robert Zorec |
| 419 | ► Odkrivanje kronične ledvične bolezni – Jasna Skamen, Darinka Purg, Jelka Lindič |
| 433 | ► Terapija s kontroliranim negativnim tlakom – Miha Ciringer, Ciril Triller, Dragica Maja Smrke |
| 441 | ► Variabilnost krvnega tlaka – Borut Kolšek |
| 447 | ► Nevroleptični maligni sindrom in prikaz primera – Tina Krokter Kogoj, Aleš Kogoj |
| 461 | ► Paranoidna in katatonska shizofrenija – prikaz primera – Melita Bokalič, Aleš Kogoj |
| 467 | ► Etične in pravne dileme zdravnika – Nena Golob |
| 477 | ► Dr. Ivan Oražen – Zvonka Zupanič Slavec |
| 491 | ► Poročila |
| 499 | ► Novice |
| 509 | ► Seznam diplomantov |

Strani	375–513
375	▶ Primerjava zadovoljstva bolnikov po oskrbi s spodnjo totalno protezo brez in z zobnimi vsadki – Jure Gačnik, Nataša Ihan Hren
391	▶ Razvojna izhodišča za masovno prilagojeno obutev za bolnike s sladkorno boleznijo na osnovi 3D meritev stopal – Gregor Kavaš, Vilma Urbančič - Ročan, Matija Jezeršek
403	▶ Vpogled v uravnavano eksocitozo: vloga lipidov – Ajda Flašker, Boštjan Rituper, Robert Zorec
419	▶ Odkrivanje kronične ledvične bolezni – Jasna Skamen, Darinka Purg, Jelka Lindič
433	▶ Terapija s kontroliranim negativnim tlakom – Miha Ciringer, Ciril Triller, Dragica Maja Smrke
441	▶ Variabilnost krvnega tlaka – Borut Kolšek
447	▶ Nevroleptični maligni sindrom in prikaz primera – Tina Krokter Kogoj, Aleš Kogoj
461	▶ Paranooidna in katatonska shizofrenija – prikaz primera – Melita Bokalič, Aleš Kogoj
467	▶ Etične in pravne dileme zdravnika – Nena Golob
477	▶ Dr. Ivan Oražen – Zvonka Zupanič Slavec
491	▶ Poročila
499	▶ Novice
509	▶ Seznam diplomantov

Jure Gačnik¹, Nataša Ihan Hren²

Primerjava zadovoljstva bolnikov po oskrbi s spodnjo totalno protezo brez in z zobnimi vsadki

Satisfaction of Patients Treated with Implant-Supported Mandibular Overdenture Compared to Patients Treated with Conventional Denture

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: totalna proteza, podprta z zobnimi vsadki, zadovoljstvo bolnikov, Oral Health Impact Profile vprašalnik

IZHODIŠČA. Zdravljenje popolne brezzobosti s totalno protezo, podprto z zobnimi vsadki, je uveljavljena alternativa oskrbi s klasično totalno protezo, zlasti pri slabih anatomskih pogojih v spodnji čeljusti. Namen naše raziskave je bil oceniti razliko med zadovoljstvom bolnikov, ki so popolnoma brezzobi v spodnji čeljusti in oskrbljeni s klasično totalno protezo, in bolnikov, oskrbljenimi s totalno protezo, podprto z zobnimi vsadki, z uporabo standardizirane vprašalnika. **METODE.** V raziskavi je sodelovalo 50 bolnikov, oskrbljenih s totalno protezo, podprto z zobnimi vsadki, ter 63 bolnikov, oskrbljenih s klasično totalno protezo. Od tega smo 8 bolnikov s totalno protezo, podprto z zobnimi vsadki z zelo slabimi anatomskimi pogoji čeljusti spremljali prospektivno, pred oskrbo s totalno protezo, podprto z zobnimi vsadki, in po njej. Bolniki so odgovarjali na splošni vprašalnik o zdravju in protetični oskrbi ter na standardizirani vprašalnik Oral Health Impact Profile, ki ocenjuje telesno prizadetost, socialni ter psihološki vpliv različnih motenj in bolezni stomatognatnega sistema ter njihov vpliv na sistemsko zdravje. **REZULTATI.** Bolniki s totalno protezo, podprto z zobnimi vsadki, so v splošnem bolj zadovoljni od bolnikov s klasično totalno protezo ($p < 0,01$), kar pa je še bolj izraženo pri prospektivno spremljani skupini. Pri vprašanih, ki ocenjujejo funkcionalne omejitve stomatognatnega sistema in zobnih nadomestkov ter ki ocenjujejo bolečino v stomatognatnem sistemu, so bili odgovori med skupinama statistično značilno različni ($p \leq 0,05$) pri $\geq 50\%$ vprašanj. Pri ostalih sklopih vprašanj, ki ocenjujejo psihosocialno ter splošno prizadetost, pa je bila statistično pomembna razlika ($p \leq 0,05$) v odgovorih pri $< 50\%$ vprašanj posameznega sklopa. **ZAKLJUČKI.** Bolniki, oskrbljeni s totalno protezo, podprto z zobnimi vsadki, so bolj zadovoljni od bolnikov, oskrbljenih s klasično totalno protezo. Razlike so najbolj očitne v sklopih vprašanj, ki ocenjujejo omejitve funkcionalnosti zobnih nadomestkov in bolečine v stomatognatnem sistemu.

ABSTRACT

KEY WORDS: implant-supported overdenture, patient satisfaction, Oral Health Impact Profile questionnaire

BACKGROUNDS. Treatment of total edentulism with implant-supported overdenture is an established alternative to the conventional removable denture, especially in the case of poor anatomical conditions in the mandible. The aim of our study was to estimate the difference

¹ Jure Gačnik, dr. dent. med., Zdravstveni dom Vič-Rudnik, Šestova ulica 10, 1000 Ljubljana; jure.gacnik@gmail.com

² Prof. dr. Nataša Ihan Hren, dr. med., Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo; Katedra za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

in satisfaction based on the quality of life aspect in totally edentulous Slovenian patients treated with mandibular implant-supported overdentures or conventional removable dentures by using a standardized questionnaire. **METHODS.** The study enrolled 50 patients treated with mandibular implant-supported overdentures and 63 patients treated with conventional removable dentures. This number also includes 8 patients with very poor anatomical conditions who were followed-up prospectively and asked to rate their satisfaction with the prostheses prior to and after treatment with implant-supported overdentures. The patients were asked to complete a custom questionnaire about their general health and prosthetic treatment and the standardized »Oral Health Impact Profile« questionnaire, which assesses physical dysfunction as well as the social and psychological influence of various dysfunctions and diseases of the stomatognathic system and their influence on general health. **RESULTS.** Patients treated with implant-supported overdenture are generally more satisfied than those treated with conventional removable dentures ($p < 0.01$), which is even more obvious in the prospectively assessed group of patients. Questions for assessing functional limitations of the stomatognathic system and prosthetic appliances and physical pain in the stomatognathic system yielded statistically significant differences ($p \leq 0.05$) between the two groups in $\geq 50\%$ of answers. In other groups of questions assessing psychosocial and general handicap, a statistically significant difference ($p \leq 0.05$) was found in less than 50% of answers in a particular group of questions. **CONCLUSIONS.** Patients with implant-supported overdentures are more satisfied than those with conventional, removable dentures. The differences between the two groups are most prominent in the groups of questions which serve to assess the functional limitations of prosthetic appliances and pain in the stomatognathic system.

UVOD

Popolna brezzobost je oblika invalidnosti, ki nujno potrebuje protetično rehabilitacijo. Povezana je z motnjami žvečenja, govora in izgleda. Čeprav izgubo stalnih zob splošno povezujemo z naraščajočo starostjo, pa lahko prizadene tudi mlajše, zlasti zaradi nesreč, bolezni ali slabe oralne higiene. V Sloveniji je bil leta 1995 v vzorcu oseb, starih 65–74 let, ugotovljen 55,1 % delež popolne brezzobosti v zgornji čeljusti in 34,5 % v spodnji čeljusti. Pri osebah, starejših od 75 let, sta odstotna deleža brezzobosti večja še za dodatnih 20 % (1).

Popolno brezzobost lahko rešujemo na običajen način, s klasičnimi totalnimi protezami (TP) ali s pomočjo zobnih vsadkov (ZV). Zdravljenje z ZV temelji na biokompatibilnosti in osteointegraciji ZV, kar omogoča dolgo-ročno preživetje v kosti in s tem trajnejšo in kvalitetnejšo protetično rešitev (2–5). S pomočjo ZV je možna fiksna ali snemna protetična oskrba.

Kot vsaka kost potrebujejo tudi čeljustnice za ohranjanje svojega volumna, gostote in strukture poleg sistemskih dejavnikov (minerali, hormoni, rastni dejavniki) tudi ustrezno mehansko stimulacijo. Kost zobiščnih nastavkov (ZN) čeljustnic, ki se razvije hkrati z razvojem zob, se po izgubi zob resorbira, zlasti ker se zmanjša normalna stimulacija. Takšna izguba kostnine (atrofija čeljustnic) je kronična, napredujoča in nepovratna sprememba (6). Manjša se količina kostnih trabekul in širina ter višina ZN. Posledica so anatomske in funkcionalne spremembe, ki se kažejo kot zmanjšana širina in višina podpornih struktur, zmanjša se širina prirasle podporne sluznice, pojavijo se kostne izbokline, nepravilni medčeljustni odnosi in stopnjuje se nestabilnost proteze. V hujših primerih je lahko posledica izguba mišičnih narastišč, razkritje mandibularnega kanala in izbočenje podjezičnih slinavk (7). Pomembne so tudi estetske spremembe, kot so progeni videz, spust ustničnih kotov, podaljšanje in stanjšanje zgornje ustnice ter poglobitev nazolabialne gube (8).

Pri brezzobih osebah se zmanjšujejo žvečne sile, spremenijo se krivulje žvečnega ciklusa in zmanjša se učinkovitost žvečenja (9). Oskrba s TP ne zagotavlja ustreznih stimulacije popolnoma brezzobega alveolarnega grebena, ki bi preprečila izginjanje podpornih kostnih struktur. Slabo prilagajajoča se in nestabilna proteza lahko celo poveča resorpcijo kosti ZN (10). Glavnina težav, ki spremljajo oskrbo s TP, izvira iz njenih osnovnih lastnosti, da se naslanja na bolj ali manj podajna podporna tkiva popolnoma brezzobih čeljusti, ter da pri čvrstitev proteze temelji zgolj na adheziji in podtlaku med protezo in podporno sluznico ter na mišičnem ravnotežju. Ko se pri popolnoma brezzobem bolniku stopnjujejo neugodni anatomske in fiziološke pogoje ali so prisotni psihološki dejavniki, ki otežujejo privajanje na TP, je oralna funkcija osebe s protezami resno ogrožena (11). Rešitev omenjenih dveh težav s TP se je ponudila z razvojem ZV, katerih glavni namen je razširiti in izboljšati oskrbo popolnoma brezzobih čeljusti s protetičnimi pripomočki.

Ker je popolna brezzobost povezana s staranjem, je pri oskrbi z ZV treba upoštevati pogoste sistemske bolezni, ki so značilnost tega življenjskega obdobja (12). Ta stanja v sodobni oskrbi z ZV predstavljajo predvsem relativno kontraindikacijo za takšno zdravljenje, kar pomeni, da motivirani bolniki potrebujejo različne načine priprave za kirurški poseg (13, 14).

Pri oskrbi spodnje popolnoma brezzobe čeljusti je funkcija zobne proteze pomembnejša od estetike (15). TP temelji na izdelavi akrilnega nadomestka, ki se izdelava na podlagi odtisa brezzobega ZN in se opira zgolj na podporna tkiva brezzobe čeljusti. Je snemni pripomoček, ki še vedno velja za prvo možnost izbire pri rehabilitaciji popolne brezzobosti. Med prednosti TP štejemo, da jo lahko izvede vsak doktor dentalne medicine, stroške izdelave krije zavarovalnica, higiena je enostavna in za večino ljudi predstavlja zadovoljivo rešitev. Slabost take oskrbe pa je predvsem pomanjkljiva žvečna funkcija zaradi slabše stabilnosti in retencije TP, kar posledično vodi tudi v napredovalo izgubo ZN in s tem v začaran krog. Prizadet je tudi socialni vidik bolnika z nestabilno TP (zaradi nje nega izpadanja, nenaravnega videza). Prav

tako lahko bolniki s tako oskrbo zmotno mislijo, da zobozdravnika ni treba več obiskovati, s čimer se poveča možnost za spregledan zgodnji stadij neoplazem in drugih oralnih bolezni.

Snemnoprotetična oskrba s pomočjo ZV je alternativa TP. Za totalno protezo, podprto z zobnimi vsadki (TPV), tudi pri hudi atrofiji spodnje čeljustnice zadostuje vstavev dveh oziroma štirih ZV (16).

Kirurški vstavitvi ZV po navadi sledi od 3 do 6-mesečno obdobje osteointegracije, zato ZV takrat ne obremenjujemo (16). Nato sledi vstavev protetične nadgradnje, ki je največkrat kroglična ali v obliki gredi (Dolderjeva gred). Temu sledi protetični del izdelave TPV, ki je podoben klasičnemu, le da upošteva še protetično nadgradnjo ZV, ki služi retenciji. Na zunaj se TP in TPV ne razlikujeta, vendar ima TPV na spodnji površini še elemente, ki ustrezajo površini protetične nadgradnje ZV in omogočajo retencijo. To je v primeru kroglične nadgradnje kapica, ki sede na ZV, v primeru Dolderjeve gredi pa U-profiliran rokavček, ki se natakne na gred (17). Na dveh ZV podprta spodnja TP se spredaj opira in sidri na dva ZV, zadaj pa na podporno sluznico brezzobe čeljusti. Anatomske pogoje za podporo in sidranje TP v spodnji čeljusti so dosti slabši kot v zgornji, resorpcija spodnje čeljustne kosti pa pogoje še izrazito poslabša (7). Zato izvira največ težav s TP ravno iz slabe stabilnosti spodnje proteze (18). Ker je TPV stabilnejša in ugodnejša za bolnika kot TP, so leta 2002 predlagali, da postane TPV prva možnost izbire pri oskrbi spodnje brezzobe čeljusti (19). Ker pa je takšna rehabilitacija sestavljena iz kirurške in protetične oskrbe, ne more veljati za standardno (prvo možnost) oskrbo vseh spodnjih brezzobih čeljusti, saj je ni mogoče izvesti v vsaki splošni zobozdravstveni ordinaciji (20). TPV na dveh vsadkih je s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) upravičeno standardna protetična rešitev takrat, kadar imamo v spodnji čeljusti zelo slabe anatomske pogoje in so indikacija za predprotetično kirurško pripravo (poglobitev ustnega predpoda s plastiko, poglobitev ustnega dna, ZV, osteotomija in prosti kostni presadek). Ostale nujne indikacije za oskrbo z ZV pa so tudi sla-

ba koordinacija oralnih mišic, nizka toleranca oralne sluznice, parafunkcijske razvade ter faringealni refleks (21). Tudi TPV imajo svoje prednosti in slabosti. Med prednosti TPV štejejo izboljšano stabilnost in retencijo ter s tem funkcijo in estetiko proteze, pa tudi dejstvo, da vsadki ohranjajo alveolarno kostnino in do dvajsetkrat zmanjšajo nadaljnjo resorpcijo ZN (22, 23). Poleg tega to predstavlja cenejšo in preprostejšo rešitev kot tradicionalni načini predprotetične kirurgije, obstaja pa tudi možnost predelave TP v TPV. Glavni slabosti TPV sta predvsem cena storitve ter možni zapleti v zvezi z ZV.

Eden izmed kazalcev zadovoljstva s protetično rehabilitacijo popolne brezzobosti s TPV je kvaliteta življenja oziroma zadovoljstvo bolnikov v povezavi z oralnim zdravjem, *Oral Health-Related Quality of Life* (OHRQoL). Poudariti je treba, da sta opredelitvi zdravja in kakovosti življenja kljub vsemu še vedno nedorečena pojma, saj v literaturi obstaja veliko različnih opredelitev (24). Zaradi vsebinske nedvoumnosti smo v tej raziskovalni nalogi uporabili definicijo OHRQoL, ki jo predlagata Inglehart and Bagramian (25).

Protetična oskrba na ZV se je do sedaj ocenjevala predvsem z vidika preživetja ZV in funkcionalnosti, medtem ko so se drugi vidiki OHRQoL-a le redko upoštevali (24). Psihološki učinek izgube stalnih zob je zato relativno neznan, čeprav je na primer izguba vseh zob za človeka velik dogodek v smislu prilagajanja in je lahko celo stresnejši kot poroka ali upokožitev (26). Za bolnika predstavlja navajanje na snemno protezo izziv, ne glede na leta (27). Popolna izguba zob ima zato velik vpliv na kvaliteto življenja (28). Blomberg in Lindquist sta ugotovila, da je pri 44 % bolnikov, ki nosijo protezo, prisotna velika razlika v načinu življenja, približno 45 % pa jih navaja slabšo kakovost življenja (29, 30).

Zato opredelitev OHRQoL-a odpira nove možnosti kvalitativnih stomatoloških raziskav, vpogled v bolnikovo psihosocialno življenje po protetični oskrbi in s tem celosten pristop do bolnika.

Eden izmed najbolj razširjenih večdimenzijskih vprašalnikov je *Oral Health Impact Profile* (OHIP) vprašalnik, ki je sestavljen na podlagi Lockerjevega modela oralnega zdrav-

ja in temelji na razvoju disfunkcije in vplivu le-te na vse vidike splošnega počutja (31). Bolezen po tem modelu najprej vodi v slabitev, sledijo poškodbe anatomskih struktur, kar nadalje vodi v omejeno delovanje oziroma izgubo funkcije enega ali več organov. Bolečina in neudobje, ki spremljata napredovanje bolezni, se kažeta v telesni, psihični in socialni prizadetosti. Končni rezultat bolezni je lahko splošna ali popolna prizadetost. Z OHIP-vprašalnikom torej pridobimo podatke o več dimenzijah OHRQoL-a in ne samo o stanju oralnega zdravja, kar je zelo pomembno pri ugotavljanju učinkovitosti določene terapije. Tako lahko stanje skrajšanega zobnega loka (odsotnost vseh ali nekaterih kočnikov) nekateri bolniki ocenijo kot odlično, kar pomeni, da nadomeščanje stalnih kočnikov ni potrebno, medtem pa drugi bolniki tako stanje ocenijo kot slabo (32). Z OHIP-vprašalnikom ocenjujemo telesno prizadetost, simptome ter socialni in psihološki vpliv različnih motenj in bolezni stomatognatega sistema (SGS), ter njihov vpliv na sistemsko zdravje. Ti podatki lahko koristijo zobozdravnikom pri načrtovanju vrste oskrbe (protetične, ortodontske, oralnokirurške). OHIP-vprašalnik omogoča primerjavo med različnimi možnostmi zobozdravniškega zdravljenja in primerjavo enake metode zdravljenja med različnimi zdravstvenimi ustanovami, tudi iz različnih držav (33).

Zdravljenje s TPV je danes široko sprejet klinični postopek, ki naj bi izboljšal kvaliteto življenja zlasti pri bolnikih z obsežno resorpcijo spodnje čeljustnice. Obstaja pa le nekaj objavljenih objektivnih ocen o relativnih vplivih uporabe ZV za TPV in primerjavi s TP. Zato smo se odločili, da bomo raziskali razliko med zadovoljstvom popolnoma brezzobih bolnikov po oskrbi s spodnjo totalno protezo z ZV in brez njih. Raziskava je bila narejena v skladu z etičnimi pravili in odobritvijo Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko.

Delovne hipoteze naše raziskave so bile, da je zadovoljstvo s TPV večje kot s TP ter da se največje razlike med skupinama izrazijo v sklopih vprašanj, ki ocenjujejo funkcionalne omejitve zobnih nadomestkov ter bolečine v področju SGS.

METODE

Preiskovanci in potek raziskave

V raziskavo smo vključili bolnike Kliničnega oddelka za maksilofacialno in oralno kirurgijo in Centra za snemno protetiko, Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Vsi preiskovanci so bili popolnoma brez zobov v spodnji čeljusti in so bili protetično rehabilitirani s totalno spodnjo protezo. Vsi preiskovanci so odgovarjali na slovensko verzijo OHIP-vprašalnika (OHIP-SVN, v nadaljevanju samo OHIP) in na vprašalnik splošnega zdravja (tabela 1). Preiskovanci so predstavljali skupino preiskovancev, oskrbljenih s spodnjo TP (skupina TP), ter skupino preiskovancev, oskrbljenih s spodnjo TPV (skupina TPV).

Skupini 63 preiskovancev, ki so bili protetično oskrbljeni na Centru za snemno protetiko, smo po pošti poslali vprašalnika, obrazložitev vprašalnikov in raziskave, privolitveni obrazec ter kuverto z znamko in napisanim naslovom, kam naj pošljejo izpolnjena vprašalnika ter podpisano privoljenje, če se seveda z raziskavo strinjajo.

V to skupino je bilo vključenih tudi 8 preiskovancev s Kliničnega oddelka za maksilofacialno in oralno kirurgijo, ki so po dolgoletni nošnji navadne TP, zaradi nezadovoljstva s TP, želeli TPV. Ti so vprašalnik dobili pred oskrbo z ZV. Razlika med temi bolniki in ostalimi bolniki s Centra za snemno protetiko je, da so bolniki s Centra za snemno protetiko predstavljali bolnike brez atrofije ZN ali z lažjo atrofijo ZN, teh 8 pa je imelo atrofijo oziroma resorpcijo ZN močno izraženo.

Zato smo torej znotraj skupine preiskovancev s TP razlikovali 2 podskupini: skupina 55 bolnikov s Centra za snemno protetiko ter skupino 8 preiskovancev s Kliničnega oddelka za oralno in maksilofacialno kirurgijo. Skupaj je torej skupina brez zobov preiskovancev s TP štela 63 preiskovancev, od tega 42 žensk in 21 moških. Najnižja starost je bila 43 let, najvišja 89, povprečna pa 70 let. Sistemskih kroničnih bolnikov je bilo 48.

Preiskovanci s TPV so vprašalnik izpolnjevali ob redni letni kontroli ZV. V to skupino je bilo vključenih tudi tistih 8 bolnikov, ki so zaradi nezadovoljstva s TP oz. zaradi močne atrofije ZN bili oskrbljeni s TPV in so bili spremljani prospektivno. Ta skupina je sku-

paj štela 50 preiskovancev, od tega 31 žensk in 19 moških. Najnižja starost je bila 39 let, najvišja 89 let, povprečna pa 66 let. Kroničnih bolnikov je bilo 30. Bolnikov, oskrbljenih z dvema ZV v spodnji čeljusti, je bilo 39, s štirimi ZV pa 11 bolnikov.

Vključitveni in izključitveni dejavniki

V skupini TP so bili vključitveni oz. izključitveni dejavniki naslednji: preiskovanci niso smeli biti starejši od 90 let, oskrbljeni so morali biti s spodnjo TP ali z zgornjo in spodnjo, od zadnje oskrbe so morala preteči najmanj 3 leta (čas, da se bolnik navadi na protezo). Iz raziskave smo izključili bolnike, ki so imeli v vprašalniku Svetovnega zobozdravniškega združenja o splošnem zdravstvenem stanju (FDI-vprašalnik) navedene psihiatrične težave ali senilno demenco, nestabilne kronične bolezni ali so spadali v skupino visoko ogroženih bolnikov. Kontrolirana sistemska bolezen ni bila izključitveni dejavnik.

Za podskupino osmih preiskovancev s Kliničnega oddelka za oralno in maksilofacialno kirurgijo s TP so glavna značilnost slabi anatomske pogoji v spodnji čeljusti, po predhodni večletni nošnji navadne spodnje TP (povprečno 12 let).

V skupini TPV je vključitveni dejavnik spodnja TPV (lahko tudi zgornja). Iz raziskave pa so bili izključeni bolniki s pridruženimi maksilofacialnimi defekti po operaciji tumorjev ter ostali, ki že tako niso ustrezali kriterijem oskrbe z ZV. To so bolniki z nestabilnimi kroničnimi boleznimi, hudimi sistemskimi boleznimi (levkemija), nevarnostjo za krvavitev (hemofilija), bolniki po obsevanju v področju glave in vratu, bolniki z intravenskim jemanjem bisfosfonatov in psihiatrični bolniki.

Vprašalnik splošnega zdravja

Z vprašalnikom splošnega zdravja smo pridobili podatke o:

- starosti,
- telesni teži,
- višini,
- morebitnih kroničnih boleznih,
- zdravilih,
- času, preteklem od prve protetične oskrbe s TP oziroma TPV,

- tipu proteze, ki jo imajo,
- številu ZV, ki podpirajo spodnjo TP in
- kajenju.

Vprašalnik *Oral Health Impact Profile*

Podatke o kakovosti življenja oz. zadovoljstvu bolnikov s protetično oskrbo s totalno protezo smo pridobili s pomočjo OHIP-vprašalnika, ki sta ga sestavila avstralska raziskovalca Slade in Spencer (31). Slovenski prevod in vpeljavo v slovenski strokovni stomatološki prostor je naredila asist. doc. Ksenija Rener Sitar s sodelavci (33, 34). Gre za vprašalnik izbirnega tipa, ki je sestavljen tako, da bolniki sami ocenijo, kako je določen problem v zvezi z ustno votlino vplival na njihovo kakovost življenja. Odgovori so navedeni v obliki Likertove lestvice (0 = nikoli, 1 = redko, 2 = včasih, 3 = pogosto, 4 = vedno), kjer 0 pomeni odsotnost vseh problemov, višje vrednosti pa označujejo slabše oralno zdravje.

Vseh 49 vprašanj, ki tvorijo vprašalnik OHIP, je razdeljenih na 7 tematskih področij.

1. Omejeni funkcionalnosti SGS in zobnih nadomestkov so namenjena vprašanja 1–9. Sem spadajo težave z žvečenjem, izgovorjavo, okušanjem hrane, poslabšanjem prebave, slabim zadahom in prizadetostjo videza.
2. Bolečinam v področju SGS so namenjena vprašanja 10–18. Sem spadajo bolečina v ustih, čeljustih, dlesnih, glavoboli in občutljivost zob na temperaturne razlike.
3. Psihološkim težavam zaradi težav s SGS ali z zobnimi nadomestki so namenjena vprašanja 19–23. Sem spadajo razmišljanje o zobeh, nesrečnost, zaskrbljenost, neprijetno počutje in občutek napetosti.
4. Telesni prizadetosti zaradi težav s SGS ali zobnimi nadomestki so namenjena vprašanja 24–32. Sem spadajo težave z ustno higieno, nerazločen govor, odrekanje določeni hrani, izogibanje nasmihanju in nezmožnost prehranjevanja.
5. Psihični prizadetosti zaradi motenj delovanja SGS in neustreznosti zobnih nadomestkov so namenjena vprašanja 33–38. Sem spadajo nočno bujenje, vznemirjenost, nesproščenost, depresivnost in neugodno počutje.

6. Socialni prizadetosti zaradi motenj delovanja SGS in neustreznosti zobnih nadomestkov so namenjena vprašanja 39–43. Sem spadajo izogibanje družbe, nestrpnost do bližnjih, slabše razumevanje ljudi, razdražljivost in moteno opravljanje običajnih opravil.
7. Splošni prizadetosti so namenjena vprašanja 44–49. Sem spadajo splošno zdravstveno stanje, finančna izguba, zadovoljstvo v življenju ter delovna storilnost.

Statistične metode

Statistično smo rezultate obdelali s programom *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) za Windows. Pri analizi rezultatov splošnih podatkov bolnikov smo uporabili funkcije: povprečna vrednost, standardni odklon, minimalna in maksimalna vrednost. Pri analizi OHIP-vprašalnika smo uporabil funkcije: povprečna vrednost, Levenov test enakosti variance, modus ter dvosmerni neparni in parni Studentov t-test. Interval zaupanja je bil 95 %, raven statistične značilnosti pa je bila postavljena pri $p \leq 0,05$.

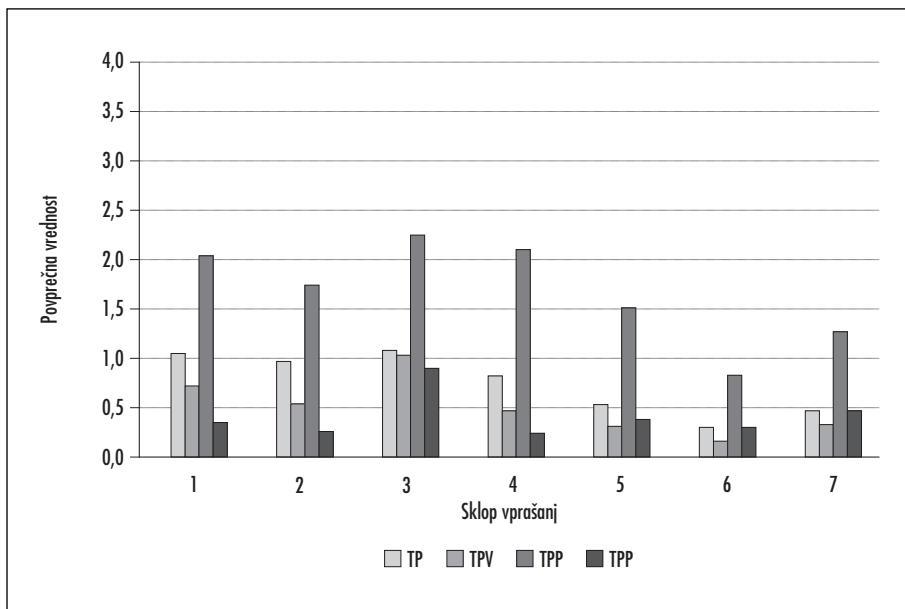
REZULTATI

Rezultate smo obdelali tako, da smo izračunali številčno povprečje posameznega odgovora ločeno po podskupinah. V tabeli 1 so poleg skupine s TP ter TPV podani tudi rezultati prospektivno spremljanih bolnikov pred vstavitvijo ZV (TPP) ter po njej (TPVP).

RAZPRAVA

Glede na izvedbo je bila naša študija zasnovana kot presečna, saj je bila večina preiskovancev v obeh skupinah izbrana več let po protetičnem zdravljenju popolne brez zobosti v spodnji čeljusti. S tako izbranim vzorcem bolnikov lahko dobimo dokaj dobro sliko splošne populacije pri nas. Preiskovanci so bili statistično primerljivi glede na starost, spol in prisotnost kroničnih bolezni. Glede zastopnosti po spolu so v obeh skupinah nekoliko bolj zastopane ženske, kar bi lahko vplivalo na rezultate raziskave (35).

Le manjši del preiskovancev ($n = 8$) je bil obravnavan prospektivno, te smo kot ločeno podskupino obravnavali pri rezultatih. Sicer pa prospektivne študije z naključno kontrol-



Slika 1. Ponazoritev razlik povprečnih vrednostih odgovorov med skupinami po sklopih. TP – totalna proteza, TPP – totalna proteza, prospektivno spremljani bolniki, TPV – totalna proteza na vsadkih, TPVP – totalna proteza na vsadkih, prospektivno spremljani bolniki.

no skupino veljajo za zlati standard pri oceni učinkovitosti zdravstvene oskrbe, vendar se jih v našem okolju in pri konkretno obravnavanem zdravstvenem problemu zelo težko izvede, zaradi relativno majhnega števila ustreznih bolnikov z zobnimi vsadki, saj gre v večini primerov za samoplačniško storitev. Najboljše študije namreč v svojih raziskavah vsem preiskovancem preskrbijo brezplačne ZV in celo protetične nadgradnje, kar pri nas ni mogoče. Ker je torej večji delež bolnikov s TPV samoplačnikov, preprosto ne moremo preko dejstva, da ta strošek morda tudi vpliva na zadovoljstvo bolnikov s TPV. Poleg tega je eden od kriterijev za izvedbo ključne kontrolne študije izdelava dvojno slepega poskusa, kar pomeni, da nobena študija na področju ZV ne dosega kriterijev zlatega standarda (36). Izguba vseh zob je namreč kronično stanje in terapija je paliativna. Kot pri vsaki paliativni oskrbi, je tudi v tem primeru cilj izboljšati funkcijo, kvaliteto življenja in zadovoljstvo bolnika. Zato je učinek na bolnika najpomembnejši in slepi poskusi niso možni. Pri prospektivnih študijah v zvezi s TPV pa obstajajo tudi dokazani učinek novosti, učinek preferenc in pričakovanj ter t. i. Hawthornov

učinek, ki so razloženi v nadaljevanju (37–40). Ne moremo trditi, da smo se vseh navedenih slabosti prospektivnih študij v naši raziskavi izognili, saj smo ne nazadnje imeli del preiskovancev, ki smo jih spremljali prospektivno, zagotovo pa smo jih nekoliko omilili.

Pri izbiri vprašalnika za oceno OHRQoL-a smo se odločili za mednarodno standardiziran ter v Sloveniji in svetu najbolje dokumentiran vprašalnik OHIP-49, ki ima številne prednosti, pa tudi slabosti (24, 41). V Sloveniji je njegovo zanesljivost in ponovljivost preverila asist. doc. Ksenija Renner Sitar (33, 34). Allen s sodelavci je v svoji študiji primerjal OHIP-49 s splošnim vprašalnikom *Short form-36* (SF-36) in ugotovil, da je OHIP uporabnejši pri merjenju učinkov oralnih motenj kot splošni vprašalniki (42). Očitno splošno-specifični instrumenti, ki merijo splošen vidik kvalitete življenja, za merjenje OHRQoL-a niso dovolj specifični.

Tudi drugi vprašalniki za merjenje splošnega zadovoljstva z oralno oskrbo (McGillov vprašalnik, SOSHI, individualno sestavljeni nestandardizirani vprašalniki) niso dosegli dokumentiranosti OHIP-vprašalnika (43).

Tabela 1. Rezultati odgovorov na posamezno vprašanje po skupinah. n = število bolnikov, ki je odgovorilo na vprašanje, p – koeficient statistične značilnosti (interval zaupanja 95 %, raven statistične značilnosti pri $p \leq 0,05$), SGS – stomatognatni sistem, SO – standardni odklon, TP – totalna proteza, TPP – totalna proteza, prospektivno spremljani bolniki, TPV – totalna proteza na vsadkih, TPVP – totalna proteza na vsadkih, prospektivno spremljani bolniki, št. vpr. – številka vprašanja, $\bar{X}$ – srednja vrednost.

Št. vpr.	Vprašanje	Skupina bolnikov	n	$\bar{X}$	SO	p TP-TPV	p TPP-TPVP
1. Ocena omejene funkcionalnosti SGS in zobnih nadomestkov							
1.	Ali imate zaradi problemov z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki kdaj težave z žvečenjem hrane?	TP	62	1,56	1,28	0,05	<0,01
		TPP	8	2,63	1,30		
		TPV	50	1,12	1,06		
		TPVP	8	0,38	0,52		
2.	Ali imate zaradi problemov z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki kdaj težave z izgovorjavo?	TP	63	0,90	0,96	0,04	<0,01
		TPP	8	1,88	0,84		
		TPV	50	0,54	0,84		
		TPVP	8	0,00	0,00		
3.	Ali ste opazili, da kakšen vaš zob ni videti v redu?	TP	58	0,53	1,00	0,65	0,01
		TPP	8	1,75	1,16		
		TPV	43	0,63	1,02		
		TPVP	8	0,13	0,35		
4.	Ali menite, da je zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki prizadet vaš videz?	TP	63	0,79	1,21	0,12	<0,01
		TPP	8	2,50	1,07		
		TPV	48	0,46	1,03		
		TPVP	8	0,13	0,35		
5.	Ali imate zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki slab zadah?	TP	61	0,62	0,80	0,45	0,05
		TPP	8	1,13	0,64		
		TPV	50	0,50	0,91		
		TPVP	8	0,50	0,76		
6.	Ali se vam zdi, da se je zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki poslabšal vaš čut za okus?	TP	63	0,75	1,06	0,69	0,08
		TPP	8	0,50	0,76		
		TPV	48	0,67	1,04		
		TPVP	8	0,50	0,76		
7.	Ali se vam hrana zatika med zobe ali zobne nadomestke?	TP	63	1,76	1,30	0,35	<0,01
		TPP	8	2,88	0,64		
		TPV	49	1,53	1,26		
		TPVP	8	0,63	0,74		
8.	Ali opazate, da se vam je zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki poslabšala prebava?	TP	62	1,03	1,29	<0,01	0,02
		TPP	8	1,75	1,28		
		TPV	50	0,36	0,80		
		TPVP	8	0,75	0,89		
9.	Ali občutite, da se vam zobni nadomestki ne prilagajo dobro?	TP	63	1,63	1,45	<0,01	<0,01
		TPP	8	3,00	0,76		
		TPV	48	0,83	1,12		
		TPVP	8	0,13	0,35		
2. Ocena bolečin v področju SGS							
10.	Ali kdaj občutite v ustni votlini hudo bolečino?	TP	61	1,13	1,19	<0,01	<0,01
		TPP	8	1,88	0,99		
		TPV	49	0,22	0,51		
		TPVP	8	0,00	0,00		

11.	Ali vas kdaj boli čeljust?	TP	62	1,02	1,08	<0,01	<0,01
		TPP	8	2,13	0,64		
		TPV	49	0,45	0,71		
		TPVP	8	0,25	0,46		
12.	Ali imate zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki glavobole?	TP	63	0,41	0,78	0,09	0,10
		TPP	8	1,00	1,07		
		TPV	49	0,20	0,50		
		TPVP	8	0,50	0,76		
13.	Ali so vaši zobje občutljivi na vročo ali mrzlo hrano oz. pijačo?	TP	61	0,26	0,63	0,57	0,17
		TPP	8	0,25	0,46		
		TPV	47	0,34	0,82		
		TPVP	8	0,00	0,00		
14.	Ali vas kdaj bolijo zobje?	TP	61	0,34	0,85	0,91	0,35
		TPP	8	0,13	0,35		
		TPV	47	0,36	0,74		
		TPVP	8	0,00	0,00		
15.	Ali vas kdaj bolijo dlesni?	TP	63	1,46	1,12	<0,01	<0,01
		TPP	8	2,25	0,89		
		TPV	49	0,84	0,94		
		TPVP	8	0,63	0,74		
16.	Ali zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki težko jeste kakšno hrano?	TP	63	1,60	1,26	0,01	<0,01
		TPP	8	3,00	0,93		
		TPV	50	1,02	0,87		
		TPVP	8	0,25	0,46		
17.	Ali imate v ustni votlini kakšna boleča mesta?	TP	63	1,48	1,12	0,02	<0,01
		TPP	8	2,63	0,92		
		TPV	50	1,02	0,87		
		TPVP	8	0,75	0,71		
18.	Ali vas zobni nadomestki tiščijo?	TP	62	1,13	1,22	<0,01	<0,01
		TPP	8	2,38	0,92		
		TPV	49	0,49	0,87		
		TPVP	8	0,00	0,00		
3. Ocena psiholoških težav zaradi SGS ali zobnih nadomestkov							
19.	Ali ste zaskrbljeni zaradi težav z zobmi?	TP	62	1,32	1,30	0,58	<0,01
		TPP	8	2,75	0,89		
		TPV	49	1,18	1,32		
		TPVP	8	1,13	0,36		
20.	Ali ste kdaj razmišljali o vaših zobeh, ustih ali zobnih nadomestkih?	TP	60	1,65	1,31	0,06	0,05
		TPP	8	2,75	0,71		
		TPV	46	2,13	1,28		
		TPVP	8	1,75	0,89		
21.	Ali ste zaradi težav z zobmi postali nesrečni?	TP	60	1,02	1,23	0,73	0,08
		TPP	8	1,88	0,84		
		TPV	48	0,94	1,08		
		TPVP	8	1,00	0,76		
22.	Ali se neprijetno počutite zaradi videza vaših zob, ust ali zobnih nadomestkov?	TP	63	0,79	1,21	0,31	<0,01
		TPP	8	2,13	1,13		
		TPV	49	0,57	1,04		
		TPVP	8	0,25	0,46		

23.	Ali ste zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki kdaj napeti?	TP	61	0,79	1,08	0,36	0,02
		TPP	8	1,75	1,28		
		TPV	48	0,60	0,94		
		TPVP	8	0,38	0,52		
4. Ocena telesne prizadetosti zaradi težav s SGS ali zobnimi nadomestki							
24.	Ali zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki nerazločno govorite?	TP	63	0,89	1,06	0,05	< 0,01
		TPP	8	2,50	0,76		
		TPV	48	0,52	0,86		
		TPVP	8	0,13	0,35		
25.	Ali zaradi vaših težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki ljudje kdaj napačno razumejo kakšne vaše besede?	TP	60	0,67	0,88	0,06	< 0,01
		TPP	8	2,00	0,76		
		TPV	47	0,36	0,74		
		TPVP	8	0,13	0,35		
26.	Ali čutite, da je zaradi vaših težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki hrana manj okusna?	TP	62	0,60	0,93	0,46	0,14
		TPP	8	0,88	1,13		
		TPV	49	0,47	0,84		
		TPVP	8	0,25	0,46		
27.	Ali si zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki ne morete dobro umiti zob?	TP	56	0,57	0,87	0,46	0,08
		TPP	6	1,33	0,52		
		TPV	46	0,43	0,83		
		TPVP	6	0,83	0,41		
28.	Ali se morate zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki odreči kakšni hrani?	TP	61	1,16	1,23	0,06	< 0,01
		TPP	8	2,75	0,46		
		TPV	49	0,73	1,02		
		TPVP	8	0,25	0,46		
29.	Ali je zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki vaša prehrana premalo raznovrstna?	TP	61	0,85	1,09	< 0,01	< 0,01
		TPP	8	2,38	0,74		
		TPV	46	0,33	0,67		
		TPVP	8	0,25	0,46		
30.	Ali imate težave z zobnimi nadomestki in zaradi tega z njimi ne morete jesti?	TP	62	1,18	1,24	< 0,01	< 0,01
		TPP	8	2,88	0,84		
		TPV	49	0,53	0,87		
		TPVP	8	0,13	0,35		
31.	Ali se zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki raje ne nasmihate?	TP	63	0,79	1,14	0,12	< 0,01
		TPP	8	2,25	0,71		
		TPV	49	0,49	0,92		
		TPVP	8	0,25	0,46		
32.	Ali morate zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki kdaj prekiniti obrok?	TP	63	0,84	1,04	0,09	< 0,01
		TPP	8	2,00	0,93		
		TPV	50	0,54	0,81		
		TPVP	8	0,13	0,35		
5. Ocena psihične prizadetosti zaradi motenj delovanja SGS in neustreznih zobnih nadomestkov							
33.	Ali se zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki ponoči zbujate?	TP	63	0,37	0,72	0,10	0,10
		TPP	8	0,75	0,71		
		TPV	50	0,18	0,44		
		TPVP	8	0,25	0,46		
34.	Ali ste zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki vznemirjeni?	TP	62	0,74	1,01	0,08	0,07
		TPP	8	1,38	1,06		
		TPV	49	0,45	0,74		
		TPVP	8	0,38	0,52		

35. Ali se zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki težko sprostite?	TP	62	0,60	1,00	0,27	0,05
	TPP	8	1,38	1,19		
	TPV	48	0,42	0,71		
	TPVP	8	0,38	0,52		
36. Ali ste zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki depresivni?	TP	63	0,37	0,79	0,23	0,10
	TPP	8	0,75	0,71		
	TPV	49	0,20	0,61		
	TPVP	8	0,25	0,46		
37. Ali je zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki prizadeta vaša koncentracija?	TP	62	0,40	0,82	0,02	0,05
	TPP	8	0,88	0,64		
	TPV	49	0,12	0,33		
	TPVP	8	0,25	0,46		
38. Ali vam je zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki kdaj nerodno?	TP	62	0,76	1,08	0,23	0,01
	TPP	8	1,75	0,71		
	TPV	50	0,54	0,81		
	TPVP	8	0,75	0,71		

6. Ocena socialne prizadetosti zaradi motenj delovanja SGS in neustreznosti zobnih nadomestkov

39. Ali se zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki izogibate iti v družbo?	TP	63	0,37	0,85	0,09	0,04
	TPP	8	1,25	1,17		
	TPV	50	0,16	0,37		
	TPVP	8	0,38	0,52		
40. Ali ste zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki postali manj strpni do soproga/soproge ali bližnjih?	TP	63	0,24	0,69	0,77	0,17
	TPP	8	0,50	0,76		
	TPV	50	0,28	0,81		
	TPVP	8	0,25	0,46		
41. Ali se zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki slabše razumete z drugimi ljudmi?	TP	61	0,25	0,65	0,23	0,20
	TPP	7	0,86	0,90		
	TPV	48	0,12	0,39		
	TPVP	7	0,43	0,79		
42. Ali ste zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki kdaj razdražljivi v odnosu z drugimi ljudmi?	TP	60	0,32	0,79	0,04	0,36
	TPP	7	0,57	0,98		
	TPV	48	0,08	0,34		
	TPVP	7	0,29	0,76		
43. Ali zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki težje opravljate svoja običajna opravila?	TP	62	0,34	0,75	0,08	0,04
	TPP	8	1,13	0,99		
	TPV	49	0,14	0,41		
	TPVP	8	0,25	0,46		

7. Ocena splošne prizadetosti zaradi težav s SGS ali z zobnimi nadomestki

44. Ali se vam zdi, da se je zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki poslabšalo vaše splošno zdravstveno stanje?	TP	62	0,61	0,89	0,02	0,01
	TPP	8	1,38	0,74		
	TPV	47	0,26	0,61		
	TPVP	8	0,25	0,46		
45. Ali ste zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki utrpeli kakršnokoli finančno izgubo?	TP	61	0,49	0,94	0,27	0,20
	TPP	7	1,29	0,95		
	TPV	46	0,72	1,17		
	TPVP	7	0,86	1,07		
46. Ali zaradi težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki ne morete uživati v družbi drugih ljudi tako kot prej?	TP	62	0,55	0,88	0,21	0,01
	TPP	8	1,63	0,92		
	TPV	47	0,36	0,67		
	TPVP	8	0,50	0,54		

47.	Ali se vam zdi, da vam zaradi vaših težav z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki življenje na splošno nudi manj zadovoljstva?	TP	62	0,69	0,88	0,11	0,02
		TPP	8	1,63	0,74		
		TPV	48	0,44	0,74		
		TPVP	8	0,50	0,76		
48.	Ali ste zaradi problemov z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki popolnoma nesposobni funkcionirati?	TP	60	0,22	0,56	0,48	0,03
		TPP	8	0,88	0,84		
		TPV	48	0,15	0,41		
		TPVP	8	0,38	0,74		
49.	Ali zaradi problemov z zobmi, ustno votlino ali zobnimi nadomestki ne morete dati vsega od sebe pri svojem delu?	TP	61	0,33	0,70	0,26	0,05
		TPP	7	1,14	0,90		
		TPV	47	0,20	0,50		
		TPVP	7	0,43	0,79		

Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI) je bil prvotno razvit za uporabo pri starejši populaciji, vendar se je izkazal učinkovit tudi pri populaciji srednjih let (24). Primerjava med OHIP-14 ter GOHAI je razkrila, da sta obe merili enako dobri pri oceni splošnega psihološkega ugodja in zadovoljstva z življenjem, medtem ko je GOHAI identificiral več vplivov, povezanih z oralno funkcijo in psihosocialnimi vplivi, kot OHIP-14. V posebne namene, za uporabo pri popolnoma brez zobih bolnikih, je bil razvit tudi OHIP-20, imenovan OHIP-*edentulous* (OHIP-EDENT), ki pa se nam je zdel pomanjkljiv, saj je iz OHIP-49 izločil tudi nekatera, za naše mnenje pomembna vprašanja.

Pri uporabi vprašalnika OHIP-49 pa smo naleteli tudi na nekatere njegove šibkosti, in sicer pri uporabi ocenjevanja OHRQoL-a brez zobih bolnikov. Prva šibkost je njegova obsežnost, saj zajema 49 vprašanj in nekaj bolnikov se je pritožilo, da je vprašalnik predolg in da so vmes izgubili voljo do izpolnjevanja. Poleg tega vsebuje tudi vprašanja, ki se brez zobih bolnikov ne tičejo, kar je povzročilo zbežanost nekaterih bolnikov in verjetno vpliv tudi na nekoliko nenatančne rezultate končne ocene.

Pri analizi naših rezultatov so pri primerjavi skupin TP in TPV reprezentativni predvsem rezultati prvega, drugega in četrtega sklopa vprašanj, ki ocenjujejo funkcionalne omejitve ter fizične bolečine zaradi težav s SGS in z zobnimi nadomestki, kjer je 50 % ali več odgovorov na vprašanja statistično značilno različnih. V ostalih sklopih vprašanj so razlike manjše, oziroma prisotne le pri 0–3 vprašanjih ali v manj kot 50 % odgovorov na vpra-

šanja posameznega sklopa. Rezultati naše raziskave torej kažejo, da so bolniki s TPV bolj zadovoljni od bolnikov s TP, kar se ujema z ugotovitvami drugih študij, ki prav tako ugotavljajo, da ima dobra funkcija in udobje ter odsotnost bolečin odločilno vlogo pri zadovoljstvu bolnikov s TP oziroma TPV (44–46).

Največje razlike v zadovoljstvu bolnikov so prisotne v skupini prospektivno spremljanih bolnikov (PSP), kjer obstaja v skoraj vseh sklopih (razen v sklopu, ki ocenjuje socialno prizadetost) za 50 % ali več odgovorov na vprašanja statistično značilna razlika med oceno zadovoljstva pred oskrbo s TPV in po njej. Te rezultate si lahko razlagamo različno.

Glede na majhne razlike med skupinama TP in TPV bi lahko sklepali, da so bolniki, ki so se uspešno prilagodili na TP in imajo ugodne anatomske pogoje oz. dobro ohranjen ZN, približno enako zadovoljni s TP kot bolniki, oskrbljeni s TPV. To podpirajo tudi izsledki dveh preglednih člankov, v katerih sta avtorja potrdila navadno TP kot še vedno dobro alternativo za ljudi, ki se nanjo lahko navadijo, oz. jim to omogočajo ugodni anatomske pogoji (20, 41). Anatomija spodnjega ZN je namreč znan prognostični indikator za uspešno terapijo s TP (47). Bolje ohranjen ZN močno vpliva na stabilnost in funkcijo spodnje totalne proteze, čeprav si študije v tem pogledu niso povsem enotne, verjetno delno tudi zaradi različnih metod ocenjevanja resorpcije ZN (48, 49). V naši študiji resorpcije ZN pri bolnikih s TP nismo merili, saj kliničnih parametrov nismo hoteli mešati s subjektivnimi vprašalniki, verjetno pa bi nadaljevanje te študije lahko zajemalo tudi to korelacijo.

Možno je tudi, da bolniki s TP sčasoma spremenijo svoja funkcionalna pričakovanja in se naučijo živeti z nižjo oz. spremenjeno stopnjo funkcionalnosti TP, čeprav se kompromis, na katerega so se navadili, sploh ne zavedajo.

Očitno večje nezadovoljstvo s TP, ki smo ga zasledili pri PSP (v primerjavi z ostalimi bolniki s TP), si lahko razlagamo z anatomskimi, fiziološkimi in psihološkimi lastnostmi. Med anatomske in fiziološke pogoje, ki lahko vplivajo na večje nezadovoljstvo s TP, štejemo močno atrofijo spodnjega ZN z odsotno retencijo za TP, slabo koordinacijo oralnih mišic, nizko toleranco oralne sluznice, parafunkcijske razvade (bruksizem) in faringealni refleksi (21). Med psihološke dejavnike pa uvrščamo psihološki odpor proti nošenju proteze (18). V sodobni družbi predstavlja ideal popolnega telesa mladost, lepota, energija, intaktnost in zdravje (50). Izguba vseh zob pa je običajno prisotna pri starih ljudeh, zato lahko posledično popolna izguba zob za nekatere bolnike predstavlja končno izgubo mladosti in krepkosti in jih psihično obremenjuje (18).

Kakorkoli, pri naših bolnikih je, kot je razvidno iz rezultatov, vzrok nezadovoljstva skuppek funkcionalnih in psihosocialnih problemov, ki so posledica klinično ugotovljenih izredno slabih anatomskih pogojev v spodnji čeljusti.

Vzroki za višje zadovoljstvo po oskrbi bolnikov s TPV si lahko, poleg dokazanega dejstva, da se izboljša retencija in s tem povezana funkcija TP, razlagamo z različnimi učinki, ki jih avtorji v različnih študijah opisujejo kot zelo verjetne (22, 51, 52). T.i. učinek novosti je prisoten pri bolnikih, ki so bili nezadovoljni s TP in so bili zato oskrbljeni s TPV. Primer predstavlja študija Meijerja in sodelavcev, v kateri so dokazali padec zadovoljstva bolnikov s TPV pet let po oskrbi v primerjavi z zadovoljstvom eno leto po oskrbi in zmanjšanje razlik med TP in TPV, kar je opazno tudi pri naši študiji (37). Vendar je bilo tudi po petih letih zadovoljstvo v skupini s TPV višje. Možno je, da bi tudi naši preiskovanci čez čas ocenili svoje zadovoljstvo s TPV nekoliko drugače. Verjetna razlaga za ta pojav je, da se bolniki sčasoma navadijo na TPV in na izboljšano stanje in se niti ne spomnijo več tako dobro, kakšno je bilo življenje s TP. Učinek preferenc je povezan s preferencami bolnikov, ki so nezadovoljni s svojim trenutnim oralnim stanjem

in so zato bolj naklonjeni oskrbi z ZV, kar je še posebej očitno pri ljudeh z nizko stopnjo izobrazbe (39, 53). Preference so povezane s pričakovanji bolnikov in lahko pripomorejo k pristranskim rezultatom. Allen s sodelavci v svoji raziskavi o vplivu pričakovanj na zdravljenje s TPV poroča, da so pričakovanja, ki jih imajo bolniki od terapije z ZV, značilno večja kot od terapije s TP, kar predstavlja težavo za protetika (38). Hawthornov učinek je v študijah pogosto prisoten, ker se preiskovanci, ki vedo, da sodelujejo v študiji, lahko obnašajo drugače kot bi se sicer v enaki situaciji. Tak učinek je možen tudi pri študijah rešitev popolne brezzobosti s pomočjo ZV (40).

Med posameznimi sklopi vprašanj so bile prisotne razlike med splošno ocenjenim zadovoljstvom. V prvem in četrtem sklopu vprašanj, ki ocenjujejo omejitve funkcionalnosti SGS in zobnih nadomestkov, smo dobili podobne ugotovitve kot ostali avtorji, ki so preiskovali funkcionalne razlike med TP in TPV, in sicer, da se je funkcija v vseh vidikih izboljšala – prileganje, žvečenje, izgovarjava, videz, manjši zadah, manj zatikanja hrane pod protezo in celo prebava (15, 22, 51, 52). Še posebej so te spremembe izrazite pri PSP. Rezultati se zdijo razumljivi, saj zobni vsadki priskrbijo retencijo in stabilizacijo protezi, kar vodi do izboljšane prileganja proteze, to pa je povezano z lažjim žvečenjem, govorom, manjšim nabiranjem hrane pod protezo in s tem manjšim zadahom. Bolniki lahko verjetno jedo raznovrstnejšo hrano z več vlaknin, s tem pa se lahko izboljša tudi prebava. Videz pa je izboljšan že zaradi tega, ker je proteza nova.

V drugem sklopu vprašanj, ki zajema oboje bolečine v področju SGS, so bile statistično značilne razlike med skupinama TP in TPV ter pri PSP v oceni bolečine v ustni votlini, boleče čeljusti, bolečih dlesnih, oteženem prehranjevanju, bolečih mestih v ustih in tiščanju zobnih nadomestkov. Rezultate si lahko razlagamo s samo konstrukcijo TPV, ki v sprednjem delu »sedi« na dveh krogličnih nadgradnjah in tako med funkcijo ne pritiska neposredno na sluznico. Tako ni draženja in pritiska na ustno sluznico in s tem povezanih bolečih mest, včasih celo otiščancev oz. bolečih razjed na sluznici. Bolečina v čeljusti je lahko pojasnjena s sevanjem bolečine v čeljust zaradi bolečih razjed.

V tretjem sklopu, ki ocenjuje psihološke težave zaradi SGS ali zobnih nadomestkov, so bile statistično značilne razlike le v skupini PSP. Bolniki te skupine so po oskrbi s TPV imeli manjše skrbi zaradi težav s protezami, manj so razmišljali o protezi, manj neprijetno so se počutili zaradi videza proteze, bili pa so tudi manj napeti zaradi težav s protezo.

Pri oceni telesne prizadetosti zaradi težav s protezami so bile statistično značilne izboljšave po oskrbi s TPV v zvezi z govorom, raznovrstnostjo prehrane in prehranjevanjem ter nasmihanjem. Ta sklop praktično zajema oceno funkcionalnih omejitev, zato smo ga prišteli k prvemu sklopu vprašanj in tako upoštevati v uvodu omenjeno definicijo OHRQoL, ki jo predlagata Inglehart and Bagramian (25).

Pri oceni psihične prizadetosti zaradi motenj delovanja SGS in neustreznih protez so bile največje razlike pri PSP-bolnikih, ki so ocenili, da se lažje sprostijo, imajo manjkrat prizadeto koncentracijo zaradi težav s protezo ter jim je manj nerodno zaradi proteze. V skupini TP-TPV je bila statistično značilna razlika med skupinama le v oceni prizadetosti koncentracije.

V oceni socialne prizadetosti zaradi motenj delovanja SGS in neustreznosti protez so bolniki iz skupine PSP ocenili, da se po oskrbi s TPV manj izogibajo družbe ter lažje opravljajo običajna opravila. Razlik med skupinama TP in TPV v socialni prizadetosti ni.

Pri oceni splošne prizadetosti so bolniki iz skupine TPP-TPVP ocenili, da se jim je po oskrbi s TPV izboljšalo splošno zdravstveno stanje, da bolj uživajo v družbi drugih ljudi, da jim življenje nudi več zadovoljstva, da so bolj sposobni funkcionirati ter da lahko sedaj dajo več od sebe pri svojem delu. Preiskovanci s TPV so mnenja, da se jim zaradi proteze ni poslabšalo splošno zdravstveno stanje toliko, kot to menijo bolniki s TP.

Sklopi vprašanj, ki ocenjujejo psihološko, telesno, psihično, socialno in splošno prizadetost, zaradi okrnjene normalne funkcije SGS, so med seboj močno povezani, kar je najlepše prikazal Trulsson s sodelavci (18). Njegova teorija o psihosocialnem vplivu izgube zob na posameznika razlaga, da bolniki zlasti po popolni izgubi zob postanejo invalidni, tako zaradi slabše žvečne funkcije kot zaradi z estetikom povezanih psihosocialnih proble-

mov. Občutek krivde in sramu zaradi slabega oralnega zdravja lahko povzroča tudi psihične bolečine. Ko bolniki izgubijo vse zobe, postanejo negotove osebe, ki se morajo fizično in psihološko prilagoditi na TP. Vedno se zavedajo položaja proteze v ustih in razvijejo t. i. izogibne strategije, da bi preprečili, da bi jih kdo videl s protezo (držijo roko pred usti med govorom in smehom). Zaradi negotovosti in kontrole nad situacijo ter občutkom sramu se pogosto izogibajo socialnim stikom, še posebno, kadar jedo, saj se morajo prilagoditi celo izbiri hrane. Taka izogibanja prispevajo k zmanjšanju kvalitete socialnega življenja in spremembi samopodobe. Neprilagojena TP lahko vodi do fizičnega trpljenja zaradi občutljivosti sluznice in bolečih razjed v ustni votlini. Z leti brezzobosti pa napreduje tudi izguba kostnine čeljustnic, ki dodatno poslabša anatomske pogoje za ustrezno nošnjo TP.

Z ZV se bolniki ponovno počutijo, kot da imajo lastne zobe, saj z njimi pridobijo nekaj proprioceptije (54). Pridobijo samozavest, socialno varnost in privlačnost. Izboljša se njihovo psihološko, fizično in socialno ugodje (18). Tudi rezultati naše raziskave potrjujejo utemeljenost uporabe ZV pri popolnoma brezzobih slovenskih bolnikih s psihosocialnega vidika. Najpomembnejša prednost ZV pri popolni brezzobosti pa je ta, da se z njimi zmanjša resorpcija kostnine čeljustnic za dvajsetkrat, kar omogoči vzdrževanje dobrih anatomskih pogojev v čeljusti (23). Seveda pa številni bolniki nimajo ali imajo zelo malo težav pri navajanju na TP tudi po rezultatih naše študije. To so bolniki z dobro ohranjenostjo kostnine čeljustnic, ki omogoča zadovoljivo protetično oskrbo s TP. Slabi rezultati pri PSP predstavljajo slaba anatomska izhodišča, ki so vedno posledica dolgoletne nošnje TP (8). Zato predstavlja oskrba z ZV ne samo rešitev pri slabih anatomskih pogojih, kot je to najpogostejše, ampak tudi njihovo preprečevanje.

ZAKLJUČKI

Rezultati naše raziskave kažejo, da je zadovoljstvo bolnikov s TPV večje kot pri bolnikih s TP. Med posameznimi sklopi vprašanj je bila največja razlika v zadovoljstvu bolnikov v sklopu, ki je ocenjeval omejitve funkcionalnosti SGS in zobnih nadomestkov ter bolečine v SGS.

LITERATURA

1. Vrbič V, Koželj V, Pompe-Kirn V, et al. Oralno zdravje v Sloveniji. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1995: 1–62.
2. Denissen H, Kalk W, de Nieuport M, et al. Mandibular bone response to plasma-sprayed coatings of hydroxyapatite. *Int J Prosthodont.* 1990; 3 (1): 53–8.
3. Kasemo B. Biocompatibility of titanium implants: surface science aspects. *J Prosthet Dent.* 1983; 49 (6): 832–7.
4. Babbush CA. Titanium plasma spray screw implant system for reconstruction of the edentulous mandible. *Dent Clin North Am.* 1986; 30 (1): 117–31.
5. Adell R, Lekholm U, Rockler B, et al. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.* 1981; 10 (6): 387–416.
6. Antwood D. Reduction of residual ridges: A major oral disease entity. *J Prosthet Dent.* 1971; 26 (3): 266–79.
7. Tallgren A. The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: A mixed longitudinal study covering 25 years. *J Prosthet Dent.* 1983; 50: 566–70.
8. Tallgren A. Alveolar bone loss in denture wearers as related to facial morphology. *Acta Odontol Scand.* 1970; 28 (2): 251–70.
9. Jemt T, Hedegård B, Wickberg K. Chewing patterns before and after treatment with complete maxillary and bilateral distal-extension mandibular removable partial dentures. *J Prosthet Dent.* 1983; 50 (4): 566–70.
10. Zlatarić DK, Celebić A, Kovacic I, et al. Linear vertical jaw resorption potential in elderly complete denture wearers: a five-year follow-up study. *Coll Antropol.* 2008; 32 (3): 907–12.
11. Ihan Hren N, Kuhar M. Implantološko-protetična oskrba populnoma brezzobih čeljusti. In: Gorjanc M, ed. *Implantologija v vsakdanji praksi: zbornik predavanj: 9. strokovni seminar; 2007 Nov 24; Ljubljana.* p. 19–24.
12. Carr L, Lucas VS, Becker PJ. Diseases, medication, and post-insertion visits in complete denture wearers. *J Prosthet Dent.* 1993; 70 (3): 257–60.
13. Hwang D, Wang HL. Medical contraindications to implant therapy: part I: absolute contraindications. *Implant Dent.* 2007; 16: 13–20.
14. Hwang D, Wang HL. Medical contraindications to implant therapy: part II: relative contraindications. *Implant Dent.* 2007; 15: 353–60.
15. Raghoobar GM, Meijer HJ, Stegenga B, et al. Effectiveness of three treatment modalities for the edentulous mandible. A five-year randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2000; 11 (3): 195–201.
16. Gallucci GO, Morton D, Weber HP. Loading protocols for dental implants in edentulous patients. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009; 24 Suppl: 132–46.
17. Jenkins G. Overdentures. Precision attachments: a link to successful restorative treatment. London: Quintessence Publishing Co; 1999. p. 41–62.
18. Trullsson U, Engstrand P, Berggren U, et al. Edentulousness and oral rehabilitation. *Eur J Oral Sci.* 2002; 110 (6): 417–24.
19. Feine JS, Carlsson GE, Awad MA, et al. The McGill consensus statement on overdentures. *Int J Prosthodont.* 2002; 15 (4): 413–4.
20. Fitzpatrick B. Standard of care for the edentulous mandible: a systematic review. *J Prosthet Dent.* 2006; 95 (1): 71–8.
21. Lekholm U, Zarb G. Patient selection and preparation. In: Brånemark PI, Zarb G, Albrektsson T, eds. *Tissue-integrated prostheses. Osseointegration in clinical dentistry.* London: Quintessence Publishing Co; 1994. p. 317–25.
22. Morris HF, Ochi S, Rodriguez A, et al. AICRG, part IV: Patient satisfaction reported for Ankylos implant prostheses. *J Oral Implantol.* 2004; 30 (3): 152–61.
23. Truhlar RS, Casino AJ, Cancro JJ. Treatment planning of the elderly implant patient. *Dent Clin North Am.* 1997; 41 (4): 847–61.
24. Berggren U, Hägglin C, Hallberg U, et al. Psychological and quality of life aspects of edentulousness and treatment with dental implants. In: Brånemark PI, Chien S, Grondahl HG, et al., eds. *The osseointegration book: from calvarium to calcaneus.* Berlin: Quintessence Publishing; 2006. p. 157–76.
25. Inglehart M, Bagramian R. Oral-health related quality of life: an introduction. In: Inglehart M, Bagramian R, eds. *Oral health-related quality of life.* Copenhagen: Quintessence Publishing Co; 2002. p. 67–80.
26. Bergendal B. The relative importance of tooth loss and denture wearing in Swedish adults. *Community Dent Health.* 1989; 6 (2): 103–11.
27. Muller F, Hasse-Sander I. Experimental studies of adaption to complete dentures related to ageing. *Gerodontology.* 1993; 10 (1): 23–7.
28. Fiske J, Davis DM, Frances C, et al. The emotional effects of tooth loss in edentulous people. *Br Dent J.* 1998; 184 (2): 90–3.
29. Bloomberg S, Lindquist L. Psychological reactions to edentulousness and treatment with jawbone-anchored bridges. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 68 (4): 251–62.
30. Davis DM, Fiske J, Scott B, et al. The emotional effects of tooth loss: a preliminary quantitative study. *Br Dent J.* 2000; 188 (9): 503–6.

31. Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the oral impact profile. *Community Dent Health*. 1994; 11 (1): 3–11.
32. Baba K, Iharashi Y, Nishiyama A, et al. Patterns of missing occlusal units and oral health-related quality of life in SDA patients. *J Oral Rehabil*. 2008; 35 (8): 621–8.
33. Renner-Sitar K, Čelebić A, Stipetić J, et al. Oral health related quality of life in Slovenian patients with cranio-mandibular disorders. *Coll Antropol*. 2008; 32 (2): 513–7.
34. Renner-Sitar K. Vpliv temporomandibularnih motenj in bruksizma ter zdravljenje z relaksacijsko opornico na kakovost življenja pri slovenskih bolnikih [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2009.
35. Pan S, Awad MA, Thomason JM, et al. Sex differences in denture satisfaction. *J Dent*. 2008; 36 (5): 301–8.
36. Emami E, Heydecke E, Rompre E, et al. Impact of implant support for mandibular dentures on satisfaction, oral and general health-related quality of life: a meta-analysis or randomized-controlled trials. *Clin Oral Impl Res*. 2009; 20 (6): 533–44.
37. Meijer HJ, Raghoobar GM, Van't Hof MA, et al. Implant-retained mandibular overdentures compared with complete dentures; a 5-years' follow-up study of clinical aspects and patient satisfaction. *Clin Oral Implants Res*. 1999; 10 (3): 238–44.
38. Allen PF, McMillan AS, Walshaw D. Patient expectations of oral implant-retained prostheses in a UK dental hospital. *Br Dent J*. 1999; 186 (2): 80–4.
39. Allen PF, McMillan AS, Walshaw D. A patient-based assessment of implant-stabilized and conventional complete dentures. *J Prosthet Dent*. 2001; 85 (2): 141–7.
40. Bouma J, Boerrigter LM, van Oort RP, et al. Psychosocial effects of implant retained overdentures. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997; 12 (4): 515–22.
41. Strassburger C, Kerschbaum T, Heydecke G. Influence of implant and conventional prostheses on satisfaction and quality of life: a literature review. Part 2: Qualitative analysis and evaluation of the studies. *Int J Prosthodont*. 2006; 19 (4): 339–48.
42. Allen PF, McMillan AS, Walshaw D, et al. A comparison of the validity of generic and disease specific measures in the assessment of oral health-related quality of life. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1999; 27 (5): 344–52.
43. Strassburger C, Heydecke G, Kerschbaum T. Influence of prosthetic and implant therapy on satisfaction and quality of life: a systematic literature review. Part 1- characteristics of the studies. *Int J Prosthodont*. 2004; 17 (1): 83–93.
44. Boerrigter EM, Geertman ME, Van Oort RP, et al. Patient satisfaction with implant-retained mandibular overdentures. A comparison with new complete dentures not retained by implants – a multicentre randomized clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1995; 33 (5): 282–8.
45. Heydecke G, Locker D, Awad MA, et al. Oral and general health-related quality of life with conventional and implant dentures. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2003; 31 (3): 161–8.
46. Tavares M, Branch LG, Shulman L. Dental implant patients and their satisfaction with treatment. *J Dent Educ*. 1990; 54 (11): 670–9.
47. Critchlow SB, Ellis JS. Prognostic indicators for conventional complete denture therapy: a review of the literature. *J Dent*. 2010; 38 (1): 2–9.
48. Fenlon M, Scheriff M, Walter J. An investigation of factors influencing patient's use of new complete dentures using structural equation modelling techniques. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000; 28 (2): 133–40.
49. van Waas MA. The influence of clinical variables on patients' satisfaction with complete dentures. *J Prosthet Dent*. 1990; 63 (3): 307–10.
50. Cronan L. Management of the patient with altered body image. *Br J Nurs*. 1993; 2 (5): 257–61.
51. Awad MA, Lund JP, Dufresne E, et al. Comparing the efficacy of mandibular implant-retained overdentures and conventional dentures among middle-aged edentulous patients: satisfaction and functional assessment. *Int J Prosthodont*. 2003; 16 (2): 117–22.
52. van Kampen FM, van der Bilt A, Cune MS, et al. Masticatory function with implant-supported overdentures. *J Dent Res*. 2004; 83 (9): 708–11.
53. Awad MA, Shapiro SH, Lund JP, et al. Determinants of patients' treatment preferences in a clinical trial. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000; 28 (2): 119–25.
54. Jacobs R, van Steenberghe D. From osseoperception to implant-mediated sensory-motor interactions and related clinical implications. *J Oral Rehabil*. 2006; 33 (4): 282–92.

Gregor Kavaš¹, Vilma Urbančič - Rovan², Matija Jezeršek³

Razvojna izhodišča za masovno prilagojeno obutev za bolnike s sladkorno boleznijo na osnovi tridimenzionalnih meritev stopal

Development Platform for Diabetic Footwear Mass Customization on the Basis of Three-Dimensional Foot Scanning

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sladkorna bolezen, deformacije nog, neprimerna obutev

IZHODIŠČA. Neprimerna obutev je pomemben dejavnik tveganja za nastanek razjede na diabetični nogi, še zlasti pri bolnikih z deformiranimi nogami in senzorično nevropatijo. Z raziskavo smo želeli ovrednotiti metodo merjenja nog z laserskim tridimenzionalnim merilnim sistemom, zbrati podatke o velikosti in obliki nog v populaciji sladkornih bolnikov ter oceniti smiselnost trženja obutve v različnih dolžinskih in širinskih številkah za levo in desno nogo. **METODE.** 415 sladkornim bolnikom smo noge klinično pregledali in izmerili z laserskim tridimenzionalnim merilnim sistemom. Izračunali smo indekse krempljastih prstov in *hallux valgusa*, mejne vrednosti indeksov ter razlike v dimenzijah med levo in desno nogo. **REZULTATI.** Večina opazovancev je imela različno veliki nogi (absolutna razlika v dolžini $3,05 \pm 2,75$ mm – manj kot ena dolžinska številka). Vrednosti indeksov deformacij so se med bolniki s klinično ugotovljeno deformacijo in tistimi brez nje statistično značilno razlikovale ($p = 0,00$). Občutljivost metode za ugotavljanje krempljastih prstov je bila 70,7 %, *hallux valgus* 64,0 %, specifičnost pa 73,5 % in 79,4 %. **ZAKLJUČKI.** Približno polovica sladkornih bolnikov ima deformirane in asimetrične noge. Smiselno bi bilo ponuditi na tržišče obutev v različnih dolžinskih in širinskih številkah za levo in desno nogo. Metoda merjenja z laserskim tridimenzionalnim merilnikom je uporabna za ugotavljanje deformacij nog.

ABSTRACT

KEY WORDS: diabetes, foot deformities, ill-fitting footwear

BACKGROUND. Ill-fitting footwear is an important risk factors for diabetic foot ulceration, especially in case of foot deformities and sensory neuropathy. The aims of the research were to investigate the validity of the three-dimensional foot scanning, to obtain data on the foot size and shape in the patients with diabetes, to evaluate the necessity of marketing shoes of different size for the left and the right foot. **METHODS.** In 415 patients with diabetes, clinical foot examination and three-dimensional laser foot scanning were performed. Foot deformity indexes, cut-off values and the differences between both feet were calculated. **RESULTS.** The

¹ Gregor Kavaš, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; kavas.gregor@gmail.com

² Doc. dr. Vilma Urbančič - Rovan, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Matija Jezeršek, univ. dipl. inž., Katedra za optodinamiko in lasersko tehniko, Fakulteta za strojništvo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 6, 1000 Ljubljana; Alpina, tovarna obutve, Strojarska ulica 2, 4226 Žiri

size of the two feet was different in the majority of the subjects (absolute difference in length $3,05 \pm 2,75$ mm – less than 1 length size point). Foot deformity indexes in the patients with clinically confirmed deformities were significantly higher than in those without deformities ($p = 0,00$). The sensitivity of the method to detect claw toes and hallux valgus was 70,7% and 64,0%, the specificity 73,5% and 79,4%. CONCLUSIONS. Foot deformities and left/right asymmetry is found in about 50% of diabetic patients. The possibility to buy shoes of different length and width would make sense. Three-dimensional foot scanning is a useful method for the detection of foot deformities.

UVOD

Sladkorna bolezen in kronični zapeti

Sladkorna bolezen (SB) je skupina kroničnih presnovnih motenj, ki jim je skupna hiperglikemija zaradi nezadostnega izločanja inzulina ali zaradi njegovega nezadostnega delovanja ali zaradi obojega. Posledično pride do motenj presnove ogljikovih hidratov, beljakovin in maščob. Kronična hiperglikemija povzroči okvaro ali odpoved več organov, zlasti oči, ledvic, živcev, srca, možganov in žilja. SB delimo v štiri skupine (SB tipa 1, SB tipa 2, nosečnostno SB in druge tipe SB), ki se med seboj razlikujejo po kliničnih značilnostih in poteku (1, 2).

Diabetična noga

Pod izrazom diabetična noga razumemo bolezenske spremembe – okužbo, razjedo ali uničenje globokih tkiv noge (del spodnjega uda pod spodnjim skočnim sklepom) ob spremljajoči nevropatiji in/ali periferni žilni bolezni spodnjih okončin pri bolniku s SB. Bolezenske spremembe lahko privedejo do amputacije uda (3, 4).

Periferna motorična nevropatija povzroči atrofijo nožnih mišic, ki jih oživčujejo prizadeti živci. Posledica tega je hiperekstenzija v metatarzofalangealnih sklepih in čezmerna fleksija v interfalangealnih sklepih, kar se kaže kot značilna deformacija – klavdivasti in krempljasti prsti. Ob tem se spremenita način hoje in razporeditev pritiskov na stopalo med hojo, na mestih največje obremenitve se tvori obilo trde kože – kalusa, pod katerim zaradi mehaničnega pritiska sčasoma nastaja

ne razjeda. V etiopatogenezo diabetične noge je vpletena tudi avtonomna nevropatija. Zaradi prizadetosti simpatičnega avtonomnega nitja je sekrecija iz žlez znojnic zmanjšana ali popolnoma odsotna. Koža je zato suha, nastajajo razpoke, ki so vstopna mesta za okužbo. V primeru periferne senzorične nevropatije je oslavljen občutek za dotik, bolečino, temperaturo in položaj noge (propriocepcija). Tak bolnik je ogrožen, ker zaradi odsotnosti bolečine ni dovolj pozoren na poškodbe oz. ob njih ne ukrepa ustrezno – govorimo o izgubi zaščitne občutljivosti (5, 6).

Periferna arterijska okluzivna bolezen (PAOB) je hud zaplet SB. Zaradi pridružene diabetične polinevropatije bolniki pogosto ne občutijo značilne ishemične bolečine, t. i. intermitentnih klavdikacij. Napredovanje ateroskleroze lahko kritično zmanjša pretok v arterijah (govorimo o kritični ishemiji uda), tako da se bolečina v nogi pojavlja že med mirovanjem. Če tako stanje traja dlje, lahko na udu pride do razjede ali (omejene) gangrene (2, 7).

Glede na prevladujoče bolezenske spremembe delimo diabetično nogo na dve osnovni obliki: nevropatična in nevroishemična noga. Pri nevropatični nogi so v ospredju znaki prizadetosti živčevja, medtem ko arterijska prekrvitev ni motena. Najpogostejši zapleti so nevropatska razjeda, fisure, nevropatska artropatija – imenovana tudi Charcotovo stopalo – in nevropatski edem. Pri nevroishemični nogi je ključnega pomena PAOB, z bolj ali manj izraženo spremljajočo nevropatijo. Najpogostejši zapleti so nevroishemična razjeda na robovih noge, nekroze prstov in gangrena prstov oz. noge. Klinična slika, terapevtska obravnava in zapleti se pri obeh oblikah

bistveno razlikujejo (4). Najpomembnejši, najpreprostejši in najcenejši ukrep za zmanjševanje zapletov na nogah in s tem števila amputacij je redno pregledovanje nog (8–10).

Pomen zgodnjega odkrivanja bolezenskih sprememb

Ocenjujejo, da kar 15–25 % sladkornih bolnikov prej ali slej v življenju dobi razjedo na nogi, to pa je običajno prvi v seriji dogodkov, ki privedejo do amputacije. V razvitem svetu je več kot polovica netravmatskih amputacij opravljenih pri bolnikih s SB, kar pomeni, da je tveganje za amputacijo pri sladkornih bolnikih od 15- do 30-krat večje kot v splošni populaciji (11–14).

Kljub zastrašujočim epidemiološkim podatkom so raziskave in klinične izkušnje pokazale, da lahko z ustreznimi preventivnimi ukrepi pri bolnikih s SB zmanjšamo pojavnost razjed na nogah in število amputacij zaradi diabetične gangrene. Preventivni ukrepi so dolgoročno tudi finančno ugodni (8–10).

Ključnega pomena v preventivi je aktivno iskanje bolnikov, ki so najbolj ogroženi za nastanek razjede na nogi. Splošni dejavniki tveganja so več kot deset let trajajoča SB, slaba presnova urejenost (vrednost glikiranega hemoglobina A1c večja od 9 %), slab vid in okvara ledvic.

Specifični dejavniki tveganja so predhodne amputacije (najpomembnejši dejavnik tveganja za novo amputacijo), predhodne razjede, periferna nevropatija, deformacije, povečani plantarni pritiski in PAOB (15–17).

Za ugotavljanje izgube zaščitne občutljivosti se po veljavnih mednarodnih priporočilih uporablja test občutka za dotik s standardiziranim 10-gramskim *Semmes-Weinsteinovim* (S-W) monofilamentom. Pripomoček je sestavljen iz držala in najlonske niti, ki se upogne pri sili 10 gramov. Prospektivne raziskave so potr-

dile napovedno vrednost preiskave s S-W monofilamentom za nastanek razjede (18–21).

Čeprav je osnovna motnja pri SB presnove s posledično nevropatijo in aterosklerozo, pa je pri nastanku diabetične noge izredno pomemben tudi biomehanski dejavnik. V večini primerov poškodbe tkiva ne povzroči okužba ali ishemija, ampak mehanični stres, ki ga sladkorni bolnik z izgubo zaščitne občutljivosti ne zazna. Mehanični stres je lahko akuten, npr. poškodba z ostrim predmetom. Še pogostejše pa prihaja do poškodbe tkiva zaradi ponavljajočega se pritiska med hojo. Da bi preprečili nastanek razjede, moramo pravočasno odkriti tista področja na podplatu, ki so izpostavljena povečanim pritiskom. Zato iščemo pridobljene in prirojene strukturne spremembe na nogi, za katere vemo, da povzročajo povečanje plantarnih pritiskov. Te spremembe so kalus, *hallux valgus*, kladivasti ali krempeljasti prsti, atrofija maščobne blazinice nad glavicami metatarzalnih kosti in Charcotovo stopalo (5, 22–26).

Na PAOB posumimo na podlagi anamneze intermitentne klavdikacije in kliničnega pregleda. Temeljna presejalna preiskava je tipanje pulzov arterije *dorsalis pedis* in arterije *tibialis posterior*. Če stopalni pulzi niso tipljivi, je potrebna nadaljnja diagnostika (7).

Bolnike s SB delimo glede na ogroženost za nastanek razjed na nogi v štiri rizične skupine (tabela 1). Ogroženost ocenjujemo na podlagi zaščitne občutljivosti, arterijske prekrvavitve, razjed ali predhodnih amputacij in deformacij nog (27).

Pomen obutve za bolnike s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s SB pravilno izbrana obutev v kombinaciji z drugimi ukrepi preprečuje nastanek bolezenskih sprememb na nogah.

Tabela 1. Rizične skupine glede na ogroženost za nastanek razjed na nogi. + – prisotno, – – odsotno.

Rizične skupine	Zaščitna občutljivost na nogah	Tipni stopalni pulzi	Že prisotne razjede na nogi	Deformacija	Amputacija
1. skupina	+	+	–	–	–
2. skupina	–	+	–	–	–
3. skupina	+	–	–	–	–
4. skupina	–	+/-	+/-	+	+/-

* V 4. skupini je poleg ostalih deformacij lahko prisotno še Charcotovo stopalo.

Funkcionalno ustrezna obutev noge zaščititi, jim nudi oporo in razbremeniti kritična mesta (28–32). Izbira funkcionalno ustrezne obutve temelji na merilih za izbiro obutve za bolnike s SB, ki jih je postavila delovna skupina za diabetično nogo v letu 1997, predpisovanje pa določajo pravila Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Pri pregledu nog ocenimo deformacije in stopnjo ogroženosti, na podlagi tega se odločimo, kakšno obutev potrebuje bolnik. To je lahko primerna navadna (serijsko izdelana) obutev, prilagojena navadna obutev, posebna (serijsko izdelana) obutev za bolnike s SB ali pa ortopedska obutev, narejena po meri (po mavčnem odlitku).

Asimetrija nog in vloga industrije

V literaturi ni najti veliko raziskav o razlikah v velikosti leve in desne noge pri odraslih ljudeh. Po nekaterih podatkih naj bi bilo ljudi, ki imajo po dolžini in širini različno velikost leve in desne noge, vsaj 25 %. Taka odstopanja pomenijo, da ti ljudje v trgovinah z obutvijo zelo težko najdejo sebi primerno obuvalo. Zato se pogosto poslužujejo individualne izdelave obutve, ki je sicer udobna, a mnogo dražja od serijsko izdelane obutve in pogosto manj vsečna.

Obutvena industrija si zato prizadeva, da bi s kombinacijo serijske proizvodnje in poslovnim modelom prilagodila obutev ljudem, ki imajo težave z nogami. Tovarna Alpina je v ta namen izvedla pilotski projekt uporabe tridimenzionalnih (3D) merilnikov nog v trgovini, razvoj obutve v različnih širinah za posamezno velikostno številko ter ponudila kupcem prilagojeno obutev na osnovi meritve nog. Kupci so lahko izbrali različno velikostno številko za levo in desno nogo in prilagodili velikost čevlja svoji nogi. Analiza podatkov, ki so jih ob tem dobili, kaže, da je imelo izmed skoraj 6.000 opazovanih oseb 15 % razliko med dolžino leve in desne noge 6 mm ali več, kar 37 % je imelo razliko 4 mm ali več, pri 38 % je bila razlika do 2 mm in le 24 % oseb je imelo enako levo in desno nogo (33–37).

NAMEN RAZISKAVE

Neprimerna obutev je pri bolnikih z diabetično nevropatijo pomemben dejavnik tveganja za nastanek razjede na nogi. Primerno

obutev še zlasti težko najdejo bolniki z deformacijami nog in tisti, pri katerih nogi po širini in dolžini nista povsem enako veliki. Serijsko izdelana obutev, različnih širin za posamezno dolžinsko številko in z možnostjo izbire različnih velikostnih števil za levo in desno nogo, lahko pomembno prispeva k preprečevanju razjed na nogah. Serijska proizvodnja prilagojene obutve temelji na rezultatih merjenja nog ciljne populacije.

Namen raziskave je bil zbrati podatke o velikosti, obliki in razlikah v velikosti leve in desne noge v populaciji sladkornih bolnikov, ki hodijo na redne preglede v Ambulanto za diabetično nogo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana. Na podlagi dobljenih rezultatov smo želeli oceniti uporabnost oz. ovrednotiti metodo laserskega 3D-merjenja nog in pripraviti izhodišča za serijsko izdelavo masovno prilagojene obutve za bolnike s SB. Zanimalo nas je, ali bi bilo na podlagi dobljenih podatkov smiselno ponuditi na tržišče obutev v različnih širinskih številkah in ali bi bilo smiselno ponuditi kupcem možnost nakupa levega in desnega čevlja različne velikosti.

METODE

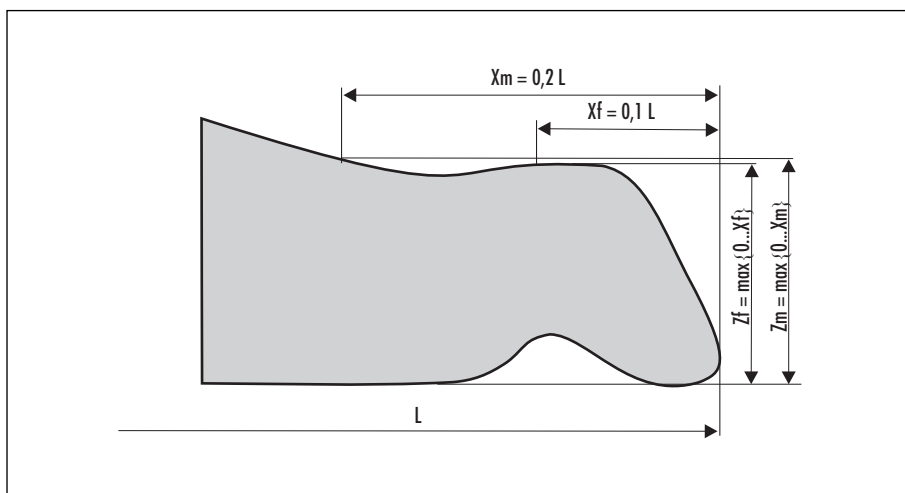
V raziskavi je sodelovalo 415 bolnikov s SB (183 moških, 232 žensk; povprečna starost $60,6 \pm 12,6$ let) brez odprtih razjed na nogah in brez predhodnih amputacij, ki smo jih povabili k sodelovanju ob rednem pregledu v Ambulanti za diabetično nogo UKC Ljubljana. Pri preiskovancih smo opravili klinični pregled nog (presejalni test) in z laserskim merilnikom izmerili 3D-obliko nog. Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko. Vsi preiskovanci so prostovoljno pristali na sodelovanje v raziskavi.

V raziskavi smo z laserskim 3D-merilnikom *Foot scanner*, 2nd edition (FS2), ki so ga razvili strokovnjaki tovarne obutve Alpina Žiri in Fakultete za strojništvo Univerze v Ljubljani, posneli deformacije nog pri preiskovancih (slika 1). Merilnik je osnovan na principu laserske triangulacije z linijskim osvetljevanjem in krožnim obhodom okrog obeh nog. Tako sočasno izmeri 3D-obliko obeh nog (38–40).

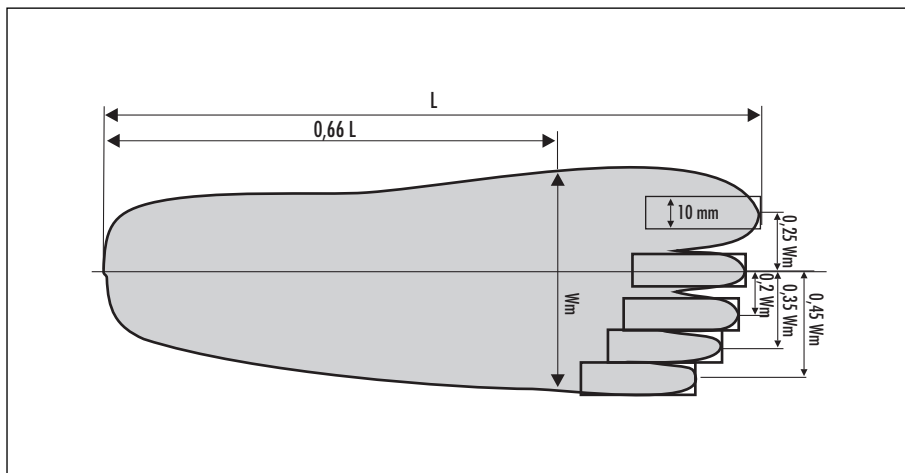
Indeks krempljastih prstov je razmerje višin vrha prsta (Zf) (do 10 % dolžine noge od pričetka posameznega prsta proti peti – Xf)



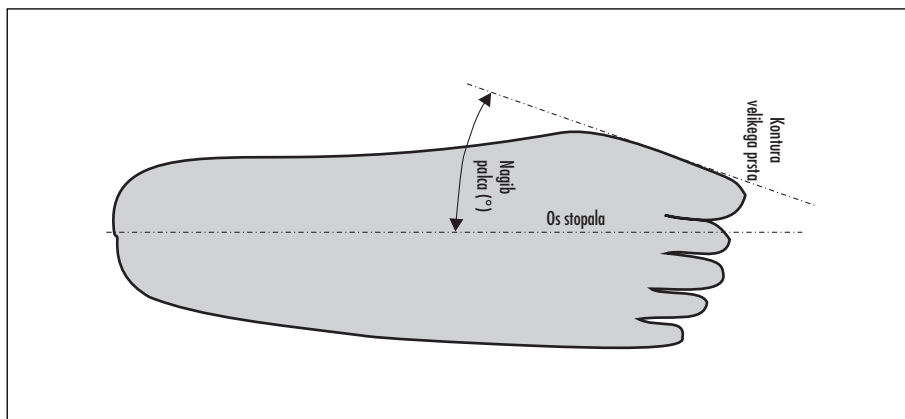
Slika 1. Prikaz merjenja z laserskim merilnikom.



Slika 2. Shematski prikaz določanja indeksa krempljastih prstov. L – dolžina stopala, X_f – 10 % dolžina noge od pričetka posameznega prsta proti peti, X_m – 20 % dolžina noge od pričetka posameznega prsta proti peti, Z_f – višina vrha prsta, Z_m – višina vrha metatarzofalangealnega sklepa posameznega prsta.



Slika 3. Shematski prikaz določanja položajev prstov. L – dolžina stopala, W_m – širina členskega dela.



Slika 4. Shematski prikaz merjenja indeksa deformacije hallux valgus.

in višine vrha metatarzofalangealnega sklepa posameznega prsta (Z_m) (20 % dolžine noge od pričetka posameznega prsta proti peti – X_m) (slika 2). Krempeljavnost smo ugotavljali na 2., 3. in 4. prstu obeh nog.

Položaji prstov so glede na os noge definirani z razmerjem širine členskega dela (W_m) (slika 3). Zaradi možnosti odstopanja od predpostavljenih položajev je za vsak prst upoštevan pas širine ± 5 mm, znotraj katerega se iščejo maksimalne višine prstov oz. členskega dela. Indeks deformacije *hallux valgus* je izražen kot kot med notranjo tlorisno konturo velikega prsta in osjo noge (slika 4).

Geometrijsko analizo 3D-meritev smo izvedli s pomočjo programa FS2.exe, ki je del programske opreme merilnika FS2. Rezultate in podatke presejalnega testa smo vnesli v Excelovo datoteko. Za statistično analizo smo uporabili programski paket SPSS for Windows 10.1.0. Za primerjavo rezultatov 3D-meritev in presejalnega testa smo uporabili preizkus skupin (angl. *t-test groups*) in diskriminantno analizo. Uporabili smo tudi

analizo variance (ANOVA). Kot statistično značilne smo šteli vrednosti $p < 0,05$.

Na podlagi presejalnega testa smo preiskovance razvrstili v dve skupini (skupina s klinično ugotovljeno deformacijo in skupina brez klinično ugotovljene deformacije) in za vsako proučevano spremenljivko primerjali aritmetični sredini skupin. Kot mejno vrednost indeksov za deformacije (krempeljasti prsti, *hallux valgus*) smo definirali tehtano aritmetično sredino grupnih aritmetičnih sredin skupine s klinično ugotovljeno deformacijo in skupine brez nje. Za analizo indeksov krempeljastih prstov smo uporabili diskriminantno analizo.

REZULTATI

Rezultati presejalnega testa so prikazani v tabelah 2 in 3.

V tabeli 4 so podane dimenzije nog, izmerjene s 3D-laserskim merilnikom. Izračunane so normirana širina in dolžina ter absolutne razlike.

Tabela 2. Razvrstitev bolnikov v skupine glede na ogroženost.

	Število bolnikov
1. skupina	143
2. skupina	172
3. skupina	2
4. skupina	98

Tabela 3. Število sladkornih bolnikov z različnimi deformacijami nog.

	Leva noga	Desna noga
Krempeljasti prsti	128	132
<i>Hallux valgus</i>	115	113
Charcotovo stopalo	2	3

Tabela 4. Dimenzije in razlike v dimenzijah leve in desne noge sladkornih bolnikov. D – desna noga, L – leva noga.

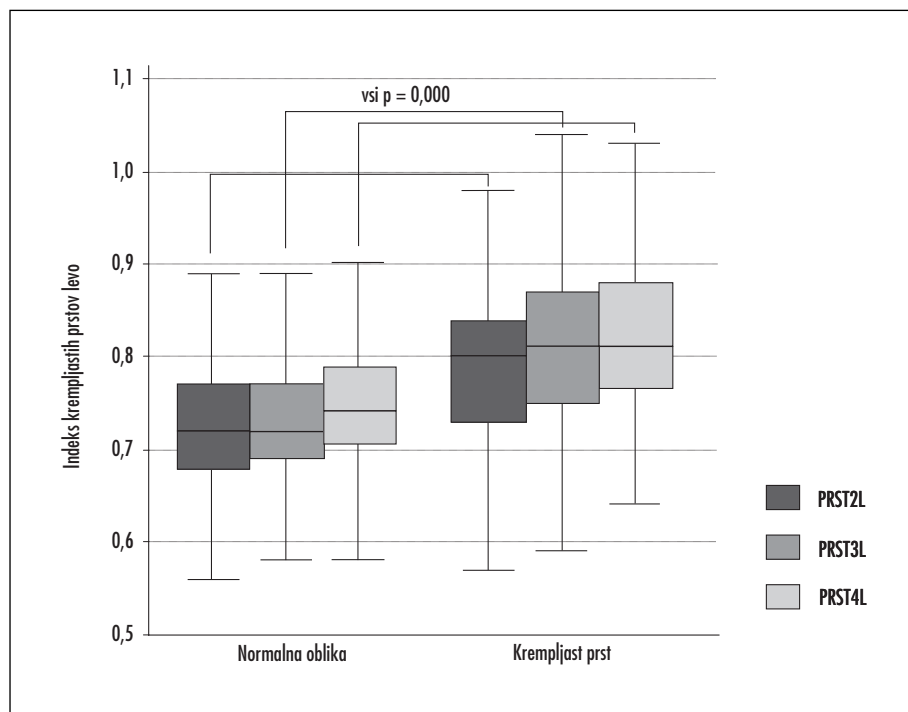
Dimenzije (mm)	Sladkorni bolniki			
	L	D	Razlika absolutno	Minimum/maksimum razlike
Dolžina	255,99 ± 16,54	256,84 ± 16,41	3,05 ± 2,75	0/17,8
Širina	96,06 ± 6,72	95,62 ± 6,76	1,72 ± 1,35	0/8
Normirana širina	99,02 ± 4,91	98,38 ± 4,96	1,89 ± 1,52	0/9,38
Obseg	237,67 ± 16,61	237,23 ± 16,84	3,32 ± 2,6	0/15,7
Normirani obseg	245,00 ± 12,29	244,04 ± 12,42	4,09 ± 3,22	0/22

Indeksi krempljastih prstov in hallux valgusov leve in desne noge pri sladkornih bolnikih

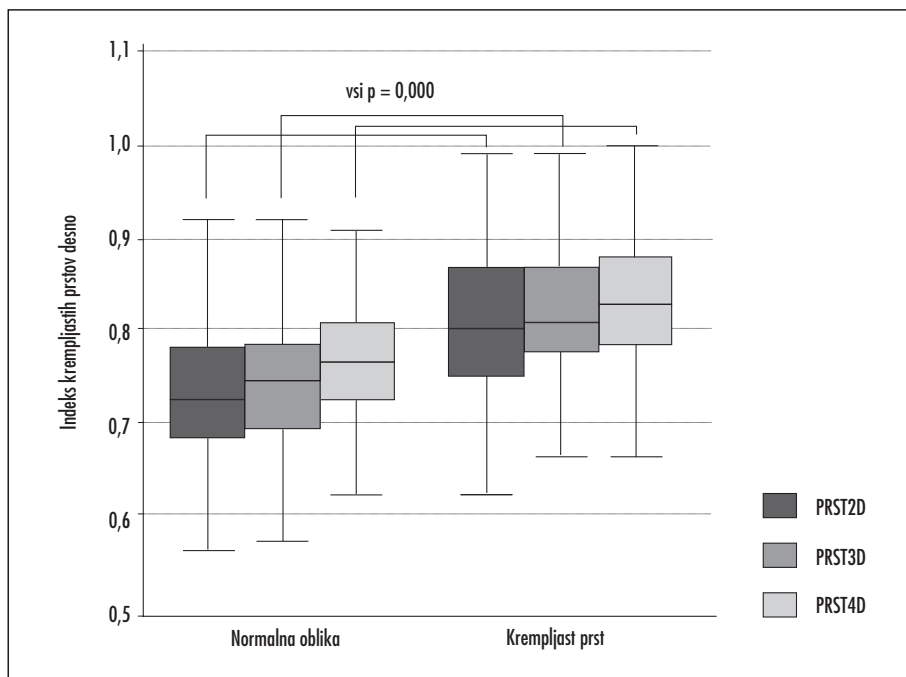
Na podlagi meritev laserskega 3D-merilnika so izračunani indeksi krempljastih prstov in hallux valgusov leve in desne noge, ki so prikazani na sliki 5, sliki 6 in sliki 7.

Določitev mejnih vrednosti indeksov deformacij

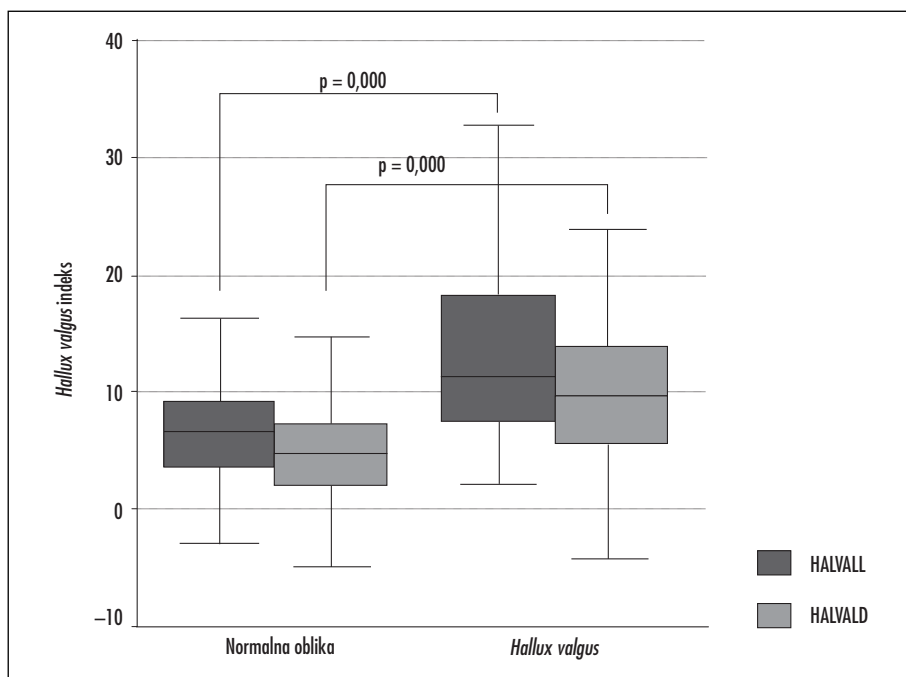
Kot mejno vrednost (angl. *cut off*) indeksov za deformacije (krempljasti prsti, *hallux valgus*) smo definirali tehtano aritmetično sredino grupnih aritmetičnih sredin skupine s klinično ugotovljeno deformacijo in skupine brez



Slika 5. Indeksi krempljastih prstov 2., 3. in 4. prsta leve noge bolnikov brez krempljastih prstov in bolnikov s krempljastimi prsti. PRST2L – 2. prst leve noge, PRST3L – 3. prst leve noge, PRST4L – 4. prst leve noge.



Slika 6. Indeksi krempljastih prstov 2., 3. in 4. prsta desne noge bolnikov brez krempljastih prstov in bolnikov s krempljastimi prsti. PRST2D – 2. prst desne noge, PRST3D – 3. prst desne noge, PRST4D – 4. prst desne noge.



Slika 7. Indeks hallux valgus levo in desno pri bolnikih brez klinično izraženega hallux valgusa in tistih z njim. HALVALD – hallux valgus desno, HALVALL – hallux valgus levo.

Tabela 5. Mejne vrednosti indeksov krempeljastih prstov.

Indeks krempeljastih prstov	Leva noga	Desna noga
2. prst	0,7451	0,7619
3. prst	0,7565	0,7753
4. prst	0,7688	0,7889

Tabela 6. Mejne vrednosti indeksov hallux valgusa.

	Leva noga	Desna noga
Indeks hallux valgusa	8,375	6,201

Tabela 7. Odstotki bolnikov z deformacijami.

	Hallux valgus	Krempeljastost prstov			
	1. prst	2. prst	3. prst	4. prst	
Leva noga	42,9%	45,6%	45,8%	48,2%	
Desna noga	42,7%	44,8%	47,7%	50,8%	

nje (tabela 5 in tabela 6). Na podlagi mejnih vrednosti smo pri sladkornih bolnikih ugotavljali, v kakšnih odstotkih se deformacija pojavlja na posameznem prstu na levi in desni nogi (tabela 7).

Občutljivost, specifičnost, pozitivna in negativna napovedna vrednost laserskih meritev

Diskriminantna analiza je vključila kot pomembne diskriminantne spremenljivke vse tri proučevane indekse krempeljastih prstov (drugega, tretjega in četrtega) in pokazala, da se ugotavljanje deformacij na podlagi 3D-meritev ujema z ugotovitvami presejalnega testa v 71,1 do 75,9 %. Občutljivost, specifičnost, pozitivno in negativno napovedno vrednost metode 3D-merjenja prikazuje tabela 8.

RAZPRAVLJANJE

Metoda tridimenzionalnega laserskega merjenja nog

Neprimerna obutev je eden izmed pomembnih dejavnikov tveganja za nastanek razjede na nogi. Serijsko izdelana obutev običajno ni oblikovana tako, da bi bila primerna za deformirane noge (30). Dosedanje raziskave o obutvi za sladkorne bolnike so se večinoma osredotočale na zvišane plantarne pritiske in načine razbremenitve le-teh (30–34). Merjenje velikosti in oblike nog s pomočjo laserskega 3D-merilnika predstavlja nov pristop, ki sladkornim bolnikom olajša izbiro obutve, obutveni industriji pa daje uporabne podatke, na podlagi katerih lahko ponudi na tržišče serijsko izdelano obutev tudi za kupce z deformiranimi ali asimetričnimi nogami. V literaturi nismo našli nobene raziskave

Tabela 8. Občutljivost, specifičnost, pozitivna in negativna napovedna vrednost metode tridimenzionalnega merjenja krempeljastih prstov in hallux valgusa na levi in desni nogi.

	Občutljivost	Specifičnost	Pozitivna napovedna vrednost	Negativna napovedna vrednost
Krempeljasti prsti leve noge	72,65 %	74,91 %	56,36 %	89,58 %
Krempeljasti prsti desne noge	68,94 %	72,08 %	53,52 %	83,26 %
Hallux valgus leve noge	60,86 %	79,67 %	53,43 %	84,15 %
Hallux valgus desne noge	67,26 %	79,14 %	54,68 %	86,59 %

o uporabi te metode pri sladkornih bolnikih, prav tako nismo našli nobenih podatkov o asimetriji med levo in desno nogo pri sladkornih bolnikih (35–37).

Preventivni pregled nog – presejalni test v diabetoloških ambulantah v Ljubljani se rutinsko izvaja že od leta 1996 dalje. Po veljavnih smernicah za oskrbo bolnikov s SB je treba vsakemu sladkornemu bolniku pregledati noge najmanj enkrat letno (27). Za prvi pregled so zbrani podatki za 9.749 bolnikov, od katerih jih kar 2.720 (28,9 %) spada v visoko ogroženo skupino 4. V našo raziskavo smo vključili 415 bolnikov, izmed katerih jih 98 (23,6 %) spada v najbolj ogroženo skupino 4.

Metodo merjenja velikosti in oblike nog z laserskim 3D-merilnikom smo primerjali z rezultati kliničnega pregleda (presejalnega testa). Vrednosti indeksov deformacij (krempeljasti prsti in *hallux valgus*), ki smo jih dobili s 3D-merilnikom, smo primerjali pri skupini bolnikov s klinično izraženo deformacijo in pri skupini bolnikov brez klinično izražene deformacije. Pri vseh opazovanih spremembah smo ugotovili statistično značilne razlike. Iz tega sklepamo, da merjenje z laserskim 3D-merilnikom daje uporabne rezultate, ki se skladajo s kliničnimi ugotovitvami, in zato lahko služi kot pomoč pri izbiri obutve, še posebej bolnikom, ki se zaradi senzorične nevropatije pri pomerjanju novih čevljev ne morejo zanesti na občutek, ali jih čevlji tiščijo ali ne. Metoda je še zlasti uporabna v trgovini, če je merilnik povezan z bazo podatkov o modelih obutve, ki so na voljo.

Deformacije se pri bolnikih pojavljajo v visokih odstotkih, zato bi bila za njih možnost izbire med več širinskimi številkami (hkrati se poveča tudi prostornina čevlja) dobrodošla. Bolniki s širšimi stopali sicer običajno problem preozkega čevlja rešujejo z nabavo večje dolžinske številke.

Asimetrija nog

Podatkov o asimetriji v literaturi skorajda ni na voljo. Avtorja Rys in Konz sta ugotovila, da se leva in desna noga statistično značilno ne razlikujeta v nobeni dimenziji, dolžini, širini, obsegu in prostornini (35). Analizi

podatkov, ki smo ju opravili v naši raziskavi in v prodajalnah tovarne obutve Alpina Žiri, kažeta na to, da tako v zdravi kot v populaciji sladkornih bolnikov razlike v dolžini nog obstajajo, zato bi bili smiselno ponuditi na tržišče obutev v različnih dolžinskih številkah za levo in desno nogo (36, 37). Še posebno bi bilo to smiselno za sladkorne bolnike, kajti noga z zmanjšano oz. odsotno zaščitno občutljivostjo potrebuje ustrezen čevlj.

Po kriterijih, ki jih je sprejela Delovna skupina za diabetično nogo leta 1997 in ki jih priznava tudi Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, so ti bolniki upravičeni do posebne obutve – bodisi serijsko izdelane s po meri izdelanim vložkom ali pa obutve, izdelane v celoti po meri na podlagi mavčnega odlitka. Serijsko izdelani čevlji, ki bi se prilegali deformirani nogi, bi bili za te bolnike dobrodošla novost (41).

ZAKLJUČKI

1. Metoda merjenja z laserskim 3D-merilnikom je uporabna metoda za ugotavljanje deformacij na nogah.
2. Pri sladkornih bolnikih so deformacije (*hallux valgus*, krempeljasti prsti) tako pogoste, da bi bilo smiselno ponuditi na tržišče obutev v različnih širinskih številkah.
3. Pri sladkornih bolnikih se pojavlja asimetrija nog, zato bi bilo smiselno ponuditi na tržišče obutev v različnih dolžinskih številkah za levo in desno nogo.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. Vilmi Urbančič - Rovn, dr. med., za strokovno pomoč, svetovanje in uvajanje v raziskovalno delo ter somentorju doc. dr. Matiji Jezeršku za strokovno pomoč pri obdelavi podatkov. Prav tako se zahvaljujem podjetju Alpina za izposojlo FS2-merilnika. Za pomoč pri statistični obdelavi podatkov se zahvaljujem prof. dr. Jožetu Rovanu, dipl. ekon., z Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani. Za izvajanje meritev v Ambulanti za diabetično nogo UKC Ljubljana se zahvaljujem medicinskima sestrama Miri Slak in Meliti Hohnjec.

LITERATURA

1. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO; 1999.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care*. 2009; 32 Suppl 1: 13–61.
3. Slovenski medicinski terminološki e-slovar [internet]. Ljubljana: Lek; [citirano 2011 April 20]. Dosegljivo na: <http://www.lek.si/si/skrb-za-zdravje/medicinski-slovar/>
4. Pendsey SP. Understanding diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010; 30 (2): 75–9.
5. Papanas N, Maltezos E. The diabetic foot: a global threat and a huge challenge for Greece. *Hippokratia*. 2009; 13 (4): 199–204.
6. Bowering CK. Diabetic foot ulcers. Pathophysiology, assessment, and therapy. *Can Fam Physician*. 2001; 47: 1007–16.
7. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26 (12): 3333–41.
8. Habershaw GM. Outcomes of preventive care in a diabetic foot specialty clinic. *J Foot Ankle Surg*. 1999; 38 (1): 81.
9. Mason J, O'Keeffe C, McIntosh A, et al. A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. I: prevention. *Diabet Med*. 1999; 16 (10): 801–12.
10. Ollendorf DA, Kotsanos JG, Wishner WJ, et al. Potential economic benefits of lower-extremity amputation prevention strategies in diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21 (8): 1240–5.
11. Reiber GE. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet Med*. 1996; 13 Suppl 1: 6–11.
12. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, et al. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care*. 2003; 26 (5): 1435–8.
13. Siitonen OI, Niskanen LK, Laakso M, et al. Lower-extremity amputations in diabetic and nondiabetic patients. A population-based study in eastern Finland. *Diabetes Care*. 1993; 16 (1): 16–20.
14. Trautner C, Haastert B, Giani G, et al. Incidence of lower limb amputations and diabetes. *Diabetes Care*. 1996; 19 (9): 1006–9.
15. Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, et al. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med*. 1998; 158 (2): 157–62.
16. Buoyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, et al. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1999; 22 (7): 1036–42.
17. Frykberg RG, Arora S, Pomposelli FB Jr, et al. Functional outcome in the elderly following lower extremity amputation. *J Foot Ankle Surg*. 1998; 37 (3): 181–5.
18. Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, et al. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med*. 1998; 158 (3): 289–92.
19. Armstrong DG. The 10-g monofilament: the diagnostic divining rod for the diabetic foot? *Diabetes Care*. 2000; 23 (7): 887.
20. Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM. Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting. A prospective evaluation of simple screening criteria. *Diabetes Care*. 1992; 15 (10): 1386–9.
21. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, et al. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care*. 2000; 23 (5): 606–11.
22. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7–8 April 1999, Boston, Massachusetts. *Diabetes Care*. 1999; 22 (8): 1354–60.
23. Murray HJ, Young MJ, Hollis S, et al. The association between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. *Diabet Med*. 1996; 13 (11): 979–82.
24. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, et al. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002; 45 (8): 1085–96.
25. Ledoux WR, Shofer JB, Smith DG, et al. Relationship between foot type, foot deformity, and ulcer occurrence in the high-risk diabetic foot. *J Rehabil Res Dev*. 2005; 42 (5): 665–72.
26. Brash PD, Foster J, Vennart W, et al. Magnetic resonance imaging techniques demonstrate soft tissue damage in the diabetic foot. *Diabet Med*. 1999; 16 (1): 55–61.
27. Urbančič V. Diabetična noga. In: Medvešček M, Mrevlje F, eds. Slovenske smernice za zdravstveno oskrbo bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Ljubljana: Združenje endokrinologov Slovenije, Diabetes forum in Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center; 2008. p. 101–3.
28. Harrison SJ, Cochrane L, Abboud RJ, et al. Do patients with diabetes wear shoes of the correct size? *Int J Clin Pract*. 2007; 61 (11): 1900–4.
29. Reiber GE, Smith DG, Wallace C, et al. Effect of therapeutic footwear on foot reulceration in patients with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 287 (19): 2552–8.
30. Praet SF, Louwerens JW. The influence of shoe design on plantar pressures in neuropathic feet. *Diabetes Care*. 2003; 26 (2): 441–5.

31. Bus SA, Valk GD, van Deursen RW, et al. The effectiveness of footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24 Suppl 1: 162–80.
32. Bus SA. Foot structure and footwear prescription in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24 Suppl 1: 90–5.
33. Levy J, Levy JM. Human lateralization from head to foot: sex-related factors. *Science.* 1978; 200 (4347): 1291–2
34. Kanchana T, Menezes RG, Moudgil R. Stature estimation from foot dimensions. *Forensic science international.* 2008; 179 (2–3): 1–241.
35. Rys M, Konz S. Adult foot dimensions. In: Mital A, ed. *Advances in industrial ergonomics and safety 1.* London: Taylor & Francis; 1989. p. 189–92.
36. Jezeršek M, Novak B, Zupan I. Strateški ekspertni sistem za razvoj in analizo deformacij obutve na osnovi optodinamike in laserske tehnike: zaključno poročilo. Žiri: Alpina, tovarna obutve, 2008.
37. Jezeršek M, Novak B, Zupan I. Fithoe – shoe that fits: Eureka projekt: zaključno poročilo. Žiri: Alpina, tovarna obutve; 2010.
38. Jezeršek M, Možina J. High-speed measurement of foot shape based on multiple-laser-plane triangulation. *Opt Eng.* 2009; 48 (11). 113604.
39. Jezeršek M, Bračun D, Možina J. Laserski merilnik oblike stopal. 12. slovensko srečanje o uporabi fizike; 2007 Nov 9; Podčetrtek, Slovenija. Ljubljana: Društvo matematikov, fizikov in anstronomov; 2003.
40. Jezeršek M, Možina J. Laserska merilnika 3D oblike stopal. In: Kosec M, Perne J, Šorli I, eds. *Konferenca SEMTO 2008 Senzorji in aktuatorji*; 2008 Jun 4–5; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Institut Jožef Stefan in Zavod TC SEMTO; 2008. p. 13.
41. Pravice sladkornih bolnikov iz obveznega zdravstvenega zavarovanja 19. 10. 2009. [internet]. Ljubljana: Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije; c2009 [citirano 2011 Apr 30]. Dosegljivo na: <http://www.zzzs.si>

Prispelo 28. 5. 2011

Ajda Flašker^{1*}, Boštjan Rituper^{2*}, Robert Zorec³

Vpogled v uravnavano eksocitozo: vloga lipidov

Insight into Regulated Exocytosis: Role of Lipids

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: eksocitoza, membranska fuzija, fuzijska pora, lipidi, fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat, diacilglicerol, sfingozin, holesterol

Eksocitoza, katere del je tudi fuzija membrane mešička in plazmaleme, je značilna za evkariontske celice in ima pomembno vlogo v mnogih celičnih procesih. Dolgo časa je na raziskovalnem področju prevladovalo mnenje, da celoten potek eksocitoze katalizirajo le proteini. Takemu pogledu pravimo tudi proteocentrični. Šele v zadnjih dveh desetletjih je postalo jasno, da na uravnavanje eksocitoze pomembno vplivajo tudi lipidi, za katere so prej verjeli, da so le pasivni gradniki celične membrane. Med lipide, ki uravnavajo proces eksocitoze, med drugimi spadajo fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat, diacilglicerol, polinenasičene maščobe kisline, sfingozin in holesterol. Kot fuzijski proteini tudi našteti lipidi vplivajo na potek eksocitoze na različne načine. Cilj tega članka je osvetliti vlogo in funkcijo lipidov pri procesu eksocitoze.

ABSTRACT

KEY WORDS: exocytosis, membrane fusion, fusion pore, lipids, phosphatidylinositol-4,5-biphosphate, diacylglycerol, sphingosine, cholesterol

Exocytosis, part of which is the merger of the vesicle and the plasma membrane, is characteristic for eukaryotic cells, which engage this process in a myriad of cell functions. For a long time it was believed that exocytosis was predominantly regulated by proteins, a view referred to as 'proteocentric'. Only recently it was shown that many of lipids, previously considered as passive cell membrane components, also play vital roles in regulation of exocytosis. Among others, such lipids are phosphatidylinositol-4,5-biphosphate, diacylglycerol, polyunsaturated fatty acids, sphingosine and cholesterol. Much like proteins, lipids act at various points in the process and influence exocytosis in various ways. The goal of this article is to highlight the role of lipids in exocytosis.

^{1*} Ajda Flašker, univ. dipl. bioteh., laboratorij LN-MPC, Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

^{2*} Boštjan Rituper, dr. med., laboratorij LN-MPC, Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; bostjan.rituper@mf.uni-lj.si

³ Akad. prof. dr. Robert Zorec, univ. dipl. biol., laboratorij LN-MPC, Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

* Avtorja si delita mesto prvega avtorja.

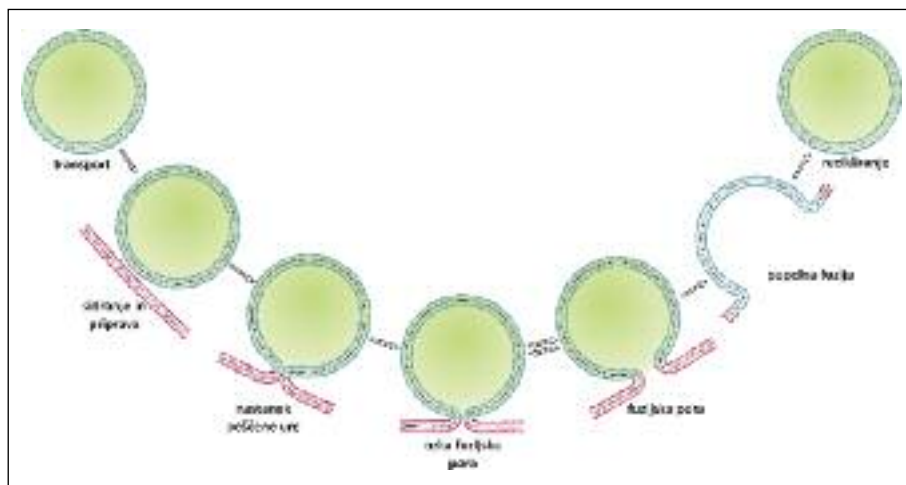
EKSOCITOZA

Z eksocitozo se iz evkariontskih celic sproščajo snovi, ki se skladiščijo v svetlini mešičkov (1). Ta proces sodeluje tudi pri vstavljanju specifičnih lipidov in proteinov v plazmalemo. Poznamo dve obliki eksocitoze, konstitutivno in regulirano. Konstitutivna poteka v vseh evkariontskih celicah. V določenih visoko specializiranih celicah (v glavnem gre za nevrone in endokrine celice) pa poteka zelo natančno regulirana oblika eksocitoze, kjer celice izločajo nevrottransmitterje, neuropeptide ali hormone na določenem mestu ter ob ustreznem času (govorimo o prostorski in časovni regulaciji) (2). Obe obliki eksocitoze predvidoma uporabljata enako molekulsko pot, razlikujeta se samo v uravnavanju procesa (3). To seveda ne pomeni, da konstitutivna eksocitoza ni regulirana, ravno nasprotno. Tudi pri tej različici celice natančno uravnavajo stopnjo in mesto izločanja. Glavna razlika nastane v poznih fazah eksocitoze, kjer so specializirane celice sposobne kopičenja eksocitotskih mešičkov, medtem ko pri konstitutivni obliki do tega ne prihaja. Za potrebe tega članka se bomo posvetili regulirani eksocitozi.

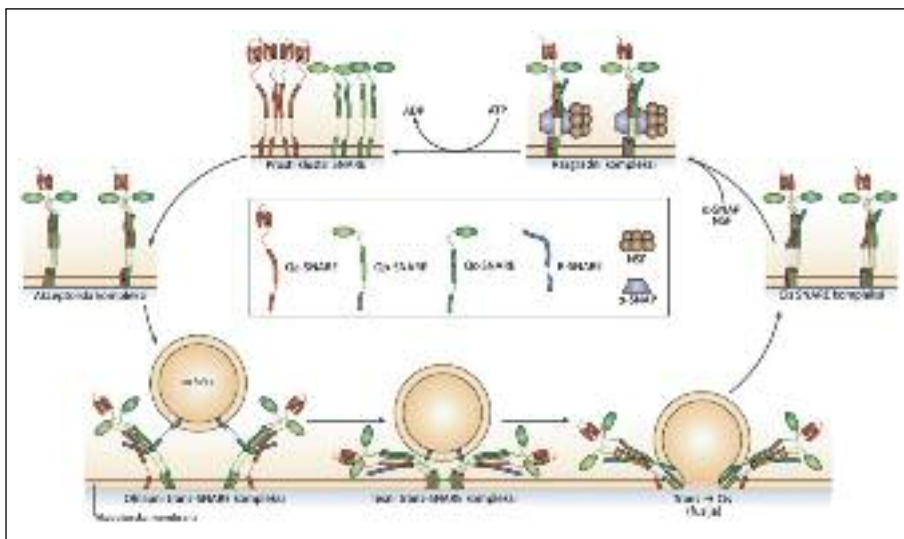
Eksocitozo lahko delimo na več stopenj (slika 1). Mešički, namenjeni izločanju snovi,

se tvorijo v Golgijevem aparatu. Sledi prenos do membrane (angl. *trafficking*), sidranje na membrano (angl. *docking*) ter priprava na fuzijo (angl. *priming*). V tej fazi, pri regulirani eksocitozi, mešički čakajo na ustrezen signal (običajno je to zvišanje znotrajcelične koncentracije prostega kalcija), čemur sledi formacija membranskega kompleksa v obliki pečene ure (angl. *stalk pore formation*), preoblikovanje le-te v ozko fuzijsko poro ter širjenje fuzijske pore. Široka fuzijska pora se lahko reverzibilno spet zoži ali pa se popolnoma razširi in s tem omogoči integracijo membrane mešička v plazemsko membrano (angl. *full fusion*). Na novo vključena membrana mešička se lahko naknadno reciklira in tako s pomočjo endocitoze ponovno vstopi v proces kroženja membran (4).

Raziskovalci so dolgo časa verjeli, da so za nadzor nad vsemi fazami eksocitoze odgovorni samo proteini ter da lipidi predstavljajo le gradbene elemente plazmaleme in membrane mešičkov. Takemu pogledu pravimo proteocentrični pogled in predpostavlja, da proteini stabilizirajo vse lipidne intermediete ter katalizirajo fuzijo (6). Šele v zadnjih dveh desetletjih smo spoznali, da so lipidi veliko več kot pasivni gradniki membran. Imajo namreč zelo pomembno vlogo pri transpor-



Slika 1. Shema membranske fuzije (5). Po transportu mešička do membrane pride do sidranja in priprave na fuzijo. V tej fazi mešiček čaka na signal, ki sproži fuzijo membrane. Običajno je ta signal zvišanje znotrajcelične koncentracije prostega Ca^{2+} , čemur sledi nastanek membranske strukture v obliki pečene ure. V naslednji fazi se razvije ozka fuzijska pora, ki se razširi (v tej fazi se vsebina mešička intenzivno izloča). Fuzijska pora se lahko ponovno zoži ali pa se mešiček popolnoma spoji z membrano.



Slika 2. Konformacijske spremembe proteinov SNARE (angl. soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) med sidranjem in fuzijo mešičkov (16). Na akceptorski membrani (plazmalema) se nahajajo trije motivi Q-SNARE (motivi proteinov SNARE z ohranjenimi glutaminskimi ostanki – enega prispeva sintaksin, dva pa SNAP (angl. synaptosomal associated protein)), na mešičku pa je en motiv R-SNARE (motivi proteinov SNARE z ohranjenimi argininskimi ostanki – prispeva ga sinaptobrevin). Interakcija Q-SNARE-ov z R-SNARE-i se začne na N-terminalnem koncu motivov SNARE. Med povezovanjem nastane štirivijačen trans-SNARE-kompleks, ki napreduje iz ohlapnega (angl. loose) stanja v tesno (angl. tight) stanje. Formaciji tesnega stanja naj bi po mnenju nekaterih avtorjev sledilo odpiranje fuzijske pore, a to še ni neposredno eksperimentalno preverjeno. Med fuzijo transstanje preide v cis-konfiguracijo, kar predstavlja energetski minimum fuzijske reakcije. R- in Q-SNARE-i se naknadno ločijo s sortiranjem (tukaj sodelujejo še drugi faktorji, npr. α -SNAP (angl. soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein (NSF)-attachment protein) in NSF (angl. N-ethylmaleimide-sensitive factor). ADP – adenosindifosfat, ATP – adenosintrifosfat.

tu mešičkov, celični signalizaciji, lokalizaciji proteinov ter proteinski funkciji (7). Vpliva jo tudi na lastnosti lipidnega dvosloja, organizirajo in oblikujejo membranske domene za fuzijo ter jo neposredno regulirajo preko proteinskih kompleksov (6). Kaže, da so se v evoluciji selekcionirali kompleksni mehanizmi, kjer nadzor nad eksocitozo družno izvajajo proteini in lipidi, vse skupaj pa omogoča prostorsko in časovno natančno nadzorovano celično izločanje (npr. živčni končič ob električnem dražljaju v sinaptično režo izloči določeno količino kvantov nevrottransmiterja).

Fuzija membran

Fuzija membran je ključna stopnja v ekso-citozi, pri kateri pride do zlivanja membrane mešička s plazmalemo. Pred zlivanjem se morata membrani približati, čemur nasprotuje odbojne elektrostatične sile, ki so posledica negativno nabitih lipidnih molekul, ter

hidracijske sile (približevanje membran zahteva odstranitev hidracijskega ovoja). Te sile so izjemno velike, zlasti na majhnih razdaljah (1–2 nm), kar predstavlja veliko energijsko oviro (8, 9). Ni še popolnoma jasno, kako se ta ovira premaga. Verjetno pri tem sodelujejo proteini SNARE (angl. soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor), in sicer na dva načina: s konformacijsko spremembo strukture ter s prebitkom pozitivno nabitih ostankov, ki privlačijo negativno nabite lipidne molekule (glej poglavje o proteinih SNARE) (slika 2). Ko se membrani dovolj približata, sledi nastanek prehodnega stanja v obliki peščene ure (angl. stalk-pore formation), ki hitro preide v stopnjo z obliko ozke fuzijske pore (vsebina mešička se v tej fazi še ne more izločiti), ta pa se razširi v naslednjih stopnjah do te mere, da omogoči izstop molekul, ki se skladiščijo v mešičku (4, 11).

Znano je, da lahko premer fuzijske pore fluktuira med bolj ali manj razširjenim stanjem, preden se pora popolnoma razširi, kar imenujemo prehodno odpiranje fuzijske pore (angl. *transient fusion pore opening* ali *'kiss-and-run'*) (12, 13). Pri nekaterih celicah (npr. pri hipo-fiznih laktotrofh) fuzijska pora le redko preide v popolnoma razširjeno stanje. Pogosto periodično pulzira, ob vsaki pulzaciji pa se sprosti kvant vsebine mešička (15). Druga možnost pa je, da se mešiček popolnoma zlije s plazmalemo celice (angl. *full fusion*) (slika 1).

Proteini SNARE

Odkritje proteinov SNARE v 80. letih prejšnjega stoletja je prineslo preskok v razumevanju membranske fuzije. Proteinski kompleksi, ki nastanejo z medsebojnim povezovanjem proteinov SNARE, lahko namreč neposredno pospešijo fuzijo mešička s plazmalemo ali dveh mešičkov med seboj (temu pravimo homotopična fuzija) (16). Proteini SNARE so membranski proteini, pomembni pri znotrajceličnih fuzijskih korakih (6). Razlikujejo se v strukturi in obliki, vsi pa imajo skupen ohranjen motiv SNARE (tj. ohranjeno zaporedje 60–70 aminokislin). Najdemo jih na celični membrani in na membrani mešička, in sicer na posebnih membranskih predelih (t.i. membranskih splavah (angl. *raft*) – glej poglavje o holesterolu), kjer so združeni v nano- oz. mikrodomene (16).

V nevronih in nevroendokrinih celicah so pri fuziji membran potrebni trije proteini SNARE, in sicer sinaptobrevin oz. VAMP (angl. *vesicle associated membrane protein*), sintaksin in SNAP (angl. *synaptosomal associated protein*). VAMP in sintaksin sta transmembranska proteina, ki vsebujeta vsak po en motiv SNARE, medtem ko je SNAP vezan na plazmalemo in vsebuje dva motiva SNARE (17). Med fuzijo se domene naštetih proteinov v predelu motivov SNARE povežejo in tako vplivajo na zlivanje mešička s plazmalemo (2).

Tradicionalna klasifikacija proteinov SNARE temelji na lokaciji, od koder so jih prvič izolirali. Tako poznamo proteine t-SNARE oz. tarčne SNARE, ki se nahajajo na plazmalemi (sem spada tudi sintaksin), in v-SNARE (angl. *vesicle SNARE*) oz. proteine SNARE, ki se povezujejo z mešički; sem sodi VAMP. Ker ta razdelitev ni najbolj natančna, saj ne zajema homotopič-

nih fuzijskih dogodkov, so pred kratkim proteine SNARE ponovno razdelili glede na ohranjeni argininski (R) ali glutaminski (Q) ostank v motivih SNARE. VAMP po novem torej spada med R-SNARE (proteini SNARE z ohranjenimi argininskimi ostanki v motivu SNARE), sintaksin in SNAP pa med Q-SNARE (proteini SNARE z ohranjenimi glutaminskimi ostanki v motivu SNARE) (19).

Fuzijo membran lahko delimo na več korakov (slika 2). Prvi korak je nastanek kompleksa trans-SNARE. Teorija pravi, da se pri tej stopnji štirje motivi SNARE prej naštetih proteinov SNARE medsebojno povežejo in tvorijo štirivijačni kompleks. Povezovanje se začne na N-terminalnem koncu, zapiranje zadrge pa napreduje proti C-terminalnemu koncu (angl. *zippering*). Posledično pride do konformacijskih sprememb proteinov, kar ustvari mehansko silo, ki membrano mešička približa plazmalemi. Nastali kompleks je izredno termično in mehansko stabilen (16). Sledi preoblikovanje trans-kompleksa iz ohlapnega (angl. *loose*) stanja v tesno stanje, kateremu sledi nastanek ozke fuzijske pore, ki se s prekinitvijo trans-povezave in s sprostitvijo v cis-konfiguracijo razširi (slika 2) (16). V tej konfiguraciji fuzijske pore poteka intenzivno sproščanje vsebine svetline mešička v zunajcelični prostor (20). Sami prehodi med stopnjami stanj odprtosti fuzijske pore naj bi bili povezani z nastajanjem trans- in cis-SNARE-kompleksa, a to še ni bilo prepričljivo potrjeno s poskusi. Zato lahko v prihodnosti pričakujemo nadgradnje razumevanja vloge kompleksa SNARE pri regulaciji fuzije membran in fuzijske pore.

Še vedno ni znano najmanjše število kompleksov SNARE na mešiček, ki sodelujejo pri eksocitozi. Bogaart in sodelavci so pokazali, da naj bi za fuzijo membran zadostoval le en sam kompleks SNARE, nedavni rezultati druge raziskovalne skupine pa kažejo, da so za hitrejšo fuzijo potrebni trije kompleksi SNARE (22, 23). Nobeni poskusi pa niso bili narejeni na ravni posameznega mešička, zato je prava vloga dinamike nastajanja kompleksov SNARE še neznana.

Model približevanja fosfolipidnih membran in fuzije kljub velikemu napredku v zadnjem desetletju še ni popolnoma pojasnjen. Hipoteza peščene ure, ki predvideva, da zapi-

ranje proteinov SNARE prenese mehansko energijo na membrano, kar jih upogne in sproži fuzijo, se je izkazala za nenatanko, saj ne upošteva elektrostatskega odboja med negativno nabito plazmalemo in mešičkom ter sil, ki se pojavijo zaradi hidratijskega ovoja (16). Zato se upravičeno zastavlja vprašanje, ali energija, proizvedena z nastajanjem kompleksa SNARE, zadostuje za fuzijo. Nedavno objavljena raziskava potrjuje dvom o hipotezi, saj dokazuje, da pri fuziji sodelujeta tudi pozitivno nabiti domeni proteinov VAMP in sintaksin-1 (angl. *juxtamembrane domains*), ki se povežeta z negativno nabitimi lipidi mešičkov in plazmaleme in tako pomagata premostiti elektronegativni naboj lipidnih molekul v membrani ter omogočita fuzijo.

Botulizem

Botulizem je nevarna, redka bolezen, ki jo povzročajo nevrotoksini po Gramu pozitivne bakterije *Clostridium botulinum*. Poznamo več vrst antigensko različnih tipov nevrotoksinov; za človeka patogeni so A, B, C, E, F in G (24). Toksini botulina serotipa A, B, C, E, F so mestno specifične proteaze, ki delujejo na različne proteine SNARE in tako zavirajo proces eksocitoze (2). Različni tipi nevrotoksina cepijo različne proteine SNARE na različnih mestih. Toksin botulin tipa B preprečuje sproščanje nevrotransmiterjev in hormonov s cepitvijo VAMP-2, toksin botulin tipa A cepi protein SNAP-25, toksin botulin tipa G pa cepi vse izoforme proteina VAMP (25–27).

PROTEIN MUNC 18-1

Protein Munc 18-1 (angl. *mammalian uncoordinated-18-1*) je citosolni protein iz družine SM (angl. Sec1-Munc 18) proteinov in je prisoten pri vseh evkariontih. Je eden od regulatorjev membranske fuzije. S tesno vezavo na sintaksin-1 le-tega »zaklene« v zaprti konformaciji, kar onemogoča nastanek kompleksa SNARE (deluje kot molekulska stikalo). Ta reakcija omogoča, da se sintaksin-1 prenese do plazmaleme brez nezaželenih ektopičnih reakcij (31). Novejše raziskave kažejo, da vstopa Munc 18-1 tudi tako, da se veže na že sestavljene komplekse SNARE, ki vsebujejo sintaksin-1 in tvori t. i. hiperkompleks Munc

18-1/SNARE, iz česar lahko sklepamo, da je Munc 18-1 pomemben tudi pri membranski fuziji (32).

PROTEIN MUNC-13

Protein Munc-13 (angl. *mammalian uncoordinated-13*) je protein aktivne cone. To je specializirana struktura presinaptične plazemske membrane, kjer se mešički sidrajo in zlivajo. Nujno je potreben za pripravo mešičkov na fuzijo. Mutacije, ki povzročijo odsotnost proteina, povzročijo popolno blokado sproščanja nevrotansmiterjev (34). Najverjetneje protein Munc 13 skupaj s proteinom Munc 18-1 omogoči sestavljanje kompleksa sintaksin-1/SNAP-25 in spodbuja mešičke k pripravi na fuzijo (35).

FOSFATIDILINOZITOL-4,5-BIFOSFAT IN DIACILGLICEROL

Fosfatidilinozitol je predstavnik membranskih fosfolipidov. V evkariontskih celicah ima posebno vlogo, saj se lahko njegova glava fosforilira na enem ali več mestih. Posledično dobimo več različnih fosfoinozitudov, od katerih so za štiri dokazali, da imajo pomembno vlogo pri kroženju membran (36). Za vse fosfoinozitide je značilno, da so vgrajeni v citosolno plast plazmaleme, kjer do njih zlahka dostopajo različni encimi (kinaze, fosfataze, fosfolipaze). Evkariontske fosfolipaze kot substrat uporabljajo le fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat (PIP₂), produkta njihovega delovanja pa sta v citoplazmi topni inozitol-1,4,5-trifosfat (IP₃) in diacilglicerol (DAG), ki ostane v membrani, oba pa sta potentna sekundarna obveščevalca.

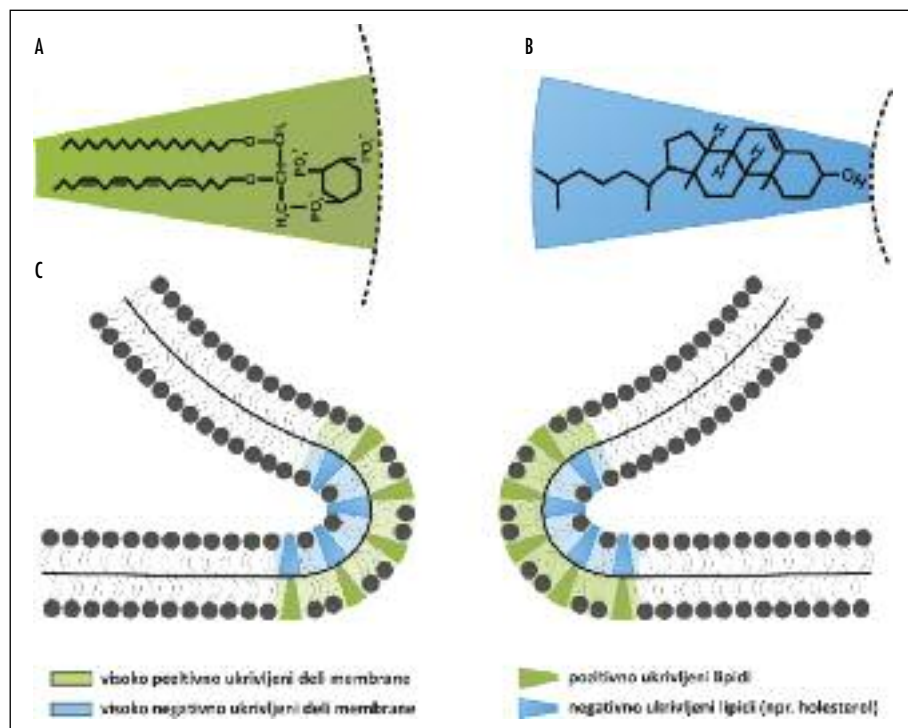
Encimske reakcije lahko hitro in učinkovito spreminjajo koncentracijo fosfoinozitudov v specifičnih regijah plazmaleme, kar ima velik vpliv na eksocitozo. Fosfoinozitudi so namreč neposredno udeleženi v procesu eksocitoze, in sicer na enega izmed treh načinov: lahko igrajo vlogo označevalcev delov membrane, kamor se vključujejo proteini, ki imajo pomembno vlogo pri sidranju in fuziji, sodelujejo pa tudi pri regulaciji teh proteinov (ta vloga je sorodna prvi). Poleg tega imajo tudi strukturno vlogo, vplivajo na fizikalne lastnosti membrane, kot sta fluidnost in lokalna ukrivljenost (37).

Znano je, da so fosfoinozitidi nujno potrebni za od kalcija odvisno eksocitozo ter da sodelujejo v različnih fazah regulirane eksocitoze. Prvi dokazi, da je PIP_2 ključen lipid pri pripravi mešička na fuzijo, so stari že več kot dve desetletji. Takratne raziskave so pokazale, da razgraditev PIP_2 z bakterijsko fosfolipazo C (PLC) onemogoči novim mešičkom, da se pripravijo na eksocitozo. Genetska manipulacija fosfatidilinozitol-4-fosfat-5-kinaze (eden od encimov, nujnih pri sintezi PIP_2) povzroči spremenjeno vsebnost PIP_2 v plazmalemi. Odsotnost tega encima je vzrok za zmanjšanje števila na eksocitozo pripravljenih mešičkov, kar jasno nakazuje pomembnost PIP_2 pri tej fazi eksocitoze. Ob tem znižana koncentracija PIP_2 povzroči tudi zakasnitev pri odpiranju fuzijske pore (39). Tudi uporaba si-RNA (angl. *small interfering RNA*), ki zniža nivo prepisovanja in posledično koncentracijo zgo-

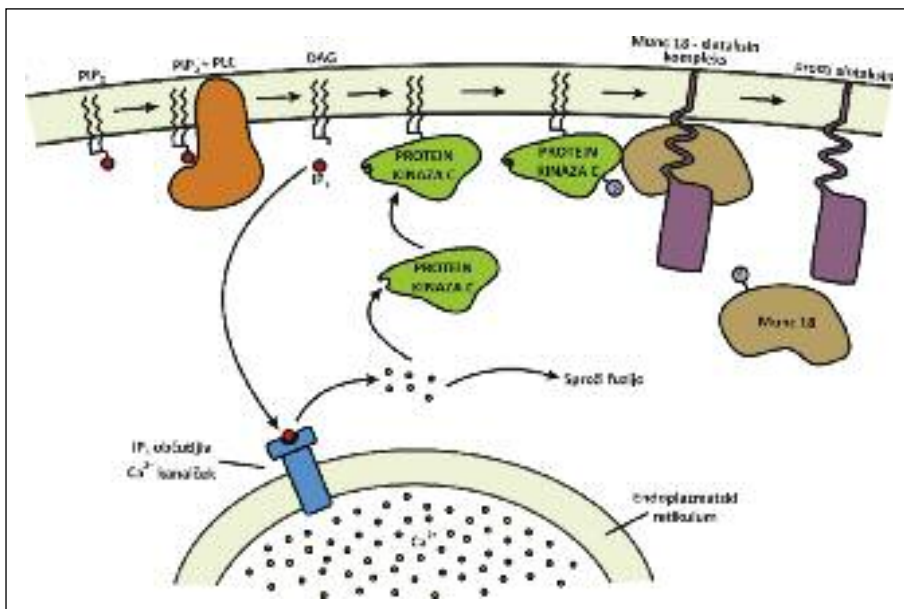
raj omenjene kinaze, zmanjša izločanje inzulina.

Podobno kot holesterol (glej poglavje o holesterolu) se tudi PIP_2 samoorganizira v obliki lipidnih otočkov na plazmalemi (angl. *lipid clusters*). Če motimo nastanek takšne strukture, pride do inhibicije eksocitoze, kar dokazuje, da imajo otočki PIP_2 v membrani pomembno funkcijo pri njeni regulaciji (41). Kljub vsemu pa vloga PIP_2 pri pripravi mešičkov na fuzijo še ni čisto pojasnjena. Verjetno so otočki PIP_2 vezavna mesta za proteine, ki sodelujejo pri regulirani eksocitozi. Znižanje koncentracije PIP_2 torej zmanjša število vezavnih mest za te proteine, posledično pa pride do inhibicije priprave mešička na fuzijo in manj učinkovitega izločanja hormonov in neurotransmiterjev.

PIP_2 je pomemben tudi v naslednjem koraku eksocitoze – membranski fuziji. Zanimivo



Slika 3. Vpliv intrinzične ukrivljenosti različnih lipidov na fuzijsko poro. Primerjava pozitivno ukrivljenega fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfata (PIP_2) (A) in negativno ukrivljenega holesterola (B). Intrinzična ukrivljenost je definirana kot razmerje med premeroma glave in repnega dela lipida. Premer glave pri PIP_2 je večji od premera repnega dela – pozitivna intrinzična ukrivljenost, obratno velja za holesterol – negativna intrinzična ukrivljenost. (C) Med nastankom fuzijske pore se notranji deli membrane (senčeno modro) ukrivijo močno negativno, zunanji pa močno pozitivno (senčeno zeleno). Na mestih ukrivljenosti so zato potrebne lipidne molekule, ki so tudi same ukrivljene.



Slika 4. Vloga diacilglicerola (DAG) in inozitol trifosfata (IP_3) pri eksocitozi. DAG, produkt hidrolize fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfata (PIP_2) s fosfolipazo C, ima vlogo sekundarnega obveščevalca. Aktivira protein kinazo C, ta pa fosforilira protein Munc 18-1 (angl. mammalian uncoordinated-18-1), zaradi česar se zmanjša njegova afiniteta do sintaksina-1, kar omogoči sestavljanje kompleksa SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor). Pri hidrolizi nastane tudi IP_3 , ki difundira do endoplazmatskega/sarkoplazmatskega retikuluma in povzroči znotrajcelični porast koncentracije Ca^{2+} , to pa preko kalcijevih vezavnih proteinov sproži membransko fuzijo. PLC – fosfolipaza C.

je, da ima pri tem koraku negativno regulatorno vlogo – je inhibitor iniciacije fuzije. Na mestu fuzije mešička s plazmalemo najdemo relativno visoko koncentracijo PIP_2 , in sicer okoli 6% vseh lipidnih molekul (42). Ker je molekula PIP_2 pozitivno intrinzično ukrivljena, nasprotuje velikim negativnim ukrivitvam membrane, do katerih med fuzijo prihaja (slika 3). Poskusi kažejo, da se pred fuzijo koncentracija PIP_2 prehodno zniža, in sicer kot posledica aktivnosti PLC. Poleg PLC pa ima pomembno vlogo pri sekvstraciji PIP_2 tudi sintaksin-1. Mutacije jukstamembranskih domen sintaksina-1 namreč povečajo PIP_2 inhibicijo fuzije, iz česar lahko sklepamo, da so te domene sintaksina-1 odgovorne za sekvstracijo PIP_2 . Sintaksin torej sam spodbuja nastanek ukrivljenosti membrane, ki je ugodna za fuzijo (42).

Kakšna je torej vloga PIP_2 pri eksocitozi? James in sodelavci predlagajo dva mehanizma, s katerima PIP_2 uravnava eksocitozo (42). Prvi mehanizem je, kot zapisano, inhibitorni zaradi pozitivne intrinzične ukrivljenosti

PIP_2 . Z drugim mehanizmom pa PIP_2 močno spodbuja eksocitozo zaradi vezave določenih proteinov (Ca^{2+} -dependent activator protein for secretion (CAPS), Rabphilin, sinaptotagmin), ki pa so pozitivni regulatorji eksocitoze.

PIP_2 je tudi donor DAG in IP_3 . Obe molekuli sta pomembna sekundarna obveščevalca v evkariontskih celicah in sta produkta razgradnje PIP_2 s PLC. IP_3 je vodotopen in v citoplazmi dobro mobilien. Hitro difundira do endoplazmatskega/sarkoplazmatskega retikuluma, kjer se veže na specifični receptor in povzroči vstop prostega Ca^{2+} v citoplazmo (44). Prosti Ca^{2+} se potem veže na od kalcija odvisne proteine (sinaptotagmine, kompleksine, protein-kinazo C), to pa posledično aktivira fuzijo mešička z membrano (slika 4).

Sindrom Lowe

Sindrom Lowe ali okulocerebrorenalni sindrom je na kromosom X vezana recesivna bolezen. Zbolijo le moški, ženske so prenašalke. Fenotipsko se izraža s bilateralnimi kongeni-

talnimi kataraktami, mentalno zaostalostjo, neonatalno hipotonijo in renalnim Falconijevim sindromom (reabsorpcijski defekti v proksimalnem tubulu ledvice). Genotipsko gre za mutacijo inozitol-5-fosfataze, katere glavni substrat je PIP_2 . Ker je mutirana, je manj učinkovita, posledično pride do povišane koncentracije PIP_2 , kar povzroči motnje v kroženju membran, zlasti naj bi bila prizadeta od klatrična odvisna endocitoza (45).

DAG po delovanju encima PLC na PIP_2 ostane v lipidnem dvosloju. Prosti DAG modulira delovanje več encimov, eden od njih je tudi od Ca^{2+} odvisna protein-kinaza C (PKC). Aktivirana PKC fosforilira protein Munc 18-1, zaradi česar se zmanjša njegova afiniteta do sintaksina, to pa omogoči sestavljanje proteinov SNARE in fuzijo (slika 4). DAG neposredno vpliva tudi na pripravo mešičkov na fuzijo (angl. *priming*), in sicer preko regulacije proteina Munc 13-1 (48). Mutacije Munc 13-1, ki preprečijo vezavo DAG, povzročijo smrt miši takoj po rojstvu. Študije na takšnih klonih so pokazale, da vezava DAG na protein Munc 13-1 omogoča celicam, da prilagodijo stopnjo priprave mešičkov na raven, ki ustreza trenutnim potrebam. Skratka, kaskada, ki aktivira encim PLC ter posledično poviša znotrajcelični Ca^{2+} in tako sproži fuzijo, prav tako poviša koncentracijo DAG v plazmalemi, ta pa z vezavo na Munc 13-1 prilagodi hitrost priprave mešičkov na fuzijo.

DAG ima tudi neposreden vpliv na fuzijo. Churchward in sodelavci so pokazali, da spodbuja fuzijo zaradi intrinzično negativno ukrivljene molekularne zgradbe (51). Nena zadnje pa je DAG pomemben intermediat v sintezi trigliceridov, glicerofosfolipidov in gliceroglikolipidov, ki so pomembni gradniki celičnih membran (52).

Anergija celic T (podaljšana ali ireverzibilna inaktivacija/ neodzivnost na lastne antigene)

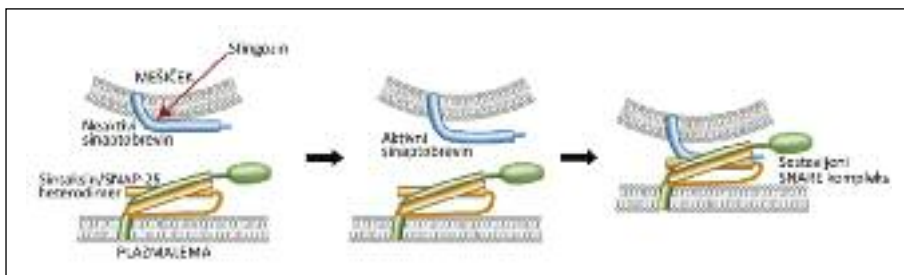
Diacilglicerol kinaze (DGK) so skupina encimov, ki katalizirajo konverzijo DAG v fosfatidno kislino. V nestimuliranih celicah je aktivnost DGK običajno nizka, kar omogoča porabo DAG v biosintetskih reakcijah. Ob aktivaciji DGK se poveča sinteza fosfatidne kisline, ki je prav tako bioaktivni lipid. DGK torej služijo kot neke vrste biostikala, ki določajo, kaj se bo zgodilo z membranskim DAG (53). Znano je, da

imajo anergične T-celice spremenjen metabolizem DAG. Šele pred kratkim pa so Olenchok in sodelavci pokazali, da prekomerna ekspresija ali inhibicija DGK- α povzroča defekt v receptorskem signaliziranju T-celic, kar je karakteristično za anergijo. Regulacija DAG metabolizma je torej kritična za odločitev, ali se bo ob stimulaciji T-celičnega receptorja zgodila aktivacija ali anergija celice (54). Tukaj se lahko upravičeno vprašamo, ali je spremenjena regulacija metabolizma DAG eden od dejavnikov, ki vodijo v avtoimunske bolezni.

SFINGOZIN

Sfingozin je strukturna osnova sfingolipidov, ki so pomembni gradniki plazmaleme, zlasti membranskih splavov (55–57). Nastane po cepitvi ceramida s pomočjo ceramidaze (56). Običajno se nahaja v obliki sfingozin-1-fosfata, možna pa je tudi resinteza v ceramid (ceramid je eden od pomembnejših sfingolipidov v celični membrani). V vodi je sfingozin topen bolj od večine lipidov, kar mu omogoča prehod v citosol (59). Je potenten sekundarni obveščevalec in uravnava različne celične procese, med katere spadajo tudi rast, migracija in vzdražnost celic, sproščanje nevrotansmitterjev v živčnem sistemu ter inhibicija napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov (56, 60). Vpliva tudi na mobilizacijo znotrajcelične ravni kalcija, bodisi iz notranjih ali zunanjih zalog, kar je eden od glavnih sprožiteljev fuzije mešička z membrano (56, 61). Znotrajcelična koncentracija sfingozina je natančno uravnavana in se spreminja s starostjo. V mišjih možganih je ocenjena na $0,5 \mu M$, v podganjih hipofiznih celicah pa na okoli $5 \mu M$.

Na proces eksocitoze vpliva sfingozin na več posrednih in neposrednih načinov. Verjetno najpomembnejši neposredni način je aktivacija proteina VAMP na sinaptičnem mešičku (slika 5). Aktivirani protein VAMP lahko potem skupaj z drugimi proteini SNARE tvori kompleks SNARE, kar omogoči membransko fuzijo. Poleg aktivacije proteina VAMP sfingozin vpliva tudi na elektrostatski potencial membranskega dvosloja, kar je ključno pri premagovanju elektrostatskih odbojnih sil pri približevanju membran pred fuzijo. Poskusi na živalih, kjer se protein VAMP ni izražal (Syb2 $^{-/-}$), so v nevronih pokazali izrazito



Slika 5. Shema delovanja sfingozina (58). Sfingozin, ki ga ceramidaza sprosti s hidrolizo ceramida, omogoči sprostitve adsorbirane/inhibiranega citoplazemskega dela sinaptobrevina, ki reagira s površinskimi naboji na površini membrane mešička. Sprostitve predstavlja korak, ki omogoči nadaljnjo interakcijo sinaptobrevina s sintaksin/SNAP-heterodimerom. SNAP – synaptosomal associated protein, SNARE – soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor.

zmanjšano stopnjo stimulirane eksocitoze. Dodatek sfingozina heterozigotnim nevromom (Syb2+/-) je povečal amplitudo posinaptičnih tokov, medtem ko pri nevronih (Syb2-/-) učinka po dodatku sfingozina niso opazili, kar nakazuje njegovo neposredno delovanje na protein VAMP. Sfingozin deluje tudi kot fiziološki regulator konformacije sintaksina-1 (glej poglavje o proteinih SNARE). Pospešuje povezovanje med proteinoma sintaksinom-1 in Munc-18. Protein Munc-18 se sicer veže na različne konformacijske oblike sintaksina-1, vendar je afiniteta vezave različna. S spremembo konformacije sintaksina-1 se poveča afiniteta vezave na protein Munc-18, kar posledično pospeši interakcijo. Raziskave kažejo, da povečana afiniteta proteina Munc-18 do proteina sintaksin-1 zmanjša število na plazmalemo pripetih mešičkov (angl. *docked vesicles*). Rezultati se skladajo z ugotovitvami, da je Munc-18 eden izmed proteinov, ki nadzira število na fuzijo pripravljenih mešičkov (angl. *ready releasable pool of vesicles*) (62). Mutacije, ki vodijo v kopičenje sfingozina, vodijo v patološka stanja.

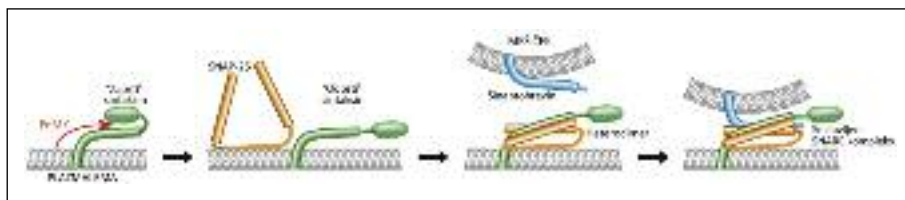
Niemann-Pickova bolezen tipa A

Niemann-Pickova bolezen tipa A se pojavi zaradi mutacije in izgube funkcije v genu kisle sfingomielinaze. Kisla sfingomielinaza je encim, odgovoren za pretvorbo sfingomielina v ceramid v lizosomih. Njegova odsotnost povzroči kopičenje sfingomielina v teh organelih, kar je značilnost Niemann-Pickove bolezni, posledično pa vodi do visoke koncentracije njegovega derivata, sfingozina. Povi-

šanje ravni sfingozina povzroči zmanjšanje števila na fuzijo pripravljenih mešičkov v primarnih nevronih (angl. *ready releasable pool*), kar se fenotipsko izrazi kot mentalna zaostalost (62).

POLINENASIČENE MAŠČOBNE KISLINE

Polinenasičene maščobne kisline (PnMK) opravljajo v celici veliko funkcij, med drugim so pomembne pri delovanju ionskih kanalčkov, funkciji citoskeleta in pri eksocitozi. Njihovo delovanje v regulaciji fuzije mešička še ni popolnoma raziskano (63). Pri vretenčarjih sta pomembna zlasti dva tipa PnMK, in sicer so to omega-6 (arahidonska) in omega-3 (dokosaheksaenska) maščobne kisline. Za PnMK je značilno, da jih ne moremo sintetizirati *de novo*, zato jih v telo vnašamo izključno z zaužitjem. PnMK so torej esencialne maščobne kisline (63). Omega-3 in omega-6 maščobne kisline imajo pomembno vlogo tudi pri razvoju in rasti nevronov, hkrati pa so tudi sestavni del fosfolipidnih membran (64, 65). Zaradi ugodnih biofizikalnih lastnosti vplivajo na ukrivljenost in fluidnost oziroma rigidnost bioloških membran. Mutacije s PnMK povezanimi encimi povzročijo mentalno zaostalost, kar nakazuje na pomembno vlogo PnMK pri delovanju nevronov (64, 66). Ne zadosten vnos PnMK med razvojem se izrazi z motenim razvojem možganov (67). Po drugi strani pa hrana, bogata s PnMK, vpliva na izražanje nekaj genov, med katerimi je



Slika 6. Vloga polinenasičene maščobne kisline (PnMK) pri eksocitozi (63). Glavna tarča PnMK je sintaksin v zaprti konformaciji. PnMK povzroči konformacijsko spremembo sintaksina in tako omogoči interakcijo s SNAP-25. SNAP – synaptosomal associated protein, SNARE – soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor.

tudi gen za protein Munc-18, kar nakazuje, da so PnMK povezane tudi s proteini SNARE.

Pred kratkim je Davletov s sodelavci pokazal, da dodatek arahidonske kisline sinaptični membrani pospeši formacijo kompleksa SNARE, najverjetneje preko aktivacije sintaksina. Podatek nakazuje, da PnMK spodbujajo eksocitozo (slika 6) (63). Kako torej arahidonska kislina pospešuje interakcije proteinov SNARE? Citosolni protein Munc-18 je glavni vezavni partner sintaksina. V kompleksu Munc 18-sintaksin-1 protein Munc-18 deluje kot »sponka« in drži sintaksin-1 v zaprti, neaktivni obliki. Najverjetneje upogljiva arahidonska kislina prodre v hidrofobne žlebe med vijačnice sintaksina, kar povzroči konformacijsko spremembo in omogoči nastanek kompleksa SNARE (slika 6) (29, 64). Princip delovanja arahidonske kisline je enak pri vseh izooblikah sintaksina, kar nakazuje na ohranjeno naravo delovanja arahidonske kisline.

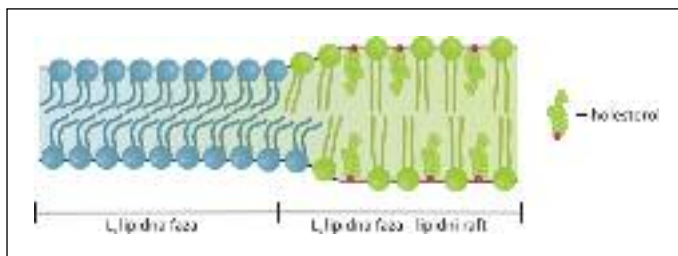
Sintaksin je transmembranski protein, lokaliziran na plazmalemi. Ta lokacija mu omogoči, da hitro zazna spremembe koncentracije arahidonske kisline. Za sproščanje arahidonske kisline iz membrane je odgovoren encim fosfolipaza A2. Do dovolj velikih sprememb v koncentraciji arahidonske kisline torej prihaja le v okolici fosfolipaze A2, kar omogoči specifično aktivacijo sintaksina v bližini tega encima (64). Sklepamo lahko, da poleg arahidonske kisline tudi fosfolipaza A2 igra pomembno vlogo v regulaciji eksocitoze. Poleg naštetega so PnMK tudi substrat za sintezo nekaterih bioaktivnih metabolitov (npr. prostaglandinov in eikozanoidov). Čeprav so sintaksini prikazani kot posredovalci delovanja PnMK v procesu eksocitoze, pa ne moremo izključiti morebitnega vpliva lokalnega lipidnega metabolizma tudi na ostale proteine, pomembne pri procesu eksocitoze.

Znižana koncentracija polinenasičenih maščobnih kislin v krvi

Znižane koncentracije omega-3 ali omega-6 PnMK v krvi so bile opažene pri bolnikih z depresijo, bipolarno motnjo, shizofrenijo, otroško hiperaktivnostjo in avtizmom. Pri shizofreniji so opazili znižane koncentracije dokosaheksaenske in arahidonske kisline v krvnih lipidih. Na miših je bilo pokazano, da se ekstremno neravnovesje maščobnih kislin, npr. visoke ravni dokosaheksaenske kisline in nizke ravni omega-6 maščobnih kislin odraža v rastni zaostaloosti (67). Zmanjšan vnos omega-3 maščobnih kislin med razvojem se odraža tudi v različnih spremembah vidne funkcije pri različnih vrstah, PnMK naj bi namreč imele pomembno vlogo v razvoju retine (67, 71).

HOLESTEROL

Celične membrane so sestavljene iz več kot 2.000 vrst lipidov, ki jih v grobem lahko delimo na fosfolipide, sfingolipide in steroles (72). V preteklosti so na te strukture gledali kot na tekoči dvodimenzionalni mozaik, v katerem plavajo proteini. Posledično bi to pomenilo, da so proteini v dvosloju enakomerno razporejeni ter dovzetni za hitro lateralno difuzijo, vendar pa zlasti novejši poskusi kažejo, da se lahko lipidni dvosloj nahaja v dveh različnih stanjih (73). Urejeno lipidno fazo (angl. *liquid-ordered*, L_o) sestavljajo v glavnem sfingolipidi, nasičeni fosfolipidi in holesterol, medtem ko so glavna sestavina neurejene lipidne faze (angl. *liquid-disordered*, L_d) fosfoglicerolipidi in PnMK (72). Razlike v lastnostih lipidnih faz so gonilna sila, ki poganja njihovo lateralno ločevanje. V literaturi se namesto L_o -lipidne faze pogosto uporabljata izraza



Slika 7. Shema lipidnega splava (78). Lipidna neurejena faza (angl. liquid disordered, L_d) membrane, sestavljena večinoma iz fosfoglicerolipidov in polinenasičenih maščobnih kislin (senčeno modro), in lipidna urejena faza (angl. liquid ordered, L_o) membrane oz. membranski splav, sestavljen v glavnem iz sfingolipidov, nasičenih fosfolipidov in holesterola (senčeno zeleno). Membranski splavi imajo pri eksocitozi pomembno vlogo. Trenutno sprejeta teorija namreč pravi, da so splavi mesta na plazmalemi, kjer prihaja do membranske fuzije, vendar pa naši poskusi tega ne podpirajo neposredno.

membranski splav (angl. raft) in s holesterolom bogate domene (angl. cholesterol-rich domains) (slika 7).

Pri nastanku membranskih splavov ima holesterol izjemno pomembno vlogo. Je glavna gonilna in podporna molekula procesa nastajanja splavov, obenem pa je njegova koncentracija glavni dejavnik, ki določa njegovo stabilnost in strukturo (74). Kljub dejstvu, da so membranski splavi relativno majhne (submikroskopske) strukture, pa imajo za eksocitozo velik pomen. Služijo namreč kot mesta za specifične proteinsko-lipidne reakcije, med drugim predstavljajo tudi sidrišča za določene fuzijske proteine (npr. proteine SNARE) in napetostno odvisne Ca^{2+} -kanale. Torej je verjetno, da so membranski splavi ali njihova neposredna okolica mesto na lipidnem dvo-sloju, kjer prihaja do fuzijskih dogodkov.

Manipulacija celične koncentracije holesterola ima dramatičen učinek na eksocitozo. Metil-beta-ciklodekstrin (MBCD), specifični vezalec holesterola, je sposoben znižati koncentracijo holesterola v plazmalemi ter posledično porušiti strukturo membranskih splavov. Temu sledi razkropitev kritičnih proteinskih in lipidnih komponent fuzijskega ustroja, kar vodi v zmanjšano stopnjo eksocitoze (80). MBCD povzroči dozno odvisno inhibicijo fuzije ter občutljivost fuzije za prosti Ca^{2+} (to pomeni, da je za enak obseg eksocitoze potrebna višja koncentracija prostega Ca^{2+}). Zanimivo je, da lahko z dodajanjem eksogenega holesterola ali holesterolu podobnih lipidnih molekul stopnjo fuzije izboljšamo ali celo popolnoma odpravimo

učinek MBCD. Lipidi z enako ali večjo negativno intrinzično ukrivljenostjo (npr. α -tokoferol) povrnejo sposobnost fuzije, ne pa tudi občutljivost do prostega Ca^{2+} . Le dodatek eksogenega holesterola povrne tako sposobnost kot tudi učinkovitost fuzije (51). Iz tega lahko sklepamo, da je od Ca^{2+} -odvisna fuzija odvisna od celovitosti membranskih splavov, najverjetneje zaradi potrebe po prostorski organizaciji proteinov na fuzijskem mestu (82).

Holesterol vpliva na fuzijo membran tudi neposredno, in sicer preko modulacije fizikalnih lastnosti membrane, kot sta fluidnost in/ali ukrivljenost (83). Churchward in sodelavci so pokazali, da lahko z nadomestitvijo holesterola v membrani z dioleoilglicerolom (lipid, ki ima dvakrat višjo negativno intrinzično ukrivljenost) popolnoma rešimo sposobnost fuzije in da za to potrebujemo samo polovico molarne množine, medtem ko z molekulami, ki imajo ukrivljenost manjšo od holesterola, fuzije ni možno rekonstruirati (slika 3) (51). Sklepamo lahko, da je za fuzijo potrebna ustrezna koncentracija intrinzično negativno ukrivljenih molekul, katerih ukrivljenost je enaka ali večja od holesterola. To omogoči nastanek visoko negativno ukrivljenih struktur, ki so potrebne za nastanek fuzijske pore (slika 3) (11). Poleg vsega napisanega pa lahko holesterol, kot ligand ali kofaktor, neposredno modulira delovanje aktivnosti proteinov, nujnih pri fuziji (84). Eden od takšnih primerov je interakcija med sinaptofizinom in proteinom VAMP, ki je odvisna od koncentracije holesterola na mestu fuzije.

Niemann-Pickova bolezen tipa C1

Za Nieman-Pickovo bolezen tipa C1 je značilna izguba funkcije proteina NPC1, ki je integralni protein membrane in deluje kot transportni protein holesterola v postlizosomalne strukture. Celice brez proteina NPC1 izražajo okvaro transporta holesterola iz poznih endosomov in lizosomov. V nevronih se bolezen izraža kot znižana koncentracija holesterola v distalnih aksonih, verjetno zaradi zmanjšane transporta. Posledično pride do napredujoče izgube aksonov in kopičenja neesterificiranega holesterola v endocitotski poti, kar se klinično kaže kot napredujoča bolezen z nevrodegenerativnimi simptomi (cerebelarna ataksija, disartrijska, disfagija, distonija itn.), okvaro jeter in prezgodnjo smrtjo (povprečje okoli 16 let) (86, 87).

ZAKLJUČEK

V zadnjih desetletjih se je znanstveni pogled na vlogo lipidov v procesu eksocitoze, zlasti pri membranski fuziji, korenito spremenil. Lipidi so postali enakovredni dejavniki, ki na eksocitozo vplivajo preko dveh glavnih mehanizmov. Pri prvem gre za interakcije s proteini, ki sodelujejo v eksocitozi, z drugim mehanizmom pa lipidi neposredno vplivajo na lastnosti membrane, kot sta fluidnost in lokalna ukrivljenost, in tako spodbujajo ali inhibirajo membransko fuzijo. Kljub očitnemu napredku pri razumevanju teh interakcij pa ostaja še veliko odprtih vprašanj, zlasti na molekularski ravni, na rešitev katerih pa bo potrebno še malo počakati.

LITERATURA

1. Palade G. Intracellular aspects of the process of protein synthesis. *Science*. 1975; 189 (4206): 867.
2. Gerber SH, Südhof TC. Molecular determinants of regulated exocytosis. *Diabetes*. 2002; 51 Suppl 1: S3–11.
3. Burgess TL, Kelly RB. Constitutive and regulated secretion of proteins. *Annu Rev Cell Biol*. 1987; 3: 243–93.
4. Kozlovsky Y, Chernomordik LV, Kozlov MM. Lipid intermediates in membrane fusion: formation, structure, and decay of hemifusion diaphragm. *Biophys J*. 2002; 83 (5): 2634–51.
5. Rituper B, Zorec R, Davletov B. Lipid-protein interactions in exocytotic release of hormones and neurotransmitters. *Clinical Lipidology*. 2010; 5 (5): 747–61.
6. Lang T, Halemani ND, Rammner B. Interplay between lipids and the proteinaceous membrane fusion machinery. *Prog Lipid Res*. 2008; 47 (6): 461–9.
7. Rohrbough J, Broadie K. Lipid regulation of the synaptic vesicle cycle. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6 (2): 139–50.
8. Williams D, Vicogne J, Zaitseva I, et al. Evidence that electrostatic interactions between vesicle-associated membrane protein 2 and acidic phospholipids may modulate the fusion of transport vesicles with the plasma membrane. *Mol Biol Cell*. 2009; 20 (23): 4910–9.
9. Kinnunen PK, Holopainen JM. Mechanisms of initiation of membrane fusion: role of lipids. *Biosci Rep*. 2000; 20 (6): 465–82.
10. Lam AD, Tryoen-Toth P, Tsai B, et al. SNARE-catalyzed fusion events are regulated by Syntaxin1A-lipid interactions. *Mol Biol Cell*. 2008; 19 (2): 485–97.
11. Jorgacevski J, Fosnaric M, Vardjan N, et al. Fusion pore stability of peptidergic vesicles. *Mol Membr Biol*. 2010; 27 (2–3): 65–80.
12. Fernandez JM, Neher E, Gomperts BD. Capacitance measurements reveal stepwise fusion events in degranulating mast cells. *Nature*. 1984; 312 (5993): 453–5.
13. Fesce R, Grohovaz F, Valtorta F, et al. Neurotransmitter release: fusion or 'kiss-and-run'? *Trends Cell Biol*. 1994; 4 (1): 1–4.
14. Zorec R, Sikdar SK, Mason WT. Increased cytosolic calcium stimulates exocytosis in bovine lactotrophs. Direct evidence from changes in membrane capacitance. *J Gen Physiol*. 1991; 97 (3): 473–97.
15. Stenovec M, Kreft M, Poberaj I, et al. Slow spontaneous secretion from single large dense-core vesicles monitored in neuroendocrine cells. *FASEB J*. 2004; 18 (11): 1270–2.
16. Jahn R, Scheller RH. SNAREs – engines for membrane fusion. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006; 7 (9): 631–43.

17. Hong W. SNAREs and traffic. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1744 (3): 493–517.
18. Söllner T, Bennett MK, Whiteheart SW, et al. A protein assembly-disassembly pathway in vitro that may correspond to sequential steps of synaptic vesicle docking, activation, and fusion. *Cell*. 1993; 75 (3): 409–18.
19. Fasshauer D, Sutton RB, Brunger AT, et al. Conserved structural features of the synaptic fusion complex: SNARE proteins reclassified as Q- and R-SNAREs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95 (26): 15781–6.
20. Breckenridge LJ, Almers W. Final steps in exocytosis observed in a cell with giant secretory granules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987; 84 (7): 1945–9.
21. An SJ, Grabner CP, Zenisek D. Real-time visualization of complexin during single exocytic events. *Nat Neurosci*. 2010; 13 (5): 577–83.
22. Van den Bogaart G, Holt MG, Bunt G, et al. One SNARE complex is sufficient for membrane fusion. *Nat Struct Mol Biol*. 2010; 17 (3): 358–64.
23. Mohrmann R, de Wit H, Verhage M, et al. Fast vesicle fusion in living cells requires at least three SNARE complexes. *Science*. 2010; 330 (6003): 502–5.
24. Berginc-Dolenšek A, Ožek B, Starič F, et al. Botulizem. *Zdrav Vestn*. 2004; 73: 877–83.
25. Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, et al. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature*. 1992; 359 (6398): 832–5.
26. Blasi J, Chapman ER, Yamasaki S, et al. Botulinum neurotoxin C1 blocks neurotransmitter release by means of cleaving HPC-1/syntaxin. *EMBO J*. 1993; 12 (12): 4821–8.
27. Schiavo G, Malizio C, Trimble WS, et al. Botulinum G neurotoxin cleaves VAMP/synaptobrevin at a single Ala-Ala peptide bond. *J Biol Chem*. 1994; 269 (32): 20213–6.
28. Toonen RF, Verhage M. Vesicle trafficking: pleasure and pain from SM genes. *Trends Cell Biol*. 2003; 13 (4): 177–86.
29. Connell E, Darios F, Broersen K, et al. Mechanism of arachidonic acid action on syntaxin-Munc18. *EMBO Rep*. 2007; 8 (4): 414–9.
30. Graham ME, Barclay JW, Burgoyne RD. Syntaxin/Munc18 interactions in the late events during vesicle fusion and release in exocytosis. *J Biol Chem*. 2004; 279 (31): 32751–60.
31. Rickman C, Medine CN, Bergmann A, et al. Functionally and spatially distinct modes of munc18-syntaxin 1 interaction. *J Biol Chem*. 2007; 282 (16): 12097–103.
32. Dulubova I, Khvotchev M, Liu S, et al. Munc18-1 binds directly to the neuronal SNARE complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104 (8): 2697–702.
33. Zhai RG, Vardinon-Friedman H, Cases-Langhoff C, et al. Assembling the presynaptic active zone: a characterization of an active one precursor vesicle. *Neuron*. 2001; 29 (1): 131–43.
34. Varoqueaux F, Sigler A, Rhee JS, et al. Total arrest of spontaneous and evoked synaptic transmission but normal synaptogenesis in the absence of Munc13-mediated vesicle priming. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99 (13): 9037–42.
35. Guan R, Dai H, Rizo J. Binding of the Munc13-1 MUN domain to membrane-anchored SNARE complexes. *Biochemistry*. 2008; 47 (6): 1474–81.
36. Corvera S, D'arrigo A, Stenmark H. Phosphoinositides in membrane traffic. *Curr Opin Cell Biol*. 1999; 11 (4): 460–5.
37. Poccia D, Larijani B. Phosphatidylinositol metabolism and membrane fusion. *Biochem J*. 2009; 418 (2): 233–46.
38. Eberhard DA, Cooper CL, Low MG, et al. Evidence that the inositol phospholipids are necessary for exocytosis. Loss of inositol phospholipids and inhibition of secretion in permeabilized cells caused by a bacterial phospholipase c and removal of ATP. *Biochem J*. 1990; 268 (1): 15–25.
39. Gong LW, Di Paolo G, Diaz E, et al. Phosphatidylinositol phosphate kinase type $\text{I}\gamma$ regulates dynamics of large dense-core vesicle fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102 (14): 5204–9.
40. Waselle L, Gerona RR, Vitale N, et al. Role of phosphoinositide signaling in the control of insulin exocytosis. *Mol Endocrinol*. 2005; 19 (12): 3097–106.
41. Aikawa Y, Martin TF. ARF6 regulates a plasma membrane pool of phosphatidylinositol(4,5)bisphosphate required for regulated exocytosis. *J Cell Biol*. 2003; 162 (4): 647–59.
42. James DJ, Khodthong C, Kowalchuk JA, et al. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate regulates SNARE-dependent membrane fusion. *J Cell Biol*. 2008; 182 (2): 355–66.
43. Hammond GR, Dove SK, Nicol A, et al. Elimination of plasma membrane phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate is required for exocytosis from mast cells. *J Cell Sci*. 2006; 119 (Pt 10): 2084–94.
44. Bootman MD, Collins TJ, Peppiatt CM, et al. Calcium signalling – an overview. *Semin Cell Dev Biol*. 2001; 12 (1): 3–10.
45. Mccrea HJ, De Camilli P. Mutations in phosphoinositide metabolizing enzymes and human disease. *Physiology (Bethesda)*. 2009; 24: 8–16.
46. Craig TJ, Evans GJ, Morgan A. Physiological regulation of Munc18/nSec1 phosphorylation on serine-313. *J Neurochem*. 2003; 86 (6): 1450–7.
47. Barclay JW, Craig TJ, Fisher RJ, et al. Phosphorylation of Munc18 by protein kinase C regulates the kinetics of exocytosis. *J Biol Chem*. 2003; 278 (12): 10538–45.

48. Bauer CS, Woolley RJ, Teschemacher AG, et al. Potentiation of exocytosis by phospholipase C-coupled G-protein-coupled receptors requires the priming protein Munc13-1. *J Neurosci.* 2007; 27 (1): 212–9.
49. Rhee JS, Betz A, Pyott S, et al. Beta phorbol ester- and diacylglycerol-induced augmentation of transmitter release is mediated by Munc13s and not by PKCs. *Cell.* 2002; 108 (1): 121–33.
50. Rosenmund C, Sigler A, Augustin I, et al. Differential control of vesicle priming and short-term plasticity by Munc13 isoforms. *Neuron.* 2002; 33 (3): 411–24.
51. Churchward MA, Rogasevskaia T, Brandman DM, et al. Specific lipids supply critical negative spontaneous curvature – an essential component of native Ca^{2+} -triggered membrane fusion. *Biophys J.* 2008; 94 (10): 3976–86.
52. Brose N, Rosenmund C. Move over protein kinase C, you've got company: alternative cellular effectors of diacylglycerol and phorbol esters. *J Cell Sci.* 2002; 115 (Pt 23): 4399–411.
53. Merida I, Avila-Flores A, Merino E. Diacylglycerol kinases: at the hub of cell signalling. *Biochem J.* 2008; 409 (1): 1–18.
54. Olenchock BA, Guo R, Carpenter JH, et al. Disruption of diacylglycerol metabolism impairs the induction of T cell anergy. *Nat Immunol.* 2006; 7 (11): 1174–81.
55. Lahiri S, Futerman AH. The metabolism and function of sphingolipids and glycosphingolipids. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64 (17): 2270–84.
56. Colombaioni L, Garcia-Gil M. Sphingolipid metabolites in neural signalling and function. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004; 46 (3): 328–55.
57. Posse De Chaves EI. Sphingolipids in apoptosis, survival and regeneration in the nervous system. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1758 (12): 1995–2015.
58. Darios F, Wasser C, Shakirzyanova A, et al. Sphingosine facilitates SNARE complex assembly and activates synaptic vesicle exocytosis. *Neuron.* 2009; 62 (5): 683–94.
59. Hannun YA, Obeid LM. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9 (2): 139–50.
60. Titievsky A, Titievskaya I, Pasternack M, et al. Sphingosine inhibits voltage-operated calcium channels in GH4C1 cells. *J Biol Chem.* 1998; 273 (1): 242–7.
61. Zorec R. Calcium signaling and secretion in pituitary cells. *Trends Endocrinol Metab.* 1996; 7 (10): 384–8.
62. Camoletto PG, Vara H, Morando L, et al. Synaptic vesicle docking: sphingosine regulates syntaxin1 interaction with Munc18. *PLoS One.* 2009; 4 (4): e5310.
63. Darios F, Connell E, Davletov B. Phospholipases and fatty acid signalling in exocytosis. *J Physiol.* 2007; 585 (Pt 3): 699–704.
64. Darios F, Davletov B. Omega-3 and omega-6 fatty acids stimulate cell membrane expansion by acting on syntaxin 3. *Nature.* 2006; 440 (7085): 813–7.
65. Svennerholm L. Distribution and fatty acid composition of phosphoglycerides in normal human brain. *J Lipid Res.* 1968; 9 (5): 570–9.
66. Meloni I, Muscettola M, Raynaud M, et al. *FACL4*, encoding fatty acid-CoA ligase 4, is mutated in nonspecific X-linked mental retardation. *Nat Genet.* 2002; 30 (4): 436–40.
67. Wainwright PE. Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proc Nutr Soc.* 2002; 61 (1): 61–9.
68. Barceló-Coblijn G, Kitajka K, Puskas LG, et al. Gene expression and molecular composition of phospholipids in rat brain in relation to dietary n-6 to n-3 fatty acid ratio. *Biochim Biophys Acta.* 2003; 1632 (1–3): 72–9.
69. Rickman C, Davletov B. Arachidonic acid allows SNARE complex formation in the presence of Munc18. *Chem Biol.* 2005; 12 (5): 545–53.
70. Alessandri JM, Guesnet P, Vancassel S, et al. Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life. *Reprod Nutr Dev.* 2004; 44 (6): 509–38.
71. Agbaga MP, Mandal MN, Anderson RE. Retinal very long-chain PUFAs: new insights from studies on ELOVL4 protein. *J Lipid Res.* 2010; 51 (7): 1624–42.
72. Lucero HA, Robbins PW. Lipid rafts-protein association and the regulation of protein activity. *Arch Biochem Biophys.* 2004; 426 (2): 208–24.
73. Wiśniewska A, Draus J, Subczynski WK. Is a fluid-mosaic model of biological membranes fully relevant? Studies on lipid organization in model and biological membranes. *Cell Mol Biol Lett.* 2003; 8 (1): 147–59.
74. Silvius JR. Role of cholesterol in lipid raft formation: lessons from lipid model systems. *Biochim Biophys Acta.* 2003; 1610 (2): 174–83.
75. Lindner R, Naim HY. Domains in biological membranes. *Exp Cell Res.* 2009; 315 (17): 2871–8.
76. Lang T, Bruns D, Wenzel D, et al. SNAREs are concentrated in cholesterol-dependent clusters that define docking and fusion sites for exocytosis. *EMBO J.* 2001; 20 (9): 2202–13.
77. Xia F, Gao X, Kwan E, et al. Disruption of pancreatic beta-cell lipid rafts modifies Kv2.1 channel gating and insulin exocytosis. *J Biol Chem.* 2004; 279 (23): 24685–91.
78. Goncalves PP, Stenovec M, Chowdhury HH, et al. Prolactin secretion sites contain syntaxin-1 and differ from ganglioside monosialic acid rafts in rat lactotrophs. *Endocrinology.* 2008; 149 (10): 4948–57.

79. Salaün C, James JJ, Chamberlain LH. Lipid rafts and the regulation of exocytosis. *Traffic*. 2004; 5 (4): 255–64.
80. Christian AE, Haynes MP, Phillips MC, et al. Use of cyclodextrins for manipulating cellular cholesterol content. *J Lipid Res*. 1997; 38 (11): 2264–72.
81. Churchward MA, Rogasevskaia T, Höfgen J, et al. Cholesterol facilitates the native mechanism of Ca^{2+} -triggered membrane fusion. *J Cell Sci*. 2005; 118 (Pt 20): 4833–48.
82. Furber KL, Churchward MA, Rogasevskaia TP, et al. Identifying critical components of native Ca^{2+} -triggered membrane fusion. Integrating studies of proteins and lipids. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1152: 121–34.
83. Dufourc EJ. Sterols and membrane dynamics. *J Chem Biol*. 2008; 1 (1–4): 63–77.
84. Churchward MA, Coorsen JR. Cholesterol, regulated exocytosis and the physiological fusion machine. *Biochem J*. 2009; 423 (1): 1–14.
85. Mitter D, Reisinger C, Hinz B, et al. The synaptophysin/synaptobrevin interaction critically depends on the cholesterol content. *J Neurochem*. 2003; 84 (1): 35–42.
86. Wasser CR, Ertunc M, Liu X, et al. Cholesterol-dependent balance between evoked and spontaneous synaptic vesicle recycling. *J Physiol*. 2007; 579 (Pt 2): 413–29.
87. Rimkunas VM, Graham MJ, Crooke RM, et al. $\text{TNF-}\alpha$ plays a role in hepatocyte apoptosis in Niemann-pick type C liver disease. *J Lipid Res*. 2009; 50 (2): 327–33.

Prispelo 22. 2. 2011



emozul[®]

esomeprazol

gastrorezistentne kapsule, 20 mg in 40 mg

Odločno proti želodčni kislini

Indikacije Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več **Zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)** Zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa, dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni, simptomatsko zdravljenje GERB-a. **Odrasli V kombinaciji z ustreznim antibiotikom za odpravo okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*** Celjenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo z bakterijo *H. pylori*, preprečevanje ponovitve peptičnega ulkusa pri bolnikih z ulkusom v povezavi z okužbo z bakterijo *H. pylori*. **Bolniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR)** Zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR, preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR pri bolnikih s tveganjem. **Bolniki po krvavitvi iz zgornjih prebavil** Preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja. **Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma** Bolniki naj kapsule pogoltno cele z malo vode. Če imajo težave s požiranjem, lahko vsebino kapsule vmešajo v pol kozarca negazirane vode. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za esomeprazol, substituirane benzimidazole ali katerokoli pomožno snov. Zdravilo se ne sme jemati sočasno z atazanavirjem. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri opozorilnih simptomih in pri sumu ali potrjeni diagnozi želodčnega ulkusa je treba pred zdravljenjem izključiti možnost

malignega obolenja. Pri predpisovanju esomeprazola za odpravo okužbe s *H. pylori* je treba upoštevati morebitno medsebojno delovanje vseh komponent kombinirane trojne terapije z drugimi zdravili. Zdravilo vsebuje saharozo, zato ga bolniki z dedno intoleranco na fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharoze izomaltaze ne smejo jemati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Zmanjšana kislost želodčne vsebine med zdravljenjem z esomeprazolom lahko poveča ali zmanjša absorpcijo drugih zdravil, če stopnja kislosti želodčne vsebine vpliva na njihov mehanizem absorpcije. Med zdravljenjem z esomeprazolom se lahko zmanjša absorpcija ketokonazola in itraconazola. **Nosečnost in dojenje** Klinične izkušnje pri nosečnicah so omejene, zato mora biti predpisovanje zdravila nosečnicam previdno. Ni znano, ali se esomeprazol izloča v materino mleko. Raziskav pri doječih materah ni bilo, zato se jim zdravilo v obdobju dojenja ne sme predpisati. **Neželeni učinki** Pogosto se lahko pojavijo glavobol, diareja, bruhanje, trebušne bolečine, slabost, zaprtje, napenjanje. Drugi neželeni učinki so redki in zelo redki. Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti. **Oprema** 14 in 28 gastrorezistentnih kapsul po 20 mg in 40 mg esomeprazola. **Način izdajanja** Samo na zdravniški recept. **Datum priprave besedila** April 2011. **Imetnik dovoljenja za promet** Krka, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija.

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

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



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

Jasna Skamen¹, Darinka Purg², Jelka Lindič³

Odkrivanje kronične ledvične bolezni

Detection of Chronic Kidney Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična ledvična bolezen, proteinurija, albuminurija, 24-urni zbrani seč, drugi jutranji vzorec seča

Za kronično ledvično boleznijo v svetu in pri nas v povprečju zbolí vsaka deseta odrasla oseba. Povezana je z visoko smrtnostjo ter stroški zdravljenja. Največje tveganje za nastanek kronične ledvične bolezni imajo bolniki s sladkorno boleznijo, arterijsko hipertenzijo, srčno-žilno boleznijo in tisti, ki imajo v družini znano dedno ledvično bolezen. Bolj so ogroženi tudi kadilci in debeli ljudje. Hitrost glomerulne filtracije ocenimo na različne načine: s pomočjo enačb iz serumske koncentracije kreatinina, izmerimo očistek kreatinina, določimo cistatin C ali uporabimo radioizotopske preiskave. Na osnovi ocene glomerulne filtracije delimo ledvično bolezen na pet stopenj, na podlagi katerih se odločamo o terapevtskih in diagnostičnih ukrepih ter ocenimo tveganje za razvoj srčno-žilne bolezni. Proteinurija in albuminurija sta zgodnji znanilki kronične ledvične bolezni, hkrati pa tudi dejavnik tveganja za hitrejšo slabšanje ledvičnega delovanja in zgodnejši nastanek končne ledvične odpovedi. Osnovna preiskava za iskanje proteinurije je preiskava seča s testnim lističem. Če je izsledek pozitiven, natančneje ovrednotimo proteinurijo z določitvijo razmerja med beljakovinami in kreatininom v drugem jutranjem vzorcu seča. Če proteinurije s testnim lističem ne zaznamo, določamo albuminurijo z razmerjem med albuminom in kreatininom v drugem jutranjem vzorcu seča. Najbolj natančno pa še vedno določimo proteinurijo v 24-urnem zbranem seču.

419

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic kidney disease, proteinuria, albuminuria, 24-hour urine, second morning urine sample

Chronic kidney disease affects on average one of ten adults and is associated with high mortality and treatment costs in the world as well as in our country. Patients with diabetes, hypertension, cardiovascular disease and a known hereditary kidney disease in the family have the highest risk for development of chronic kidney disease. Smokers and obese people are at higher risk as well. Glomerular filtration rate can be estimated using equations from serum creatinine, measured creatinine clearance, determination of cystatin C or by using radioisotopic examination. Based on estimation of glomerular filtration rate, renal disease can be divided into five levels on which we decide for the therapeutic and diagnostic measures, and assess the risk of developing cardiovascular disease. Proteinuria and albuminuria are early signs of chronic kidney disease and a risk factor for progressive deterioration of renal function and development of end-stage renal disease. They are most accurately determined by analysing 24-hour urine, but this is both technically demanding and time-consuming. On the basis of the results of epidemiological studies, analysis of the sample of first morning urine is recommended as a screening test for establishing proteinuria and albuminuria, although it is not yet known which daily urine sample shows the levels of proteinuria and albuminuria that are most similar to 24-hour proteinuria.

¹ Jasna Skamen, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jasikasi@yahoo.com

² Darinka Purg, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Jelka Lindič, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

V današnjem času je biti in ostati zdrav ena največjih vrednot. Tako se predvsem v razvitih državah uveljavlja vse več presejalnih in preventivnih pregledov za zgodnje odkrivanje in zdravljenje različnih bolezni. To so večinoma bolezni, katerih potek je s pravilnim in pravočasnim zdravljenjem možno vsaj upočasniti, če že ne ozdraviti. Druga pozitivna plat pa je cenejše zdravljenje ob zgodnejšem odkritju in manj poznih zapletov bolezni.

Kronična ledvična bolezen (KLB) je zagtovo ena izmed tistih pogostih bolezni, pri katerih lahko z zgodnjim odkritjem zelo upočasnimo njeno napredovanje, preprečimo nastanek končne ledvične odpovedi, sočasno pa tudi zmanjšamo srčno-žilno obolenost, ki je najpogostejši vzrok smrti bolnikov s KLB.

OPREDELITEV KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI

KLB je v sodobnem svetu pogosta bolezen, saj v različnih delih sveta (v Evropi, Ameriki, Aziji in Avstraliji) ocenjujejo njeno prevalenco na več kot 10%, kar pomeni, da jo ima vsaka deseta odrasla oseba. Povezana je z visoko smrtnostjo ter visokimi stroški zdravljenja.

O KLB govorimo, če dokažemo funkcijsko ali strukturno okvaro ledvic, ki traja vsaj 3 mesece. Funkcijsko okvaro potrjuje že samo zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije (GF) pod 60 ml/min/1,73 m² ali pa hitrost GF nad 60 ml/min/1,73 m², če ima bolnik sočasno še proteinurijo, albuminurijo ali eritrociturijo. Strukturno okvaro ali morfološke spremembe ledvic lahko ugotovimo tudi z ultrazvočno preiskavo ali patohistološko analizo ledvičnega tkiva, pridobljenega z ledvično biopsijo (1, 2).

Največjemu tveganju za nastanek KLB so izpostavljeni bolniki, ki imajo:

- sladkorno bolezen,
- arterijsko hipertenzijo,
- srčno-žilno bolezen,
- znano dedno ledvično bolezen v družini in
- bolniki, starejši od 60 let.

Bolj so ogroženi tudi kadilci in debeli ljudje (2–4). KLB lahko napreduje do končne ledvične odpovedi, vendar bolniki večinoma že prej umrejo zaradi pospešene ateroskleroze in srč-

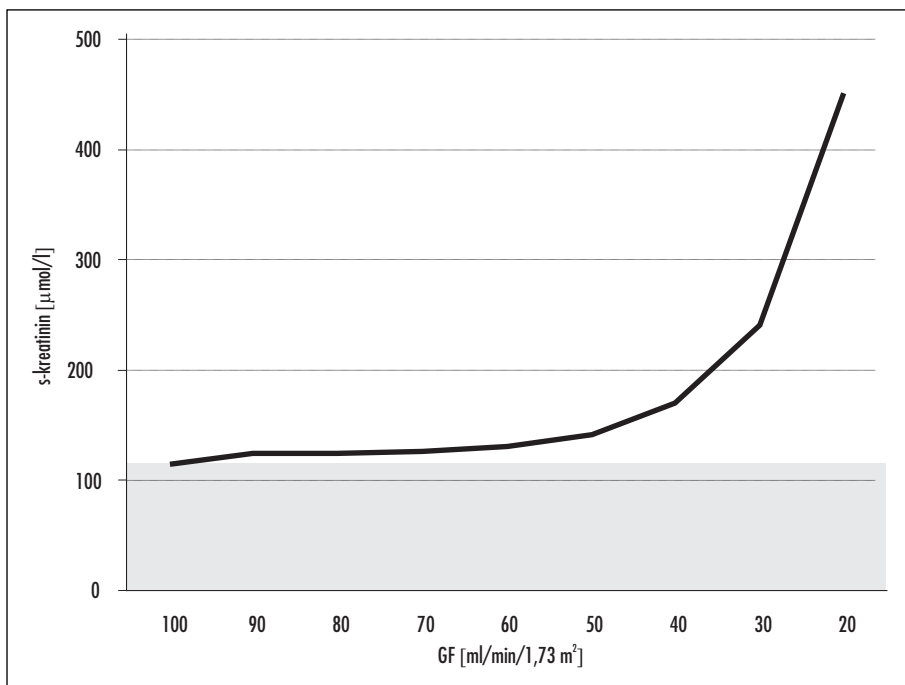
no-žilnih zapletov, ki so kar od 10- do 20-krat pogostejši kot pri ljudeh brez KLB (1, 4).

KLB nima značilnih simptomov, ki bi bolnika pravočasno privedli k zdravniku, zato lahko dolgo časa ostane neprepoznana. Če jo ugotovimo pravočasno, lahko z zdravi učinkovito upočasnimo slabšanje ledvičnega delovanja, zmanjšamo srčno-žilne zaplete in posledično smrtnost. Zato je ključnega pomena, da pri skupinah ljudi z večjim tveganjem za nastanek KLB enkrat letno opravimo presejalne preiskave krvi in seča za ugotovitev KLB. S pomočjo določitve serumske koncentracije kreatinina lahko ocenimo hitrost GF (oGF), s preiskavami seča pa ugotavljamo predvsem proteinurijo ali albuminurijo. Slednji namreč nista samo znak pomembne ledvične bolezni, ampak napovedujeta hitrejšo slabšanje ledvičnega delovanja in zgodnejši nastanek končne ledvične odpovedi. Če ugotovimo zvišano serumsko koncentracijo kreatinina oz. zmanjšano oGF, določitev ponovimo znotraj 14 dni in ocenimo, ali se ledvično delovanje hitro slabša (akutna ledvična okvara) ali pa je stabilno. V primeru stabilne vrednosti določitev ponovimo v času treh mesecev in ponovno ocenimo stabilnost ledvičnega delovanja. Za diagnozo KLB ni dovolj ena sama bolezenska najdba v seču (npr. proteinurija), ampak moramo dokazati bolezensko spremembo v dveh vzorcih seča od treh pregledanih (1–5).

Med presejalne preiskave sodi tudi meritev krvnega tlaka, saj ima kar 75% bolnikov s KLB arterijsko hipertenzijo. Kot bolezensko vrednost krvnega tlaka štejemo pri bolniku s KLB vrednost, višjo od 135/85 mmHg (6, 7).

HITROST GLOMERULNE FILTRACIJE

Hitrost GF merimo s pomočjo očistka snovi, ki se v ledvicah v celoti filtrira, ne pa tudi reabsorbira ali izloča v ledvičnih tubulih. Ledvični očišek je navidezni volumen plazme, iz katerega ledvice v določenem času popolnoma odstranijo neko snov, in ga izražamo v ml/min/1,73 m² preiskovančeve površine. Idealne snovi, s katero bi pri vsakodnevnem kliničnem delu na enostaven način ocenili GF, v praksi nimamo, zato najpogosteje ocenimo GF s pomočjo enačb iz serumske koncentracije kreatinina ali izmerimo očišek kreatini-



Slika 1. Razmerje med serumsko koncentracijo kreatinina in glomerulno filtracijo (13). Serumsko koncentracijo kreatinina je v zgodnjem obdobju ledvične bolezni, ko je hitrost glomerulne filtracije že zmanjšana, še dolgo časa v normalnem območju. S sivim pasom je označena normalna vrednost kreatinina v serumu. GF – glomerulna filtracija, S-kreatinin – serumsko koncentracija kreatinina.

na. Pri tem je pomembno, da upoštevamo dejavnike, ki vplivajo na presnovo in izločanje kreatinina (8).

Kreatinin nastaja v mišicah kot presnovni produkt kreatina in fosfokreatina. Nastajanje kreatinina narašča sorazmerno z naraščanjem mišične mase. Ker imajo moški večjo mišično maso kot ženske, imajo tudi višjo serumsko koncentracijo kreatinina. S staranjem, ko količina mišičnega tkiva upada, je tudi serumsko koncentracija kreatinina manjša. Ob stalni mišični masi se količina nastalega kreatinina iz dneva v dan le malo spreminja (9).

K nihanju vrednosti serumskega kreatinina veliko prispeva prehrana. Kreatin iz zaužitega kuhanega mesa namreč lahko zviša serumsko koncentracijo kreatinina tudi do 30 % (10). Tudi telesna aktivnost zviša vrednosti serumskega kreatinina (11). Pri načrtovani diagnostiki morebitne ledvične bolezni zato preiskovanca zaradi zgoraj navedenih vzrokov vedno opozorimo, naj dan ali dva pred

odvzemom ne bo fizično aktiven in naj ne uživa rdečega mesa.

Kreatinin ima majhno molekulsko maso in se ne veže na plazemske beljakovine. V ledvicah se filtrira v ledvičnem telescu (glomerulu) in izloča v tubulih. Proces izločanja v tubulih je odvisen od nasičenosti in verjetno poteka po kationskih organskih izmenjevalnih poteh. To pot izločanja ovirajo določena zdravila, kot so cimetidin, trimetoprim, pirimetamin in dapson, ki zmanjšajo izločanje kreatinina v seč, na ta način pa se poveča serumsko koncentracija kreatinina, čeprav ostane hitrost GF enaka. Pri slabšanju ledvičnega delovanja se povečata filtracija kreatinina v neprizadetih nefronih (hiperfiltracija) in izločanje v tubulih (iz začetnih 15 % na več kot 50 %). Kreatinin se v večji meri izloča iz telesa tudi z izločanjem v črevesju. Serumsko koncentracija kreatinina zato v začetnem obdobju zmanjšanja hitrosti GF še ne poraste. Šele ko ledvična bolezen napreduje in se hitrost GF še naprej zmanjšuje, se začne zviševati tudi serumsko

koncentracija kreatinina. Tako je prav v ključnem zgodnjem obdobju ledvične bolezni serumska koncentracija kreatinina slab pokazatelj GF (slika 1) (9, 10, 12, 13).

Za natančnejše ovrednotenje hitrosti GF določamo očistek kreatinina ($\Phi_{\text{kreatinin}}$). Pri tem je najpomembnejši pogoj, da je ledvično delovanje stabilno, kar pomeni, da je nastajanje in izločanje kreatinina v ravnovesju. Če se hitrost GF spreminja, potem očistek kreatinina ni realen. Za izmerjeni očistek kreatinina je potrebno 24-urno zbiranje seča, zato preiskave pri nesodelujočem bolniku, ki ne bo zbral vse količine seča, ne opravljamo. Preiskovanec zjutraj, takoj po tem, ko vstane (npr. ob 7. uri), urinira v straniščno školjko in si ob tem zapiše uro. Nato ves seč do naslednjega dne do 7. ure zbira v posebno posodo, ki jo hrani na sobni temperaturi. Kri za določitev serumske koncentracije kreatinina moramo odvzeti na dan začetka ali dan zaključka preiskave, ko preiskovanec prinese seč v laboratorij. Volumen seča ($V_{\text{seč}}$ v ml) je potrebno natančno izmeriti. V laboratoriju določijo koncentracijo kreatinina v 24-urnem zbranim seču ($u\text{-kreatinin}_{24h}$ v $\mu\text{mol/l}$) in v serumu ($s\text{-kreatinin}$ v $\mu\text{mol/l}$). Pri izračunu se upošteva čas zbiranja seča (24 ur ali 1.440 minut):

$$\Phi_{\text{kreatinin}} = \frac{u\text{-kreatinin}_{24h} \cdot V_{\text{seč}}}{s\text{-kreatinin} \cdot 1,440 [\text{min}]} \quad (1)$$

Z uporabo naslednje enačbe izračunajo telesno površino preiskovanca:

$$S = m^{0,54} \cdot h^{0,4} \cdot 0,02 \quad (2)$$

kjer je S telesna površina v m^2 , m teža v kg in h višina v cm. Nato izračunan očistek iz enačbe 1 preračunajo na standardizirano vrednost na $1,73 \text{ m}^2$ telesne površine. Normalne vrednosti so pri moških $120 \pm 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pri ženskah pa $95 \pm 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Pri vrednotenju pravilnosti izvedbe preiskave nam pomaga količina s sečem izločenega kreatinina na kilogram telesne teže. V stabilnem stanju je izločanje kreatinina s sečem pri moških $20\text{--}25 \text{ mg/kg}$ telesne teže dnevno in pri ženskah $15\text{--}20 \text{ mg/kg}$ telesne teže dnevno. Če vrednosti niso v takem območju, je izvid neza-

nesljiv. Izvid očiščka kreatinina sistematsko preceni hitrost GF, saj se kreatinin izloča s filtracijo in izločanjem v tubulih in pri napredovali ledvični bolezni tudi z izločanjem v črevesju. Za natančnejšo oGF lahko zato v takšnem primeru uporabimo radioizotopske metode (13).

Dolgotrajno zbiranje seča je za odkrivanje KLB v vsakodnevni praksi zapleteno in kot presejalna preiskava neprimerno. Za prvo orientacijsko oceno so zato bolj priročne enačbe, s katerimi ocenimo očistek kreatinina ali hitrost GF. Očistek kreatinina ocenimo s Cockcroft-Gaultovo enačbo (13):

$$\Phi_{\text{kreatinin}} = \frac{140 - x \cdot m}{0,815 \cdot s\text{-kreatinin}} \cdot 0,85 \{ \text{za ženske} \} \quad (3)$$

kjer je x starost v letih.

V zadnjih letih je Cockcroft-Gaultovo enačbo nadomestila enačba študije *The Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (14). Nastala je leta 1999 na podlagi raziskave, v kateri so pri 528 bolnikih s KLB kot referenčno metodo za določitev hitrosti GF uporabili radioizotopsko metodo in ustvarili enačbo za oGF (3). Tako ocenjena hitrost GF je postala temeljna presejalna preiskava za odkrivanje KLB, spremljanje napredovanja KLB in za pravilno odmerjanje zdravil pri ledvičnih bolnikih. V razvitem svetu in pri nas jo zato vsi laboratoriji vedno podajo skupaj z izvidom serumske koncentracije kreatinina (1, 15). Za izračun potrebujemo vrednost serumskega kreatinina, starost, spol in raso (13):

$$oGF = 186 \cdot \left(\frac{s\text{-kreatinin}}{88,4} \right)^{-1,154} \cdot x^{-0,203} \cdot 0,742 \{ \text{za ženske} \} \cdot 1,21 \{ \text{za temnopolte} \} \quad (4)$$

Tudi na tako izračunano oGF vplivajo mišična masa, prehrana in zdravila, ki vplivajo na presnovo kreatinina (1, 3).

Originalna enačba 4 sistematsko podceni normalne vrednosti GF, saj je bila opravljena pri skupini bolnikov s KLB, ki so imeli v večini hitrost GF nižjo od $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Zato je sledil dogovor, da se poda hitrost GF s številklo samo v območju do $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$,

pri višjih vrednostih pa kot > 60 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ (13).

Originalno enačbo 4 so revidirali po uvedbi umeritvenega referenčnega materiala za serumski kreatinin (SRM 967), s pomočjo katerega proizvajalci analizatorjev umerijo metodo za določanje serumskega kreatinina do izbirne najbolj natančne metode, ki je izotopska dilucijska masna spektrofotometrija. Šele na ta način je postal rezultat ne glede na uporabljeno metodo določanja serumskega kreatinina (encimsko ali modificirano kinetično Jaffejevo metodo) primerljiv med posameznimi laboratoriji. Po uvedbi umeritvenega referenčnega materiala so ustrezno revidirali enačbo 4, tako pa so postale izračunane vrednosti GF zanesljivejše tudi v območju do $90 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ in se tudi za to območje podajo kot izračunane vrednosti. Če so višje od 90 , pa se podajo kot $> 90 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$, saj je GF nad tem območjem tudi pri uporabi revidirane enačbe MDRD sistematsko podcenjena. Revidirana enačba 4 se glasi (13):

$$oGF = 175 \cdot \left(\frac{s\text{-kreatinin}_{IDMS}}{88,4} \right)^{-1,154} \cdot x^{-0,203} \quad (5)$$

$$\cdot 0,742 \{ \text{za ženske} \} \cdot 1,21 \{ \text{za temnopolte} \}$$

kjer je $s\text{-kreatinin}_{IDMS}$ serumska koncentracija kreatinina v $\mu\text{mol/l}$, umerjena do standardne metode, ki jo predstavlja dilucijska masna spektrometrija.

V zadnjem obdobju so iz enačbe 4 izpeljali še enačbo CKD-EPI, za katero se je izkazalo, da še bolje oceni hitrost GF v območju nad $60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ in pri starostnikih (16):

$$oGF = 141 \cdot \min \left(\frac{s\text{-kreatinin}}{\kappa, 1} \right)^a \cdot \max \left(\frac{s\text{-kreatinin}}{\kappa, 1} \right)^{-1,209} \cdot 0,993^x \quad (6)$$

$$\cdot 1,018 \{ \text{za ženske} \} \cdot 1,159 \{ \text{za temnopolte} \}$$

V tej enačbi izjemoma podamo $s\text{-kreatinin}$ v mg/dl, konstanta κ znaša $0,9$ za moške in $0,7$ za ženske, konstanta a znaša $-0,411$ za

moške in $-0,329$ za ženske, min je minimalna vrednost razmerja $s\text{-kreatinin}/\kappa$ ali 1 , max je maksimalna vrednost razmerja $s\text{-kreatinin}/\kappa$ ali 1 .

Za oGF pri otrocih in mladostnikih pa se lahko uporabljata Schwartzova enačba in Counahan-Barrattova enačba (17, 18).

Schwartzova enačba:

$$oGF = \frac{k \cdot h}{s\text{-kreatinin}} \quad (7)$$

kjer k znaša $0,45$ za dojenčke, $0,55$ za otroke od 1 . do 13 . leta in dekleta od 13 . do 18 . leta ter $0,70$ za fante od 13 . do 18 . leta.

Counahan-Barrattova enačba:

$$oGF = 0,43 \cdot h \cdot \left(\frac{88,4}{s\text{-kreatinin}} \right) \quad (8)$$

Za enačbo 7 je znano, da preceni oGF pri otrocih za 10 ml/min , zato so izpeljali novo enačbo 7, ki naj bi bila pri svoji oGF veliko bolj natančna, saj upošteva serumsko koncentracijo kreatinina, sečnine in cistatina C. Najbolj zanesljiva naj bi bila predvsem v območju ocenjene hitrosti GF $15\text{--}75 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ (19):

$$oGF = 39,1 \cdot \left(\frac{h}{s\text{-kreatinin}} \right)^{0,516} \cdot \left(\frac{1,8}{s\text{-cistatin C}} \right)^{0,294} \cdot \left(\frac{30}{s\text{-sečnina}} \right)^{0,169} \cdot 1,099 \{ \text{za fante} \} \cdot \left(\frac{h}{1,4} \right)^{0,188} \quad (9)$$

kjer je h v m, $s\text{-kreatinin}$ v mg/dl, $s\text{-cistatin C}$ serumska koncentracija cistatina C v mg/l, $s\text{-sečnina}$ serumska koncentracija sečnine v mg/dl.

Na osnovi oGF delimo ledvično bolezen na pet stopenj, na podlagi katerih se odločamo o terapevtskih in diagnostičnih ukrepih ter ocenimo tveganje za razvoj srčno-žilne bolezni (tabela 1). V Veliki Britaniji priporočajo delitev 3. stopnje še na stopnji 3A in 3B, saj naj bi se tako sicer dokaj široko okno oGF 3. stopnje KLB (oGF $30\text{--}59 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) bolj enakomerno razdelilo in pripomoglo

Tabela 1. Stopnje kronične ledvične bolezni (7, 20).

Stopnja kronične ledvične bolezni	Ocena glomerulne filtracije [ml/min/1,73 m ²]
1	≥ 90
2	60–89
3 A	45–59
B	30–44
4	15–29
5	< 15

k hitrejšemu odkritju tistih bolnikov, pri katerih je večja verjetnost hitrejšega slabšanja ledvične funkcije (3B) in so zato bolj ogroženi kot bolniki, ki jih uvrstimo v skupino 3A. Če ugotovimo proteinurijo, višjo od 1 g dnevno, dodamo k številki stopnje še črko P, če pa ima bolnik presajeno ledvico, pa dodamo črko T (7, 13, 15, 20).

Cistatin C

Cistatin C je boljši pokazatelj začetnega zmanjšanja hitrosti GF kot serumska koncentracija kreatinina. Beljakovina nastaja v vseh jedrnih celicah s konstantno hitrostjo in ima majhno molekulsko maso. V glomerulih se filtrira, v tubulih se ne izloča, ampak se v njih popolnoma reabsorbira in razgradi, tako da ne prehaja več v krvni obtok in je zato primeren endogeni marker za oGF. Pri nenadnem zmanjšanju hitrosti GF se serumska koncentracija cistatina C zviša še pred spremembo serumske koncentracije kreatinina. Serumska koncentracija cistatina C je v odsotnosti ledvične bolezni zvišana pri bolnikih z jetrno boleznijo, boleznimi ščitnice in pri zdravljenju z glukokortikoidi. Preiskava je dražja od določanja serumskega kreatinina, a obetavna (17).

Na podlagi številnih raziskav so se oblikovale tudi enačbe, ki vsebujejo serumsko koncentracijo cistatina C in bolj natančno kot z uporabo koncentracije serumskega kreatinina ocenijo hitrost GF. Grubb s sodelavci v svoji raziskavi ugotavlja, da je izpeljana enačba za oGF, ki vsebuje kot spremenljivko zgolj koncentracijo serumskega cistatina C, vsaj tako uporabna kot enačba 4 s štirimi spremenljivkami (18):

$$oGF = 83,93 \cdot (s\text{-cistatin}C)^{-1,676} \quad (10)$$

Na koncentracijo serumskega cistatina C naj bi vplival spol, starost in rasa pa le v manjši meri:

$$oGF = 86,49 \cdot (s\text{-cistatin}C)^{-1,686} \cdot 0,948 \{ \text{za ženske} \} \quad (11)$$

Kljub manjšemu vplivu starosti na koncentracijo serumskega cistatina C pa je bilo z raziskavo ugotovljeno, da enačba 11 pri otrocih, mlajših od 14 let, podceni hitrost GF za približno 30 %. Zaradi tega je bilo potrebno izpeljati še enačbi za otroke s popravkom za spol (18).

$$oGF = 84,69 \cdot (s\text{-cistatin}C)^{-1,680} \cdot 1,384 \{ \text{za} < 14 \text{ let} \} \quad (12)$$

$$oGF = 87,62 \cdot (s\text{-cistatin}C)^{-1,693} \cdot 1,376 \{ \text{za} < 14 \text{ let} \} \cdot 0,940 \{ \text{za ženske} \} \quad (13)$$

Enačbo CKD-EPI za oGF, ki v osnovi kot spremenljivko vsebuje koncentracijo serumskega kreatinina, so preoblikovali še na način, da namesto koncentracije serumskega kreatinina upošteva koncentracijo serumskega cistatina C oz. upošteva obe koncentraciji (21):

$$oGF = 127,7 \cdot (s\text{-cistatin}C)^{-1,17} \cdot x^{-0,20} \cdot 0,91 \{ \text{za ženske} \} \cdot 1,06 \{ \text{za temnopolte} \} \quad (14)$$

$$oGF = 177,6 \cdot (s\text{-kreatinin})^{-0,65} \cdot (s\text{-cistatin}C)^{-0,57} \cdot x^{-0,20} \cdot 0,82 \{ \text{za ženske} \} \cdot 1,11 \{ \text{za temnopolte} \} \quad (15)$$

kjer je *s-kreatinin* v mg/dl.

Enačba, ki upošteva tako serumsko koncentracijo kreatinina kot serumsko koncentracijo cistatina C skupaj s starostjo, spolom

in raso, naj bi po Stevensu in sodelavcih najboljše ocenila hitrost GF pri bolnikih s KLB. Sami sicer dopuščajo možnost, da enačba morda ne bi bila primerna kot presejalna metoda za odkrivanje KLB, saj ni bila preizkušena na populaciji brez znane KLB (21).

Radioizotopske preiskave

Najnatančneje v praksi ovrednotimo hitrost GF z radioizotopskimi preiskavami s pomočjo snovi, kot so ioheksol, 51-Cr etilendiaminotetraacetna kislina (angl. *ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA), 99m-Tc dietilen-triaminopentaacetna kislina (angl. *diethylenetriaminopentaacetic acid*, DTPA) in 125-I iotalmat, če z drugimi metodami ne moremo dovolj zanesljivo ali natančno določiti GF in je to pri bolniku pomembno za nadaljnje terapevtske ukrepe (13). V klinični praksi v Sloveniji sicer radioizotopske metode uporabljamo zelo redko, če pa se jih poslužujemo, največkrat uporabimo 51-Cr EDTA, redkeje 125-I iotalmat in 99m-Tc DTPA.

PROTEINURIJA

Pomembna proteinurija se lahko pojavi v seču že v času, ko je hitrost GF še normalna, zato so preiskave seča pri sumu na KLB prav tako pomembne kot oGF (2, 4, 5). V fizioloških razmerah odločajo o filtraciji beljakovin plazme lastnosti glomerulne filtracijske pregrade, ki jo sestavljajo endotelne celice, glomerulna bazalna membrana in epitelne celice (podociti) s svojimi nožicami. Izločanje in reabsorpcija beljakovin plazme pa sta odvisni od delovanja tubulov (22–24). Prepustnost glomerulne filtracijske pregrade določata velikost in oblika por in negativni površinski naboj endotelnih in epitelnih celic. Voda in majhne kationske molekule, ki nastajajo v presnovnih procesih, se v glomerulih neovirano filtrirajo in izločajo s sečem. Večina beljakovin plazme pa se kljub velikemu krvnemu pretoku v ledvicah s sečem ne izloča. Albumini se kljub svoji majhni molekularni masi v glomerulih le minimalno filtrirajo, saj imajo na površini negativni naboj. Filtrirani albumini se v proksimalnih tubulnih celicah s pomočjo receptorske endocitoze reabsorbirajo in razgradijo. Njihova količina v seču dnevno ne presega 30 mg (22). Tudi večina drugih filtriranih

beljakovin majhne molekulske mase se pri zdravem človeku v proksimalnih tubulih reabsorbira ali razgradi. Imunoglobulin G (IgG) in druge večje beljakovine se v glomerulu zaradi velike molekulske mase ne filtrirajo (1, 5).

Večina beljakovin v seču pri zdravem človeku tako predstavljajo v tubulih izločene beljakovine, ki imajo zaščitno oz. regulatorno vlogo (npr. Tamm-Horsfallov protein) (9, 11). Celokupna fiziološka proteinurija v seču zato ne presega 150 mg dnevno (3, 4, 25).

Proteinurija se lahko pojavi v treh primerih (3, 5, 23, 26):

- ko je poškodovana glomerulna filtracijska pregrada: povečana je filtracija albuminov in IgG ter presežen njihov prag reabsorpcije v tubulih, kar imenujemo glomerulna proteinurija,
- ko so poškodovani tubuli: zmanjša se tubulna reabsorpcija beljakovin z majhno molekularno maso, kar imenujemo tubulna proteinurija, in
- ko se v glomerulih filtrira velika količina normalnih ali nenormalnih beljakovin plazme: zaradi preseženega praga reabsorpcije v tubulih se beljakovine izločajo s sečem, kar imenujemo prelivna proteinurija.

Glede na dnevno količino izločenih beljakovin s sečem delimo proteinurijo na blago (od 150 mg do 1 g izločenih beljakovin dnevno), zmerno (1–3 g beljakovin dnevno) in nefrotsko (več kot 3 g beljakovin dnevno ali 3,5 g/dan/1,73 m² telesne površine) (27).

Za oceno vrste proteinurije v seču določamo različne beljakovine. Ob sumu na glomerulno proteinurijo določamo koncentracijo albuminov in IgG v seču (5, 26). Pri začetni okvari glomerulov se sprva poveča izločanje albuminov v seču – takšno proteinurijo imenujemo selektivna glomerulna proteinurija. Če bolezen napreduje in je okvara glomerulne filtracijske pregrade velika, je v seču poleg albuminov v večji meri prisoten tudi IgG – v tem primeru govorimo o neselektivni glomerulni proteinuriji (3, 5, 23). Glomerulna proteinurija je lahko blaga, zmerna ali nefrotska (25).

Kadar je v seču povečano izločanje albuminov ob še normalni proteinuriji (manj od 150 mg/dan/1,73 m²), govorimo o bolezenski albuminuriji ali mikroalbuminuriji (3, 4).

V literaturi je splošno priznано, da je mikroalbuminurija kazalec generalizirane poškodbe žilnega endotela (28). Je občutljiv in specifičen pokazatelj prisotnosti KLB pri bolnikih, ki imajo sladkorno bolezen, arterijsko hipertenzijo ali glomerulno bolezen, hkrati pa tudi pomemben pokazatelj povečanega tveganja za nastanek srčno-žilnih zapletov in smrti ter hitrejše napredovanje KLB (2, 28–33). Tveganje narašča linearno s povečevanjem albuminurije in je ob prehodu v proteinurijo še večje (3, 34, 35).

Tubulna proteinurija je posledica tubulo-intersticijskih bolezni, lahko se pojavi tudi pri veliki glomerulni proteinuriji zaradi reabsorpcijske okvare tubulov. Dobra pokazatelj tubulne okvare ledvic sta predvsem alfa-1-mikroglobulin in N-acetil- β -D-glukozaminidaza (NAG) (3, 5, 23, 26).

Alfa-1-mikroglobulin je beljakovina z majhno molekulsko maso, ki večinoma nastaja v jetrih, pojavlja pa se tudi v mnogih drugih organih in krvni plazmi. V ledvicah se neovirano filtrira in v 99% reabsorbira v proksimalnih tubulnih celicah, kjer se razgradi, zato se le majhne količine izločijo s sečem. Z merjenjem koncentracije alfa-1-mikroglobulina v seču lahko ocenimo delovanje proksimalnih tubulov, saj se pri njihovi okvari zmanjša reabsorpcija in poveča izločanje alfa-1-mikroglobulina v seču (36).

Encim NAG se nahaja v lizosomih proksimalnih tubulov. V fizioloških pogojih je dnevna variabilnost v izločanju tega encima majhna (37). Sodeluje pri znotrajcelični presnovi večjih molekul, ki se v primeru glomerulne okvare filtrirajo v glomerulu, reabsorbirajo ali razgradijo v proksimalnem tubulu, nato pa se skupaj z NAG in drugimi lizosomskimi encimi izločajo v seč. Tubulna proteinurija zaradi tubulo-intersticijskih bolezni navadno ne presega 2 g dnevno (25).

Zaradi povečanega nastajanja beljakovin z majhno molekulsko maso, kot so mioglobin, beta-2-mikroglobulin ali lahke verige kapa in lambda, nastane prelivna proteinurija. Povečano nastajanje teh beljakovin je posledica različnih bolezni.

Beta-2-mikroglobulin je kot komponenta molekul humanega levkocitnega antigena I (angl. *major histocompatibility complex I*, MHC I) prisoten na skoraj vseh celicah v te-

lesu in se v majhnih količinah pojavlja v serumu, likvorju in urinu zdravih oseb. Njegova količina pa je višja pri ljudeh s tubulno proteinurijo, ledvično odpovedjo in tistih, ki imajo transplantirano ledvico. Lahke verige lambda in kapa nastajajo pri mieloproliferativnih boleznih, povečane količine mioglobina pa se pojavijo pri razpadu mišic v procesu rhabdomiolize in sindromu utesnitve mišic. Beljakovine se filtrirajo v glomerulu, v seču pa se pojavijo, ko je presežek tubulni maksimum za reabsorpcijo določene beljakovine. Ko se vsa količina beljakovin ne more reabsorbirati v proksimalnih tubulnih celicah, se njihov presežek izloči s sečem (3, 5, 26). Prelivna proteinurija je lahko blaga, zmerna ali nefrotska (25).

Določanje proteinurije

Izločanje beljakovin s sečem povečajo telesna aktivnost, stres, akutna vnetna stanja, povišana telesna temperatura, neurejen zvišan arterijski tlak, zvišana koncentracija glukoze v krvi, srčno popuščanje, vnetje sečil in nosečnost. Prisotna je, če jo dokažemo v dveh od treh pregledanih vzorcev seča v obdobju treh tednov do treh mesecev (4, 25, 34, 35, 38–40).

Kot prvo presejalno preiskavo uporabljamo preiskavo vzorca seča s testnim lističem za analizo seča, s katerim določamo tudi druge kemične lastnosti seča, kot so pH, relativna gostota, beljakovine, glukoza, metilketoni, nitriti, urobilinogen, bilirubin, hemoglobin, prisotnost levkocitov, eritrocitov in beljakovin (27). Reagent na lističu je občutljiv na prisotnost albuminov, manj pa za druge beljakovine, kot so imunoglobulini ali lahke verige v seču. Barvno reakcijo reagenta na lističu ocenimo z oznako 0 za negativno in s številkami od 1 do 4 za različne stopnje pozitivnosti (4). Slaba lastnost preiskave je subjektivno določanje vrednosti na podlagi primerjave barve na testnem lističu z referenčno vrednostjo v obliki barve, ki jo določen proizvajalec poda kot standard. Izvid je lahko lažno negativen, če so v vzorcu seča beljakovine s pozitivnim nabojem, saj je testni reagent nanje neobčutljiv, in v primeru preveč razredčene seča. Pri koncentriranem seču je proteinurija precenjena. Lažno pozitiven izvid je lahko posledica alkalnega pH seča ($\text{pH} > 7$), prisotnosti krvi, razkužila klorheksidina, umetnih

barvil ali jodnega kontrastnega sredstva, uporabljenega v zadnjih 24 urah (9, 11, 25).

S testnim lističem praviloma dokažemo samo albuminurijo, zato vedno sočasno določamo proteinurijo tudi s sulfosalicilno kislino ali drugo precipitacijsko metodo, s katero zaznamo prisotnost vseh beljakovin in ne samo albuminov. Na ta način lahko odkrijemo tudi prelivno ali tubulno proteinurijo. Metoda temelji na oceni motnosti precipitata. Lažno pozitiven izvid je lahko posledica uporabe nekaterih zdravil (tolectin, tolbutamid, antibiotiki) in kontrastnih sredstev (4, 27).

Če s testiranjem s testnim lističem in precipitacijsko metodo dokažemo proteinurijo, jo je potrebno natančneje kvantitativno ovrednotiti. Večina smernic predlaga določitev različnih beljakovin v seču v razmerju z izločeno količino kreatinina. Izločena koncentracija beljakovin v seču namreč ni odvisna samo od količine izločenih beljakovin, temveč nanjo vplivajo tudi spremembe v koncentriranosti seča. Če je preiskovanec veliko pil in je posledično količina izločenega seča večja, potem je zaradi razredčenosti vzorca proteinurija lahko navidezno manjša in obratno. Z uporabo razmerja z izločenim kreatininom namesto absolutne vrednosti koncentracije beljakovin v seču se izognemo vplivu različnega vnosa tekočine (11, 41–44). Metodi, ki ju pri nas večinoma uporabljamo za določitev beljakovin v vzorcu seča, sta barvna metoda pirogalol in encimska reakcija (4). Rezultat podamo kot razmerje količine beljakovin v g/mol kreatinina (u-beljakovine/u-kreatinin). Kot bolezenski izvid štejemo vrednost več kot 20 g beljakovin/mol kreatinina (15).

Če proteinurije ne dokažemo, lahko iščemo mikroalbuminurijo, zato določimo razmerje med albumini in kreatininom (u-albumin/u-kreatinin) v vzorcu seča. Bolezenska najdba je razmerje več kot 3 g albuminov/mol kreatinina v vzorcu seča ali več kot 30 mg albuminov v 24-urnem zbranem seču (4, 27, 28, 32). Ko potrdimo proteinurijo, določimo še vrsto proteinurije: določimo koncentracijo albuminov, IgG, alfa-1-mikroglobulina in NAG v seču. Rezultat prav tako podamo v g/mol kreatinina (27).

Najbolj natančno ovrednotimo izločanje beljakovin v 24-urnem zbranem seču, ki je pri kliničnem delu še vedno nepogrešljiv zlati

standard. Preiskava je zamudna, zahteva veliko motiviranost in sodelovanje preiskovanca, zato vzorci pogosto niso popolno zbrani. Ali je vzorec primerno zbran, ocenimo z določanjem vrednosti celokupnega kreatinina v seču in izračunamo njegovo izločanje na kg telesne teže preiskovanca (4, 27, 28, 32). Izločanje kreatinina se pri istem preiskovancu v krajšem časovnem obdobju le minimalno spreminja. Referenčne vrednosti so za moške 120–230 $\mu\text{mol/kg}$ telesne teže, za ženske pa 124–194 $\mu\text{mol/kg}$ telesne teže in se z leti spreminjajo (43, 45, 46).

Odvzem seča

Številni dejavniki, kot so izločanje seča, prehrana, stradanje, telesni napor, počitek, čas zadrževanja seča v sečnem mehurju, okužba, menstruacija pri ženskah in ejakulacija semena pri moških, vplivajo na sestavine seča. Da se izognemo vplivu teh dejavnikov na vrednotenje preiskav, je potreben načrtovan in standardiziran postopek pravilnega odvzema seča (4).

Pri načrtovanem odvzemu seča zaradi diagnostike morebitne ledvične bolezni preiskovanca vedno opozorimo, naj dva dni pred odvzemom ne bo fizično aktiven in naj ne uživa rdečega mesa, saj oboje pomembno vpliva na določitev proteinurije tako zaradi vpliva na kreatinin kot zaradi povečanja izločanja beljakovin po beljakovinskem obroku (10, 47). Moške opozorimo, naj bodo dan pred preiskavo spolno vzdržni, pri ženskah pa zaradi kontaminacije seča s krvjo preiskav seča v času menstruacije ne opravljamo (4, 48).

Pokončen položaj telesa vpliva na izločanje beljakovin s sečem predvsem zaradi spremembe tlaka in regulacije pretoka skozi ledvice ob aktivaciji osi renin-angiotenzin-aldosteron, ko vstanemo iz ležečega položaja (9).

Zaradi uporabe razmerja med posameznimi vrstami beljakovin in kreatininom v seču je potrebno upoštevati dejavnike, ki vplivajo na serumsko koncentracijo kreatinina in posledično na količino izločenega kreatinina v seču (9, 10, 12, 44, 49–51). Čeprav je pri zdravih preiskovancih opisana razlika v izločanju kreatinina čez dan (ob 16. uri je višja kot ob 8. uri zjutraj), pa pri bolnikih z zmanjšano GF te razlike niso opisali (12).

Praviloma vedno preiskujemo svež vzorec seča. V epidemioloških študijah so pogosto vzorce seča pred analizo zamrzovali, v eni raziskavi celo za tri leta na -20°C , ali jih shranjevali v hladilniku na 4°C , vendar zamrzovanje vzorcev seča vpliva na vrednost beljakovin v seču, saj zmanjša imunogenost albuminov. Posledično je rezultat albuminurije pri imunonefelometrični metodi podcenjen (36, 43, 46, 52).

Čas odvzema seča za določanje proteinurije in albuminurije

Največkrat za presejalne preiskave uporabimo naključni vzorec seča, ki ga bolnik odda tekom dneva, ko obiše zdravnika, in brez predhodne priprave. Vzorec zaradi različne količine popite tekočine, telesnega napora in ostalih nepredvidljivih že naštetih dejavnikov ne odraža stacionarnega stanja, ima veliko variabilnost in je slabše primerljiv s 24-urnim zbranim sečem (11, 25, 42, 44).

V številnih objavljenih priporočilih za odkrivanje KLB v Veliki Britaniji, ZDA, Franciji, Avstraliji in Kanadi priporočajo kot presejalno preiskavo za ugotavljanje proteinurije ali albuminurije prvi vzorec seča (15, 32, 35, 53, 54). Priporočila temeljijo na epidemioloških raziskavah, s katerimi so pokazali, da je prvi jutranji vzorec bolj primerljiv z analizo 24-urnega zbranega seča kot naključni vzorec seča, saj se pri odvzemu prvega jutranjega vzorca izognemo vplivu morebitne ortostatske proteinurije, telesne aktivnosti, prekomernemu razredčenju seča in vplivu hrane (15, 29, 32, 35, 44, 45, 53–57).

Večina epidemioloških raziskav, ki so bile temelj za priporočila, je primerjala prvi jutranji vzorec z naključnim vzorcem seča, vzetim tekom dneva. Rezultati naključnega vzorca so bili v primerjavi z jutranjim vzorcem manj primerljivi s 24-urno proteinurijo, saj so bili pogostejši, v katerih so preiskovanci oddali seč, zelo različni. Imeli so namreč različen vnos tekočine, hrane in so bili različno fizično aktivni. Za razliko od naključnega vzorca je bil prvi jutranji vzorec oddan takoj, ko je preiskovanec vstal iz postelje, zato so bili pogoji najbolj standardizirani, in ker ponoči ležimo, ne jemo in ne pijemo, je bila tudi variabilnost med preiskovanci najmanjša (29, 43–46, 55, 57–59).

V praksi pa je prvi vzorec seča pri ambulantnem bolniku težko odvzeti, saj sta za to potrebna dva obiska pri zdravniku – prvi, ko prejme navodila in pripomočke za odvzem seča doma, in drugi, ko vzorec prinese v ambulantno. Odvzem jutranjega vzorca seča ocenimo proteinurijo po najugodnejših fizioloških pogojih, to je v času počitka, ki v primerjavi s časom dnevne aktivnosti predstavlja le eno tretjino dneva. Kar dve tretjini dneva se gibljemo v pokončnem položaju, pijemo tekočino in jemo, zato je zelo verjetno, da prvi vzorec seča ni najustreznejši za iskanje bolezenske proteinurije, ker jo lahko podceni.

Namen naše raziskave je bil primerjati albuminurijo in proteinurijo v različnih vzorcih seča bolnikov s KLB z albuminurijo in proteinurijo, določeno v vzorcu 24-urnega zbranega seča. Želeli smo potrditi hipotezo, da prvi jutranji seč ni primeren za oceno albuminurije in proteinurije, ker jo podceni. Prav tako pa smo želeli ugotoviti, kateri vzorec je najprimernejši za določanje glomerulne, tubulne in celokupne proteinurije.

V prospektivni raziskavi je sodelovalo 20 bolnikov s KLB. Vključitveni kriteriji so bili: starost nad 18 let, s predhodnimi preiskavami potrjena KLB zaradi kroničnega glomerulonefritisa, proteinurija nad 150 mg dnevno in odsotnost aktivne okužbe. Izključitveni kriteriji so bili: nosečnost, aktivna vnetna bolezen, srčno popuščanje in končna ledvična odpoved.

Zaradi možnih napak pri zbiranju 24-urnega seča smo izbrali motivirane preiskovance, ki so dobili natančna pisna navodila. Preiskovancev z aktivno okužbo, ki dokazano poveča izločanje beljakovin v seču, in nosečnic v raziskavo nismo vključili. Zaradi vpliva na izločanje beljakovin v seču smo izključili tudi preiskovance s srčnim popuščanjem. Prav tako smo standardizirali pogoje zbiranja vzorcev seča, pitja tekočine in vnosa hrane (60).

Pri bolnikih s KLB, kjer smo primerjali albuminurijo in proteinurijo v različnih vzorcih seča (prvega jutranjega, drugega jutranjega, vzorec ob 12., 15., 18. in 21. uri) z albuminurijo in proteinurijo, določeno v vzorcu 24-urnega zbranega seča, smo ugotovili, da sta bili v prvem jutranjem vzorcu seča podcenjeni tako albuminurija kot proteinurija. Posledično podcenjene albuminurije in proteinurije

v prvem jutranjem seču pomeni spregledano ledvično bolezen (60). Če je v vzorcu seča albuminurija ali proteinurija lažno pozitivna, v praksi to pomeni, da bolnik opravi dodatne preiskave z zbiranjem 24-urnega seča, s katerimi najdbo potrdimo ali ovržemo. In ta možnost je za potencialnega bolnika zagotovo ugodnejša, saj ne predstavlja tveganja za poslabšanje zdravstvenega stanja.

Za oceno glomerulne proteinurije, to je albuminurije in izločanje IgG, je bil od vseh najprimernejši drugi vzorec seča, ki je za razliko od prvega vzorca oboje precenil (60). Povečanje albuminurije in proteinurije v končnem položaju je verjetno povezano z aktivacijo osi renin-angiotenzin in povečanim izločanjem angiotenzina II. Slednji zaradi konstrikcije eferentne arteriole zveča znotraj-glomerulni filtracijski tlak, kar posledično poveča glomerulno proteinurijo, torej tako albuminurijo kot izločanje IgG (9).

Za oceno tubulne proteinurije sta bila najprimernejša vzorec seča ob 15. uri za NAG in vzorec seča ob 18. uri za alfa-1-mikroglobulin. V drugem jutranjem vzorcu je bila tubulna proteinurija v obeh primerih precenjena (60). Dnevna variabilnost izločanja alfa-1-mikroglobulina je bila pri zdravih preiskovancih že opisana. Dejavniki, ki vplivajo na dnevno variabilnost izločanja te beljakovine, so večja hitrost izločanja seča čez dan, pokončni položaj telesa, večja fizična aktivnost in spremembe v GF (36). Ugotovili smo, da je bila tubulna proteinurija največja v času največjega izločanja albuminov in IgG, kar pripisujemo večji obremenitvi tubulov zaradi reabsorpcije albuminov in IgG ter posledični reabsorpcijski okvari (23, 60).

Celokupna proteinurija je pri glomerulnih boleznih odraz prepletanja različnih mehanizmov, ki vplivajo tako na glomerulno kot tudi na tubulno proteinurijo, zato lahko ob različnih delih dneva pričakujemo veliko variabilnost v vrednostih. Za določitev celokupne proteinurije je bil z vzorcem 24-urnega zbranega seča najbolj primerljiv vzorec ob 21. uri, ko je bila tudi variabilnost določitev majhna, vendar pa je v praksi zaradi analitskih pogojev to težje izvedljivo (60). Tudi v raziskavi, kjer so primerjali proteinurijo v 6- do 12-urnem zbranem seču ob različnih časovnih intervalih s 24-urno proteinurijo, so ugotovi-

li, da je bila proteinurija v seču, zbranim od 18. ure zvečer do 6. ure zjutraj, najustreznejše nadomestilo 24-urnega zbiranja seča (61).

Slednje izsledke bi bilo potrebno preveriti še na večji skupini bolnikov, saj je bila variabilnost dnevnih določitev različnih vrst beljakovin v vzorcih seča velika. Nadaljnje raziskovanje bi lahko potekalo v smeri iskanja morebitnih razlik v izločanju različnih beljakovin in tubulnih encimov pri bolnikih, ki imajo nefrotsko ali nenefrotsko proteinurijo, saj menimo, da je dnevni vzorec pri bolnikih z nefrotsko proteinurijo drugačen in bi to lahko spremenilo njihove nadaljnje diagnostične preiskave in zdravljenje (60).

Na osnovi naših dognanj bi bil drugi jutranji vzorec seča kot presejalna preiskava določanja albuminurije in proteinurije primernejši od prvega jutranjega vzorca seča. Menimo, da bi tako lahko odkrili tudi tiste bolnike s KLB, ki so imeli do sedaj v prvem jutranjem vzorcu seča lažno negativne izsledke ali podcenjeno albuminurijo in proteinurijo, in jim omogočili ustrezno zdravljenje, s tem pa izboljšali kvaliteto življenja in podaljšali preživetje (60).

ZAKLJUČKI

KLB se v različnih delih sveta v povprečju pojavlja že pri vsakem desetem odraslem človeku. Najpomembnejša pokazatelja KLB sta zmanjšanje oGF pod 60 ml/min/1,73 m² in proteinurija oz. albuminurija. Hitrost GF merimo s pomočjo očistka snovi, ki se v ledvicah v celoti filtrira, ne pa reabsorbira ali izloča v ledvičnih tubulih. Najpogosteje ocenimo GF s pomočjo enačb iz serumske koncentracije kreatinina ali izmerimo očistek kreatinina. Pomagamo si lahko tudi z določanjem cistatina C ali radioizotopskimi preiskavami, ki pa jih v praksi le redko uporabljamo.

Albuminurija in proteinurija sta zgodnja pokazatelja ledvične okvare, saj sta pogosto prisotni še pred zmanjšanjem hitrosti GF. Znano je tudi, da sta pomembna dejavnika, ki pospešita slabšanje ledvičnega delovanja, in kazalca izrazito povečanega tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni in smrtnosti. Zato je zelo pomembno, da ju pravočasno odkrijemo in pravilno ovrednotimo njune vrednosti v vzorcih seča.

Za zlati standard določanja albuminurije in proteinurije velja določitev beljakovin v 24-urnem zbranem seču. Zaradi zamudnosti in zahtevnosti take preiskave v smernicah kot presejalno preiskavo priporočajo določitev proteinurije in albuminurije v prvem jutranjem seču, izraženo z razmerjem med izločeno količino beljakovin in kreatininom v vzorcu seča. Priporočila temeljijo na izsledkih večine epidemioloških raziskav, ki so primerjale prvi jutranji vzorec z naključnim vzorcem seča, vzetim tekom dneva.

Za večino najpogostejših KLB je značilna glomerulna proteinurija. V naši raziskavi smo ugotovili, da je za oceno glomerulne proteinurije, to je albuminurije in izločanje IgG, najprimernejši drugi vzorec jutranjega seča. Zato menimo, da so preiskave drugega jutranjega vzorca seča kot presejalne preiskave za odkrivanje KLB povednejše od preiskav vzorca prvega jutranjega seča.

LITERATURA

1. Hojs R, Gorenjak M, Krsnik M, et al. Presejalne metode za kronično ledvično bolezen: ocena glomerulne filtracije. *Isis*. 2009; 18 (3): 44–6.
2. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: A position statement from the National kidney foundation. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50 (2): 169–80.
3. Lindič J. Preiskave ledvičnega delovanja. In: Kovač D, Lindič J, Malovrh M, et al., eds. *Bolezni ledvic*. 2nd ed. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center; 2009. p. 9–17.
4. Lindič J, Flisar Ž, Krsnik M, et al. Presejalne metode za kronično ledvično bolezen: ocena proteinurije in albuminurije. *Isis*. 2009; 18 (4): 42–6.
5. Regeniter A, Freidank H, Dickenmann M, et al. Evaluation of proteinuria and GFR to diagnose and classify kidney disease: Systematic review and proof of concept. *Eur J Intern Med*. 2009; 20 (6): 556–61.
6. Malnarič V, Kaplan Pavlovčič S. Ali arterijsko hipertenzijo pri bolnikih z IgA nefropatijo dobro zdravimo. *Zdrav Vestn*. 2007; 76 (9): 539–43.
7. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet*. 2010; 375 (9722): 1296–309.
8. Rupnik M. Fiziologija ledvic. *Med Razgl*. 2005; 44 (3): 235–56.
9. Israni AK, Kasiske B. Laboratory assessment of kidney disease: celarance, urinalysis, and kidney. In: Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's The kidney*. 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 724–56.
10. Mayersohn M, Conrad KA, Achari R. The influence of a cooked meat meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance. *Br J Clin Pharmacol*. 1983; 15 (2): 227–30.
11. Newman DJ, Pugia MJ, Lott JA, et al. Urinary protein and albumin excretion corrected by creatinine and specific gravity. *Clin Chim Acta*. 2000; 294 (1–2): 139–55.
12. Rapoport A, Husdan H. Endogenous creatinine clearance and serum creatinine in the clinical assessment of kidney function. *Can Med Assoc J*. 1968; 99 (4): 149–56.
13. Lindič J. Ocena glomerulne filtracije in ledvična bolezen. In: Fras Z, Poredoš P, eds. *Zbornik prispevkov / 52. Tavčarjevi dnevi, Portorož, 4.–6. november 2010: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino*; 2010. Ljubljana: Littera Picta. p. 143–54.
14. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in Renal disease study group. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 461–70.
15. Crowe E, Halpin D, Stevens P. NICE clinical guideline 73: Chronic kidney disease: Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. *BMJ*. 2008; 337: a1530.
16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150 (9): 604–12.
17. Bevc S, Ekart R, Hojs R. Serumski cistatin C – nov označevalec glomerulne filtracije. *Med Razgl*. 2006; 45 (3): 293–9.
18. Grubb A, Nyman U, Björk J, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem*. 2005; 51 (8): 1420–31.

19. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Amr Soc Nephrol*. 2009; 20 (3): 629–37.
20. Hallan SI, Orth SR. The KDOQI 2002 classification of chronic kidney disease: for whom the bell tolls. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25 (9): 2832–6.
21. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3.418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51 (3): 395–406.
22. Anderson S, Komers R, Brenner BM. Renal and systemic manifestations of glomerular disease. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney*. 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 820–4.
23. D' Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int*. 2003; 63 (3): 809–25.
24. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev*. 2008; 88 (2): 451–87.
25. Blaustein DA, Kumar R, Goyzueta JD. Isolated proteinuria: diagnosis and evaluation. *Prim Care Update Ob/Gyns*. 1995; 2 (6): 204–6.
26. Siede WH, Regener A. Proteinuria – Diagnostics and Interpretation with Marker Proteins: Computerising Processing and Report («MDI-LabLink»). From the meeting «Proteins: from the Laboratory to the Clinic» [internet]. Corman: Castrocara: New Scientific Company; 2001 [citirano 2010 Aug 11]. Dosegljivo na: http://www.efree-kontrol.com/pdf/nsc/CCaro_Proteinuria_EN_040601.pdf
27. Lindič J. Pregled seča. In: Kovač D, Lindič J, Malovrh M, et al., eds. *Bolezni ledvic*. 2nd ed. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center; 2009. p. 19–35.
28. Kutter D, Kremer A, Bousser F, et al. A simple and inexpensive screening test for low protein levels in urine. *Clin Chim Acta*. 1997; 258 (2): 231–9.
29. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension; the MAGIC study. Microalbuminuria: a Genoa investigation on complications. *Hypertension*. 1997; 30 (5): 1135–43.
30. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1998; 11 (4): 430–8.
31. Marre M. Microalbuminuria and prevention of renal insufficiency and cardiovascular diseases. *Am J Hypertens*. 1998; 11 (7): 884–6.
32. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): A position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33 (5): 1004–10.
33. Redon J, Morales-Olivas F, Galgo A, et al. Urinary albumin excretion and glomerular filtration rate across the spectrum of glucose abnormalities in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17 (12 Suppl 3): 236–45.
34. Mogensen CE. Introduction: Nature of microalbuminuria, proteinuria and progressive renal disease. *J Diabetes Complications*. 1995; 9 (1): 2–6.
35. Halimi JM, Hadjadj S, Aboyans V, et al. Microalbuminuria and urinary albumin excretion: French clinical practice guidelines. *Diabetes Metab*. 2007; 33 (4): 303–9.
36. Andersson L, Haraldsson B, Johansson C, et al. Methodological issues on the use of urinary alpha-1-microglobulin in epidemiological studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23 (4): 1252–6.
37. Turecky L, Uhlíkova E. Diagnostic significance of urinary enzymes in nephrology. *Bratisl Lek Listy*. 2003; 104 (1): 27–31.
38. Rowe DJ, Bagga H, Betts PB. Normal variations in rate of albumin excretion and albumin to creatinine ratios in overnight and daytime urine collections in non-diabetic children. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 291 (6497): 693–4.
39. Gomes MB, Lucchetti MR, Gonçalves MFR, et al. Influence of first morning urine volume, fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin on first morning urinary albumin concentration. *Braz J Med Biol Res*. 1997; 30 (2): 191–6.
40. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein : creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*. 2005; 51 (9): 1577–86.
41. Morgenstern BZ, Butani L, Wollan P, et al. Validity of protein-osmolality versus protein-creatinine ratios in the estimation of quantitative proteinuria from random samples of urine in children. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41 (4): 760–6.
42. Ewald B, Attia J. Which test to detect microalbuminuria in diabetic patients? A systematic review. *Aust Fam Physician*. 2004; 33 (7): 565–7.
43. Gansevoort RT, Brinkman J, Bakker SJL, et al. Evaluation of measures of urinary albumin excretion. *Am J Epidemiol*. 2006; 164 (8): 725–7.
44. Lambers Heerspink HJ, Brantsma AH, de Zeeuw D, et al. Albuminuria assessed from first-morning-void urine samples versus 24-hour urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. *Am J Epidemiol*. 2008; 168 (8): 897–905.

45. Ruggenti P, Gaspari F, Perna A, et al. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein : creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ*. 1998; 316 (7130): 504-9.
46. Dyer AR, Greenland P, Elliott P, et al. Evaluation of measures of urinary albumin excretion in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 2004; 160 (11): 1122-31.
47. Walls J. Role of proteinuria in progressive renal disease: Relationship between proteinuria and progressive renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37 (1 Suppl 2): 13-6.
48. Davidson MB, Smiley JF. Relationship between dipstick positive proteinuria and albumin : creatinine ratios. *J Diabetes Complications*. 1999; 13 (1): 52-5.
49. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, et al. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (11): 2402-7.
50. Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, et al. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implication of sex and race. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 (4): 1034-9.
51. Jacobs DR Jr, Murtaugh MA, Steffes M, et al. Gender- and race-specific determination of albumin excretion rate using albumin-to-creatinine ratio in single, untimed urine specimens. *Am J Epidemiol*. 2002; 155 (12): 1114-9.
52. Khawali C, Andriolo A, Ferreira SR. Comparison of methods for urinary albumin determination in patients with type 1 diabetes. *Braz J Med Biol Res*. 2002; 35 (3): 337-43.
53. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI Guidelines. Urine Protein as Diagnostic Test: testing for proteinuria. *Nephrology (Carlton)*. 2004; 9 (Suppl 3): 3-7.
54. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, et al. Canadian Society of Nephrology: 2008 guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ*. 2008; 179 (11): 1154-62.
55. Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL, et al. The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int*. 2005; 67 Suppl 94: 28-35.
56. Gansevoort RT, Brinkman J, Bakker SJL, et al. Respond to »Using measures of albumin excretion«. *Am J Epidemiol*. 2006; 164 (8): 731-2.
57. Gansevoort RT, Lambers Heerspink, Witte EC. Methodology of screening for albuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 (8): 2109-11.
58. Guy M, Newall R, Borzomato J, et al. Diagnostic accuracy of the urinary albumin: creatinine ratio determined by the CLINITEK Microalbumin and DCA 2000+ for the rule-out of albuminuria in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2009; 399 (1-2): 54-8.
59. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, et al. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20 (2): 436-43.
60. Purg D, Skamen J. Primerjava ocene albuminurije in proteinurije v različnih vzorcih seča [raziskovalna naloga]. [Ljubljana]: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 2010.
61. Fine DM, Ziegenbein M, Petri M, et al. A prospective study of protein excretion using short-interval timed urine collections in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2009; 76 (12): 1284-8.
62. Viswanathan V, Chamukuttan S, Kuniyil S, et al. Evaluation of a simple, random urine test for prospective analysis of proteinuria in type 2 diabetes: a six year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000; 49 (2-3): 143-7.
63. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375 (9731): 2073-81.

Prispelo 5. 3. 2011

Miha Ciringer¹, Ciril Triller², Dragica Maja Smrke³

Terapija s kontroliranim negativnim tlakom

Negative Wound Pressure Therapy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: terapija s kontroliranim negativnim tlakom, rane, celjenje ran, sodobni materiali za oskrbo ran

Zdravljenje vseh vrst ran predstavlja velik zdravstveni problem in breme za bolnike. Poglobljeno razumevanje celjenja ran na celičnem in molekularnem nivoju je omogočilo nedavni razvoj sodobnih materialov za oskrbo ran. Med te materiale prištevamo tudi terapijo s kontroliranim negativnim tlakom. Pri tej metodi kontroliramo pogoje s pomočjo mikroprocesorsko vodene črpalke, ki preko drenažnih cevi ustvarja podtlak v rani izpolnjeni s posebno peno ali gazo. Terapija s kontroliranim negativnim tlakom ugodno vpliva na celjenje ran. Ta metoda ima posebej pomembno vlogo pri pospeševanju celjenja kroničnih in okuženih ran ter akutnih travmatskih ran z obsežno poškodbo mehkih tkiv. Metoda se je izkazala za učinkovito in varno, ima široko klinično uporabnost ter je hkrati ob pravilni uporabi ekonomsko opravičljiva.

ABSTRACT

KEY WORDS: negative wound pressure therapy, wound, wound healing, wound dressings

Wound management represents a great burden for the patients' quality of life and also for the healthcare expenditures. The understanding of the complex cellular and molecular mechanisms involved in the healing process enabled the recent development in the field of wound dressing. One of the recent advances in the field is the negative wound pressure therapy. This modern wound dressing consists of a special foam or gauze that fills the entire wound volume and a microprocessor guided pump that controls the wound parameters and exerts negative pressure on the wound. The pump is connected to the wound compartment through a set of draining tubes. Negative pressure wound therapy accelerates the wound healing process. This new method is especially well suited for the treatment of chronic and infected wounds and also acute traumatic wounds with extensive soft tissue damage. Usage of negative pressure wound therapy in the management of acute and chronic wounds has shown to be safe and efficient. It has broad clinical applications and it is economically justified when used optimally.

¹ Miha Ciringer, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; mihaciringer@gmail.com

² Prim. asist. Ciril Triller, dr. med., Klinični oddelek za kirurške okužbe, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

³ Prof. dr. Dragica Maja Smrke, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; Klinični oddelek za kirurške okužbe, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Zdravljenje ran, tako akutnih kot tudi kroničnih, predstavlja velik terapevtski izziv. Naraščajoča incidenca ran, predvsem tistih z motnjami pri celjenju, predstavlja veliko breme za bolnike, pa tudi finančno breme za zdravstvo. Osnovo zdravljenja ran predstavlja dobro planiranje izbranih postopkov ter zdravljenje osnovne bolezni, ki lahko zavira celjenje. Lokalni postopki za zdravljenje ran obsegajo različne kirurške postopke ter uporabo sodobnih materialov za oskrbo ran. Celjenje rane je kompleksen proces, ki predstavlja zapleteno medsebojno delovanje različnih celic, citokinov, rastijskih dejavnikov in tkivnih proteinaz (1). Osnovne faze celjenja so vnetje, proliferacija in remodelacija. Celjenje akutnih ran poteka v pravilnem zaporedju. Povsem drugače je pri kroničnih ranah, kjer celjenje ne poteka v pravilnem sledju, posamezne faze so podaljšane, se prepletajo in se ne zaključijo (2). Poglobljeno celično in molekularno razumevanje tako kompleksnega procesa, kot je celjenje, je omogočilo razvoj modernih materialov za oskrbo ran. Lastnosti, ki jih ti materiali imajo, so uravnavanje vlažnosti, temperature in pH, absorpcija eksudata, zaviranje okužbe, ne dražijo, so nealerogeni in neadherentni (3, 4).

Terapija s kontroliranim negativnim pritiskom (TNP) je oblika sodobnih materialov za oskrbo ran, pri kateri z mikroprocesorsko vodeno črpalko ustvarjamo negativni tlak v rani (5). S pionirskim delom so raziskovalci dokazali učinkovitost TNP, kasnejše študije pa so potrdile njeno uspešnost (6–10). Čeprav so podrobnosti o mehanizmu delovanja še neznanne, so znani ugodni vplivi TNP na celjenje ran. Indikacije TNP so široke, metoda je ob pravilni uporabi varna za bolnika in učinkovita tudi v ekonomskem pogledu (9, 11).

ZGRADBA SISTEMA ZA TERAPIJO S KONTROLIRANIM NEGATIVNIM TLAKOM

TNP obstaja v različnih izvedbah, saj gre za različne lastniške izdelke. V osnovi so sistemi TNP sestavljeni iz pene ali sterilne gaze, ki je ročno oblikovana po tkivnem defektu ali rani, drenažne cevi, ki povezuje peno s črpal-

ko, poliuretanske folije, ki se prelepi preko rane ali tkivnega defekta, izpolnjenega s peno ali gazo, in črpalke, ki ustvarja podtlak ter ima vgrajeno zbiralno posodo za eksudat.

Klasična namestitvev sistema TNP omogoča zgolj vzpostavitev podtlaka. Obstajajo različice sistemov, ki omogočajo perfuzijo rane z Ringerjevim laktatom in antiseptiki. Takšna uporaba je različica perfuzijskih sistemov za rane. V primeru okuženih ran je možna uporaba posebnih oblog pod samo peno, npr. srebrnih oblog, ki delujejo protibakterijsko.

Peni, ki se uporabljata pri TNP, sta iz različnih materialov, razlikujeta pa se v velikosti por in elektrokemijski zgradbi. Zaradi teh razlik imata tudi drugačno uporabnost. Bela pena je polivinilalkoholna (PVA), črna je poliuretanska (PU).

PVA pena ima pore manjših dimenzij, nima mrežaste zgradbe in je hidrofilna. PU pena ima pore večjih dimenzij, mrežasto zgradbo ter je hidrofobna. Pomembne lastnosti pene so zmanjševanje količine eksudata, edema rane, kolonizacije z mikroorganizmi in pozitiven vpliv na hemodinamske parametre kapilarne mreže (zvišanje perfuzijskega tlaka, zmanjšanje venskega zastoja, zvišanje pretoka krvi). Pena okolne kože ne draži, ne poškoduje ter pospešuje razraščanje granulacijskega tkiva. Granulacijsko tkivo je primerno ležišče za presadke, režnje in tkivne nadomestke, prav tako pa je pena primerna za fiksiranje le-teh (12, 13).

Za polnitev ran se namesto pen uporabljajo tudi posebne sterilne gaze, ki so prepojene z antiseptiki. Tako pripravljene gaze omogočajo daljši čas namestitve, brez vzpostavitve podtlaka, tudi do 72 ur. Zaradi grožčnega septičnega stanja je lahko sistem TNP z nameščeno peno v rani brez vzpostavljenega podtlaka zgolj 2 uri. Teh navodil se je potrebno strogo držati.

Drenažne cevi, ki povezujejo rano s črpalko, morajo biti sterilne, prav tako tudi vsi ostali deli, ki pridejo v stik z rano. K cevem spadajo razni priključki za lažje sestavljanje in zagotavljanje robustnosti ter zanesljivosti. Določeni sistemi uporabljajo drene različnih oblik z različnimi vzorci perforiranosti, ki omogočajo optimalnejšo drenažo.

Celoten sistem mora tesniti, za kar se uporabljajo adhezivne poliuretanske folije. Te ima-

jo lastnosti polprepustne pregrade, omogočajo ohranjanje konstantnega mikrookolja rane in prehajanje vodne pare v obe smeri, ne pa tudi vodnih kapljic in bakterij (14).

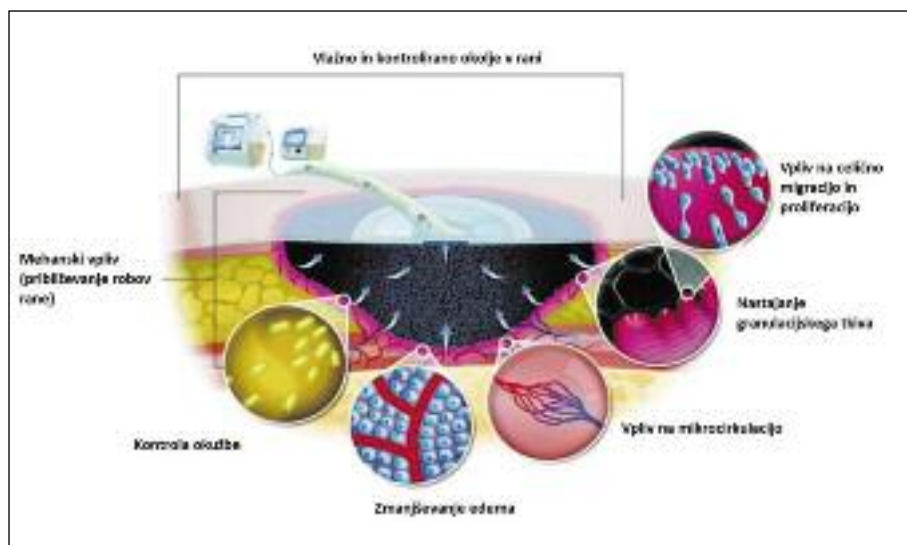
Črpalke so napredne, mikroprocesorsko vodene naprave, ki so danes tudi v prenosni izvedbi. Služijo izvajanju kontroliranega podtlaka, programiranju režimov izvajanja podtlakov in nadzoru tesnjenja sistema. Možne so manipulacije jakosti podtlaka in trajanje posameznih faz, torej trajanje izvajanja podtlaka in trajanje intervalov brez podtlaka. Vrednosti podtlakov, ki se uporabljajo, so običajno okoli 125 mmHg, eksperimentalno so preizkušali tudi višje vrednosti podtlakov. Negativni tlak se lahko izvaja kontinuirano (konstantna vrednost podtlaka čez celotno terapijo) ali intermitentno (izmenjujoči intervali podtlaka in brez njega) (12). V literaturi so objavljeni različni režimi izvajanja negativnega tlaka, vendar večinoma še niso optimizirani za posamezne indikacije (14). Granulacijsko tkivo se najbolj optimalno tvori z intermitentnim izvajanjem podtlaka: 5 min izvajanja podtlaka v vrednosti 125 mmHg in 2 min premora v prvih 48 urah po aplikaciji (15). Črpalke imajo nameščene posebne zbiralne posode za eksudat in omogočajo njegovo analizo – mikrobiološke preiskave, molekularne preiskave in preiskave v raziskovalne namene.

MEHANIZEM DELOVANJA

TNP pospešuje celjenje preko različnih celičnih, zunajceličnih in kompleksnih sistemskih mehanizmov, ki so prikazani na sliki 1 (14, 16).

TNP pozitivno vpliva na hemodinamske razmere v mikrocirkulaciji, pospešuje odstranjevanje zaviralnih dejavnikov celjenja (proteaz, kot so katepsini, elastaze, matriksne metaloproteinaze) in bakterijskih endotoksinov. Podtlak pasivno dilatira kapilare, vpliva na povečan pretok krvi in limfe, zvišuje perfuzijski tlak, znižuje intersticijski tlak ter zmanjšuje edem rane (15). Pomembno vlogo ima tudi pri odstranjevanju eksudata, preprečevanju nastanka hematov in drugih tekočinskih kolekcij, ki lahko negativno vplivajo na celjenje (17).

Mehanske sile pospešujejo endotelijsko proliferacijo ter angiogenezo, kar se kaže s povečano volumsko gostoto kapilar v tkivu robov rane. Z metodo Western blot so na živalskem modelu ugotavljali povečano gensko izražanje endotelijskega označevalca CD31 in angiogenih rastnih dejavnikov žilnega epitelijskega rastnega faktorja 2 (angl. *vascular epithelial growth factor 2*, VEGF-2) ter fibroblastnega rastnega faktorja 2 (angl. *fibroblast growth factor*, FGF-2) (18). Elementi citoskeleta imajo vlogo mehanoreceptorjev, ki posredno preko



Slika 1. Shematski prikaz mehanizma delovanja terapije s kontroliranim negativnim tlakom (14, 16).

transmembranskih receptorjev iz družine integrinov pospešujejo celično aktivnost. Celično signaliziranje posredujejo intracelularni sekundarni obveščevalci (kalcijevi ioni), inozitol-3-fosfat (IP3), proteinska kinaza C (PKC) in prostaglandini (17, 19).

TNP pospešuje sintezo kolagena v fibroblastih in posledično nastajanje granulacijskega tkiva, ki histološko kaže dobro organizacijo kolagenskih vlaken (18). Rana, ki je pokrita s čistimi granulacijami, je primerna za zapiranje, kritje z režnji, presadki ali tkivnimi nadomestki (14).

PU folija pomaga ohranjati primerno vlažnost rane. Vlažnost pospešuje epitelizacijo, pospešuje neboleče avtolitično odstranjevanje nekrotičnih mas s fagocitnimi celicami (makrofagi, polimorfonuklearni levkociti) in pomembno vpliva na zmanjšanje bolečine (20).

V študijah so ugotovili zmanjšanje bakterijskega bremena v ranah, ki so bile zdravljene s TNP (21). Vpliv pripisujejo kombinaciji ugodnih vplivov na mikrocirkulacijo, odstranjevanju eksudata in izboljšanju funkcije nevtrofilcev zaradi boljše oksigenacije rane.

Zaradi lokalne kontrole okužbe TNP vpliva na sistemske znake vnetja. Ugodne sistemske učinke so ugotavljali že na živalskih modelih. V eni izmed eksperimentalnih študij so pri uporabi TNP za pokrivanje opeklinjskih ran ugotovili zmanjšanje vrednosti tromboksana A_2 ($TbXA_2$), ki je potenten vazokonstriktor in deluje protrombogeno, in porast prostaciklina (PGI_2), ki deluje vazodilatatorno in protivnetno, v mezenterialnem žilju (14). Ob uporabi TNP pri travmatski rhabdomiolizi (*«crush»* poškodbah) so na živalskih modelih ugotavljali pomembno znižanje nivoja serumskega mioglobina, kar lahko ugodno vpliva na preprečevanje razvoja akutne ledvične odpovedi (22). Učinek terapije TNP se zaradi sistemskih učinkov lahko nadzoruje z nivojem C-reaktivne beljakovine (CRP) v krvi bolnikov (23).

INDIKACIJE IN KONTRAINDIKACIJE

TNP se je izkazala za učinkovito metodo pri primarni oskrbi poškodb z obsežnim defektom mehkih tkiv. Uporablja se za začasno pokrivanje primanjkljajev mehkih tkiv pred

zaključnim zdravljenjem, ko se le-te pokrije z režnji ali dokončno zapre z zapoznelimi šivi. To so tako imenovani posegi za obvladovanje življensko ogrožujočih poškodb (angl. *damage control*). TNP se tako uporablja za pokrivanje primanjkljajev mehkih tkiv pri težjih oblikah odprtih zlomov ter pri oskrbi zmečkanin in raztrganin, ki jih ob primarni oskrbi ni mogoče zapreti. TNP je prav tako primerna metoda za pokrivanje ran po fasciotomijah pri kompartment sindromu (12).

Metoda je primerna tudi za zdravljenje okuženih kirurških in travmatskih ran. Uporablja se za zdravljenje okuženih sternotomijskih in laparotomijskih ran, za zdravljenje ugriznih ran, osteitisov ter za pokrivanje primanjkljajev mehkih tkiv, ki nastanejo pri zdravljenju nekrotizirajočega fasciitisa. Možna je tudi uporaba za zdravljenje okuženih ran po odstranitvi endoprotez in osteosinteznega materiala.

Kronične travmatske in kronične kirurške rane ter razjede se z običajnimi postopki velikokrat ne celijo. Ob ustreznem zdravljenju osnovne bolezni TNP med drugim pospešuje celjenje ran v sklopu sindroma diabetičnega stopala, preležanin, golenskih razjed zaradi periferne arterijske bolezni ter kroničnih venskih razjed.

Zraven naštetega je TNP nepogrešljiva metoda za fiksiranje presadkov, režnjev in tkivnih nadomestkov ter pokrivanje in zdravljenje subdermalnih opeklinjskih ran (12).

Kontraindikacij sicer ni veliko, vendar lahko ob neupoštevanju pride tudi do resnejših zapletov. TNP se nikoli ne namešča neposredno na izpostavljene večje žile ali žilne anastomoze in se ne uporablja pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi (tudi antikoagulantno zdravljenje s kumarinskimi pripravki je kontraindikacija) ali aktivnimi krvavitvami po nekrektomijah. Prav tako se TNP ne uporablja za zdravljenje onkoloških kroničnih ran (razen v stadiju paliativne oskrbe), neraziskanih fistul, nezdravljenih osteitisov ali ran z nekrotičnim tkivom (12).

NAMESTITEV SISTEMA

Pred namestitvijo je potrebna ustrezna kirurška oskrba rane, predvsem v rani ne smejo biti prisotni tujki ali nekrotične mase. Pri kroničnih ranah je potrebno posebno skrb posvetiti



Slika 2. Pokrivanje kronične rane na goleni (levo) in amputacijskega kma (desno) s črno poliuretansko peno (fotografije so iz arhiva avtorjev).



Slika 3. Vstavljanje gaze v tkivni defekt (levo) in povrhnje pokrivanje rane z gazo (desno) (fotografije so iz arhiva avtorjev).



Slika 4. Pokrivanje ran s poliuretansko folijo (fotografije so iz arhiva avtorjev).



Slika 5. Rana z nameščenim sistemom za terapijo s kontroliranim negativnim tlakom in vzpostavljenim podtlakom na goleni (levo) in po amputaciji (desno) (fotografije so iz arhiva avtorjev).

koži na robu rane, saj je lahko trofično spremenjena ali macerirana (12).

Ustrezno peno ali gazo se izbere glede na vrsto rane in oblikuje po njeni prostornini (slika 2, slika 3). Pene se na rob rane ne sme pritrditi s šivi ali sponkami. Prav tako se v času zdravljenja s TNP rane ne zapira s šivi. Ko je pena ali gaza nameščena v rano, sledi namestitev drenažne cevi s prilegajočimi priključki in pokrivanje rane s PU folijo (slika 4), ki mora segati vsaj 3–5 cm čez robove rane. Cev priključimo tudi na črpalko in z vzpostavitvijo podtlaka preverimo tesnjenje sistema (slika 5). Potrebna je še nastavitev optimalnega programa za zdravljenje, torej režim vzpostavljanja podtlaka – čas in vrednosti podtlaka (12).

Sistem se menjuje na 2–4 dni, čas med menjavami se lahko tudi podaljša, kadar rana ni okužena. Zbiralne posode za eksudat menjujemo po potrebi. Postopek menjave sistema je načeloma neboleč za bolnika, zato uporaba anestetikov največkrat ni potrebna. Anestezija je potrebna zgolj v primerih, ko je potrebna dodatna nekrektomija rane. Če ima bolnik težave s prenašanjem sistema zaradi bolečine, lahko uvedemo terapijo s kontinuiranim podtlakom ali nekoliko nižjimi vrednostmi podtlaka. Po odstranitvi pene ali gaze rano obilno izperemo s fiziološko raztopino, lahko se opravi dodatna nekrektomija in ponovno namesti sistem (12).

Slika 6, slika 7 in slika 8 prikazujejo primer zdravljenja potravmatske kronične rane



Slika 6. Kronična rana s fibrinskimi oblogami in mrtvinami pred začetkom zdravljenja (fotografija je iz arhiva avtorjev).



Slika 7. Rana z nameščenim sistemom za terapijo s kontroliranim negativnim tlakom (fotografija je iz arhiva avtorjev).



Slika 8. Stanje po končani terapiji s kontroliranim negativnim tlakom (fotografija je iz arhiva avtorjev).

s sistemom TNP. Rana se je celila regenerativno, torej z obsežnim tvorjenjem granulacijskega tkiva in epitelizacijo z robov rane.

ZAPLETI ZDRAVLJENJA

Zapleti so ob pravilni namestitvi načeloma redki. Metoda velja za varno ob pravilni uporabi. Kljub temu se lahko pojavijo težave, kot so bolečina, krvavitev, okužba, sepsa in izguba tekočine. Rane, pri katerih se uporablja TNP, so lahko same po sebi boleče (npr. opekline), zato vsaka menjava predstavlja obremenitev za bolnika. Prednost TNP je, da menjave niso prepogoste, kar olajša njeno uporabo. V primeru bolečin je potrebna uporaba analgetikov. Če so rane večje, je včasih potrebna tudi splošna anestezija (17). Čeprav TNP dokaza-

no zmanjšuje kolonizacijo rane in možnost okužbe, so poročali o primeru sindroma toksičnega šoka, domnevno zaradi uporabe TNP (24). Prekinitev terapije je nujna ob pojavu sveže krvi v zbiralni posodi sistema. Pri ranah z obilnim eksudatom je potreben nadzor vnosa tekočin, še posebno pri ogroženih bolnikih in bolnikih z opeklinskimi ranami zaradi večjega deleža skupne telesne površine (17).

ZAKLJUČEK

Zdravljenje poškodb in kroničnih ran predstavlja veliko breme za bolnika ter ne nazadnje tudi finančni zalogaj za zdravstvo, zato je hitrejša in uspešno zdravljenje zaželeno. Pri ustrezno postavljeni indikaciji je TNP primerna

metoda za zdravljenje različnih ran, prav tako je tudi ekonomsko opravičljiva. Ob pravilni uporabi omogoča TNP hitrejšo in uspešnejše zdravljenje ter zmanjša potrebo po operacijskih in drugih zdravniških posegih. TNP daje možnost ambulantnega zdravljenja in

omogoča večjo mobilnost bolnika med zdravljenjem. Uspešno sodobno zdravljenje ran se posredno pozna tudi na socialnem in ekonomskem področju, saj pripomore k skrajšanju časa bolniškega staleža ter ugodno prispeva k čim hitrejši in boljši zmožnosti za delo.

LITERATURA

1. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg*. 1998; 176 Suppl 2A: 26–38.
2. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005; 366 (9498): 1736–43.
3. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al. Sabiston textbook of surgery. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
4. Shai A, Maibach HI. Wound healing and ulcers of the skin: diagnosis and therapy – practical approach. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2005.
5. Triller C, Smrke D, Tonin M. Zdravljenje ran s terapijo V. A. C. In: Tonin M. Zbornik predavanj XLII. podiplomskega tečaja kirurgije; 2007 Feb 2–3; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana (Slovenia); Slovensko zdravniško društvo, Združenje kirurgov Slovenije, c2007.
6. Morykwas MJ, Argenta LC. Nonsurgical modalities to enhance healing and care of soft tissue wounds. *J South Orthop Assoc*. 1997; 6 (4): 279–88.
7. Moues CM, Bemd GJCM, Heule F, et al. Comparing conventional gauze therapy to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomised trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007; 60 (6): 672–81.
8. Kanakaris NK, Thanasis C, Keramaris N, et al. The efficacy of negative pressure wound therapy in the management of lower extremity trauma: review of clinical evidence. *Injury*. 2007; 38 Suppl 5: 9–18.
9. Apelqvist J, Armstrong DG, Lavery LA, et al. Resource utilization and economic costs of care based on a randomized trial of vacuum-assisted closure therapy in the treatment of diabetic foot wounds. *Am J Surg*. 2008; 195 (6): 782–8.
10. Wild T, Stremitzer S, Budzanowski A, et al. Definition of efficiency in vacuum therapy – a randomised controlled trial comparing Redon drains with V. A. C. Therapy. *Int Wound J*. 2008; 5 (5): 641–7.
11. Wild T, Otto F, Mojarrad L, et al. Vacuum therapy – basics, indication, contraindication and cost listing. *Ther Umsch*. 2007; 64 (9): 495–503.
12. Triller C, Smrke D. V.A.C. terapija. In: Smrke D, ed. Simpozij o ranah z mednarodno udeležbo. Sodobni pristopi k zdravljenju akutne in kronične rane; 2006 Jun 2–3; Portorož, Slovenija; c2006. p. 61–71.
13. Willy C. Die Vakuumtherapie: Grundlagen, Indikationen, Fallbeispiele, praktische Tipps. Kiel: Willy; 2005.
14. Schintler MV, Prandl EC. Vacuum-assisted closure – what is evidence based?. *Eur Surg*. 2008; 40 (1): 11–8.
15. Potter MJ, Banwell P, Baldwin C, et al. In vitro optimisation of topical negative pressure regimens for angiogenesis into synthetic dermal replacements. *Burns*. 2008; 34 (2): 164–74.
16. Baharestani M, Amjad I, Bookout K, et al. V.A.C. Therapy in the management of paediatric wounds: clinical review and experience. *Int Wound J*. 2009; 6 Suppl 1: 1–26.
17. Lambert KV, Hayes P, McCarthy M. Vacuum assisted closure: A review of development and current applications. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005; 29 (3): 219–26.
18. Jacobs S, Simhae DA, Marsano A, et al. Efficacy and mechanisms of vacuum-assisted closure (VAC) therapy in promoting wound healing: a rodent model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009; 62 (10): 1331–8.
19. Chen ZS, Li J, Li XY, et al. Effects of vacuum-assisted closure on wound microcirculation: An experimental study. *Asian J Surg*. 2005; 28 (3): 211–7.
20. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2008.
21. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EL, et al. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg*. 1997; 38 (6): 553–62.
22. Morykwas MJ, Howell H, Bleyer AJ, et al. The effect of externally applied subatmospheric pressure on serum myoglobin levels after a prolonged crush/ischemia injury. *J Trauma*. 2002; 53 (3): 537–40.
23. Gustafsson R, Johnsson P, Algotsson L, et al. Vacuum-assisted closure therapy guided by C-reactive protein level in patients with deep sternal wound infection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123 (5): 895–900.
24. Gwan-Nulla DN, Casal RS. Toxic shock syndrome associated with the use of the vacuum assisted closure device. *Ann Plast Surg*. 2001; 47 (5): 552–4.

Borut Kolšek¹

Variabilnost krvnega tlaka

Blood Pressure Variability

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: krvni tlak, arterijska hipertenzija, variabilnost krvnega tlaka, 24-urni monitoring krvnega tlaka, antihipertenzivna zdravila, srčnožilni zapleti

Številne objave v strokovnih revijah oživljajo zanimanje za pogosto prezrt pomen variabilnosti in posledic nihanja krvnega tlaka na srčnožilne dogodke. Čeprav je arterijska hipertenzija najbolj razširjen in z zdravili obvladljiv dejavnik tveganja, nastanek okvare tarčnih organov in srčnožilnih zapletov ni v celoti pojasnjen. Vse več je dokazov, da ima pri tem odločilno vlogo stopnja variabilnosti krvnega tlaka, ki bi jo bilo treba rutinsko določati. Trenutno je najuporabnejša metoda 24-urno ambulantno spremljanje (monitoring) krvnega tlaka. Potrebne so dodatne raziskave, ki bodo razložile vzroke in posledice nihanja tlaka in zdravljenje variabilnosti. Ni dvoma, da je treba znižati srednji arterijski tlak, vendar imajo boljšo prognozo bolniki s konsistentno znižanim krvnim tlakom. Značilnosti posameznih antihipertenzivnih zdravil in njihov vpliv na variabilnost krvnega tlaka so vse pomembnejše.

ABSTRACT

KEY WORDS: blood pressure, arterial hypertension, blood pressure variability, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, antihypertensive drugs, cardiovascular events

Several publications in scientific magazines try to revive the interest in the frequently overlooked importance of the variability and the consequences of blood pressure variability on cardiovascular events. Despite the fact that arterial hypertension is the most prevalent risk factor, which can be controlled by means of drugs, the development of target organ damage destruction and cardiovascular events has not been fully explained yet. There is a growing body of evidence that the level of blood pressure variability, which should be determined as a routine, plays an important role in this process. Currently, it is the method of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring that has proved as the most useful one. There is the need of additional research, which will explain the causes/consequences of blood pressure variability and its treatment. It is undoubtedly necessary to reduce the mean blood pressure, however, patients with consistently reduced blood pressure have better prognosis. The characteristics of individual antihypertensive drugs and their effect on blood pressure variability are becoming more and more important.

¹ Prim. Borut Kolšek, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana; borut.kolsek@kclj.si

UVOD

Krvni tlak (KT) se spreminja od udarca do udarca srca, v minutah, urah, podnevi in ponoči, od dneva do dneva, meseca in v letnih časih. Ocena posameznikovega KT je zato težja naloga, kot se zdi, zmoti pa ima lahko za posledico, da spregledamo bolnika z arterijsko hipertenzijo (AH) ali po nepotrebnem zdravimo normotenzivnega posameznika. Intraarterijsko ambulantno spremljanje KT je namreč pokazalo 50–60 mmHg velike razlike v krvnih tlakih (1). Razlike v tlakih so med obiski bolnika pri zdravniku oz. med dvema obiskoma večje, kot se jih v klinični praksi zavedamo, kar je potrdila večja metaanaliza (33.611 bolnikov), v kateri je povprečna velikost nihanja KT znašala za sistolični krvni tlak (SKT) 14 mmHg, za diastolični krvni tlak (DKT) pa 8 mmHg (2). Watson pa je v manjši raziskavi ugotovil, da je standardna deviacija razlike v KT med obiskoma zdravnika (po treh obiskih) znašala za SKT 10,4 mmHg, za DKT pa 7 mmHg (3).

Pomotoma lahko torej zdravimo zdravega človeka ali spregledamo pravega bolnika z AH. Oboje je zelo slabo. Pri bolniku, ki smo ga zgrešili zaradi variabilnosti KT, pa dodatno tvegamo, saj je velika variabilnost KT povezana z večjo stopnjo okvare tarčnih organov (4).

ETIOLOGIJA VARIABILNOSTI KRVNEGA TLAKA

KT je po svoji naravi variabilen, saj se mora spreminjati glede na okoliščine. Potrebne so hitre in počasnejše spremembe tlaka in pretoka krvi, s katerimi se organizem prilagaja okolju in smiselno uporablja energijo srčno-žilnega sistema. Hemodinamski odgovori so glede na dražljaj specifični in različni. Če je dražljaj hud (npr. kardiogeni šok), simpatični živčni sistem sprosti v obtok veliko količino kateholaminov iz končičev simpatičnega živčevja in nadledvične žleze, ob manjšem dražljaju pa je reakcija ustrezno šibkejša. Gre pravzaprav za simpatično aktivacijo več organov, ki je za vsak organ specifična in koordinirana v centralnem živčnem sistemu. Določeni hemodinamski odgovori so predvidljivi, drugi ne. Srce in KT nadzoruje namreč različno

živčevje, zato spremembe srčne frekvence in KT niso nujno povezane.

Variabilnost KT je odvisna od številnih dejavnikov, vključno z lastnostjo baroreceptorjev, da uravnavajo delovanje simpatičnega živčevja, odzivnost perifernega žilja ter fiziološke in vedenjske lastnosti odgovora na dražljaj. Najbolj lahko vplivamo na tiste, ki so povezani z opazovalci, kot so: okoliščine in način merjenja tlaka, ustreznost in natančnost naprave za merjenje, čas in pogostost meritve, bolnikova obveščenost, splošno počutje, bojazen ali zaskrbljenost. Vse ostalo je prepuščeno biološkimi dejavniki, ki so lahko naključni ali sistematični oz. individualni. Naključni so težje obvladljivi in njihov učinek zmanjšamo le z ustreznim (dovolj pogostim) številom meritev KT.

Individualni biološki dejavniki v primeru bolezni sestavljajo klinično sliko, zato jih skušamo odkriti in nadzorovati. Mednje spadajo: dnevno nihanje KT zaradi vzorca stresnih situacij, duševne in telesne aktivnosti na delu in doma, vpliv položaja telesa, dihanja, srčne frekvence, temperature okolja, občutljivost na vreme ali na letni čas. Pomembno vlogo igra jeza, sovražnost in sprememba okolja (npr. urbanizacija) ter sposobnost prilagajanja oz. zaščite pred stresom.

Mehanizmi, ki so vpleteni v variabilnost KT, niso v celoti pojasnjeni. Pomembno vlogo igrajo vedenjski in humoralni dejavniki, različni refleksi in avtonomno živčevje. Od vedenjskih dejavnikov lahko emocionalni stres in nenadna dinamična telesna aktivnost zvišata KT in vplivata na večjo variabilnost KT v dnevnem času, medtem ko spanje in prebavljanje KT znižata za 15 % (5).

Spremembe v dihanju in v centralnem avtonomnem vodenju skupaj z arterijskimi baroreceptorji igrajo pomembno vlogo pri dušenju spontane variabilnosti KT, kar so dokazali tudi na živalskem modelu, kjer so s kirurško denervacijo karotidnih sinusov in aortnih živcev izrazito povečali stopnjo nihanja KT (6). Barorefleksni mehanizem je zelo pomemben, saj je občutljivost baroreceptorjev obratno sorazmerna z oscilacijami KT, ugotovljenimi s 24-urnim spremljanjem KT. Z drugimi besedami, bolj kot KT niha, manj so arterijski baroreceptorji sposobni uravnati KT in srčni utrip (7).

Med dejavnike, ki vplivajo na srčnožilno uravnavanje in so verjetno vpleteni v nihanje KT, prištevamo tudi humoralne dejavnike (angiotenzin, endotelin, dušikov oksid, bradikinin in inzulin). Za to trditev sicer ni jasnih dokazov, nesporna pa je povezava med osnovno simpatično aktivnostjo in KT ter njeno vpletenostjo v variabilnost, ki je med drugim tudi v sorazmerju z višino tlaka. Višji kot je KT, večja je njegova variabilnost (8).

Značilen in najbolj razpoznaven primer spremembe tlaka pri emocionalnem stresu je »hipertenzija bele halje«, pri kateri zdravnikova meritev tlaka v ambulantni sproži nenadno in pomembno zvišanje KT, ki vztraja v času zdravnikove prisotnosti in se vrne v normotenzivno območje v določenem času po zdravnikovem odhodu. Razlaga fenomena je zapletena, saj gre po zadnjih izsledkih za kompleksne spremembe v aktivnosti simpatičnega živčevja, verjetno vodene v centralnem živčnem sistemu (diencefalon), ki vplivajo na prerazporeditev v področni cirkulaciji kože in mišic (9). Leta 1983 je Mancía s sodelavci v pomembnem članku kvantificiral in opredelil ta klinični pojav (10). Fenomen je klinično bolj spoznaven, odkar uporabljamo 24-urno spremljanje KT. Po veljavnih evropskih smernicah za zdravljenje AH o »hipertenziji bele halje« govorimo, če bolniku pri 24-urnem ambulantnem spremljanju KT izmerimo dnevni povprečni KT pod 135/85 mmHg, v ambulantni pa s konvencionalno metodo nad 140/90 mmHg (11). Takih bolnikov naj bi bilo 15–20 %, v literaturi pa Verdaccia omenja celo višjo pogostost, 53 % (12–14).

Povsem drugačna okoliščina je »učinek bele halje«. Meritev KT v ambulantni namreč lahko sproži obrambno reakcijo in prehodno višje vrednosti KT tako pri normotonikih kot pri hipertonicih. Normotoniku se v tem primeru KT zviša le v mejah normalnih vrednosti, zato ne govorimo o hipertenziji bele halje. Če gre za hipertonika, po navadi preценimo bazalni KT in podcenimo učinek zdravljenja, kar je brez dvoma resen, če ne najpomembnejši problem konvencionalne ocene KT.

Naslednji pomemben pojav je »jutranji vzpon krvnega tlaka« (angl. *morning surge*). Občutljivost baroreceptorjev se v jutranjem času zmanjša, kar vodi v višanje KT in izra-

zito povečano stopnjo njegove variabilnosti glede na druga obdobja dneva. Izrazitejši vzpon KT v jutranjem času s povečanim nihanjem KT z veliko verjetnostjo pojasni številnejše srčnožilne zaplete v zgodnjem jutru, kar so dokazali tudi v prospektivnih raziskavah (15).

Iz povedanega sledi, da je konvencionalno merjenje KT danes sicer nenadomestljiva in uporabna, a dokaj groba metoda, s katero ocenimo le posamezne krivulje krvnega tlaka, ki se zgodijo v 24-urnem intervalu. Vsaka posamezna meritev KT je namreč le vzorec iz populacije krvnih tlakov, ki postavljena v čas sodeluje pri določitvi tlaka v daljšem obdobju (mesecih/letih) in s tem pri oceni bolnikovega tveganja za srčnožilne bolezni. Večina tlačnega bremena, ki ga prenašajo srce in žile, ostane pri konvencionalni meritvi KT nespoznan.

24-URNO MERJENJE KRVNEGA TLAKA

Srednji KT je sicer močan prognostični dejavnik, zato imajo ambulantne meritve KT napovedno vrednost za srčnožilne dogodke, vendar določeno število bolnikov ne bo nikoli doživelo srčnožilnega zapleta. Razlaga tiči v dejstvu, da posamezna meritev ne odraža v celoti dejanske obremenitve s tlakom, ki se zgodi v normalnem življenju. To pomeni, da je klinična uporabnost teh meritev pri bolnikih z nihajočim KT vprašljiva. Variabilnost KT ima namreč nesporno vlogo pri nastajanju okvare tarčnih organov in sprožanju srčnožilnih dogodkov.

Prepoznavna in kvantifikacija variabilnosti KT je postala klinično pomembna in dostopna raziskovanju z uvedbo 24-urnega ambulantnega spremljanja (monitoringa) KT (angl. *ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM). Kliničnega pomena variabilnosti KT smo se zavedali tudi na Kliničnem oddelku za hipertenzijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana in metodo neinvazivnega 24-urnega monitoringa KT leta 1988 med prvimi v Evropi uvedli v klinično delo (16).

Številne raziskave so pokazale tesnejšo povezanost nastajanja okvare tarčnih organov s 24-urnim ambulantnim spremljanjem KT kot s konvencionalnim ambulantnim merje-

njem. To velja za vse oblike prizadetosti tarčnih organov, kot so: hipertrofija levega prekata, sistolna in diastolna disfunkcija, ishemične lezije v možganih, spremembe na očesnem ozadju in okvara ledvične funkcije (17).

24-urno ambulantno spremljanje KT nas informira o povprečnih vrednostih, višini KT in nihanju KT. Variabilnost KT vključuje kratkoročna nihanja in cirkadiane spremembe, ki jih vrednotimo s standardno deviacijo vrednosti KT v izbranem obdobju 24-urnega ciklusa, primerjavo nočnega in dnevnega tlaka ter drugimi analizami, da bi jasneje prikazali napovedno vrednost za različne oblike srčnožilnih zapletov. To je vodilo do hipoteze, po kateri so posledice AH do neke mere odvisne tudi od stopnje variabilnosti KT, kar je potrjeno na živalskem modelu (18). Vprašanje pomena variabilnosti KT kot samostojnega dejavnika tveganja je bilo dolgo odprto. Nejasnost so vnašale tudi nekatere raziskave – Pierdomenico je še celo v letu 2006 s Coxovo multivariantno analizo izničil škodljiv prognostičen pomen variabilnosti KT (19).

POSLEDICE VARIABILNOSTI KRVNEGA TLAKA

Škodljivost velike variabilnosti KT je danes dokazana v številnih raziskavah. Za primer naj navedemo raziskavo, ki je trajala 8,5 let. Spremljali so 1.542 bolnikov. Raziskava je pokazala pomembno višjo srčnožilno umrljivost pri bolnikih z večjo variabilnostjo dnevnega SKT. Večje nihanje KT je povezano tudi z večjo debelino intime-medije (znanilcem razvoja ateromatoze) v karotidni arteriji in z večjo nevarnostjo možganske kapi pri večji variabilnosti nočnega SKT (20, 21).

Torej se zdi verjetno, da škoda, ki jo povzroči AH, ni vezana le na standardno ambulantno meritev KT ali na povprečne vrednosti KT. Velika standardna deviacija pri danem povprečnem 24-urnem KT pomeni večjo ali hitreje napredujočo okvaro tarčnih organov.

ZDRAVLJENJE

Dušenje velike variabilnosti KT je težko dosegljiv cilj, ki je v zdravljenje AH prinesel imperativ iskanja zdravil z dolgotrajnim delovanjem, da bi med drugim preprečili tudi farmakološko pogojeno povečanje variabilnosti

KT in učinkovito zniževali KT v celotnem 24-urnem obdobju. Razvili so se matematični indeksi za ocenjevanje delovanja zdravila, od katerih je najbolj znano razmerje med spremembo KT, ki ga je povzročilo zdravilo tik pred naslednjim odmerkom in v času največjega učinka (angl. *trough-to-peak ratio*).

Osnovna naloga zdravil za zniževanje KT je zmanjševanje in vzdrževanje vrednosti KT v priporočenem ciljnem območju. V ta namen imamo po evropskih smernicah na razpolago več enakovrednih skupin zdravil (diuretiki, blokatorji receptorjev beta, antagonist kalcijskih kanalčkov, zaviralci angiotenzinske konvertaze in blokatorji angiotenzinskih receptorjev), ki jih uporabljamo kot posamezne učinkovine, v zadnjem času vse pogostejše v smiselnih kombinacijah. Nova dimenzija v ocenjevanju KT pa je prinesla drugačen pogled na zdravljenje bolnikov z AH. Zaščitni učinek zdravil za zdravljenje hipertenzije je vezan tudi na zmožnost zdravila, da zmanjša variabilnost KT. Nekateri strokovnjaki so glede na zelo pomembno vlogo simpatičnega živčevja pri nihanju KT, razmišljali o pomenu zdravil s centralnim simpatikolitičnim učinkom, ki bi s farmakološko adrenergično deaktivacijo pozitivno vplivala na nenormalno fluktuacijo KT (22, 23). Znano je, da ta zdravila ugodno vplivajo tudi na regresijo hipertrofije levega prekata in metabolni profil. Pomanjkanje prospektivnih študij in številni stranski učinki so verjetno dovolj velik razlog, da se danes obračamo k sodobnim in preverjenim zdravilom, ki so številna in učinkovita. Kljub temu so ciljne vrednosti KT še vedno težko dosegljive. V vseh pomembnejših smernicah za zdravljenje arterijske hipertenzije priznavajo, da je za uspešen nadzor arterijske hipertenzije in zmanjšanje srčnožilnega tveganja pogosto treba uporabiti dve ali več zdravil.

V Evropi smo leta 2009 na podlagi novih dognanj posodobili smernice iz leta 2007. Priporočeno je individualno obravnavanje bolnikov z visokim tveganjem, ki vključuje zgodnejše zdravljenje in hitrejšo uvajanje dvotirnega zdravljenja, ker s tem močno omejimo razvoj in okvaro tarčnih organov. Pri tem imajo prednost fiksne kombinacije zdravil, ker se je izkazalo, da močno povečajo zavzetost za zdravljenje (24).

Neposredni dokazi o močnem zaščitnem učinku na srce, žile in ledvice pa so trenutno omejeni samo na kombinacijo zaviralca angiotenzinske konvertaze z antagonistom kalcijevih kanalčkov. Veliki raziskavi ASCOT-BPLA in ACCOMPLISH in njune podraziskave kažejo, da gre pri tej kombinaciji za dobro povezovalno med učinkovitim znižanjem KT in srčnožilno zaščito (25, 26). Kombinacija inhibitorjev sistema renin-angiotenzin (zaviralcev konvertaze ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev) in antagonistov kalcijevih kanalčkov ima močan učinek na KT. Gre za dva različna in komplementarna načina delovanja, ki učinkovito znižujeta KT tudi zaradi aditivnega in sinergističnega delovanja. Pomembno je, da to kombinacijo šteujemo za metabolnonevtravno, ker praktično nima škodljivih metaboličnih učinkov v primerjavi z drugimi kombinacijami.

Analize podatkov raziskav podpirajo splošno prepričanje o pomenu zmanjševanja variabilnosti KT pri bolnikih z visokim KT, saj je v močni korelaciji z možgansko kapjo in drugimi srčnožilnimi zapleti.

Rothwellova skupina je leta 2011 objavila metaanalizo učinkov zdravljenja na interindividualno variabilnost KT z različnimi skupinami zdravil in ugotovila, da imajo tozadevno najboljše lastnosti diuretiki (brez diuretikov zanke) in antagonisti kalcijevih kanalčkov (27). Avtorji zaključujejo, da so opazovane in nepričakovane razlike v preprečevanju srčnožilnih zapletov med različnimi skupinami zdravil posledica ravno vpliva na variabilnost KT, neodvisno od vpliva na srednji KT.

V raziskavi ASCOT-BPLA, ki je imela velik vpliv na veljavna stališča glede zdravljenja AH, pa je bila kombinacija zaviralca konvertaze in antagonista kalcijevih kanalčkov bistveno učinkovitejša pri zmanjševanju variabilnosti KT od kombinacije atenolola in bendroflumetiazida. Razlika je nastopila zelo zgodaj. Upoštevanje indikatorjev variabilnosti je boljše razložilo izrazito prednost omenjene kombinacije, ki je zagotavljala 24-urni nadzor KT ves čas po odmerku in izboljšala prognozo bolnikov. Zaradi stabilno urejenega KT pride do pozitivnih strukturnih sprememb arterij, kar dodatno zmanjša variabilnost KT. Znano je namreč, da je togost velikih arterij pomemben dejavnik pri pretiranem nihanju tlaka.

Bolniki to kombinacijo dobro prenašajo, ker se morebitni neželeni učinki, ki med drugimi tudi omejujejo učinkovitost zdravljenja, medsebojno izničujejo. Učinkovita je pri vseh oblikah hipertenzije in v različnih populacijah hipertonikov: sladkornih bolnikih, starostnikih in bolnikih z visokim tveganjem za srčnožilne dogodke. Zato je bil pričakovan pojav številnih fiksnih kombinacij različnih inhibitorjev sistema renin-angiotenzin-aldosteron in antagonistov kalcijevih kanalčkov kot ustrezna reakcija na pozitivne rezultate omenjene raziskave, ki je sicer trenutno edina tovrstna raziskava fiksne kombinacije, ki dokazano zmanjšuje tako splošno kot srčnožilno umrljivost ter glavne srčnožilne dogodke, odlikuje pa jo tudi zmanjšano število škodljivih učinkov in boljša zavzetost za zdravljenje (28).

ZAKLJUČEK

Bolniki z dobro nadzorovanim povprečnim KT (ne glede na uporabljeno zdravilo) imajo petkrat večje tveganje za srčnožilne dogodke, če je variabilnost KT od pregleda do pregleda velika. Ponuja se potreba po zdravljenju, ki stabilizirajo in ne samo znižujejo KT. Taka zdravila so najučinkovitejša pri preprečevanju možganske kapi, ki je pogostejši zaplet kot koronarni dogodek in še narašča. Problem je, da v veljavnih smernicah za zdravljenje hipertenzije ne obravnavamo preventive možganske kapi ločeno oz. ne uporabljamo posebnih diagnostičnih strategij za iskanje bolnikov s povečano variabilnostjo KT. Verjetno so potrebne dodatne raziskave, ki bi rešile vprašanje kvantifikacije variabilnosti KT v vsakodnevni klinični praksi, še posebno pri mlajših bolnikih. Lažje in natančneje bi se odločali o izbiri zdravila za zmanjšanje vpliva variabilnosti KT.

Danes vemo, da so v nastanek arterijske hipertenzije, v njeno variabilnost in klinični potek vpleteni številni mehanizmi, zato različna zdravila različno močno in na različen način vplivajo na KT, vse skupaj pa vodi v zmanjšanje tveganja za srčnožilne bolezni. V tem prepletu dejavnikov igra, kot je bilo večkrat poudarjeno, pomembno vlogo prevelika variabilnost KT. Ne smemo pozabiti, da je še vedno najpomembnejša doslednost zdravljenja AH ne glede na uporabljeno zdravilo.

LITERATURA

1. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, et al. Blood pressure and heart rate variability in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res*. 1983; 53 (1): 96–104.
2. Musini VM, Wright JM. Factors affecting blood pressure variability: lessons learned from two systematic reviews of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2009; 4 (5): e5673.
3. Watson R, Lumb MA, Young S, et al. Variation in cuff blood pressure in untreated outpatients with mild hypertension: Implications for initiating antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 1987; 5 (2): 207–11.
4. Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987; 5 (1): 93–8.
5. Conway J, Boon N, Davies C, et al. Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability. *J Hypertens*. 1984; 2 (2): 203–8.
6. Ramirez AJ, Bertinieri G, Belli L, et al. Reflex control of blood pressure and heart rate by arterial baroreceptors and by cardiopulmonary receptors in unanesthetized rat. *J Hypertens*. 1985; 3 (4): 327–35.
7. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, et al. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension*. 1986; 8 (2): 147–53.
8. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens*. 1998; 16 (12): 1979–87.
9. Grassi G, Turri C, Vailati S, et al. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during the «white-coat» effect. *Circulation*. 1999; 100 (3): 222–5.
10. Mancia G, Grassi G, Pomidossi G, et al. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*. 1983; 2 (8352): 695–8.
11. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003; 21 (5): 821–48.
12. Pickering TG, James GD, Boddie C, et al. How common is whitecoat hypertension? *JAMA*. 1988; 259 (2): 225–8.
13. Dolan E, Stanton A, Atkins N, et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit*. 2004; 9 (6): 307–9.
14. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, et al. Variability between current definitions of «normal» ambulatory blood pressure. Implications in the assessment of white coat hypertension. *Hypertension*. 1992; 20 (4): 555–62.
15. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003; 107 (10): 1401–6.
16. Kolšek B, Dobovišek J, Pirc-Čerček O, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in epidemiology of hypertension [izvleček]. *Journal of Ambulatory Monitoring*. 1990; 142.
17. Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987; 5 (1): 93–8.
18. Sasaki S, Yoneda Y, Fujita H, et al. Association of blood pressure variability with induction of atherosclerosis in cholesterol-fed rats. *Am J Hypertens*. 1994; 7 (5): 453–9.
19. Pierdomenico SD, Lapenna D, Di Tommaso R, et al. Blood pressure variability and cardiovascular risk in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2006; 19 (10): 991–7.
20. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2000; 36 (5): 901–6.
21. Zakopoulos NA, Tzivgoulis G, Barlas G, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension*. 2005; 45 (4): 505–12.
22. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007; 120 (8): 713–9.
23. Lowenthal DT, Affrime MB, Rosenthal L, et al. Dynamic and biochemical responses to single and repeated doses of clonidine during dynamic physical activity. *Clin Pharmacol Ther*. 1982; 32 (1): 18–24.
24. Lund-Johansen P. Hemodynamic changes at rest and during exercise in long-term clonidine therapy of essential hypertension. *Acta Med Scand*. 1974; 195 (1–2): 111–5.
25. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366 (9489): 895–906.
26. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359 (23): 2417–28.
27. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, et al. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375 (9718): 906–15.
28. Mourad JJ, Le Jeune S, Pirollo A, et al. Combinations of inhibitors of the renin-angiotensin system with calcium channel blockers for the treatment of hypertension: focus on perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26 (9): 2263–76.

Tina Krokter Kogoj¹, Aleš Kogoj²

Nevroleptični maligni sindrom in prikaz primera

Neuroleptic Malignant Syndrome and a Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nevroleptični maligni sindrom, antipsihotiki

Nevroleptični maligni sindrom je resen, življenje ogrožujoč zaplet zdravljenja s tipičnimi ali atipičnimi antipsihotiki (nevroleptiki). Je najredkejša in najresnejša z antipsihotiki povzročena motnja gibanja z rigidno povišanim mišičnim tonusom, za katero so značilni spremenjena zavest, vročina in disfunkcija avtonomnega živčnega sistema. Predstavljena sta dva primera nevroleptičnega malignega sindroma. Razpravljamo o klinični sliki, diagnostičnem postopku, diferencialnih diagnozah, patofiziologiji in zdravljenju nevroleptičnega malignega sindroma. Obravnavamo tudi nekatere diferencialno diagnostične dileme in dileme glede patogeneze, genske predispozicije ter zdravljenja nevroleptičnega malignega sindroma.

ABSTRACT

KEY WORDS: neuroleptic malignant syndrome, antipsychotics

Neuroleptic malignant syndrome is a serious, life threatening complication of antipsychotic therapy with typical or atypical antipsychotics (neuroleptics). It is the rarest and the most serious of neuroleptic induced movement disorders characterized by rigidity, altered consciousness, fever and autonomic nervous system dysfunction. Two cases of neuroleptic malignant syndrome are presented. Clinical presentation, diagnostic workup, differential diagnoses, pathophysiology and treatment are discussed. Dilemmas regarding the differential diagnosis, pathogenesis, genetic predisposition and treatment of neuroleptic malignant syndrome are addressed.

¹ Tina Krokter Kogoj, dr. med., Enota za gerontopsihiatrijo, Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana

² Doc. dr. Aleš Kogoj, dr. med., Enota za gerontopsihiatrijo, Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana; ales.kogoj@mf.uni-lj.si

UVOD

Nevroleptični maligni sindrom (NMS) je redek, vendar resen zaplet zdravljenja z antipsihotiki (oz. nekaterimi drugimi zdravili, kot so levodopa, antidepresivi in antiemetiki), ki povzroči akutno nastalo motno gibanja. Po navadi se pojavi pri zdravljenju s tipičnimi potentnimi nevroleptiki (haloperidol, flufenazin), vendar ga lahko povzročajo tudi nizko potentni antipsihotiki, kot je klorpromazin, in novejši, atipični antipsihotiki, kot so klopazapin, risperidon, olanzapin, ter antiemetiki, kot so metoklopramid, droperidol in prometazin. Zanj so značilni spremenjena zavest, povišana telesna temperatura, spremembe drugih vitalnih znakov (predvsem krvnega tlaka in pulza), ekstrapiramidni znaki in disfunkcija avtonomnega živčnega sistema (1–7).

Prvič so ga leta 1960 med poskusi klinične uporabe haloperidola opazili in nato opisali Delay in sodelavci ter že takrat postavili hipotezo, da je sindrom hiperpireksije z ekstrapiramidnimi in pulmonalnimi simptomi povezan z uporabo antipsihotikov (8).

Natančnih podatkov o pojavnosti NMS pri slovenskih bolnikih nimamo (5).

NMS se lahko pojavi že po prvem odmerku zdravila ali po dolgoletnem zdravljenju z istim odmerkom zdravila, zato nekateri avtorji menijo, da gre za idiosinkratično reakcijo na zdravilo (7). Zaradi tega naj bi pri hospitaliziranih bolnikih prvi teden po uvedbi ali pomembni spremembi antipsihotične terapije pozorno spremljali vitalne funkcije (6). Pri večini bolnikov se NMS razvije kmalu po prvi izpostavitvi zdravilu; dve tretjini primerov se pokažeta v prvem tednu, skoraj vsi primeri pa so se pokazali v prvem mesecu od izpostavitve (6, 11). Večina epizod NMS z ustreznim zdravljenjem izzveni v dveh tednih. Dejavniki tveganja za podaljšan potek sindroma so depojski antipsihotični preparati ali pridružena nevroatomska lezija.

Nekateri avtorji navajajo, da se NMS dvakrat pogostejše pojavlja pri moških (2). Natančni razlogi za to niso znani, najbrž pa k tej razliki prispeva večja uporaba antipsihotikov pri moških (2).

EPIDEMIOLOGIJA

Nevroleptični maligni sindrom je redko stanje, ki je (v blažjih oblikah) pogosto spregledano, čeprav zadnjih trideset let prepoznavnost sindroma med zdravniki različnih specialnosti raste. Upad pojavnosti in smrtnosti zaradi NMS v zadnjih letih lahko pripišemo konzervativnejši uporabi antipsihotikov, večji ozaveščenosti, zgodnejši diagnozi NMS in agresivnejšemu zdravljenju (smrtnost je bila pred letom 1984 približno 25 %, sedaj pa je 10 % ali manj) (1, 5–7). Smrt pri NMS je posledica disfunkcije avtonomnega sistema ali sistemskih zapletov: dihalne odpovedi, odpovedi srčnožilnega sistema, mioglobinurije ledvične odpovedi, aritmij ali diseminirane intravaskularne koagulacije. Skoraj nikoli pa smrt ni posledica povišane telesne temperature (7, 9).

Ker gre za redko in včasih neprepoznano stanje, je incidenca NMS težko natančno opredeliti. V preteklosti so navajali, da se NMS pojavi pri 3 % bolnikov, zdravljenih z antipsihotiki, sedaj pa v literaturi največkrat navajajo 0,2 % pojavnost (1, 6). Ocene enoletne pogostosti tega sindroma segajo 0,02–2,4 % (10).

KLINIČNA SLIKA IN POSTAVITEV DIAGNOZE

Obstaja več različnih diagnostičnih kriterijev za NMS. Po klasifikaciji DSM-IV (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*) sta za diagnozo NMS potrebna rigidno izrazito povišan mišični tonus in vročina s pridruženima vsaj dvema od desetih simptomov oz. znakov: diaforeza (čezmerno znojenje), disfagija, tremor, inkontinenca, spremenjena zavest, mutizem, tahikardija, povišan ali labilen krvni tlak, levkocitoza ter povišana serumska kreatin-kinaza (CK) (12).

Kriteriji po Sachdevu so opredeljeni natančneje (13):

1. vročina (dvakrat oralno izmerjena telesna temperatura, višja kot 37,5 °C);
2. ekstrapiramidni znaki vključno z zmerno hudo rigidnostjo ali nivojem serumske CK, višjim od 1.000 IE/l in vsaj dvema od kriterijev: blaga rigidnost, disfagija, tremor v mirovanju, distonija, diskinezija, parkinsonska drža ter nivo serumske CK, višji od 400 IE/l (normalne vrednosti CK so 38–174 IE/l za moške in 96–140 IE/l za ženske);

3. spremenjena zavest ali katatonija ali nestabilnost avtonomnega živčevja (dva od naslednjih kriterijev: hipertenzija, labilen krvni pritisk, tahikardija, huda diaforeza, inkontinenca in tahipneja).

Pope in sodelavci kot kriterije za definitivno diagnozo NMS predlagajo hipertermijo, izrazite ekstrapiramidne znake in avtonomno disfunkcijo (14). Glede na te kriterije NMS ostaja možna diagnoza tudi, če sta dva kriterija jasno izpolnjena in bolnik kaže vsaj enega od naslednjih tipičnih znakov: motnje zavesti (delirij, mutizem, stupor, koma) ali levkocitoza z nivojem levkocitov več kot $15 \times 10^9/l$ ali vrednosti serumske CK več kot 300 IE/l.

Od nevroloških znakov je pri NMS najpogostejše prisoten povišan mišični tonus po tipu svinčene cevi. Ekstrapiramidni in bulbarni znaki, ki se lahko pojavljajo pri NMS, so: distonija, motnje požiranja (disfagija), motnje artikulacije (dizartrija), opistotonus, okulogirne krize, diskinezije in inkontinenca (5, 6). Spremembe duševnega stanja (motena zavest od zmedenosti, delirija, stuporja do kome, mutizem) in nevrološki znaki (povišan mišični tonus, grobonihni tremor, mioklonus) naj bi se v poteku NMS pojavili prej kot sistemski znaki in motnje avtonomnega živčevja (1, 5). Zato so prvi simptomi in znaki lahko spregledani ali zavajajoči. Občasno pa je potek sindroma hiter z začetkom nekaj ur po aplikaciji zdravila (16 % primerov se razvije v prvih 24 urah po začetku zdravljenja z antipsihotiki) (1).

Telesna temperatura je pri NMS povišana, vendar redko preseže $38,5^\circ\text{C}$, zato pogoji za opredelitev hipertermije ponavadi niso izpolnjeni (9). Nestabilnost avtonomnega živčevja se kaže predvsem kot diaforeza, sialoreja (povečano izločanje sline), (sinusna) tahikardija, tahipneja ter labilen krvni pritisk s hipotenzijo in hipertenzijo (5, 6).

Ob hujšem poteku NMS pogosto nastopijo sistemski zapleti, ki so lahko smrtni. Med zaplete NMS štejemo: dehidracijo, elektrolitske motnje, akutno ledvično odpoved zaradi rabdomiolize (razpada, razkroja skeletne mišičnine), srčne aritmije (vključno s *torsade de pointes* in srčnim zastojem), akutni miokardni infarkt, kardiomiopatije, respiratorno odpoved (zaradi rigidnosti stene prsnega koša, aspiracijske pljučnice, pljučne embolije), trom-

boflebitis globokih ven, globoko vensko trombozo, trombocitopenijo, diseminirano znotrajžilno koagulacijo, jetrno odpoved, krče zaradi vročine in metabolnih motenj ter sepsa (7).

Enotna diagnostična preiskava za potrditev NMS ne obstaja. Laboratorijske preiskave so pri sumu na NMS ključnega pomena, saj pomagajo izključiti druge bolezni, potrdijo klinično diagnozo NMS in pomagajo odkrivati zaplete NMS (7). Noben laboratorijski izvid sam po sebi ni diagnostičen za NMS (1).

Verjetno zaradi generalizirano povišane mišičnega tonusa (in ne zaradi hipertermije) pride do rabdomiolize, zato so v krvi povišane vrednosti serumske CK (vrednosti so navadno močno povišane; več kot 1.000 IE/l, tudi do 40.000 IE/l). Kot zaplet rabdomiolize lahko nastopi mioglobinurična odpoved ledvic (1). Ob ustreznem zdravljenju NMS naj bi začele vrednosti CK upadati. Zgodaj v razvoju sindroma in ob nepopolno razviti rigidnosti je mogoče, da nivo CK še ni povišan. Blago povišan nivo CK je sicer pogost pri bolnikih s psihiatrično boleznijo, če prejemajo številne intramuskularne injekcije ali so fizično ovirani. Vrednosti so lahko povišane tudi, kadar so dehidrirani ali podhranjeni, pri odvisnih od alkohola ali kot posledica poškodbe (7).

Povišane so tudi vrednosti alkalne fosfataze (AF), alaninske aminotransferaze (ALT), aspartatne aminotransferaze (AST), laktatne dehidrogenaze (LDH) in aldolaze (6). Serumski kalcij in magnezij sta ponavadi znižana, prisotni pa sta lahko hiperkaliemija in hiponatremija ali hipernatremija (6). Serumsko železo je po navadi znižano, zato je to občutljiv, ne pa tudi specifičen označevalec za NMS med psihiatričnimi bolniki z akutnim poslabšanjem stanja (15). Pri bolnikih z NMS je pogosta nespecifična levkocitoza s pomikom v levo ali brez njega (1, 6). Pri laboratorijski preiskavi urina je lahko prisotna proteinurija oz. mioglobinurija (6).

Bolniki s težjo klinično sliko (prisotni dispneja, tahipneja in hipertermija, lahko s pridruženim obstruktivno motnjno dihanja, aspiracijsko pljučnico ali pljučno embolijo) imajo ponavadi metabolično acidozo in hipoksijo (obe potrdimo s plinsko analizo arterijske krvi), lahko pa tudi povišane vrednosti serumskih kateholaminov (1, 5, 6).

Pri skoraj vseh bolnikih z NMS je analiza likvorja pri lumbalni punkciji brez posebnosti; pri NMS so odsotni znaki okužbe, lahko pa so blago povišani nivoji proteinov (6).

Slikovni preiskavi računalniška tomografija (CT) ali magnetno resonančno slikanje (MR) osrednjega živčevja lahko pokažeta difuzen edem možganovine, če so ob NMS prisotni resni metabolični zapleti, sicer pa sta brez posebnosti. Elektroencefalografijo (EEG) opravimo za izključitev nekonvulzivnega epileptičnega statusa in je načeloma brez pomembnejših sprememb; včasih pokaže spremembe, značilne za metabolično encefalopatijo oz. generalizirano počasno valovno aktivnost pri NMS (16).

PATOFIZIOLOGIJA NASTANKA NEVROLEPTIČNEGA MALIGNEGA SINDROMA

Patofiziološki mehanizmi, ki so vpleteni v nastanek NMS, še niso znani v celoti. Glavni mehanizem, ki ustvari klinično sliko, je verjetno pomembno in nenadno sekundarno zmanjšanje dopaminergične aktivnosti zaradi z antipsihotiki povzročene blokade dopaminskih receptorjev D_2 v nigrostriatnih, hipotalamičnih, mezolimbicnih in kortikalnih poteh. Ker ta mehanizem ne pojasni vseh simptomov in znakov NMS, so bili predstavljeni tudi drugi hipotetični mehanizmi: simpatikoadrenalna disfunkcija oz. simpatikoadrenalna hiperaktivnost, relativno pomanjkanje nevrottransmitterja gamaaminomaslene kisline (GABA) ter porušeno ravnotežje med dopaminergičnim in glutamatergičnim prenosom v bazalnih ganglijih. Nobena od teh hipotez ni potrjena in nobena ne razloži pestrosti klinične slike NMS v celoti (4, 6).

Nisijima in Ishiguro sta med aktivno fazo NMS izmerila pomembno znižane nivoje homovanilne kisline v likvorju bolnikov, kar potrjuje teorijo osrednje dopaminergične blokade in hipofunkcijo dopaminergičnega sistema tudi po koncu epizode NMS. To nakazuje, da subklinična hipofunkcija dopaminergičnega sistema verjetno ostane (17). Ista avtorja sta ugotovila tudi znižane nivoje 5-hidroksiindolacetne kisline (5-HIAA) v likvorju v akutni fazi, vendar sprememba ni bila statistično značilna (17). Nivoji GABA

so bili pri bolnikih z NMS statistično značilno nižji kot pri kontrolni skupini. To verjetno pomeni, da pri NMS prihaja do GABA-nergičnega pomanjkanja (17). Pri NMS gre poleg dopaminske hipoaktivnosti verjetno tudi za motnje drugih nevrottransmitterskih sistemov (17).

Številni avtorji NMS opisujejo kot idiosinkratično reakcijo, saj se pojavlja nepredvidljivo. Drugi avtorji pa trditev o idiosinkraziji izpodbijajo, ker je le-ta vezana na majhen del populacije z genetsko predispozicijo, pri kateri reakcijo sprožijo določena zdravila v določenih okoliščinah in je odziv na zdravljenje predvidljiv (9, 18). Poznani so primeri, ko bolniki s predhodno epizodo lahko ponovno prejmejo zdravilo, ki je izzvalo NMS, in se NMS ne ponovi. Zato hipoteza o idiosinkratski razlagi NMS ni verjetna (9, 18).

Nekateri avtorji NMS opisujejo tudi kot hipermetabolični sindrom ali entiteto, ki ni povsem ločena od maligne hipertermije (1). Pri NMS ni dokazov, da gre za hipermetabolizem (pri maligni hipertermiji dokazi so), prav tako večina bolnikov ne umre zaradi hipertermije (9).

V patogenezo NMS so verjetno vključeni številni faktorji; gre za multifaktorsko končno stanje z variabilno klinično sliko brez jasne časovne povezave med sprožilnim faktorjem in začetkom NMS, brez enovitega odziva na zdravljenje ter s slabo predvidljivo ponovljivostjo ob ponovni izpostavitvi istemu zdravilu (9).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK NEVROLEPTIČNEGA MALIGNEGA SINDROMA

NMS povzročajo zdravila, ki vplivajo na osrednji dopaminergični sistem in delujejo kot antagonist dopaminskih receptorjev D_2 v striatumu in hipotalamusu. Antipsihotiki so zdravila, ki najpogosteje povzročijo NMS, ker delujejo kot blokatorji dopaminskih receptorjev D_2 (1, 19).

NMS se lahko pojavi ob terapiji s tipičnimi antipsihotiki (flufenazin, haloperidol, klorpromazin) v terapevtskih odmerkih. NMS ni sindrom, ki je odvisen od odmerka zdravila, vendar je verjetnost pojava NMS večja ob uporabi višjih odmerkov (ali hitrega zviševanja odmerkov), ob parenteralnem vnosu

zdravila ali ob zamenjavi enega antipsihotika za drugega (7). Verjetno je hitrost uvajanja antipsihotikov (angl. *loading rate*) pomembnejša kot celokupna doza antipsihotičnega zdravila, čeprav nekatere raziskave to hipotezo zavračajo (6).

Tudi zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki (aripiprazol, klopazapin, kvetiapin, olanzapin, paliperidon, perfenazin, risperidon, tioridazin, ziprasidon) lahko povzroči NMS (1, 7, 11, 19). Atipični antipsihotiki delujejo kot šibki blokatorji dopaminskih receptorjev D_2 , zato v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki povzročajo manj ekstrapiramidnih simptomov (20).

Nekateri antiemetiki (domperidon, droperidol, metoklopramid, proklorperazin, prometazin) delujejo kot antagonisti dopaminskih receptorjev D_2 , zato lahko povzročajo NMS (4, 7).

Številna druga zdravila lahko povzročijo NMS ali nevroleptičnemu malignemu sindromu podobno stanje, npr. ob hitri ukinitvi antiparkinsonikov (levodope ali amantadina) pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. NMS pri teh bolnikih poskusimo preprečiti s postopnim zmanjševanjem odmerka zdravila (6). Litij poveča izločanje serotonina in s tem potencira inhibicijo dopamina, zato lahko sam po sebi, pogostejše pa v kombinaciji z antipsihotiki povzroča NMS (6).

Pojavnost NMS ni vezana na psihiatrično ali nevroleško diagnozo, saj se pojavlja pri bolnikih s shizofrenijo, s shizoafektivnimi motnjami, s Parkinsonovo in Wilsonovo boleznijo, Huntingtonovo horeo, z degeneracijo striatonigruma in drugimi boleznimi. Pojavnost NMS je vezana na uporabo zgoraj naštetih dopaminskih antagonistov (5, 6). Vsako zdravljenje z antagonisti dopaminskih receptorjev D_2 lahko vodi v nastanek NMS, vendar je to bolj verjetno pri bolnikih, ki so zdravljeni s tipičnimi antipsihotiki, prejemajo depojске preparate, so imeli predhodno epizodo NMS, so agitirani, psihomotorično nemirni, fizično izčrpani, dehidrirani (nekateri avtorji sicer poročajo, da je dehidracija zgodnji zaplet NMS in ne dejavnik tveganja), imajo pridruženo akutno okužbo, poškodbo, so imeli nedavno operacijo, imajo akutno katatonijo, organsko okvaro možganov, HIV-encefalopatijo (NMS pri teh bolnikih nastopi tudi ob

majhnih odmerkih antipsihotikov) ali pomanjkanje serumskega železa (1, 5, 7, 11). Verjetno se NMS pogostejše pojavlja pri naštetih stanjih, ker se v teh primerih velikokrat uporablja višje odmerke antipsihotikov, se odmerke hitreje povečuje ali se uporablja parenteralne preparate. Poročali so o primeru dvojčkov s shizofrenijo, ki sta oba imela NMS, in o pojavljanju NMS v družinah (6).

Z napredovanjem raziskav o človeškem genomu smo priča tudi objavam, ki dajejo vpogled v nekatere genetske predispozicije za NMS. Suzuki s sodelavci je preučeval povezavo med NMS in Taq1 A polimorfizmom gena za dopaminski receptor D_2 , ki spremeni gostoto tega receptorja in njegovo funkcijo. Pogostnost alela Taq1 A1 in razmerje nosilcev alela A1 je bilo pomembno višje med bolniki, ki so razvili NMS, kar nakazuje, da je Taq1 A polimorfizem gena za dopaminski receptor D_2 povezan s pojavom NMS (21). Kawanishi in sodelavci so zasledili mutacijo na genu CYP2D6 pri dveh bolnikih s predhodnimi epizodami NMS. Bolnika sta bila homozigota za mutirani alel CYP2D6 J, kar pomeni, da je njun metabolizem upočasnen, s tem pa verjetno povečana dojemljivost za NMS (22).

DIFERENCIALNE DIAGNOZE

V svoji klasični obliki je NMS dobro prepoznaven, vendar pa so njegovi začetek, klinična slika, napredovanje in izid lahko izredno heterogeni, zato je pred diagnozo treba izključiti pogostejše vzroke za povišano telesno temperaturo, povišan mišični tonus, spremenjeno zavest in rabdomiolizo (1, 6). Upoštevajoč klinično sliko moramo izključiti različne psihiatrične, nevroleške, infekcijske, endokrinološke in metabolne bolezni ter okoljska, farmakološka oz. toksikološka stanja (tabela 1). Okužbe, agitirani delirij in ekstrapiramidne simptome najpogostejše zamenjujemo z NMS (1).

Diferencialno diagnostično ločimo med dvema skupinama bolezni in stanj: stanja, ki so NMS sorodna, in NMS nesorodna stanja. Med nevroleptičnemu malignemu sindromu sorodna stanja uvrščamo akutne dizavtonomije. Te poleg disfunkcije avtonomnega živčnega sistema zaznamujeta tudi rigidnost ter povišana telesna temperatura in jih med

Tabela 1. Diferencialne diagnoze nevroleptičnega malignega sindroma (1, 4, 6). MDMA – 3,4-metilendioksimetamfetamin.

Psihiatrične	letalna katonija idiopatska maligna katonija katatonska shizofrenija agitirani delirij rigidnost v sklopu disociativne motnje
Nevrološke	nekonvulzivni epileptični status strukturalne lezije, neoplazme možganov akutno nastali hidrocefalus akutna poškodba hrbtenjače Parkinsonova bolezen, parkinsonizem Shy-Dragerjev sindrom
Internistične	hipertiroidizem, tirotoksikaza feokromocitom hepatična encefalopatija akutna ledvična odpoved avtoimunski polimiozitis
Infekcijske	meningitis, encefalitis postinfekcijski encefalomielični sindrom možganski absces nevrosifilis tetanus sepsa steklina
Farmakološke in toksikološke	maligna hipertermija z antipsihotiki sproženi sindromi: • parkinsonizem • akutna distonija • akutna akatizija • tardivna diskinezija • posturalni tremor sindromi, ki jih ne sprožijo antipsihotiki: • serotoninški sindrom (inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI), inhibitorji monoamin-oksidge (MAOI), triptani, linezolid) • antiholinergični delirij • toksičnost inhibitorjev monoamin-oksidge • toksičnost litija • zastrupitev s salicilati • zastrupitev s strihninom • zloraba psihoaktivnih snovi: amfetaminov, kokaina, metamfetamina, MDMA, fenciklidina sindromi odtegnitve: • alkohola • benzodiazepinov • baklofena ali dopaminskih agonistov • sedativov in hipnotikov
Okoljske	eksoгена hipertermija (vročinska kap)

seboj ločujemo glede na zdravila, ki so jih povzročila (7).

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom je predvidljiva posledica pretiranega agonizma serotoninergičnih receptorjev v osrednjem živčevju in na periferiji. Povzroča ga (med drugim) uporaba inhibitorjev ponovnega privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), klinično sliko pa zaznamuje triada spremenjene zavesti, hiperaktivnosti avtonomnega živčnega sistema in nevro-mišičnih nenormalnosti (23). Znaki povišane serotonin ske aktivnosti segajo od tremorja in diareje v blagih primerih do delirija, mišične rigidnosti in hipertermije v hudih primerih (23). Čeprav sta serotoninski sindrom in NMS dve različni entiteti, je lahko klinična slika serotonin skega sindroma zelo podobna NMS. Pri serotonin skem sindromu se značilno pojavljajo slabost, bruhanje, diareja, ataksija, mioklonus, hiperrefleksija in tremor, ki se pri NMS pojavljajo le redko (6, 23). Rigidno povišan mišični tonus in povišana telesna temperatura sta manj izrazita kot pri NMS. Zdravljenje NMS in serotonin skega sindroma se razlikuje, zato je razlikovanje med sindromoma pomembno (24, 25).

Maligna hipertermija

Simptomi in znaki maligne hipertermije se tipično pojavijo med operacijo zaradi redke primarne farmakogenetične motnje, ki jo sprožita oz. poslabšata uporaba inhalacijskih anestetikov (npr. halotana) ali mišični relaksant suksinilholin. Klinično se kaže z močno povišano telesno temperaturo (več kot 39 °C), mišično rigidnostjo z rabdomiolizo, mioglobinurijo in disfunkcijo avtonomnega živčnega sistema (tahikardijo, labilnim krvnim pritiskom, tahipnejo), po katerih je podobna NMS, vendar ima neagresivno zdravljenja še bolj fulminanten potek kot NMS (smrt lahko nastopi v nekaj urah, kar ni značilno za NMS) (9). Včasih so bili mnenja, da sta NMS in maligna hipertermija del istega sindroma, vendar danes vemo, da to ni res. NMS je verjetno bolj povezana z nevrotansmitterskimi motnjami, maligna hipertermija pa je povezana z nepravilnostmi nadzora kalcija v ske-

letni mišici (9). Maligna hipertermija se od NMS razlikuje v nekaj ključnih lastnostih: jasna družinska nagnjenost (avtosomno dominantno dedovanje), zdravilo je jasen sprožilni faktor (stanje se razvije znotraj ene do dveh ur po aplikaciji zdravila), jasen terapevtski odgovor na zdravljenje z dantrolenom, določljive spremembe mišičnega tkiva ob mišični biopsiji in jasen živalski model (9). Maligni hipertermiji se poskušamo izogniti s predoperativno anamnezo o zapletih splošne anestezijske pri krvnih sorodnikih (1).

Maligna katatonija

Maligna katatonija je sindrom, ki ga zaznamujejo mutizem, zamotnjena zavest, ekstremna motorična agitacija ter vročina, ki lahko napredujejo do resnih motenj avtonomnega živčnega sistema, stuporja, kome in smrti. Nekateri avtorji menijo, da je maligna katatonija končna skupna pot številnih psihiatričnih in drugih bolezni. Po tej interpretaciji je NMS iatrogeni vzrok maligne katatonije (26). Vendar pa je za maligno katatonijo značilno, da se začne z ekstremno, psihotično vznemirljenostjo, agitacijo, motorični znaki pa spominjajo na pozitivne fenomene (distonična drža, voščena upogljivost, stereotipni ponavljajoči se gibi), medtem ko se NMS po navadi začne s povišanim mišičnim tonusom. Laboratorijske preiskave pri maligni katatoniji so po navadi v mejah normalnega. Kljub naštetim razlikam pa je v praksi ločevanje med obema stanjema lahko težko (7). Pri katatoniji so terapija izbora benzodiazepini (navadno se uporablja lorazepam), pri NMS pa je terapija drugačna (glej spodaj) in benzodiazepini niso nujno njen sestavni del. Katatonija je sicer dejavnik tveganja za razvoj NMS, če v katatonični fazi uporabljamo antipsihotike, zato ob zapletih in sumu na NMS vedno ukinemo antipsihotike (1, 3, 27).

Toksikološki sindromi

Za antiholinergični sindrom osrednjega živčevja (antiholinergični delirij), ki nastopi ob načrtni ali naključni zastrupitvi z antiholinergiki, sta značilni encefalopatija in povišana telesna temperatura, ob tem pa se pojavlja tudi midriaza, zardelost obraza in rdečica drugih delov kože ter distenzija sečnega

mehurja. Druge značilnosti NMS (potenje, rigidnost, povišane vrednosti serumske CK) po navadi niso prisotne.

Akutna zastrupitev s psihoaktivnimi snovmi, ki se uporabljajo kot rekreativne droge – kokain in ekstazi (MDMA, 3,4-metilendioksimetamfetamin), lahko klinično spominja na NMS. Običajno kokain in ekstazi vzbujata občutke evforije, povečane energije in pozornosti, ki pa se lahko manifestirajo tudi kot psihomotorična agitacija, delirij in psihoza. Včasih se razvija hipertermija in rabdomioliza (po navadi v povezavi s fizično izčrpanostjo in povišanimi okoljskimi temperaturami), rigidnost pa se v primerjavi z NMS ne razvija (6). Ekstazi lahko povzroči tudi serotonin-ski sindrom (7). Številna druga zdravila in psihoaktivne snovi (predvsem fenciklidin in odtegnitev alkohola ali benzodiazepinov) lahko povzročijo stanje, ki po simptomih in znakih včasih spominja na NMS (1). NMS naj bi bil pogostejši pri bolnikih, ki poleg prejemanja antipsihotikov zlorabljajo psihoaktivne snovi, vendar raziskave primerov s kontrolami tega niso zanesljivo potrdile (7).

Vročinska kap

Pri vročinski kapi je anamneza odločilnega pomena za diferencialno diagnostiko. Težje je odločanje, ko gre za vročinsko kap pri bolniku, ki prejema antipsihotike. Ob prevladujočih znakih vročinske kapi je koža ponavadi topla in suha, prisotna pa sta tudi znižan mišični tonus (mišična ohlapanost) in nizek krvni pritisk, kar olajša razlikovanje. Pri NMS je koža topla in vlažna, mišični tonus je povečan, krvni pritisk pa zvišan ali nihajoč (1, 3, 6).

Z antipsihotiki povzročene motnje gibanja

Z zdravili povzročene motnje gibanja se razvijejo akutno in jih povzročajo antagonisti dopaminskih receptorjev (antipsihotiki in antiemetiki). Z antipsihotiki povzročene motnje gibanja, ki se razvijejo hitro, so akutne distonične reakcije, akatizija (subjektivni občutek mišične napetosti, ki povzroči motorični nemir) in NMS, počasi pa se razvija tardivna diskinezija ter z zdravili povzročen parkinsonizem. Med z antipsihotiki povzročenimi (akutnimi) motnjami gibanja je NMS

najredkejša in najresnejša (18, 28). NMS je včasih težko ločiti od ekstrapiramidnih neželenih učinkov tipičnih antipsihotikov. Slednji so pogosti in jih v svojem življenju izkusi okoli dve tretjini institucionaliziranih bolnikov z akutnimi duševnimi motnjami, v danem trenutku pa jih ima okoli tretjina institucionaliziranih bolnikov z duševnimi motnjami (18, 29). Na pojav ekstrapiramidnih neželenih učinkov ob uporabi antipsihotikov vpliva več dejavnikov: starost, psihiatrična diagnoza in psihopatologija, odmerki antipsihotika ter trajanje izpostavljenosti antipsihotikom. Največjo napovedno vrednost za pojav neželenih učinkov naj bi imela dolžina zdravljenja s tipičnimi antipsihotiki.

K doveznosti za ekstrapiramidne neželene učinke antipsihotične terapije naj bi vplivali tudi genetski faktorji (29). Pozitivna družinska anamneza za primarne motnje gibanja (Parkinsonova bolezen, tremor, distonija) ima pomembno napovedno vrednost za pojav ekstrapiramidnih simptomov pri bolnikih, ki prejema antipsihotike (tipične ali atipične), kar morda pomeni, da imajo primarne in sekundarne motnje gibanja skupne genetske faktorje; morda gre za disfunkcijo na skupnih dopaminergičnih poteh, ki so pomembne pri motnjah gibanja in pri psihotičnih motnjah (29). Tudi druga zdravila, ki delujejo na dopaminergični sistem (npr. levodopa), povzročajo motnje gibanja. Te so v nekaterih primerih lahko še hujše kot pri osnovni bolezni, zaradi katere so bila ta zdravila predpisana (30).

Infekcijske bolezni

Pomembno je izključiti okužbe osrednjega živčevja, posebej virusne encefalitise oz. meningitise (1). Klinična slika, potek bolezni (prodromi virusne bolezni, glavoboli, pozitivni meningealni znaki, krči, fokalni nevrološki znaki) in izvid lumbalne punkcije ob slikovnih preiskavah osrednjega živčevja nam pomagajo opredeliti, ali gre za okužbo osrednjega živčevja.

ZDRAVLJENJE

NMS pri hospitaliziranih bolnikih je psihiatrično oz. nevrološko nujno stanje, saj odlašanje z ustreznimi terapevtskimi ukrepi lahko

stanje pomembno poslabša in vodi v smrt. Zato je zgodnje prepoznavanje NMS ključnega pomena za preprečevanje zapletov (6). Prvi in najpomembnejši terapevtski pristop je ukinitvev antipsihotikov oz. zdravila, ki je povzročilo NMS (4). Po ukinitvi peroralnih antipsihotikov NMS spontano izzveni. Če bolnik prejema litij, antiholinergike ali zdravila, ki delujejo serotonergično, je treba zaradi sinergističnih antidopaminergičnih učinkov teh zdravil razmišljati tudi o njihovi ukinitvi (7). Če tudi obstaja dvom, ali gre za NMS, je stanje treba zdraviti enako agresivno, saj tako ukrepanje prepreči morebiten smrtni izid (4, 6).

Po ukinitvi peroralnih zdravil, ki so povzročila NMS, je potek sindroma po navadi omejen; povprečen čas do okrevanja je 7–10 dni (dve tretjini bolnikov okrevata po tednu dni, skoraj vsi pa po mesecu dni). Daljše epizode NMS lahko povzroči uporaba dolgodelujočih antipsihotikov v obliki depojskih preparatov. Obstajajo tudi poročila o primerih, pri katerih sta katatonija in parkinsonizem vztrajala še več tednov po razrešitvi akutnih metaboličnih simptomov NMS (1).

Podporno zdravljenje

Zdravljenje NMS je individualizirano, prilagojeno klinični sliki. Ob NMS, ki poteka z zapleti ali resno klinično sliko, je potrebno podporno zdravljenje, zato tak bolnik sodi na oddelek intenzivne nege (4). Po ukinitvi antipsihotika skrbimo za stabilnost srčnožilnega sistema z antiaritmiki, srčnimi vzpodbujevalniki in/ali mehanično ventilacijo. Vzdržujemo euvolemično stanje in elektrolitsko ravnotežje z intravenskim dovajanjem tekočin (upoštevamo tudi izgubo tekočin s potenjem in insenzibilno perspiracijo) (4). Ker antimuskariniki lahko ob razvijajoči se hipertermiji v sklopu NMS stanje poslabšajo, se jim izogibamo (9). Če ob NMS nastopi pomembna hipertenzija, krvni tlak znižujemo; lahko uporabljamo zdravila, ki povzročajo vazodilatacijo perifernih žil, saj s tem prispevamo k zniževanju telesne temperature. Upoštevamo priporočila za zdravljenje hipertenzivne krize, saj jasnih priporočil glede antihipertenzivov prvega izbora pri NMS ni (7). Zdravimo morebitno respiracijsko insuficienco in morebitne spremljajoče okužbe. Ob velikem obsegu rabdomiolize (močno povišane vred-

nosti CK) poskušamo preprečiti akutno ledvično odpoved, zato dodajamo veliko intravenskih tekočin in skrbimo za alkalizacijo urina (4, 31).

Za preprečevanje koagulopatij in globoke venske tromboze pri NMS uporabljamo heparin ali nizkomolekularni heparin. Povišano telesno temperaturo agresivno znižujemo predvsem s fizikalnimi pristopi (ohlajevalne odeje, ledeni obkladki v pazduhah, želodčna lavaža z ledeno mrzlo vodo), lahko pa tudi farmakološko (paracetamol, acetilsalicilna kislina) (4). Če je bolnik agitiran, lahko uporabljamo benzodiazepine (po navadi klonazepam ali lorazepam) (7).

Medikamentozno zdravljenje

NMS je iatrogeno povzročena samoomejujoča bolezen. Ko ukinemo peroralno zdravilo, ki je povzročilo NMS, ob podpornem zdravljenju simptomi izzvenijo sami po sebi. Če temu ni tako ali gre za hudo obliko NMS, lahko začnemo z empiričnim medikamentoznim zdravljenjem. Indikacije za začetek medikamentoznega zdravljenja se razlikujejo med avtorji. Ker gre za redko, vendar nujno stanje, so priporočila za farmakološko zdravljenje večinoma osnovana na kliničnih izkušnjah, prikazih primerov in splošnih prepričanjih. Raziskave NMS so opravljene na majhnih vzorcih in po navadi niso prospektivne randomizirane, zato so zaključki pristranski. Učinkovitost farmakološkega zdravljenja ni nesporno dokazana, zaključki raziskav so pogosto nasprotujoči in ostajajo predmet razprav (4, 32).

Po navadi se za medikamentozno zdravljenje NMS priporoča dopaminergične agoniste D_2 , kot je bromokriptin, ki naj bi ponovno vzpostavil dopaminergični tonus in ga psihični bolniki dobro prenašajo. Bromokriptin dajemo peroralno ali preko nazogastrične sonde. Največji dnevni odmerek je 40 mg, vendar odmerek za posameznega bolnika titriramo; začetni odmerek 2,5 mg trikrat na dan povečujemo za 2,5 mg vsakih 24 ur do učinka (4). Zdravljenje z bromokriptinom navadno nadaljujemo še deset dni po tem, ko se začnejo simptomi in znaki NMS izboljševati (pri depojskih preparatih antipsihotikov ga dajemo tudi 2–3 tedne), in ga nato postopno ukinjamo. Uporaba dopaminskih agonistov lahko poslabša psihične simptome, zato je njihova

uporaba upravičena, če NMS ob ukinitvi antipsihotikov in podporni terapiji ne izzve-
neva (33).

Še vedno se poroča tudi o uporabi dantrolena in amantadina (19). Dantrolen je neposredno delujoč mišični relaksant, ki zavira znotrajcelično sproščanje kalcija iz sarkoplazemskega retikuluma in je učinkovit pri zdravljenju maligne hipertermije, ker v nekaj minutah po aplikaciji zmanjšuje tvorbo energije in rigidno zvišan mišični tonus. Dajemo ga intravenozno – začetnemu bolusu 1–2,5 mg/kg sledimo z 1 mg/kg telesne mase bolnika vsakih 6 ur do največjega odmerka 10 mg/kg/dan (4). Peroralno dantrolen dajemo v odmerkih 50–200 mg/dan pri epizodah NMS blažjega poteka ali ob prehodu iz intravenoznega zdravljenja pred ukinitvijo zdravila (4). Priporočila o dolžini zdravljenja in načinu ukinitve zdravila (abruptno ali počasi zmanjševanje odmerka) se razlikujejo med posameznimi avtorji. Zaradi možne hepatotoksičnosti naj ga ne bi uporabljali pri bolnikih z močno patološkimi jetrnimi testi in naj bi ga ukinili, ko se simptomi umirijo (4). Retrospektivne analize kažejo, da naj bi uporaba bromokriptina in dantrolena pospešila klinični odziv na zdravljenje, morda pa tudi zmanjšala smrtnost, vendar je zanesljivost teh ugotovitev vprašljiva zaradi pristranosti in raziskav, ki kažejo, da dantrolen in bromokriptin celo podaljšata potek NMS in zvečata pojavnost zapletov (34–36). Amantadin ima dopaminergične in antiholinergične učinke in ga lahko uporabljamo namesto bromokriptina. Odmerek titriramo do največjega odmerka, ki je 200 mg na 12 ur.

Pri NMS lahko uporabljamo tudi benzo-diazepine (peroralno ali parenteralno), ker zmanjšujejo agitacijo in pripomorejo k mišični relaksaciji ter pospešijo okrevanje pri blagih primerih NMS (4). V diagnostično nejasnih primerih akutnega NMS, predvsem tistih, ki so se začeli s katatoničnimi simptomi, je smiselno poskusiti z lorazepamom v odmerku 1–2 mg parenteralno (1).

Zdravljenje z elektrokonvulzivno terapijo

Hermesh s sodelavci je leta 1987 objavil prvi primer NMS, ki se je terapevtsko odzval na elektrokonvulzivno terapijo (EKT) (37, 38).

Pri bolnikih z duševnimi motnjami je pogosto potrebna antipsihotična terapija, vendar le-te v luči nedavnega oz. potekajočega NMS ne moremo uporabiti. Razlog, da uporabljamo EKT pri NMS je tudi, da gre za uspešno terapevtsko modaliteto pri maligni katatoniji in parkinsonizmu (7). Prospektivne, randomizirane in nadzorovane raziskave, ki bi potrdile učinkovitost EKT pri NMS ne obstajajo. Pregled objavljenih primerov pa kaže nižjo stopnjo smrtnosti pri pacientih, ki so prejeli EKT kot pri tistih, ki so bili zdravljeni le podporno (39). Interpretacija rezultatov je težavna, ker potek in dolžina trajanja NMS pred EKT nista enaka pri vseh bolnikih.

EKT je sorazmerno varen terapevtski pri-stop pri NMS, ki je odporna na medikamentozno zdravljenje, če skrbimo za preprečevanje srčnožilnih in nevroloških zapletov ter zapletov anestezije, ki je potrebna ob EKT (možnost pridružene maligne hipertermije; suksinilholin lahko povzroči hiperkaliemijo, motnje srčnega ritma pri bolnikih z rabdomiolizo in avtonomno disfunkcijo) (4). Zato EKT uporabljamo pri bolnikih, ki se ne odzovejo na druge terapevtske ukrepe in pri katerih potrebujemo nefarmakološko psihotropno zdravljenje (1, 19). Zdravljenja z EKT v Sloveniji ne uporabljamo.

KLINIČNI PRIMER 1

49-letni mizar se je v tej starosti prvič zdravil zaradi psihotične simptomatike s slušnimi halucinacijami in paranoidnimi blodnjami. CT glave je takrat pokazal začetno atrofijo. V starosti 57 let je bil petič hospitaliziran zaradi psihotičnih doživetij, ob katerih je bil povsem grozav. Zaradi tega je prejemal olanzapin, haloperidol, diazepam, biperiden in karbamazepin. Po šestih mesecih zdravljenja je bil še vedno psihotičen. Uvedeni so bili risperidon 1 mg dvakrat dnevno, promazin 50 mg trikrat dnevno in lorazepam 5 mg trikrat dnevno. Zaradi povišanega mišičnega tonusa in povišane telesne temperature je bila ukinjena vsa terapija. Čez dva dni je bil premeščen na psihiatrično kliniko. Ob sprejemu na vprašanja večinoma ni odgovarjal, zato orientiranosti ni bilo mogoče zanesljivo oceniti. Opazna je bila hipomimija obraznih mišic, toga drža s povečanim mišičnim tonusom in tremorjem

rok, izrazita distonija trupa (sindrom Pisa), zaradi česar je komaj vzdrževal ravnotežje pri hoji. Opazno je bilo obilno znojenje, bil je febrilen (38,7 °C).

Tretji dan po ukinitvi antipsihotika so bile vrednosti laboratorijskih izvidov (normalne vrednosti v oklepajih): CK: 22,7 mcat/l (0,17–2,08), serumski mioglobin: 888 mcg/l (do 70), levkociti: $15,3 \times 10^9/l$ (4,0–10,0), nevtrofilci: 83 % (40–75 %), CRP: 98 mg/l (do 5). Uvedli smo lorazepam 5 mg trikrat dnevno. Šesti dan po ukinitvi antipsihotika je telesna temperatura upadla. Osmi dan po ukinitvi so bile vrednosti CK in serumskega mioglobina nižje – CK: 8,0 mcat/l, serumski mioglobin: 194 mcg/l. Dopaminskih agonistov in dantrolena nismo uporabili.

V starosti 59 let je bil deseti hospitaliziran, ker je v preteklosti že poskušal narediti samomor in je postajal ponovno bolj vznemirjen ter zaskrbljen za družino in hišo. Ob sprejemu je prejemal haloperidol 10 mg trikrat dnevno, promazin 100 mg trikrat dnevno, sulpirid 400 mg trikrat dnevno, klonazepam 1,5 mg trikrat dnevno. Kljub visokim odmerkom antipsihotika je bil preganjalno blodnjav brez prisotnih halucinacij.

Bil je subfebrilen (37,2 °C), vsestransko neorientiran, parkinsonske drže, izražena je bila distonija trupa v desno in hipomimičnost. Tretji dan hospitalizacije je telesna temperatura porasla do 38,2 °C, začel se je obilno znojiti, težko požirati, zaradi retence urina je bil uveden urinski kateter. Laboratorijske preiskave so pokazale povečane vrednosti CK: 20,9 mcat/l, serumskega mioglobina: 2020 mcg/l, levkocitov: $17,0 \times 10^9/l$, nevtrofilcev: 86 %, CRP: 109 mg/l in hitrost sedimentacije eritrocitov (sedimentacijska reakcija, SR): 26 mm/h (normalna vrednost: 0–15).

Uvedli smo lorazepam 2,5 mg trikrat dnevno in bromokriptin 5 mg dvakrat dnevno. Vrednost mioglobina se je normalizirala po treh dneh, ko je tudi izzzvenela povišana telesna temperatura. Vrednost serumske CK je dosegla normalne vrednosti po desetih dneh. Ker je kasneje ponovno postal psihotičen in fizično nasilen, smo uvedli antipsihotike. Ob odpustu je bil vsestransko primerno orientiran, na kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti (KPSS) je dosegel 24 točk, prejemal je zuklopentiksol 20 mg trikrat dnevno,

promazin 200 mg trikrat dnevno in klonazepam 2 mg trikrat dnevno.

KLINIČNI PRIMER 2

Pred sprejemom v starosti 55 let je bolnik, ki se je pred tem zaradi paranoidne shizofrenije zdravil že 14 let, prejemal antipsihotik zuklopentiksol. Zaradi imperativnih halucinacij in blodenj (iz veselja so mu govorili, naj se ubije) je bil ponovno sprejet. Začel je prejemati klopazipin 50 mg trikrat dnevno, biperiden 2 mg trikrat dnevno in lorazepam 2,5 mg trikrat dnevno. Kasneje je bil redkobeseden, spontano je ponavljal le, da bo umrl. Ob tem je bil hipomimičen, s poudarjeno togo držo, roki je imel v semiflektiranem položaju z iztegnjenimi prsti. Pasivno dvignjeno roko je le zelo počasi spustil. Enajsti dan hospitalizacije je postal febrilen (38,0 °C). V naslednjih dnevih je telesna temperatura nihala 36,8–39,0 °C.

Pomembno spremenjene so bile vrednosti laboratorijskih izvidov (normalne vrednosti so v oklepaju): CK: 198 mcat/l (0,17–2,08), serumski mioglobin: 1650 mcg/l (do 70), mioglobin v urinu: 5,6 mg/l, levkociti: $9,3 \times 10^9/l$, nevtrofilci: 88 %, CRP: 115 mg/l (do 5), AST: 2,76 mcat/l (0–0,6), kalij: 3,70 mmol/l (3,80–5,50), železo: 5,5 mcmol/l (10,7–28,6).

Prejemati je začel bromokriptin 5 mg trikrat dnevno in lorazepam 5 mg trikrat dnevno. Po enem tednu je vrednost CK padla na 27,1 mcat/l, mioglobina pa na 155 mcg/l. Ukinili smo bromokriptin in zmanjševali odmere lorazepama. Povišana telesna temperatura je izzzvenela v 14 dneh. Mišični tonus ni bil več povišan. Opravljeni CT glave ni pokazal patoloških sprememb. EEG je pokazal normalen izvid. Odpuščen je bil z olanzapinom 10 mg zvečer.

RAZPRAVA

Kot nakazujejo primera, številni bolniki lahko dolgo prejemajo antipsihotike brez težav, preden se razvije NMS. Tudi po epizodi NMS je mogoče (če stanje bolnika to terja) varno ponovno uvesti antipsihotično terapijo; v redkih primerih celo isto zdravilo, ki je sprožilo epizodo NMS brez ponovnega tovrstnega zapleta (2). Pomembno se je zavedati, da so bolniki s predhodno epizodo NMS dojemljivejši za

ponoven pojav tega sindroma, kot kaže prvi klinični primer. Pogostnost ponovitve NMS ni znana, saj raziskave poročajo o različnih stopnjah relapsa (med 10 % in 90 %). Da bi se izognili ponovni epizodi NMS pri uvajanju antipsihotikov, upoštevamo previdnostne ukrepe (4). Izogibamo se uporabi antipsihotikov vsaj dva tedna (ali do šest tednov pri depojskih preparatih oz. več kot dva tedna, če so še prisotni rezidualni znaki po peroralnih antipsihotikih) po epizodi NMS. Izogibamo se potentnim antipsihotikom in velikim odmerkom dopaminskih antagonistov (začnemo z majhnimi odmerki in jih počasi titiramo) ter parenteralnim pripravkom in sočasni uporabi litija. Skrbimo za dobro hidracijo in ustrezno zdravljenje pridruženih bolezni ter pozorno spremljamo vitalne in nevrološke znake, da morebitno ponovitev NMS zaznamo zgodaj (4, 40).

Čeprav ni raziskav, ki bi pri zdravljenju dokazovale večjo učinkovitost uporabe dopaminskih agonistov od placeba, jih pogosto priporočajo. V našem primeru je bolnik iz prvega kliničnega primera prvič okreval brez uporabe dopaminskih agonistov, drugič ob uporabi slednjih. Morda so se zaradi teh laboratorijske vrednosti CK in mioglobina hitreje normalizirale. Ob uporabi dopaminskih agonistov tvegamo poslabšanje psihotičnih simptomov, zato jih uporabljamo po skrbnem premisleku pri NMS s hujšim potekom. Uporaba benzodiazepinov je verjetno smiselna, ne le zaradi mišičnorelaksantnega delovanja slednjih, temveč tudi zaradi osnovnega anksiolitičnega delovanja, ki je pri bolnikih s psihozo lahko zaželeno, še zlasti, kadar so izraziteje vznemirjeni. Najpomembnejši ukrep pa je pravočasno prepoznavanje NMS in takojšnja ukinitve antipsihotika. Klinična slika se je

v obeh primerih kmalu po ukinitvi antipsihotične terapije in začetku medikamentozne terapije začela pomembno izboljševati; z zgodnjo prepoznavo in hitro ustrezno terapijo smo preprečili zaplete in potrebo po agresivnejši obravnavi, bolnika pa nista imela posledic.

ZAKLJUČEK

NMS je resen zaplet zdravljenja z dopaminskimi antagonisti D_2 , ki so v praksi največkrat tipični ali atipični antipsihotiki. Je najredkejša z antipsihotiki povzročena motnja gibanja z rigidno povišanim mišičnim tonusom, ki jo spremljajo spremenjena zavest, vročina in disfunkcija avtonomnega živčnega sistema. Laboratorijski izvidi z izjemo povišane serumske CK niso specifični, lahko pa pomagajo izključiti nekatere druge bolezni. Patofiziološka podlaga NMS še ni povsem jasna. Diferencialno diagnostično moramo izključiti nekatera pogostejša psihiatrična, nevrološka, infekcijska in internistična stanja ter vročinsko kap.

Predstavljena primera prikazujeta tipično klinično sliko NMS, korektno izveden diagnostični postopek in ustrezne terapevtske ukrepe. Najpomembnejša terapevtska ukrepa sta zgodnje prepoznavanje NMS in ukinitve zdravila, ki je NMS povzročilo. Poleg tega je potrebno spremljanje vitalnih funkcij in morebitno podporno zdravljenje, zato tak bolnik sodi na oddelek intenzivne nege. Lahko uvedemo tudi empirično zdravljenje z bromokriptinom, dantrolenom, amantadinom ali benzodiazepini, vendar ni prepričljivih dokazov, da je tako ukrepanje resnično učinkovito. NMS je življenjsko nevaren zaplet, ki ob zgodnjem prepoznavanju in ustreznem zdravljenju izzveni brez trajnih posledic.

LITERATURA

1. Strawn JR, Keck PE, Caroff ST. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007; 164 (4): 870–6.
2. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1985; 142 (10): 1137–45.
3. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangí AK. Neuroleptic malignant syndrome: A review. *Psychiatr Serv*. 1998; 49 (9): 1163–72.
4. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: A review for neurohospitalists. *The Neurohospitalist* [internet]. 2011 [citirano 2011 May 8]; 1: 41–7. Dosegljivo na: <http://nho.sagepub.com/content/1/1/41.full>
5. Šteblaj A, Tavčar R, Dernovšek MZ. Nevroleptični maligni sindrom. *Med Razgl*. 1997; 36 (1): 95–101.

6. Ananth J, Aduri K, Parameswaran S, et al. Neuroleptic malignant syndrome: risk factors, pathophysiology and treatment. *Acta Neuropsychiatrica*. 2004; 16: 219–28.
7. Wijdicks EFM. Neuroleptic malignant syndrome [internet]. Waltham: UpToDate; 1992–2011 [citirano 2011 Apr 15]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome?source=search_result&selectedTitle=1&42
8. Delay J, Pichot P, Lempereire T, et al. Un neuroleptique majeur non phenothiazine a non reserpine, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses. *Annales Medico-Psychologiques*. 1960; 118 (1): 145–52.
9. Gillman KP. Neuroleptic malignant syndrome: mechanisms, interactions, and causality. *Mov Disord*. 2010; 25 (12): 1780–90.
10. Pi EH, Simpson GM. Medication-induced movement disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2000. p. 2266–71.
11. Kogoj A, Velikonja I. Olanzapine induced neuroleptic malignant syndrome – a case review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2003; 18 (4): 301–9.
12. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatry Association; 1994. p. 739–42.
13. Sachdev P, Mason C, Hadzi-Pavlovic D. Case-control study of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1997; 154 (8): 1156–8.
14. Pope HG, Keck PE, McElroy SL. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry*. 1986; 143 (10): 1227–33.
15. Lee JW. Serum iron in catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*. 1998; 44 (6): 499–507.
16. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1989; 146 (6): 717–25.
17. Nisijima K, Ishiguro T. Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites and gamma-aminobutyric acid in neuroleptic malignant syndrome. *J Psychiatr Res*. 1995; 29 (3): 233–44.
18. Margetic B, Aukst Margetic B. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19 (5): 429–35.
19. Patel AL, Shaikh WA, Khobragade AK, et al. Electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2008; 56: 49–50.
20. Janno S, Holi M, Tuisku K, et al. Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (1): 160–3.
21. Suzuki A, Kondo T, Otani K, et al. Association of TaqI polymorphism of the dopamine D2 receptor gene with predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2001; 158 (10): 1714–6.
22. Kawanishi C, Hanihara T, Shimoda Y, et al. Lack of association between neuroleptic malignant syndrome and polymorphisms in the 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor genes. *Am J Psychiatry*. 1998; 155 (9): 1275–7.
23. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352 (11): 1112–20.
24. Gillman KP. Neuroleptic malignant syndrome: half a century of uncertainty suggest a Chimera (letter to the editor). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19 (8): 876–7.
25. Haddow AM, Harris D, Wilson M, et al. Clomipramine induced neuroleptic malignant syndrome and pyrexia of unknown origin. *BMJ*. 2004; 329 (7478): 1333–5.
26. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, et al. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry*. 1986; 143 (11): 1374–81.
27. Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia and its treatment. *Schizophr Bull*. 2010; 36 (2): 239–42.
28. Dressler D, Benecke R. Diagnosis and management of acute movement disorders. *J Neurol*. 2005; 252 (11): 1299–306.
29. Lencer R, Eismann G, Kasten M, et al. Family history of primary movement disorders as a predictor for neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms. *Br J Psychiatry*. 2004; 185: 465–71.
30. Damier P. Drug-induced dyskinesias. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22 (4): 394–9.
31. Lappa A, Podestà M, Capelli O, et al. Successful treatment of a complicated case of neuroleptic malignant syndrome. *Intensive Care Med*. 2002; 28 (7): 976–7.
32. Reulbach U, Dütsch C, Biermann T, et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Crit Care* [internet]. 2006 [citirano 2011 May 8]; 11: R4. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2151884/>
33. Ecker D, Unrath A, Kassubek J, et al. Dopamine agonists and their risk to induce psychotic episodes in Parkinson's disease: a case-control study. *BMC Neurol* [internet]. 2009 [citirano 2011 Jun 14]; 9: 23. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2704166/?tool=pubmed>
34. Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy. *Arch Intern Med*. 1989; 149 (9): 1927–31.
35. Sakkas P, Davis JM, Janicak PG, et al. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 1991; 27 (3): 381–4.

36. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry*. 1991; 159: 709–12.
37. Hermesh H, Aizenberg D, Wiezman A. A successful electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 1987; 75 (3): 237–9.
38. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999; 33 (5): 650–9.
39. Davis JM, Janicak PG, Sakkas P, et al. Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther*. 1991; 7 (2): 111–20.
40. Susman VL, Addonizio G. Recurrence of neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 1988; 176 (4): 234–41.

Prispelo 16. 6. 2011

Melita Bokalič¹, Aleš Kogoj²

Paranoidna in katatonska shizofrenija – prikaz primera

Paranoid and Catatonic Schizophrenia – Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: paranoidna shizofrenija, katatonska shizofrenija, blodnje, halucinacije, psihomotorične motnje, antipsihotiki

Shizofrenija je huda duševna motnja, ki prizadene 1 % svetovne populacije. Mednarodna kvalifikacija bolezni razlikuje več različnih tipov shizofrenije, in sicer paranoidno, hebefrensko, katatonsko, nediferencirano, rezidualno in enostavno shizofrenijo ter postshizofrensko depresijo. Članek obravnava v razvitem svetu najpogostejšo paranoidno shizofrenijo in redkejšo katatonsko obliko. Klinični primer prikazuje redek prehod iz paranoidne oblike v katatonsko z vmesnim malignim nevroleptičnim sindromom.

ABSTRACT

KEY WORDS: paranoid schizophrenia, catatonic schizophrenia, delusions, hallucinations, psychomotor disturbances, antipsychotics

Schizophrenia is one of the most severe psychiatric disorders and carries a lifetime risk of 1%. The International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD 10), classifies the following forms of schizophrenia: paranoid, hebephrenic, catatonic, undifferentiated, residual, simple schizophrenia, and post-schizophrenic depression. The article describes most common paranoid and rare catatonic schizophrenia, their diagnostic guidelines, clinical features, differential diagnosis, and pharmacotherapy based on a case report of a schizophrenic man undergoing a transition from paranoid to catatonic schizophrenia following neuroleptic malignant syndrome.

¹ Melita Bokalič, štud. med., Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; melita.bokalic@gmail.com

² Doc. dr. Aleš Kogoj, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Enota za gerontopsihiatrijo, Studenec 48, 1260 Ljubljana

UVOD

Shizofrenija je ena najhujših psihiatričnih bolezni. Prizadene okoli od 0,5 do 1 % svetovnega prebivalstva, z začetkom relativno zgodaj v življenju in ima tendenco h kroničnosti (1). Mednarodna kvalifikacija bolezni, 10. revizija, (MKB-10) razlikuje med različnimi kliničnimi slikami shizofrenije, medtem ko se v sodobni literaturi pogosto omenja delitev na negativne in pozitivne klinične znake (1, 2). MKB-10 ločuje paranoidno, hebefrensko, katatonsko, nediferencirano, rezidualno in enostavno shizofrenijo ter postshizofrensko depresijo (2).

Diagnostični kriteriji

Kriteriji za diagnozo shizofrenije po ameriški klasifikaciji psihiatričnih bolezni (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-IV) vključujejo vsaj dva od naslednjih simptomov, ki sta prisotna vsaj en mesec. Za shizofrenijo značilni simptomi so blodnje, halucinacije, dezorganiziran govor, dezorganizirano ali katatonsko vedenje ali motnje čustvovanja in hotenja. V primeru tipičnih bizarnih blodenj ali tipičnih slušnih halucinacij za diagnozo zadostuje en sam simptom (3).

Podobno MKB-10 kriteriji vključujejo vsaj en kriterij od a do d ali najmanj dva kriterija od e do h, ki morajo biti prisotni dovolj dolgo, kar pomeni najmanj mesec dni (2):

- a) vsiljevanje, odvzemanje, odmev ali oddajanje misli,
- b) blodnje nadzorovanja, vplivanja ali oviranja, ki se nanašajo na telo ali telesne gibe oziroma se nanašajo na specifične misli, dejanja in zaznave ali prisotnost motenj zaznavanja,
- c) prisluhi, ki komentirajo bolnikovo vedenje, se med seboj pogovarjajo o bolniku ali prihajajo iz raznih delov bolnikovega telesa,
- d) trajne bizarne blodnje, ki so nemogoče ali neskladne z bolnikovim kulturnim okoljem (npr. sposobnosti nadziranja vremena, spoznavanje z Nezemljani),
- e) trajne halucinacije katerega koli tipa, kadar se pojavljajo vsaj en mesec vsak dan, kadar jih spremljajo prehodne blodnje brez čustvene vsebine ali trajne precejšene ideje,
- f) disociirano mišljenje, nesmiseln in dezorganiziran govor, neologizmi,

- g) katatonsko vedenje (npr. izrazita vznemirljenost, voščena upogljivost, negativizem, stupor) in
- h) negativni simptomi v smislu apatičnosti, osiromašenega govora, zbledelga ali neustreznega emocionalnega odziva.

Paranoidna shizofrenija

Pri nas najpogosteje srečujemo paranoidno obliko shizofrenije, ki ima ugodnejšo prognozo, se dobro odziva na terapijo in nastopi s kasnejšim začetkom, običajno po 30. letu. Bolniki znajo v nekaterih primerih svojo psihotično simptomatiko celo prikriti (4). V klinični sliki prevladujejo tipične blodnje in značilne slušne halucinacije. Blodnje so večinoma preganjalne in nanašalne, lahko pa tudi ljubosumnostne in veličavske. Halucinacije so praviloma ukazovalne, kar pomeni, da vsebujejo grožnje in ukaze ali pa se pojavljajo glasovi, ki se o bolniku pogovarjajo in komentirajo njegovo početje. Lahko so tudi brez verbalne komponente kot smeh ali šepet. Poleg slušnih se pojavljajo tudi haptične (taktilne) halucinacije ter halucinacije vonja in okusa. Negativni simptomi, kot so motnje v čustvovanju in hotenju, so sicer prisotni, vendar pri paranoidni obliki nikoli kot vodilna klinična slika. Neizrazite so tudi motnje govora in katatonske motnje. Potek bolezni je lahko epizodičen z delnimi ali popolnimi remisijami ali pa kroničen (2, 4).

Katatonska shizofrenija

Katatonska shizofrenija je v razvitih državah danes redka, kar pa ne velja za države v razvoju. V klinični sliki so v ospredju psihomotorične motnje. Slednje v grobem delimo na hipokinezije in hiperkinezije. Pod hipokinezije uvrščamo stupor ali akinezijo, voščeno upogljivost, pasivni in aktivni negativizem ter avtomatizem na ukaz. S hiperkinezijo pa opisujemo stanje povišane psihomotorične vzburjenosti oziroma katatonski nemir. Psihomotorične motnje so variabilne in tako bolnik prehaja iz stanja hiperkinezije v stupor ter iz avtomatizma v negativizem. Hiperkinezija se kaže kot povišana motorična aktivnost brez ustreznih zunanjih dražljajev. Bolnik pogosto vpije in ruši vse okrog sebe. Lahko se pojavi bizarna motorika in ehopraksija (nehoteno

ponavljanje gibov) ali eholalija (nehoteno ponavljanje besed ali zvokov). Stupor se kaže kot znižana motorična aktivnost. Bolnik vztraja v določeni drži in ne reagira na zunanje dražljaje. Pri negativizmu bolnik ne opravi naročenih gibov (pasivni) ali naredi ravno nasprotno (aktivni negativizem), medtem ko pri avtomatizmu naredi popolnoma vse, kar mu je naročeno. Pri voščeni upogljivosti oziroma katelepsiji se bolnik sicer ne giblje, lahko pa mu nekdo drug vsili določeno pozo, v kateri bo vztrajal še dolgo. V časovnem okviru psihomotoričnih motenj so prisotni tudi drugi za shizofrenijo značilni psihopatološki pojavi, ki navzven niso vidni (halucinacije in blodnje). O njih bolniki poročajo retrogradno, ko katatonsko stanje preide (2, 4).

Diferencialna diagnoza

Pri postavitvi dokončne diagnoze moramo izključiti epilepsijo in trajno blodnjo motnjo pri paranoidni obliki ter katatonsko simptomatiko kot posledico nevroloških bolezni, metabolnih motenj ali zastrupitev (2).

Farmakoterapija

Akutno fazo paranoidne shizofrenije zdravimo medikamentozno z antipsihotiki. Razlikujemo klasične in atipične antipsihotike. Slednji sodijo v prvi izbor. Izbiramo med risperidonom, paliperidonom, olanzapinom, amisulpiridom, kvetiapiinom, ziprazidonom, aripiprazolom in klopazinom. Klasični antipsihotiki (klorpromazin, levomepromazin, promazin klorid, tioridazin, flufenazin, perazin, haloperidol, droperidol, flupentiksol, cuklopentiksol, primozid in sulpirid) in novi atipični antipsihotiki so v zdravljenju pozitivnih znakov primerljivo učinkoviti, imajo pa atipični manj neželenih učinkov. Klopazinu se izogibamo, ker povzroča agranulocitozo. Uporabljamo ga le v primeru, ko ni želenega odgovora na terapijo ali se pojavi intoleranca na prvotna antipsihotika. Klopazin, kot terapijo izbora, torej uporabljamo samo pri rezistentni obliki shizofrenije, kar pomeni, da ni bilo zadovoljivega odgovora na vsaj dve različni vrsti antipsihotikov, ki smo jih uporabili v dovolj visokem odmerku in dovolj dolgo. Če se že odločimo za zdravljenje, je treba 18 tednov tedensko spremljati krvno sliko in potem mesečno do konca

zdravljenja ter še zadnjič en mesec po ukinitvi zdravila (4, 5).

Zdravljenje akutne faze shizofrenije traja od 6 do 8 tednov, čemur sledi šest mesečno nadaljevalno zdravljenje z enakimi odmerki. Nato bolnik preide v profilaktično zdravljenje z nižjimi odmerki, ki je lahko tudi v depoijski obliki. Slednja je primerna za slabo sodelujoče bolnike. V depo obliki so na voljo štiri klasični antipsihotiki in risperidon. Celotno zdravljenje tako traja dve leti po prvi psihotični epizodi, po drugi epizodi traja od tri do pet let, po tretji epizodi pa celo življenje (4, 5).

Akutna faza katatonske shizofrenije predstavlja urgentno stanje. Zaradi odklanjanja vode in hrane lahko pride do dehidracije, pogoste pa so tudi samopoškodbe in poškodovanje drugih ljudi. Zdravilo izbora so benzodiazepini, predvsem lorazepam, intramuskularno. Izboljšanje klinične slike pričakujemo v roku pol ure. Svetovne smernice narekujejo, da v primeru, ko ni izboljšanja, uvedemo elektrokonvulzivno terapijo (EKT). Večini se klinična slika drastično izboljša že po nekaj konvulzijah. EKT lahko služi tudi kot dodatno ali sočasno zdravljenje z benzodiazepinom. V Sloveniji se EKT ne izvaja. Bolnike sicer lahko napotimo v bližnje bolnišnice sosednjih držav, kar pa je večinoma dolgotrajen postopek, zato se raje poslužujemo drugih možnosti. Katatonija je povezana s presežkom glutamata, zato se lahko zdravi tudi z antagonisti N-metil-D-aspartatne kisline (NMDA), npr. amantadinom. Na podoben način deluje tudi antiepileptik topiramid, ki je antagonist 2-amino-3-metil propanojske kisline (AMPA)-glutamatnega receptorja. Antipsihotikov zaradi nevarnosti poslabšanja somatskega stanja in prehoda v maligno katatonijo ali maligni nevroleptični sindrom ne uporabljamo (5, 6).

PRIKAZ PRIMERA

Delavec, z zaključeno lesno šolo, se je prvič zdravil zaradi paranoidne shizofrenije na psihiatrični kliniki v starosti 41 let. Starši in bratje nimajo duševnih motenj. Štiri leta pred sprejemom mu je umrla 16 let starejša žena. V starosti 36 let in 37 let je dvakrat prebolel pljučnico, sicer pa je bil telesno zdrav. Pred sprejemom se je zdravil zaradi rane na želodcu.

Prvi bolezenski znaki s postopno socialno izolacijo so bili opazni že najmanj dve leti pred sprejemom. Ob prvem sprejemu je razodel pester veličavski sistem blodenj, v okviru katerega je navajal, da je v času druge svetovne vojne enkrat že umrl in se ponovno rodil. V svojih blodnjah je bil že Hitlerjev in ameriški vojak, igralec, znanstvenik ter zdravnik. Sposoben je bil napraviti potrese, načrtoval je Sueški prekop in zgradil je piramide. Hotel je tudi obračunati s policijo, saj so mu povsod sledili in ga slikali, ko je bil z dekletom v gostilni. S hrano so ga hoteli zastrupiti. V časopisu je bila objavljena slika, ki se je nanašala nanj. Ko je gledal televizijo, je imel občutek, da sam nastopa. V službi je vohal pline, s katerimi so ga počasi zastrupljali. Slišal je različne glasove, vendar se ni spomnil, kaj so govorili. Pod kožo in v mehuru je imel različne živali, ki so uničevale krvna telesa in je zato telesno slabel.

Psihotična simptomatika je po uvedbi antipsihotika izzzvenela. Po uvedbi depo antipsihotika (flufenazin) je imel izrazite ekstrapiramidne neželene učinke, zaradi česar je bil uveden klopapin. Zaradi nezmožnosti uvida v bolezensko stanje pa je zdravila običajno opustil. Nanašalne, preganjalne, veličavske blodnje, fenomeni vplivanja in vodenja ter slušne halucinacije v obliki zvonjenja ter ženskih in moških glasov, ki so mu govorili, da bo umrl, so se ponavljali tudi ob naslednjih sprejemih v bolnišnico. V vedenju je bil bizen, emocionalno izprazen in neustrezen, manj spontan. Večkrat je bil sprejet močno shuššan in telesno oslabil.

V starosti 56 let je bil trinajstič sprejet na kliniko. Pred tem sprejemom je prejemal antipsihotik zuklopentiksol. V zavodu, v katerem je živel zadnjih devet let, si je poskušal prerezati žile. Glasovi iz veselja so mu govorili, naj se ubije. Začel je prejemati antipsihotik klopapin 3×50 mg, antiholinergični antiparkinsonik biperiden 3×2 mg in benzodiazepin lorazepam $3 \times 2,5$ mg. Enajsti dan hospitalizacije so se začeli pojavljati znaki malignega nevroleptičnega sindroma s stokrat povišanimi vrednostmi kreatinin-fosfokinaze in dvajsetkratnim povišanjem vrednosti serumskega mioglobina. Po ukinitvi antipsihotika ter uvedbi bromokriptina, ob nadaljevanju uporabe lorazepama, je maligni nevro-

leptični sindrom kmalu izzzvenel. Opravljeni računalniški tomogram (CT) glave ni pokazal patoloških sprememb. Elektroencefalografija (EEG) je pokazala normalen izvid. Odpuščen je bil z olanzapinom, v večernem odmerku 10 mg.

Ponovno je bil sprejet že čez dva meseca. Čustveno je bil povsem zbledel, ključene drže z rokami, upognjenimi v komolcih, ter s stegnjenimi in razpetimi prsti rok. Zanimal je halucinacije in blodnje. Sprva je prejemal diazepam in biperiden. Kasneje je po uvedbi risperidona in olanzapina postal še bolj vznemirjen. Odpuščen je bil z lorazepamom $3 \times 2,5$ mg ter risperidonom 2×2 mg. Dan po naslednjem sprejemu čez 7 mesecev, ob enaki terapiji, si je zažgal obleko in ob tem utrpel obsežne opekline. Kasneje je razložil, da ob tem dogodku ni slišal glasov, se je pa hotel ubiti. Bil je izrazito upočasnen v mišljenju, redkobeseden, odgovarjal je v kratkih stavkih, opazna je bila izrazita togost v gibih in mimiki obraza. Ob zmanjševanju odmerka lorazepama je postal popolnoma negiben, cel dan ni jedel ne pil, deloval je prestrašeno. Po uvedbi klopapina je postal nemiren, prepričan je bil, da je nekoga ubil. Hudo vznemirjen je neprekinjeno ponavljal: »Mrtev sem, mrtev sem ...« Po ukinitvi klopapina, ki ga je prejemal v odmerku 3×100 mg, se je popolnoma umiril. Ostal je sicer še redkobeseden, vendar je sodeloval v pogovoru. Po uvedbi lorazepama je tudi drža postala bistveno bolj sproščena, čeprav še sključena, brez povišanega mišičnega tonusa ter z nakazano voščeno upogljivostjo. V urejenem pogovoru je zanimal kakršna koli sveža psihotična doživetja.

Kljub višjim odmerkom lorazepama (3×5 mg) so se izmenjevala obdobja občasne hude vznemirjenosti, s prepričanjem, da je nekoga ubil, ter obdobja odklanjanja hrane in pijače, ki se je stopnjevala do te mere, da je bilo potrebno začasno tudi hranjenje po nazogastrični sondi. Bolnika smo napotili tudi na EKT v tujino, ki pa je zaradi telesne oslabelosti niso izvedli. V nadaljevanju zdravljenja z benzodiazepini, začasno tudi v kombinaciji s karbamazepinom, se je postopoma vendarle umiril in pridobil 6 kg telesne teže. Še vedno pa je ostala prisotna toga drža z občasnimi, kratkotrajnimi psihotičnimi doživetji.

RAZPRAVA

Shizofrenija se običajno začne med 15. in 45. letom starosti. Začetek je redko akuten, pogosteje se že tedne ali mesece pred psihično simptomatiko pojavijo prodromalni znaki. Običajno se kažejo kot izguba zanimanja za delo in osebni videz ter socialni upad. Lahko sta prisotni tudi generalizirana anksioznost in blaga depresija (2, 4).

V našem primeru se je bolezen začela s socialnim upadom, čemur je sledil preplet blodenj in halucinacij. Kombinacija halucinacij in blodenj brez opaznejših motenj čustvovanja, hotenja, govora in katatonskih simptomov nam takoj poda diagnozo paranoidne shizofrenije. Dodatno nas prepriča še poznejši nastop bolezni. Za paranoidno shizofrenijo so najbolj značilni prisluhi in preganjalne blodnje, oboje dobro izraženo tudi pri našem bolniku. Pridružene so bile še nanašalne in veličavske blodnje ter haptične halucinacije, kar se prav tako ujema s tipično klinično sliko (3).

Akutno fazo (paranoidne) shizofrenije začnemo zdraviti z atipičnimi antipsihotiki. Zdravilo izbora so atipični antipsihotiki (npr. risperidon ali olanzapin), lahko pa izbiramo tudi med visokopotentnimi antipsihotiki, kot sta haloperidol ali flufenazin (5). Zadnje je bilo predpisano našemu bolniku. V nadaljevalni in profilaktični fazi praviloma uporabljamo enako zdravilo kot za zdravljenje akutne faze. Zaradi nesodelovanja našega bolnika smo za profilaktično zdravljenje izbrali depo pripravek flufenazina. Pojavili so se izraziti ekstrapiramidni stranski učinki (motnje pri koordinaciji gibov zaradi vpliva na ekstrapiramidni sistem v centralnem živčnem sistemu), zato je bilo treba zdravilo zamenjati. Ob zamenjavi antipsihotika običajno počasi nižamo odmerke prvega zdravila in postopno uvajamo novega. Kadar se neželeni stranski učinki pojavijo ob depo obliki zdravila, bolezen tretiramo kot rezistentno in uvedemo klopazapin (5).

Shizofrenija je kronična bolezen z relapsi in vmesnimi popolnimi ali vsaj delnimi remisijami (6). Relapse lahko dobro preprečujemo s profilaktično terapijo, ki pa mora biti dosledno vodena. Žal kar 50–70% bolnikov s shizofrenijo zdravljenje opusti ali pa zdravil ne jemlje po navodilih (5). V to skupino

spada tudi naš bolnik, pri katerem posledično vidimo pogoste relapse z nagnjenostjo k samomorilnosti in z nepopolnimi remisijami, kar vodi v naraščajočo osebnostni upad (emocionalna otopelost, telesni propad).

V akutni fazi oziroma v času relapsov zdravljenju z antipsihotiki pogosto dodajamo tudi druga zdravila. Za pridružene simptome se uporablja benzodiazepine, stabilizatorje razpoloženja, blokatorje beta adrenergičnih receptorjev in antidepresive. Benzodiazepine (lorazepam, diazepam) in blokatorje beta adrenergičnih receptorjev (propranolol, betaksalol) ter antiholinergične antiparkinsonike (biperidin) pa se uporablja tudi za blaženje ekstrapiramidnih neželenih učinkov. Čas jemanja poskušamo skrajšati na najmanjši možni (4, 5).

Zaradi zgoraj naštetih razlogov je naš bolnik prejemal poleg klopazapina še biperidin in lorazepam. Ob pojavu malignega nevroleptičnega sindroma je bil antipsihotik (klopazapin) po smernicah ukinjen, zdravili pa so ga z lorazepamom in bromokriptinom (agonist dopamina). Po prebolelem malignem nevroleptičnem sindromu obstaja 15% možnosti za ponovitev le tega ob ponovni uvedbi antipsihotika, zato je treba izbrati nov antipsihotik iz drugega razreda, najraje nizkopotentnega (4). V našem primeru je bil uveden olanzapin.

Ob naslednjem sprejemu se je klinična slika bolnika spremenila. Blodenj in halucinacij ni bilo več, so pa bili bolj izraženi negativni simptomi (čustvena otopelost) in motorične motnje (sključena drža z rokami, upognjenimi v komolcih, ter s stegnjenimi in razpetimi prsti rok). Sprememba klinične slike kaže na prehod v drug tip shizofrenije. Halucinacije in blodnje v ozadju klinične slike ter izrazite motorične motnje napeljujejo na katatonsko shizofrenijo. Za diagnozo katatonske shizofrenije mora biti prisotna vsaj ena od psihomotoričnih motenj, opisanih v uvodu (2). Poleg bizarne drža pri našem bolniku vidimo še togost v gibih in mimiki obraza, ki se stopnjujeta do popolne nepremičnosti z odklanjanjem hrane in vode. Takšno stanje imenujemo stupor. Občasno mu je pridružen tudi blag mutacizem (redkobesednost, kratki stavki). Stupor pa se menja s povečano vznemirljenostjo (hiperkinezija) in blago voščeno upogljivostjo. Občasno se še vedno pojavljajo blodnje

s prepričanjem, da je nekoga ubil, oziroma da je sam mrtev.

Zdravljenje katatonske shizofrenije poteka drugače kot pri drugih tipih. Antipsihotiki klinično sliko poslabšajo, zato se jim izogibamo (4). V zgornjem primeru so bili bolniku kljub temu predpisani risperidon in olanzepin ter klopazepin, ki so pri bolniku vedno znova povzročili vznemirjenost. Zdravilo izbora za katatonsko shizofrenijo so benzodiazepini (lorazepam), ki so bolniku končno le prinesli nekoliko izboljšanje klinične slike (5).

Ko se soočamo s shizofrenijo, moramo imeti v mislih, da gre kljub mnogim podtipom,

ki jih pozna MKB-10, konec koncev za eno samo bolezen z istim imenovalcem. Prehod paranoidne oblike shizofrenije v rezidualno je v dolgoletnem poteku bolezni kar pogost, zelo redko pa so omenjeni prehodi v katatonsko obliko shizofrenije. V praksi je zdravljenje praviloma orientirano glede na prevladujoče simptome in ne na tip shizofrenije po MKB, kar je še zlasti smiselno, ker se lahko klinične slike različnih tipov tudi prepletajo. Seveda pa je treba simptome pravilno oceniti in temu ustrezno prilagoditi zdravljenje.

LITERATURA

1. Stefan M, Travis M, Murray R. An atlas of schizophrenia. London: British library Cataloguing in Publication Data; 2002.
2. World Health Organization. The ICD Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Switzerland: WHO British library Cataloging in Publication Data; 1995. p. 84–109.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM IV. Washington: American Psychiatric Association; 1994. p. 133–55.
4. Žvan V. Shizofrenija, shizotipske in blodnjave motnje. In: Tomori M, Ziherl S, eds. Psihiatrija. Ljubljana: Littera Picta; 1999.
5. Kores Plesničar B. Osnove psihofarmakoterapije. 2nd ed. Maribor: Medicinska fakulteta; 2008.
6. Fink M, Taylor MA. Catatonia: A Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment. Cambridge: U Press; 2003.
7. Kocmur M. Shizofrenija – diagnoza, zdravljenje, rehabilitacija. Psihiatrična klinika Ljubljana: Klinični oddelek za mentalno zdravje; 1997.

Prispelo 22. 8. 2011

Nena Golob¹

Etične in pravne dileme zdravnika

Ethical and Legal Dilemmas Doctors are Nowadays Faced with

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: deontologija, pravo, gladovna stavka, operativna ločitev siamskih dvojčic, anoreksija nervoza

Prispevek obravnava etične in pravne dileme, s katerimi se srečuje zdravnik danes. Po krajšem pregledu zdravnikovega poklica z deontološkega in pravnega vidika se avtorica osredotoči na medicinsko in deontološko obravnavo treh primerov iz današnje družbe – primer gladovne stavke, primer operativne ločitve siamskih dvojčic in primer prisilnega hranjenja bolnikov z anoreksijo nervozo – kjer se zdravnikova percepcija bolnikove največje koristi ne sklada z bolnikovo voljo. Zdravnik mora namreč vedno delovati v bolnikovo najboljšo korist, obenem pa spoštovati bolnikovo dostojanstvo in pravico bolnika do samostojnega odločanja glede svojega zdravlja. Pravica odločanja o vprašanih življenja in smrti pa nalaga zdravniku čedalje težje naloge, dolžnosti in odgovornosti, ki presegajo meje zdravljenja in prisilijo zdravnika odločati v/o etično in moralno spornih okoliščinah.

ABSTRACT

KEY WORDS: deontology, law, hunger strike, surgical split of conjoined twins, anorexia nervosa

The article describes ethical and law dilemmas that physicians encounter nowadays. After a short deontological and law review the author points out and describes from the medical and deontological point of view three representative examples taken out from nowadays society (hunger strike, surgical split of conjoined twins and patients with anorexia nervosa) where there is an evident disharmony between physician's perception of patients' best interests and the patients' wishes. The physician must always act in patients' best interests, observing patients' dignity and their right to make decisions regarding their health issues. The right of making decisions regarding life and death loads physicians with harder duties and responsibilities, that exceed treatment and force physicians to decide in/of ethical and moral disputable circumstances.

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

UVOD

V zgodovini medicine bomo težko našli obdobje, tako bogato z napredkom in pretresi, ki zdravnika zaradi čedalje bolj mehanične in v avtomatizacijo usmerjene medicine izključuje iz mnogih področij zdravljenja, obenem pa ga prav zaradi vedno večjih zmožnosti znanoosti sooča s čedalje težjimi vprašanji. Da so za zdravniško dejavnost značilne pogoste težke dileme, logično izhaja iz tega, da mora zdravnik pri opravljanju poklica vsakodnevno sprejemati odločitve, ki se nanašajo na najvrednejšo izmed človekovih dobrin – življenje. Zdravnikova pravica odločanja o vprašanih življenja in smrti pa nujno prinaša s seboj tudi posebne naloge, dolžnosti in odgovornosti. Te se vselej ne izčrpajo pri vprašanju tehnične pravilnosti zdravstvenega posega in strokovne izbire (najboljše) metode zdravljenja, temveč lahko posežejo tudi dlje, v položaje, ko je zdravnik prisiljen odločiti o/v etično in pravno vprašljivih okoliščinah. V teh situacijah velja osnovno vodilo, da mora zdravnik ravnati v bolnikovo največjo korist, obenem pa spoštovati njegovo dostojanstvo in pravico do samostojnega odločanja o zdravljenju. Dilema se pojavi, če pride do konflikta med zdravnikovo percepcijo bolnikove največje koristi na eni strani in bolnikovo voljo na drugi strani. Tema tega prispevka so primeri moralno-etičnih konfliktov zdravnika in njihove morebitne rešitve v luči deontoloških in pravnih pravil, ki zavezujejo zdravnika.

DEONTOLOŠKA IZHODIŠČA

Ob obilici pozitivnih in negativnih sprememb, ki čedalje koreniteje pretresajo delo zdravnika, tako da ga enkrat povsem izključujejo iz ohranitve in povrnitve zdravja svojemu varovancu, spet drugič pa mu nalagajo vlogo »vsemogočnega boga«, se sprašujemo, kakšno vlogo bo imela etika zdravstvenih delavcev in posebej etika zdravnika v medicini prihodnosti in ali sploh lahko etična vodila nudijo zanesljivo podlago za reševanje vse bolj nepredvidljivih življenjskih situacij (1–3).

Jugoslovanski zdravniki so na to vprašanje skušali odgovoriti leta 1963, ko so na podlagi preteklih lastnih izkušenj in izkušenj drugih (tujih) zdravnikov sprejeli Kodeks etike zdravstvenih delavcev. Kodeks naj bi slu-

žil tudi kot dopolnilo zdravstveni zakonodaji za orientacijo in pa morebitno vodilo v zvezi s tistimi vprašanji, ki jih z zakonom ni moč urediti. Bil bi obsežnejši program, ki bi lahko pomagal razrešiti primere, ko obseg moralne dolžnosti presega z zakonom in s predpisi določene službene naloge in dolžnosti (1, 2).

Da vseh situacij v zdravstvu ni mogoče zakonsko normirati, izhaja že iz same narave zdravniškega dela, ki ga ni mogoče nadzorovati v celoti. Že uvodoma je mogoče trditi, da deontološka in pravna pravila zdravniku nalagajo, da upošteva bolnikovo voljo, saj iz načela avtonomije posameznika izhaja, da ima ta pravico odločati o sebi, četudi si tako škoduje. Do še težje rešljivega konflikta pa pride v situaciji, ko lahko zdravnik v največjo korist bolnika ravna le tako, da nek poseg opravi proti bolnikovi volji in na škodo drugega bolnika. Tudi v zvezi s to situacijo je mogoče trditi, da se mora zdravnik vzdržati takšnih posegov. A vendar ne gre spregledati, da je kompleksnost življenjskih situacij ustvarila tudi primere, ki omenjene kategorične trditve relativizirajo. Prav zato sta samokontrola in samodisciplina zdravnika toliko bolj potrebni in pomembni. »V neskladju med etičnimi načeli in zakonskim predpisom,« pravi akademik Janez Milčinski, »se mora zdravnik vedno odločiti za etično načelo.« Še več, zdravnik je dolžan bdeti nad medicinskimi etičnimi načeli, si prizadevati in poskrbeti, da se bodo uveljavila tudi v zakonskih predpisih in jih tako obogatila. Izkušnje preteklosti nalagajo zdravniku dolžnost, da budno varuje in vsepovsod uveljavlja načela medicinske etike in ne ponavlja napak preteklosti (1, 2, 4, 5).

Danes za razvoj in uresničitev etičnih vodil v (slovenskem) zdravstvu skrbi Zdravniška zbornica Slovenije (ZZS), avtonomna poklicna organizacija zdravnikov in zobozdravnikov, ki opravljajo svoj poklic v Sloveniji. Med dejavnostmi Zbornice statut ZZS na prvem mestu poudarja njeno pristojnost, da sprejme kodeks medicinske deontologije, določi ravnanja, ki pomenijo njegovo kršitev, spremlja njegovo upoštevanje in preverja ravnanja zdravnikov ter ukrepa v primerih kršitev kodeksa (drugi odstavek 13. člena statuta ZZS). Pristojnosti v zvezi s kršitvami kodeksa uresničuje razsodišče ZSS, ki obravnava in odloča o odgovornosti članov Zbornice za kršitve tega

pravilnika, kodeksa medicinske deontologije Slovenije in statuta Zbornice (3. člen Pravilnika o organizaciji in delu razsodišča).

Kodeks medicinske deontologije Slovenije (kodeks profesionalne etike) je skupek pravil. Služi kot vodilo zdravstvenemu delavcu pri opravljanju svojega poklica. Že v prvem členu kodeks zdravniku, ki vstopa v zdravniški poklic, nalaga, da pri delu vselej največjo skrb nameni ohranjanju in obnavljanju zdravja svojih varovancev (1. člen). Zdravnikovi ukrepi morajo temeljiti izključno na odločitvah, ki bolniku omilijo trpljenje in povrnejo zdravje (15. člen), pri čemer mora zdravnik pri izbiri načina zdravljenja pridobiti bolnikovo privolitev (17. člen). Le v primerih, ko gre za nujen poseg zaradi neposredne nevarnosti za življenje, bolnik pa ni v stanju, da bi svojo privolitev dal, je zdravnik upravičen poseg opraviti brez pristanka. Kodeks posebej obravnava tudi otroka, pri čemer le načelno določa, da zdravnik otroka obravnava v okviru njegovega ožjega okolja, da mu vselej nudi nujno zdravljenje in, kar je še posebej zanimivo, da ne pristane na odpust mladoletnega bolnika ali bolnika pod skrbništvom, čeprav to zahtevajo starši ali skrbnik, kadar meni, da bi z odpustom bilo huje ogroženo bolnikovo zdravje ali zdravje drugih (20. člen) (6–8).

V zvezi z uvodoma zastavljeno dilemo konflikta med bolnikovo največjo koristjo in njegovo voljo, se zdi, da kodeks tehtnico nagne v prid bolnikovi volji. Torej v izhodišču zdrži uvodoma postavljena trditev, da mora zdravnik »bolj spoštovati« bolnikovo pravico do samoodločbe kot pa svojo, s svečano obljubo prevzeto dolžnost ohranjanja in obnavljanja zdravja varovancev. Drugače je le pri obravnavi otrok, ki sami ne morejo/smejo oblikovati lastne volje. Pri otrocih kodeks nalaga zdravniku posebno skrb: v določenih primerih mora ravnati v nasprotju z voljo staršev oziroma skrbnika, če meni, da je to v otrokovo največjo korist. Takšna deontološka izhodišča se vsekakor skladajo s splošnim družbenim pogledom na avtonomijo posameznika, ob upoštevanju posebne zaščite, ki gre otrokom.

PРАВNA IZHODIŠČA

Z zdravstveno dejavnostjo se ukvarja civilno, kazensko in upravno pravo. V pričujočem pris-

pevku bo pozornost osredotočena predvsem na kazensko pravo, to je veja prava, ki opredeljuje kazniva dejanja, kazensko odgovornost in kazenske sankcije.

Čeprav se morda zdi absurdno, zdravnik pri svojem delu z vidika kazenskega prava bolniku zadaja telesne poškodbe. V okviru kazenskega prava mora zato obstajati institut, ki odvzema kaznivost poklicu zdravnika in mu omogoča svobodno (seveda strokovno) nudenje storitve. Ta institut se imenuje privolitev oškodovanca.

Zakon o pacientovih pravicah je moderen pristop k pravicam bolnika in kot tak tudi obveza za zdravnika. V 26. členu določa, da ima bolnik, pod pogoji, ki jih določa zakon, pravico do samostojnega odločanja o zdravljenju – privolitev bolnika torej omogoča zdravniku opravljanje njegovega poklica (9). V primeru, da bolnik ne privoli, je storitev, ki jo opravi zdravnik, smatrana kot kazniva. Podobni instituti, ki pokrivajo okoliščine, kjer je privolitev bolnika onemogočena, so še: nadomestna privolitev – kadar privolitev zaradi izjemnih okoliščin poda druga oseba (bolnikov zakoniti zastopnik) – in domnevna privolitev – kjer je mogoče domnevati, da bi bolnik ob poznavanju konkretne situacije privolil v tak poseg (10).

V omenjenih okoliščinah se torej zastavlja vprašanje, ali je v določenih situacijah nekaznivo tudi ravnanje zdravnika, ko ni bila podana privolitev bolnika in ko niso izpolnjeni pogoji za nadomestno ali domnevano privolitev. Načeloma je takšno ravnanje smatrano kot protipravno in zdravnika se torej za njegovo dejanje kaznuje. Z vidika kazenskega prava bi te »mejne« situacije sicer lahko pokrival/reševal institut skrajne sile, ki opravičuje dejanja, ki so doprinesla manjše zlo v primerjavi z zlom, ki je grozilo (4).

Podrobnejša obravnava skrajne sile presega namen prispevka. Kot izhodišče zadošča ugotovitev, da pravna podlaga za oprostitev zdravnika, ki poseg opravi proti volji bolnika, v zasledovanju večje družbene koristi sicer obstaja, vendar je njena uporaba močno vprašljiva. Preko konkretnih primerov bomo skušali v nadaljevanju preučiti, ali in kdaj bi jo bilo mogoče vendarle dopustiti.

PRIMER GLADOVNE STAVKE

Opredelevitev

Gladovno stavka oseba, ki v popolni posesti duševne sposobnosti izjavi, da bo začela gladovno stavkati in ki dalj časa prostovoljno zavrača vsako hrano in/ali tekočino.

Človek ima pravico gladovno stavkati, kot ima tudi odrasla, duševno zdrava oseba pravico odločati se o lastnem načinu prehranjevanja. Pri gladovnih stavkah je hrani pripisana druga vloga, in sicer hrana ni več sredstvo za ohranitev zdravja in življenja, temveč menjalnina za doseg cilja, katerega vrednost je za stavkajočega posameznika/skupino višja kot potreba po prehranjevanju. Z gladovno stavko posameznik/skupina usmerja javno pozornost nase in opozarja na nek problem ali pa je gladovna stavka način samopromocije oziroma fanatične privrženosti neki ideji.

Gladovne stavke so bile in so še vedno del našega vsakdanjika. Spomnimo se na Gandhija, ki je stavkal v protest britanskim avtoritetam in proti nasilju znotraj samostojne indijske države, na Sufražetke, ki so stradale za pridobitev volilne pravice, na stavke v zaporu Maze in Gvantanamo pa tudi na primere v Sloveniji – stavka rudarjev premogokopne družbe, Darka Zupana, t. i. izbrisanih in stavke študenta mariborske univerze (11).

Stradanje opredeljujejo štiri faze, in sicer stanje pred adaptacijo, adaptacija na stradanje, odpoved obrambnega mehanizma in smrt. Z medicinskega vidika namreč zaloga glukoze stavkajočemu zadošča zgolj za tri dni, nakar nastopi faza procesiranja telesnih maščob; nazadnje se začne intenzivna razgradnja mišičnine in organov, izčrpajo se tudi telesne zaloge vitaminov in mineralov. Smrt nastopi po 4–6 tednih, navadno zaradi okužb. Stavkajoči je v obdobju stradanja slaboten, razdražljiv, utrujen in depresiven, intelekt pa ostaja neprizadet (12).

Medicinsko izhodišče

Zdravniško pomoč lahko zaprosi stavkajoči, ta lahko celo zaprosi za drugo mnenje, lahko pa zdravniški nadzor zaradi ogroženosti stavkajočega zahteva javni/državni organ. Povsem jasno je, da stavkajoči ravna v nasprotju s ciljem zdravnikovega poslanstva – ohran

njevati in povrniti zdravje – in da namerno in zavestno škoduje lastnemu zdravju. Zdravnik naj bi, v skladu s svojo moralno in etično zavestjo pa tudi z načeli svojega poklica, postoril vse potrebno, da bi svojega varovanca obvaroval smrti in mu povrnil zdravje, se pravi, da bi moral poseči v stavko in jo prisilno prekiniti. To predvideva, da zdravnik zavestno poseže tudi v samo voljo posameznika in deluje tako proti želji stavkajočega. Željo in voljo bolnika pa naj bi zdravnik vselej spoštoval, z izjemo nujne medicinske pomoči. Vprašanje je torej, kdaj oziroma ali sploh je (v primeru nujne medicinske pomoči) prisilno hranjenje dopustno in koliko mora biti življenje ogroženo, da se poseg v stradanje sploh smatra za nujen poseg za ohranitev življenja (1, 2, 4, 9, 13).

Gladovno stavko opredeljuje Deklaracija o gladovnih stavkah (43. skupščina Svetovne zdravstvene organizacije, Malta, november 1991), ki pravi, da skrb za osebe, ki gladovno stavkajo, postavlja zdravnika pred nasprotujoče si vrednostne sisteme. Vsak človek ima namreč moralno dolžnost spoštovati svetost življenja. To velja še posebej za zdravnika, ki s svojim znanjem rešuje človeška življenja in po najboljših močeh skrbi za koristi svojega bolnika. Zdravnik pa mora obenem spoštovati bolnikovo voljo, in preden se odloči za zdravniški poseg, si mora zagotoviti bolnikov nedvoumno izraženi pristanek, razen če gre za nepredviden nujen primer. Takrat mora ravnati tako, kot sodi, da bo bolniku najbolj koristilo. Dilema se pojavi predvsem, ko je stavkajoči v komi in nevarnosti, da bo umrl, je pa nedvoumno prepovedal oživljanje. Moralna obveza zahteva od zdravnika, da začne postopek oživljanja, kljub nasprotni želji bolnika; obveza spoštovati bolnikovo izraženo voljo pa mu to prepoveduje. V odločilnem trenutku se bo moral o tem, ali bo posredoval ali ne, odločiti zdravnik sam. Pri tem naj bi vselej upošteval odločitve, ki jih je sprejel med predhodnim zdravljenjem stavkajočega.

Da bi se dvojnosti pravil oziroma neskladju zakona in stvarnosti, kar se da, ognili, se skuša zdravnika seznaniti z bolnikovo kartoteko, ki jo bo v prihodnosti redno ažuriral, in mu omogočiti pregled bolnika že pred začetkom napovedane stavke. Zdravnik mora stavkajočega seznaniti s kliničnimi posledici

camii stavke in z nevarnostmi stavke za zdravje. Dnevno mora preverjati veljavnost bolniškovke odločitve in mu biti zmeraj pripravljen nuditi pomoč. Nihče izmed zdravstvenega osebja ne sme na bolnika izvajati pritiska, da konča stavko. Prekinitev stavke ne sme biti pogoj za dajanje zdravniške oskrbe in pomoči (1, 4, 8, 9, 13, 14).

PRIMER OPERATIVNE LOČITVE SIAMSKIH DVOJČIC – IZKUŠNJA ANGLEŠKIH ZDRAVNIKOV IN SODNIKOV

Opredeleitev

Mejo upravičenosti medicinskega posega, ki prepoveduje rešiti enega bolnika na račun drugega, ponazarja primer siamskih dvojčic Jodie in Mary (15–21).

Poleti leta 2000 je bila v St. Mary's Hospital v Manchesteru, Združeno kraljestvo, hospitalizirana nosečnica z Malte. Porodničar na Malti, ki je v omenjeni bolnišnici opravljal pripravištvu, je v četrtem mesecu nosečnosti ultrazvočno ugotovil siamsko spojitve plodov in bil mnenja, da je nosečnost prezapletena, da bi bila vodena na otoku. Ker sta nosečnica in njen mož, oba močno verna, zavrnila možnost splava (ta je v posameznih primerih dopuščena tudi po 10. tednu nosečnosti), je bila zaradi zdravstvenega dogovora med državama nosečnica premeščena v Združeno kraljestvo (16, 17).

Deklici, za javnost poimenovani Jodie in Mary, sta se rodili v 42. tednu nosečnosti s carskim rezom. Po rojstvu sta bili nemudoma intubirani in prepoznani kot v medeničnem predelu spojeni dvojčici s štirimi stopali (lat. *ischiopagus tetrapus*) (17).

Jodie je bila med dvojčicama krepkejšega zdravja. Njeni možgani, srce, pljuča in ledvice so bili normalno razviti, z Mary pa je delila sečni mehur in aorto. Za razliko od Jodie je bila Mary hudo prizadeta in nesposobna samostojnega življenja – živila je na račun skupne arterije, ki ji je dovajala s kisikom obogateno kri iz sestrinega telesa. Imela je namreč izredno razširjeno srce in nefunkcionalno pljučno tkivo ter slabo razvite možgane (15–21).

Dekličino stanje dolgoročno gledano ni bilo združljivo z življenjem in zdravstvena eki-

pa manchestrske bolnišnice se je tega dobro zavedala. Zdravniki so po globokem premisleku prišli do naslednjih ugotovitev. Deklici bi lahko ostali združeni, toda Jodijin krvni obtok ne bi dolgo zmozel dvojnega dela ter tako prepuštil obe gotovi smrti, to naj bi se zgodilo v roku 3–6 mesecev, v skrajnem primeru v letu dni. Druga možnost je bila elektivna ločitev dvojčic s 5–6 % tveganjem smrti zaradi posega. Po mnenju strokovnjakov bi načrtovana ločitev dvojčic Mary vodila v gotovo smrt, Jodie pa bi v prihodnosti imela možnost relativno visoke kvalitete življenja, se pravi, da bi se lahko udeleževala in sodelovala v življenjskih aktivnostih, primernih njeni starosti in razvoju. Seveda bi za to v prihodnosti potrebovala dodatne operativne posege, kjer bi ji rekonstruirali sečni mehur in genitalne organe ter popravili mišično-skeletne deformacije. Tretja možnost je bila urgentna ločitev, ki pa je bila bistveno bolj tvegana, predvsem za Jodie (17, 22).

Starša dvojčic, predana katoličana, nista bila pripravljena privoliti v kirurški poseg ločitve. V skladu z njunim verskim prepričanjem sta namreč menila, da je dvojčici treba prepuštili volji Boga. Obe sta bili namreč božji bitji s pravico življenja in zato sta se odločila, da ne bi bilo pravično skrajšati življenja ene, da bi druga lahko živila dlje. Zdravstveni kader bolnišnice, ki se je predhodno že znašel v podobnih situacijah (v bolnišnici St. Mary so bili že dokaj večji elektivne ločitve dvojčkov) in je bil drugačnega/nasprotujočega mnenja, se je zato obrnil na sodišče. Želeli so namreč doseči sodno odredbo, ki bi jim dopustila izvedbo operativnega posega ločitve (17–21).

Po dolgotrajnem premisleku se je sodišče odločilo v prid bolnišnici in zavrnilo pritožbo staršev. Novembra 2000 so deklici ločili. Mary je umrla med posegom, Jodie pa se je s starši junija 2001 vrnila v domovino, na otok Gozo. Operaterji so bili mnenja, da je deklica v presenetljivo dobrem stanju, celo boljšem od pričakovanega, in da dodatni operativni posegi ne bodo potrebni (22).

Medicinska izhodišča

Mnogorodne nosečnosti so za človeško raso nenormalne in redke (23). Siamski dvojčki so posledica oploditve enega jajčeca, ki se med razvojem nezadostno razdeli. Dvojčka sta nosilca

enakega kromosomskega zapisa in sta torej istega spola, v 60% ženskega. Incidenca za rojstvo siamskih dvojčkov je 1/250.000 živorojenih otrok. Šestdeset odstotkov siamskih plodov je mrtvorojenih. Navadno (v 28%) so dvojčki spojeni v predelu prsnega koša – torako-omfalopagni dvojčki, sicer pa so lahko združeni tudi v predelu glave, trebuha in medenice. Torako-omfalopagni dvojčki navadno delijo skupno srce in operativni poseg elektivne ločitve je v večini primerov neprimeren, ko pa se zanj vseeno odločijo, na račun smrti enega izmed dvojčkov, drugi, preživeli dvojček, navadno umre v roku nekaj mesecev po ločitvi. Z izjemo na Tajskem (tedaj Siamu) leta 1811 rojenih dvojčkov Bunkers, po katerih se spojenim dvojčkov pravi siamski, in dvojčkov Smiths v literaturi ni podatkov o dlje kot devet mesecev živelih spojenih dvojčkih z enim samim srcem. Navadno srce ne zdrži dvojne obremenitve (23–25).

Torej, ali je pravično/dovoljeno žrtvovati šibkejšega, ki je že biološko »namenjen« smrti, da bi krepkejšemu nudili možnost preživetja? Tovrstno vprašanje se kirurgom poraja vedno znova. Prvi zapis tega sega v leto 1977, ko v Philadelphiji dr. Koop ni želel izvesti elektivne ločitve dvojčkov, dokler sodišče ni izdalo privolilne sodbje. Zdravnik se je namreč bal naprtitve obtožbe namerne smrti zaradi smrti enega izmed dvojčkov. Podobna situacija je prizadela kirurga v Arkanzasu mesec dni po Koopovi elektivni ločitvi, deset let kasneje se je s podobnim primerom srečal še en kirurg v philadelphijski bolnišnici. Sodišče se je vedno odločilo v prid izvedbi operativnega posega. Od leta 1689, ko je nemški zdravnik G. Konig izvedel prvo ločitev siamskih dvojčkov, je bilo opravljenih več kot 250 podobnih operacij, večina okoli leta 1950 (17, 25).

Vprašanje, ki se poraja, je, kdo je upravičen odločiti, kako ukrepati, ko se rodita siamska dvojčka. So to starši, zdravniki ali sodišče? Humanist Christopher Cowley v svojem članku »The conjoined twins and the limits of rationality in applied ethics« enači omenjeno dilemo z odločitvijo, pred katero se znajde posameznik ob zobobolu. Tedaj je naravno poiskati strokovnjaka, zobozdravnika, in njega povprašati za mnenje, kajti sami, če nismo zobozdravniki, problema ne znamo rešiti. Pravi tudi, da je pametno, če zobozdravniku

seveda zaupamo, slediti njegovemu nasvetu. Ne samo da je zobozdravnik strokovnjak za zobe, temveč ko sam ne najde rešitve, ima v primerjavi z laiki mnogo več možnosti, kako se dokopati do resnice. Lahko povpraša kolege, ki so se morda že kdaj znašli pred podobno situacijo, lahko preišče baze podatkov in pregleda članke, lahko sproži raziskovalni postopek, skratka ustvari lahko boljše pogoje za ugodno razrešitev problema (26).

Zdravniki so v primeru siamskih dvojčic Jodie in Mary imeli nasprotno stališče starejšem deklic, zatoorej so se v prepričanju, da bo sodišče verjelo njihovi strokovnosti in jim poseg dovolilo, obrnili nanj. The Court of Appeal (tj. »apelacijsko« sodišče) je, kot rečeno, privolil v operacijo, svojo odločitev je L. J. Ward opravičil rekoč, da ima Mary zagotovo pravico do življenja, toda vprašanje je, ali ima pravico biti živa; deklici sta bili namreč takoj po rojstvu intubirani. Pravzaprav je Mary živela na račun Jodie, od katere je črpala kri, in živela bi tako dolgo, dokler bi Jodijino srce še bilo sposobno črpati kri za obe. Jodie bi preminila zaradi prekomerne (zaradi sestre pravzaprav dvojne) obremenitve srca. Mary je torej vodila parazitarno življenje na račun Jodijinega dolgotrajnega obstoja. Če bi deklici govorili, bi Jodie Maryjino početje zagotovo predstavila kot postopno ubijanje (3, 26).

Marsikdo kritizira zdravnike, da marsikaj počno zgolj iz radovednosti in izziva, ne da bi se srčno ozirali na posameznikove potrebe in želje. Siamski dvojčki so biološko nadaljevanje oplojenega jajčeca. Elektivna ločitev za zdravnike predstavlja dokončanje procesa, ki se je po krivem prekinil, za preživelega dvojčka (Jodie) pa možnost po osebni celovitosti. Ločitev je za Jodie pravzaprav predstavljala rešitev in ne stvaritev nove osebe, kot to mnogi očitajo kirurgom. Podobno se namreč stori tudi v primeru motnje multiple osebnosti, stanja, kjer se znotraj enega telesa pojavita navadno dve povsem različni osebnosti, originalna je plaha in nežna, njen dvojnik pa je njen *alter ego*. Druga osebnost navadno vznikne v času notranje krize in nadomesti prvo za nedoločen čas. Osebnosti se druga druge ne zavedata, ker sta amnestični za obdobje prevladovanja druge. Ena izmed možnih terapij motnje multiple oseb-

nosti je mišljena kot vzpostavitev harmonije med osebnostmi; marsikdo tej terapiji očita ukinitve (smrt) šibkejših ali manj priljubljenih osebnosti za preživetje želene. Zanimivo je, da se bolniki pogosto raje odločijo za terapijo funkcionalne integracije, ker le-to dojamajo kot manj invazivno, sebe namreč dojamajo kot sistem oseb in ne kot enega samega človeka. Omenjena terapija temelji na principu ohranitve vseh osebnosti.

Tudi siamski dvojčki nemalokrat preseñetijo, ko sebe dojamajo v bistvu v tandemu z dvojčkom in kot odrasli zavrnejo možnost ločitve, pa čeprav dokaj preproste. Občutki in kontrola udov so odvisni od načina spojitve dvojčkov – pri *paraphagus* dvojčkih (spojeni so v predelu prsnega koša in trebuha ob strani) je nadzor ločen, medtem ko diencefalni dvojčki z enim samim parom zgornjih ali spodnjih udov nadzirajo vsak po en sam ud. Takšna ločitev, gledano s psihološkega in nevrobiološkega vidika, podpira tezo o želji po samostojnosti in ločeni osebnosti. Obenem pa pomanjkanje občutka in nadzora nad udom na nasprotni strani zaznamuje odvisnostni odnos med dvojčkama. Dvojčki so nemalokrat tudi sposobni sinhronizacije premikov, kar spominja na stanje, ko sta leva in desna možganska hemisfera ločeni in ju ne povezuje *corpus callosum*. V primeru siamskih dvojčkov je torej težko reči, za koliko oseb oziroma osebnosti pravzaprav gre. Pravilneje bi najbrž bilo, dopustiti jim možnost, da se sami odločijo, ali želijo biti eno ali samostojni, a največkrat žal to ni mogoče. Ne gre pozabiti tudi dejstva, da so operacije mnogokrat ne samo tvegane, ampak tudi mutilantne in končno stanje ni vedno optimalno. Morda pa bi bila lahko vloga medicine konec koncev zgolj podporna, in sicer mišljena kot pomoč ljudem, da lažje živijo v danem telesu (15–22, 25, 26).

Odločitev navadno ni tako zapletena, ko gre za selektivni feticid pri z amniocentezo ugotovljeni nenormalnosti enega izmed plovodov. Po rojstvu se namreč otročnica ne more več odločiti za selektivni infanticid bolnega novorojenca in navadno nosečnice same privolijo v poseg, tako da intervencija sodišča zaradi nasprotujočih si mnenj bodočih staršev in medicinskega kadra ni potrebna (25).

PRIMER PRISILNEGA HRANJENJA BOLNIKOV Z ANOREKSIJO NERVOZO, PRIMER ANGLEŠKE BOLNICE

Opredelitev

Hrana je za človeka prva izkušnja ugodja, kasneje pa tudi simbol zadoščenja in tolažbe. V puberteti se vprašanje hrane poveže tudi s simboliko rasti in dozorevanja.

Anoreksija nervoza je bolezen, kjer je prisotno zavestno povzročeno znižanje telesne teže. Padec telesne teže preseže več kot 15 % tiste teže, ki bi ustrezala bolnikovi starosti in višini. Najpogostejše se anoreksija nervoza pojavlja pri dekletih v puberteti. Za bolnike je značilna motena predstava o svojem telesu, bojijo se povišanja telesne teže, kljub prisotni lahko že dramatični shujšanosti. Bolniki odklanjajo hrano, bruhamo (purgativna anoreksija) ali jemljejo odvajala. Prisotni so telesni znaki shujšanosti, med drugim tudi hipotermija, edemi in amenoreja. Nekateri imajo ob tem še druge oblike kompulzivnega vedenja. Psihodinamika bolezni najpogostejše temelji na odklanjanju odraslosti in z njo spolnosti. Smrtost zaradi anoreksije je 2–15 % (27, 28).

Medicinsko izhodišče

22-letna bolnica z osemletno zgodovino anoreksije je bila sprejeta v bolnišnico v stanju srčno-žilne odpovedi. Ob sprejemu je 158 cm visoka bolnica tehtala 24 kg.

Bolnica je bila zadnjih osem let večino časa v bolnišnici, prejela je do tedaj vse znane terapije anoreksije, bila med drugim večkrat celo prisilno hranjena. Nobeno zdravljenje se dolgoročno ni obneslo. Dve leti pred smrtjo je bila bolnica za devet mesecev sprejeta na poseben oddelek za bolnike z anoreksijo kot neprostovoljen bolnik in ob odpustu je tehtala 46 kg. Zdravniški kader jo je smatral za najtežavnejšo bolnico do tedaj. Ob teži 26 kg je bila bolnica ponovno hospitalizirana zaradi vsesplošne oslabeledosti. Takrat je bila prisilno hranjena preko nazogastrične sonde, ki si jo je nenehno pulila, tako da je bilo bolnico treba prikleniti. Zaradi njenega nesprijemljivega obnašanja in pesimizma so bolniki zapuščali oddelek in nekatere medicinske

sestre so dale odpoved. Zdravniški kader je zahteval, da se bolnico odpusti v domačo oskrbo. Štiri mesece po sprejemu je ob teži 32 kg bolnica zapustila bolnišnico, toda bila kasneje še večkrat obravnavana zaradi dehidracije. S starši je bilo dogovorjeno, da se bo bolnico ob vnovični hospitalizaciji zdravilo zgolj v namene ohranitve življenja in ne zviševanja telesne teže.

Ob zadnji hospitalizaciji so se zaradi odsotnosti perifernih žilnih poti in problematičnosti primera etični konzilij, zdravniki (Hébert, MD, PhD, CCFP in Weingarten, MA, BM, PhD) in starši strinjali, da kljub srčno-žilni odpovedi bolnici ne bodo uvedli agresivnejše terapije, se pravi centralne venske poti ali gastrostome. Bolnica je dan po sprejemu umrla (29, 30).

Omenjeni primer zelo nazorno kaže vprašanja, s katerimi se spopada zdravnik ob soočanju z bolnikom s hudo obliko anoreksije nivoze. Vprašanje je, ali je bila bolnica sploh zmožna in pristojna odločitve o načinu zdravljenja. Ali bi bilo primerno bolnici vseeno nastaviti gastrostomo? Ali je sploh smiselno zdraviti bolnika v tako napredovalnem stanju bolezni in stanju vsesplošne telesne oslabelosti? Ali se sme upoštevati vpliv zdravljenja takšnega bolnika na ostale bolnike na oddelku, sorodnike in na oddelku zaposleni medicinski kader (28–30)?

Pristop do bolnika in izbrana terapija temeljita na bolnikovi avtonomiji (želji), zdravstveni koristi, pravi in poštenosti. Glede načela avtonomije je imela bolnica veskozi nasprotujoče si želje in zahteve, in sicer si je želela pomoči, obenem pa močno nasprotovala vsem vrstam nudene in predlagane terapije. Hrana ostaja še vedno najprimernejša terapija anoreksije (30). Bolnika je treba ohraniti pri življenju, šele optimalnemu psihofizičnem stanju lahko sledi psihoterapevtska obravnava. Bolnica je kljub zdravstveni koristi, ki bi jo hranjenje doprineslo, temu silno nasprotovala. Nazogastrično sondo si je ves čas skušala izpuliti iz nosu. Ko je bolnica bila izven stanja nevarnosti, je nepretrgoma telovadila. Parenteralno prehranjevanje, ki se ga zdravniki poslužujejo v hudih primerih anoreksije, namreč zahteva sodelovanje bolnika. To je edini način za preprečitev sepse, zračne embolije in smrti zaradi manipulacije

s cevko. Je pa nedvomno prisilno hranjenje problematično tudi z vidika iskanja pomoči. Bolniki z anoreksijo se zelo bojijo pridobitve na teži; ob potencialni možnosti prisilnega hranjenja se zna zgoditi, da bolniki ne bodo iskali pomoči (31).

Omenjeni primer je v (zdravstveni) javnosti odmeven predvsem zaradi nekoherentnega pristopa zdravniškega kadra do bolnice. Kljub predhodno večkrat prisilno uvedeni nasogastrični sondi in prisilnemu hranjenju bolnice se je zdravniški konzilij po dogovoru s starši bolnice odločil, da ob zadnji hospitalizaciji agresivnejša terapija ne pride v poštev in se bolnico obravnava zgolj paliativno. Kaj je ob zadnji hospitalizaciji prevesilo tehtnico v smer paliativne terapije? Kluge, kanadska zdravnica, pravi, da bolnice ne ob zadnji hospitalizaciji ne nikoli prej ne bi smeli smatrati kot neprištevne, kar se v praksi pri bolnikih z nevrotskimi motnjami večkrat naredi. Klasifikacija anoreksije po svetu namreč ni enotna. V Sloveniji jo obravnavamo med vedenjskimi in čustvenimi motnjami s pričetkom v otroštvu/adolescenci, Angloameričani prištevajo anoreksijo med nevrotske motnje in bolnike obravnavajo pod sklepom UK 1983 Act, ki predvideva, da bolniki sami niso sposobni nepristranskih in racionalnih odločitev, ki zadevajo njihovo prihodnost, spet drugje po svetu anoreksije ne obravnavajo med psihotričnimi boleznimi (28, 30, 31). Poleg tega je bolnica namreč veskozi jasno izražala svoje želje – nasprotovala je prisilnemu hranjenju, zato je tudi v primeru najhujšega preložitve odločitve na starše ne bi bila pravična. Le-to je možno narediti zgolj takrat, ko bolnik nikoli prej ni izrazil svoje želje glede zdravljenja, v primeru, da se stanje poslabša, in sam v danem trenutku želje ni sposoben izraziti. V tem primeru se od zastopnika zahteva, da se poosebi z bolnikom in se skuša odločiti, kot bi se bolnik sam (10, 30). Za bolnike z anoreksijo je značilen tudi ambivalenten odnos do lastne bolezni in zdravljenja. Pogosto namreč izražajo kontradiktorna čustva in želje. Kljub temu da večino časa delujejo zelo samouničujoče, ti bolniki načeloma nimajo samomornih misli. Marsikdo lečečima zdravnikoma očita tudi neupravičeno poslužitev paliativne terapije. Medicinska etika zdravniku nalaगा ohranitev življenja svojega varovanca (8).

Za anoreksijo nervozo je značilna dolgotrajna terapija in relapsi so v primeru dolgotrajnih boleznih toliko bolj pričakovani. Marsikateri bolnik se izboljša po desetletju dolgi terapiji, nekateri se nikoli dokončno ne pozdravijo (28, 31). Podatki govorijo o 20 % ozdravitvi po desetih letih zdravljenja in bolezni. Bolniki z več kot 12 let trajajočo anoreksijo lahko nikoli ne ozdravijo. To pa ne pomeni, da je bolezen ireverzibilna in da edino možno zdravljenje ostane paliativna terapija. Zdravniška namreč trdita, da sta se v primeru bolnice želela izogniti »neskončno dolgemu« prisilnemu hranjenju za ceno ohranitve tako mukotrnega življenja (28). Agresivna terapija, prisilno hranjenje, je učinkovito zgolj kratkoročno za ohranitev življenja. To nikakor ne vpliva na zdravljenje povoda za nastanek anoreksije in zmanjšanje bojazni pred pridobitvijo telesne teže. Menita še, da nobena terapija do tedaj ni obrodila želenih sadov in da prisilno hranjenje v tem primeru ne bi imelo svojega namena (28). Spet drugi Hébertu in Weingartnu očitajo, da je na njuno končno odločitev vplival tudi sam pesimizem in vpliv bolnice na ostale bolnike, vodene na oddelku, ter na sam zdravstveni kader in starše, ne nazadnje pa tudi mnenje, ki ga zdravnika gojita do bolnikov z anoreksijo. V primerih anoreksije nervoze v družini se načeloma ožjim sorodnikom nudi podporno terapijo z namenom, da razumejo bolezen in lažje prebrodijo težke trenutke. Odnos bolnice do njene bolezni, sebe in drugih nikakor ne bi smel vplivati na odločitve glede zdravljenja. Bolniki z anoreksijo nervozo imajo značilno popačeno predstavo o svojem telesu. Le-te bolnike se bistveno lažje zdravi, ko se zdravnik sprijazni z njihovo popačeno predstavo njihovega telesa (28, 31). Raziskava na prostovoljcih je pokazala vpliv stradanja na možgane. Prostovoljci, ki so določen čas stradali, so v približno 50 % menili,

da so dimenzije njihovega obraza večje kot v resnici.

ZAKLJUČEK

Namen članka je bil zgolj nakazati težave, ki pretijo zdravnikom danes; vsekakor se nismo želeli postaviti na nobeno stran pri reševanju obravnavanih konfliktov niti ne predlagati nobene rešitve; če pravna in moralna rešitev za omenjene konflikte sploh obstaja. Moralne in etične dileme, s katerimi se srečuje zdravnik pri svojem vsakodnevnem delu danes, se zdijo tesno povezane z napredkom tako medicine kot ostalih znanosti, kakor tudi s čedalje večjimi zahtevami, ki jih družba goji do zdravnikov, napredka, ne nazadnje pa tudi do samega sebe. Tudi informiranost množice korenito prispeva k čedalje večjemu številu »mejnih« situacij, kjer je zdravnik prisiljen odločati o/v pravno, etično in moralno občutljivih situacijah. V tako naravnani družbi bi bilo umestno predlagati obsežnejši in natančnejši zakonik, ki predvideva oziroma vsaj okvirno opredeli pravice in dolžnosti zdravnikov v »mejnih« situacijah (skrajne sile), kakor tudi sankcije, ki sledijo neupoštevanju pravil. Vprašanje, ki se poraja, je, ali je to sploh mogoče pričakovati in si želeli. Ali ni lepota zdravniškega poklica delno povezana tudi s samimi tveganji in nepredvidljivostjo situacij, v katerih se zdravnik znajde, ter z dejstvom, da smo ljudje (zdravniki) razumna bitja, ki naj bi se bila sposobna znajti (pravno, etično in moralno pravilno) v množici različnih situacij? Odgovor na omenjeno vprašanje pa najde najbrž vsak pri sebi.

ZAHVALA

Zahvala gre Alešu Velkaverhu, uni. dipl. prav., za idejo in pomoč pri zasnovi članka.

LITERATURA

1. Dolenc A. Medicinska etika in deontologija. Dokumenti s komentarjem. Ljubljana: Tangram; 1993.
2. Dolenc A. Medicinska etika in deontologija. Razprave. Ljubljana: Mihelač; 1997.
3. Wicks E. The greater good? Issues of proportionality and democracy in the doctrine of necessity as applied in Re A. Common La World Rev. 2003; 32 (1): 15–34.

4. Velkaverh A. Odziv kazenskega prava na eksistencialne stiske. Razprava o skrajni sili v kazenskem pravu [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2008.
5. Miličinski J. Medicinska etika in deontologija: razprave in članki. Ljubljana: Dopisna delavska univerza Univerzum; 1982.
6. ZS: Statut Zdravniške zbornice Slovenije [internet]. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije; c2011 [citirano 2010 Feb 2]. Dosegljivo na: <http://www.zdravniskazbornica.si/zs.asp?FolderId=387>
7. ZS: Kodeks medicinske deontologije [internet]. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije; c2011 [citirano 2010 Feb 2]. Dosegljivo na: <http://www.zdravniskazbornica.si/zs.asp?FolderId=386>
8. ZZdrS: Zakon o zdravniški službi [internet]. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije; c2011 [citirano 2010 Feb 2]. Dosegljivo na: <http://www.zdravniskazbornica.si/zs.asp?FolderId=410>
9. Balažič J, Korošec D, Novak B, et al. Zakon o pacientovih pravicah (ZPacP) s komentarjem. Ljubljana: GV založba; 2009.
10. Korošec D. Medicinsko kazensko pravo. Ljubljana: Cankarjeva založba; 1968.
11. Balažič J. Gladovna stavka. In: Balažič J, ed. Medicinska deontologija s filozofijo. Ljubljana: Katedra za sodno medicino in medicinsko deontologijo; 2006. p. 181–96.
12. Grubič Z. Stradanje. In: Ribarič S, ed. Izbrana poglavja iz patološke fiziologije. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2001. p. 139–52.
13. Kadiš P. Gladovna stavka in vloga zdravnika. In: Balažič J, Kornhauser P, eds. Medicinska etika – deontološka vprašanja pri delu zdravnika. Ljubljana: Inštitut za sodno medicino Medicinske fakultete v Ljubljani; 2003. p. 56–61.
14. WMA: Declaration of Malta on hunger strike [internet]. Ferney-Voltaire: World Medical Association; c2005–2011 [citirano 2010 Feb 5]. Dosegljivo na: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/h31/>
15. Elliott C. Comment: Murder and necessity following Siamese twins litigation. J Crim L. 2001; 65 (66): 66–75.
16. Barilan YM. Head-counting vs. Hearth-counting: an examination of the recent case of the conjoined twins from Malta. Perspectives in Biology and Medicine. 2002; 45 (4): 593–605.
17. Paris JJ, Elias-Jones AC. »Do we murder Mary to save Jodie?« An ethical analysis of the separation of the Manchester conjoined twins. Postgrad Med J. 2001; 77 (911): 593–8.
18. Bratton MQ, Chetwynd SB. One into two will not go: conceptualising conjoined twins. J Med Ethics [internet]. 2004 [citirano 2010 Feb 12]; 30: 279–85. Dosegljivo na: <http://www.jstor.org/pss/27719200>
19. Norwitz ER, Hoyte LP, Jenkins KJ et al. Separation of conjoined twins with twin reversed-arterial-perfusion sequence after prenatal planning with three-dimensional modeling. N Engl J Med [internet]. 2000 [citirano 2011 Apr 25]; 343 (6): 399–402. Dosegljivo na: <http://www.slicer.org/publications/item/view/367>
20. Waisel DB. Moral permissibility as a guide for decision making about conjoined twins. Anesth Analg. 2005; 101 (1): 41–3.
21. Gillon R. Imposed separation of conjoined twins – moral hubris by the English courts? J Med Ethics. 2001; 27 (1): 3–4.
22. Sheldon S, Wilkinson S. On the sharpest horns of a dilemma: Re A (conjoined twins). Med Law Rev. 2001; 9 (3): 201–7.
23. Pajntar M, Novak-Antolič Ž. Nosečnost in vodenje poroda. Ljubljana: Cankarjeva založba; 2001.
24. Thomasma DC, Muraskas J, Marshall PA, et al. The ethics for caring conjoined twins. The Lakemberg twins. Hastings Cent Rep. 1996; 26 (4): 4–12.
25. Annas GJ. At Law: Siamese twins: killing one to save the other. Hastings Cent Rep. 1987; 17 (2): 27–9.
26. Cowley C. The conjoined twins and the limits of rationality in applied ethics. Bioethics. 2003; 17 (1): 69–88.
27. Tomori M, Ziherl S. Psihijatrija. Ljubljana: Litterapicta: Medicinska fakulteta; 1999.
28. No authors cited. The ethics of forced feeding in anorexia nervosa. Can Med Assoc J. 1991; 144 (10): 1205–6.
29. Hébert PC, Weingarten MA. The ethics of forced feeding in anorexia nervosa. Can Med Assoc J. 1991; 144 (2): 141–4.
30. Kluge EH. The ethics of forced feeding in anorexia nervosa: a response to Hébert and Weingarten. Can Med Assoc J. 1991; 144 (9): 1121–4.
31. Idea: Force-feeding of anorexics [internet]. Netherlands: International debate education association; c1991–2011 [citirano 2011 Apr 25]. Dosegljivo na: http://www.idebate.org/debatebase/topic_details.php?topicID=161

Prispelo 23. 8. 2011

Zvonka Zupanič Slavec¹**Dr. Ivan Oražen (1869–1921)***Dr. Ivan Oražen (1869–1921)***IZVLEČEK****KLJUČNE BESEDE:** Ivan Oražen, Oražnov dom, zdravnik, politik, dobrotnik, oporoka, Medicinska fakulteta v Ljubljani, zgodovina

Življenje in delo slovenskega zdravnika in politika dr. Ivana Oražna (1869–1921) je tesno povezano z dobo, v kateri je živel. Nezakonski stan ga je zaznamoval in spremljal z revščino skozi vso mladost, s poroko v ljubljansko pivovarniško družino Auer pa je postal premožen, a je ostal zvest svojim načelom, domoljuben in se je boril proti avstro-ogrski monarhiji, sprva kot vodja slovenskih sokolov, kasneje tudi jugoslovanskih. Zastopal je idejo enakopravne povezanosti Južnih Slovanov, Slovencev, Hrvatov in Srbov, a je kmalu spoznal hegemonistične težnje Srbov. Kot zdravnik je delal sprva v ljubljanski bolnišnici, nato pa v zasebni praksi in med balkansko vojno leta 1912 tudi v bolnišnici v Nišu, o čemer je objavil spomine. Bil je tudi ljubljanski mestni svetnik in se je med drugim boril tudi za zdravstvo in zdravništvo. To uspešno delo ga je po prvi svetovni vojni pripeljalo do mesta prvega predsednika pokrajinskega zdravstvenega sveta za Slovenijo in Istro. Bil je borec za prvo medicinsko fakulteto pri Slovencih. Številna razočaranja v politiki, žalost zaradi smrti jetične žene Evgenije, pogrešanje potomcev in drugo so prispevali k njegovi odločitvi za samomor. Ker pa je želel porajajoči se slovenski inteligenci, predvsem študentom medicine in tistim, ki so bili nezakonskega stanu, lažjega življenja, je zapustil veliko imetje, ki ga je nasledil po družini Auer, ki ni imela potomcev, v skrbno spisani oporoki Medicinski fakulteti. Od leta 1925 je v Oražnovih domovih v Ljubljani brezplačno bivalo okoli 850 slušateljev ljubljanske univerze. Njegovo dobrotništvo je podobno Knafljevemu na Dunaju.

477

ABSTRACT**KEY WORDS:** Ivan Oražen, Oražen's student dormitory, doctor, politician, benefactor, last will, Medical School of Ljubljana, history

Life and work of the Slovenian physician and politician Dr. Ivan Oražen (1869–1921) is closely related to the period during which he lived. As illegitimate child his youth was marked with poverty. When he got married into the brewing family Auer from Ljubljana, he became wealthy. But despite this he remained loyal to his own principles, he remained a patriot and he fought against Austro-Hungarian domination over South Slavs, first as the head of the Slovenian Sokol organization, later the Yugoslavian one. He represented the idea of equal integration of Southern Slavs, Slovenes, Croats and Serbs, but he soon realized the hegemonic tendencies of Serbs. As a physician, he worked first in the Ljubljana hospital, then in a private practice and during the Balkan War in 1912 in a hospital in Niš (Serbia), on which he published his memories. He was also the Ljubljana city councillor and he fought for health care and doctor's profession. After the First World War this successful work led him on the position of the first president of the Council of Health of Slovenia and Istria. He was a fighter for the first Medical School of Slovenes. Many disappointments in politics, the sadness because of the death of his wife Eugenia due to tuberculosis, the lack of descendants and

¹ Prof. dr. Zvonka Zupanič Slavec, dr. med., Inštitut za zgodovino medicine, Zaloška cesta 7a, 1000 Ljubljana; zvonka.slavec@gmail.com

the rest contributed to his decision to commit suicide. However, after his wife's family which had no descendants he inherited a large wealth. Since he wanted to make life easier to the emerging Slovenian intelligence, mainly medical students and those who were illegitimate children, he left a large part of this wealth to the Medical School of Ljubljana in a carefully couched testament. Around 850 students of the University of Ljubljana lived in the Oražen's dormitories for free since 1925. Ivan Oražen is a great Slovene benefactor in Ljubljana similar to Luka Knafelj in Vienna.

UVOD

Povprečnemu Slovencu ime Ivan Oražen pove le malo. Za zgodovinarje, zlasti tiste, ki so se ukvarjali s slovensko politično zgodovino na prelomu 19. v 20. stoletje, pa je to politik, liberelec, človek revolucionarnih pogledov iz Narodno napredne stranke, poštenjak in domoljub, ki se je bojeval za osvoboditev slovenskega naroda izpod oblasti Avstro-Ogrske. Pri tem je razmišljal, da bo boj proti Avstrijem uspešnejši, če bodo Slovenci povezani z Južnimi Slovani, s Hrvati in Srbi. Ivan Oražen je bil velik Jugoslovčan in je svoje poslanstvo poskušal uresničiti preko sokolske organizacije sprva med Slovenci in pozneje tudi med Jugoslovani. Njegova močna in premočrtna osebnost je bila kašipot številnim somišljenikom, ki so ga zato izbrali za vodjo Slovenske sokolske zveze in kasneje še analogne jugoslovanske zveze. Za zdravništvo pa je Ivan Oražen velik dobrotnik, ki je z darovanjem svojega imetja Medicinski fakulteti dal možnost medicincem, da že od leta 1925 brezplačno bivajo v njegovi ustanovi – Oražnov dijaški dom – in je bilo tega dobrotništva do sedaj deležnih okoli 850 študentov.

USODA GA JE ZAZNAMOVALA

Ivan Oražen se je rodil 8. februarja 1869 v Kostanjevici na Krki kot nezakonski otrok Ivane Oražene in neznanega očeta (slika 1, slika 2). Domnevni oče je bil okrožni sodnik in ga ni nikoli priznal (1). Te krivice Oražen ni mogel preboleti in je očeta, ki se mu je kasneje hotel približati, zavrnil, češ da ga ni hotel poznati, ko ga je potreboval, zdaj pa tudi sam noče vedeti zanj. Z materjo Ivano sta živela v domači hiši v Kostanjevici, mladost pa je pre-

življal s sestrčno Elo. Prvo znanje je nabiral v domači šoli, kot enajstletnega dečka pa ga je mati poslala v nižjo gimnazijo v Ljubljano z željo, da bi nekoč postal duhovnik. S praznimi žepi je v dijaških letih životaril, bival pri tujih ljudeh in vsakdanji obrok hrane dobival vbogajme pri pivovarniški družini Auer na Wolfovi ulici 12. Tam je tudi spoznal svojo bodočo ženo.

Višje gimnazije, ki jo je obiskoval med letoma 1881–1888 v Ljubljani, ni uspešno končal, zato ni mogel opravljati mature. Prepisal se je v Novo mesto, ponovil zadnji razred in leta 1889 maturiral (2). Z materjo sta se prvič resno sprla po maturi, ko se je proti njeni volji vpisal na študij medicine na Dunaju. Z malo denarja, ki ga je zaslužil z dajanjem inštrukcij, se je tam komaj prebijal skozi študijska leta. Splet neugodnih razmer na Dunaju je bil najbrž razlog, da je študiral kar enajst let. Politični razlogi pa so bili najverjetneje vzrok, da se je moral prešolati in je prosil za opravljanje drugega in tretjega rigoroza na graški medicinski fakulteti, kjer je februarja leta 1900 promoviral za doktorja medicine (3).

Poleg materialne stiske je vzrok za dolgotrajni študij tudi v njegovi politični aktivnosti. Kmalu si je izoblikoval svetovni nazor in se politično opredelil za liberalca. Mučili sta ga nesvoboda slovanskega življa in podrejenost Avstrijem. Njegov ideal je bil svoboda Slovanov. Odločil se je tudi, da se bo boril za dobro malega človeka, za njegovo enakopravnost, za boljši položaj socialno in drugače ogroženih ljudi in tudi v dobro Slovenstvu proti Nemcem in nemškutarjem. Med študijem se je seznanil s podobno mislečimi študenti slovenske, srbske, hrvaške in črnogorske narodnosti. Našel je prijatelje in za nadaljnje



Slika 1. *Kostanjevica na Krki – Oražnova rojstna hiša v Kostanjevici na Krki. Mati je v njej živela z bratom Francem, ki je prevzel domačijo ter s kmečkim delom in lovom preživel sestro in nečaka Ivana. V oporoki je hišo zapustil Ivanu. Fotografija je nastala okoli leta 1935.*



Slika 2. *Ivan – portret dr. Ivana Oražna.*

življenje tudi pomembne politične sogovornike. Družili so se v različnih društvih, v Študentskem akademskem društvu Slovenija in Danica na Dunaju, Triglavu v Gradcu ter v Zori in Zvonimirju, prav tako na Dunaju. Oražen je znal pokazati svoje talente, znanje, vztrajnost in se z njimi uveljaviti. Kar si je zastavil, je običajno tudi dosegel. Tako je postal na Dunaju po nepreverjenih podatkih celo predsednik Študentskega akademskega društva Slovenija.

POROČIL SE JE V PIVOVARNIŠKO DRUŽINO

Enaintridesetletnega novopečenega zdravnika je pot iz Gradca spet vodila v Ljubljano,



Slika 3. *Soproga Evgenija – Ženi Oražen je bila drobna in majhna. Bila je prava lepotica in je celo tekmovala na lepotnih tekmovanjih.*

kjer je v deželni bolnišnici opravil sekundariat. Takrat se je vnovič srečal s 25-letno Evgenijo Auer, katere družina mu je v dijaških letih dajala kosilo kot svoje dobro delo (slika 3). Lep in markanten moški z bujnimi lasmi in odkritim pogledom jo je zasnubil. Našli sta se sorodni duši. Mlada Evgenija je bila že vdova po cesarsko-kraljevem upokojenem mornariškem poročniku Janu Dejaku (4). Nista dolgo omahovala in sta se poročila 8. marca 1902. Oražen je s poroko obogatel. Lahko bi spremenil svoj življenjski slog, a je ostal skromen, preprost in trd do sebe. Junija 1902 je končal sekundariat in odprl zasebno prakso v Auerjevi hiši na Wolfovi ulici (5).

Auerjevi so veljali za bogato ljubljansko družino in so imeli v lasti pivovarno. Evgenijina starša sta umrla leta 1897 in sta podjetje zapustila otrokom Evgeniji, Juriju in Pavlu. S pivom so oskrbovali 38 ljubljanskih gostiln in nekaj časa imeli tudi svojo pivnico. Zaposlovali so od 20 do 40 ljudi. Po smrti staršev je vodstvo prevzel Evgenijin prvi mož, po njegovi smrti pa je delo nadaljeval njen brat Jurij, ki je bil neuspešen in tudi nepošten (6). V Dunajskem Novem mestu (nem. *Wiener Neustadt*) živeči brat Pavel, dragonski oficir, je leta 1903 svoj delež prodal sestri in bratu, leta 1906 pa je tudi Jurij opustil delo v pivovarni. Njegov delež sta odkupila oba Oražnova. Mislila sta, da bo življenje brez nenehnih nesoglasij s prepirljivim bratom bolj umirjeno. Leta 1909 sta zakonca posel prodala pivovarni Union za 300.000 kron (7). Ves izkupiček je šel za vračilo posojil različnim bankam in drugim upnikom, od kupnine jima ni ostalo nič. Oba Evgenijina brata sta ostala neporočena in brez potomstva, družina Auerjevih pa brez dedičev.

POSLANEC V DEŽELNEM ZBORU

Ob zasebni praksi v Ljubljani Oražnovo življenje ni poznalo počitka. Med letoma 1906–1910 je bil občinski svetnik, med letoma 1908–1909 pa je kot član Narodno napredne stranke zastopal Ljubljano v deželnem zboru. Predsednik omenjene stranke je bil pisatelj in odvetnik dr. Ivan Tavčar, pomemben liberalni član in somišljenik pa je bil tudi takratni ljubljanski župan Ivan Hribar. V deželnem zboru si je Oražen delil poslanske



Slika 4. Dr. Ivan Oražen. Oljna slika akademskega slikarja Iva Vavpotiča (olje na platnu, 58 × 30 cm). Hrani jo Dekanat Medicinske fakultete v Ljubljani. Leto nastanka ni znano, najverjetneje pred prvo svetovno vojno. Na sliki sta pomembna atributa Oražnovega življenja: sokol, kot simbol njegovega sokolskega poslanstva, in Kostanjevica, ki ga je vse življenje vezala na dom in Dolenjsko. (Reprodukcija J. Simončič.)

klopi z Ivanom Tavčarjem in Janezom Evangelistom Krekom, glavnim organizatorjem kmečkega in delavskega krščansko-socialnega gibanja na Slovenskem, ter z drugimi. Bil je član upravnega odseka in je govoril ob Jarčevem predlogu za slovensko univerzo v Ljubljani (1909), proti Kranjski hranilnici (1909), o razmerah v prisilni delavnici (1910) in predlagal dvig higiene kranjske živinoreje (1910) (slika 4) (8).

Oražen je bil pošten, pokončen in nepodkupljiv politik. Iz njega je vela visoka nacionalna zavest, želja, da bi Slovenci odločali o političnem življenju doma. Prizadeval si je za dodelitev pomembnih delovnih mest slo-

venskimi ljudem. Zavedal se je absurdnosti narodnega položaja. Nemci, ki slovensko niti razumeli niso, kaj šele govorili ali pisali, so se na številnih mestih ukvarjali s slovenskim človekom, njegovimi stiskami in nadlogami. Zato je Oražen razširjal ideje narodno zavednih Slovencev in se potegoval tudi za pravice zdravništva (9). Slovel je kot dober govornik in govoril je z argumenti. S svojo pronicljivostjo in pogumno držo je nemške politike velikokrat spravil v nelagoden položaj. Stvarem je znal priti do dna in razoroževati z dejstvi. Tak si je hitro nakopal vrsto nasprotnikov. Slovinci so ga imeli radi, tujci pa so se ga bali.

Zaradi nenehnih razočaranj, ki jih je doživljal v deželnem zboru, se je leta 1910 odločil, da ga zapusti in se spet posveti medicini, sokolstvu in ženi. Žena ga je še posebej potrebovala, ker je zbolela za pljučno tuberkulozo. Odhajala je v tople kraje iskat zdravja. Devet let jo je negoval in se verjetno pred prvo svetovno vojno z njo preselil v poletno hišo na Dolenjski cesti blizu gozda (10).

ČAS PRVE SVETOVNE VOJNE

Takoj po začetku prve svetovne vojne je Oražen od novembra 1914 dve leti nesebično delal kot zdravnik prostovoljec v cesarsko-kraljevi rezervni bolnici št. 2 kot šef zdravnik II. oddelka. Podobno se je že razdajal ranjencem med prvo balkansko vojno leta 1912 v Nišu (slika 5). Uspešnemu in obsežnemu delu pa je sledila krivična premestitev v cesarsko-kra-



Slika 5. Oražen v Nišu – dr. Ivan Oražen je bil s tremi drugimi slovenskimi zdravniki (Šlajmer, Krajec, Premrau) sedem tednov zdravnik prostovoljec v niški bolnišnici med prvo balkansko vojno oktobra 1912. Na fotografiji je osebe niške bolnišnice, Oražen sedi prvi z leve.

ljevo rezervno bolnišnico Eggenberg pri Gradcu (11). Verjetno je za premestitev več vzrokov. Prvi je gotovo ta, da so ga oblasti od vsega začetka nadzorovale kot velikega srbofila, potem ko sta ga bolniška strežnica svaka Jurija Auerja in njegova prijateljica Kamilla Theimer prijavili pri oblasteh in obtožili veleizdaje. Oražen je le slutil, zakaj so ga premestili, ohranjen pa ni noben pisni dokument. Grozila mu je celo premestitev v Sarajevo, do katere pa ni prišlo. Ohranjenih je le nekaj pisem prijatelju in pravnemu zastopniku, odvetniku Božidarju Vodušku, v katerih se le delno zrcalijo njegove stiske zaradi ločenosti od žene in zaradi obtožb, ki so bile povod premestitve. Živel je v strahu pred morebitno razsodbo vojaškega sodišča in v negotovosti zaradi dokazovanja duševne bolezni svaka Jurija Auerja, ki je posredno vplival na bolniško strežnico in na prijateljico Kamillo. Razsodba zaradi domnevne veleizdaje je bila po treh letih zavržena, svaka Jurija pa so zdravniki spoznali za hudega bolnika zaradi nevrosifilisa (12).

Oražna je bremenilo tudi ženino zdravstveno stanje, ko je bil ločen od nje in pod hudimi pritiski v graški bolnišnici. Nenehno je trepetal, da jo bo izgubil. Evgenija je slabotna dočakala moževo vrnitev in konec vojne, maja 1919 pa sta se njeno trpljenje in življenje končala (slika 6) (13).

SOKOLSKI PRAPORI SO PLAPOLALI

Somišljenike je dr. Oražen našel v sokolskih telovadnih društvih, ki so ob telovadni vzgoji nosila tudi politično poslanstvo. Združevala so napredne člane, ki so čutili potrebo po rešitvi nacionalnega vprašanja. Zastopali so načelo »narod je vse, posameznik nič«. Te Tyrševe misli iz sredine 19. stoletja so našle plodna tla tudi med Slovenci. Posamična društva so se prvič združila v Slovensko sokolsko zvezo leta 1905. Dve leti za tem, leta 1907 je bil Oražen izvoljen za njihovega starosta. Povezoval se je tudi z drugimi srednjeevropskimi sokolskimi zvezami in postal podstarosta vseslovanske sokolske zveze. Po izstopu iz deželnega zbora leta 1910 je svoje politične poglede in stališča Narodno napredne stranke uresničeval prek sokolov. S srečanji, imenovanimi zleti, so utrjevali sokolsko miselnost



Slika 6. Ženi in Ivan Oražen na terasi hiše na Dolenjski cesti.

v desetletju pred prvo svetovno vojno, med njo pa je bilo sokolstvo prepovedano. Po vojni je Oražen pospešeno nadaljeval delo v Slovenski sokolski zvezi in leta 1919 ustanovil Jugoslovansko sokolsko zvezo, v kateri je postal njen prvi starosta (slika 7) (14). Toda srbski sokoli s kratko tradicijo sokolstva so kmalu pokazali svojo imperativno držo in politikantsko spodkopavali delo narodnih sokolskih zvez. Tako je v jugoslovanskem sokolstvu prišlo do razkola med srbskim hegemonističnim sokolstvom ter slovenskim in hrvaškim. Za idealista Oražna, ki je verjel v jugoslovanstvo, je bilo to zelo boleče spoznanje. Dodatno razočaranje je prišlo, ko so ob koncu prve svetovne vojne Slovenci izgubili Trst in Primorsko. Sokoli so poskušali preprečiti vsaj izgubo Koroške. Dober mesec pred plebiscitom so se sestali v Mariboru na pokrajinskem zletu in poudarjali velik pomen ohranitve koroških Slovencev znotraj meja Kraljevine Srbov, Hrvatov in Slovencev (SHS) (15, 16). Oražen je zadnjega avgusta bralcem Jutra namenil sestavek in v njem zapisal, da sokol, ki je brezskrben do javnih problemov, brez jasnega političnega prepričanja, malomaren do svojega naroda in države Slovencev, ni pravi sokol. Vsak sokol mora ravnati pošteno in v korist svojega naro-



Slika 7. Sokol – dr. Ivan Oražen, starosta slovenske in jugoslovanske sokolske zveze v sokolski uniformi.

da. Sodeluje naj v kulturnih in političnih organizacijah ter pogumno kaže svojo pripadnost naprednim idejam tudi zunaj društvenega življenja. Zapisal je še, da program sokolov posega v njihovo zasebno in javno življenje, vendar ne ogroža njihove osebne svobode, kajti vsak se je včlanil prostovoljno in razumsko. Za sokolstvo je rekel, da se bori za enotno narodno državo in je proti separatizmu. Po Oražnovih besedah je v sokolskih vrstah pozdravljen vsak, ki išče resnico, ki spoštuje prepričanje drugega in je odločen zagovarjati svobodo vesti, biti naraven in pošten, ne iz strahu pred kaznijo, ampak iz prepričanja. In ni sokol, kdor žali versko prepričanje drugega, ga smeši in napada. Po njegovem prepričanju sokoli ne bi smeli prinašati strankarske politike v sokolska društva in je priporočal več sokolskega duha v politiki. Zapisal je tudi, kakšen ne bi smel biti sokol. Sokolu, ki se pojavlja v politiki, morajo biti slabosti, kot so pomanjkanje stvarnosti, nepoštenje, pehanje za stolčki, kritikanstvo in vsa druga nemoralna sredstva, tuje. Korist naroda mora biti vedno nad koristjo stranke (17).

Ves september leta 1920 je sokolska organizacija vztrajno osveščala slovenski narod o pomenu plebiscita in o nuji, da se koroški Slovenci odločijo za skupno državo, takratno SHS. Iz dneva v dan so se vrstili članki, predvsem v Sokolskem glasniku. V nedeljo, 26. septembra, so vsa sokolska društva priredila t. i. koroški dan. Na njih so imeli predavanja o plebiscitu, pripravili so manifestacijska zborovanja in zbirali prostovoljne prispevke za Korošce. Osrednja prireditev je bila v ljubljanskem Narodnem domu, kjer so govorili zastopniki Korošcev.

Plebiscit je bil 10. oktobra. Uradni rezultati so govorili, da se je za Avstrijo odločilo 59 odstotkov, za Jugoslavijo pa 41 odstotkov vprašanih. Izmed približno 35.000 glasovalcev se jih je okoli 20.000 izreklo za Avstrijo. Koroška je bila izgubljena. Poslednji veliki projekt, za katerega je Oražen živel, je propadel. Polet sokolov je izgubil višino, pristrižena so jim bila krila (18).

Za svoje predano delo pri sokolski organizaciji med Slovenci in med Jugoslovani je bil Oražen leta 1920 odlikovan s Karadjordjevo zvezdo, vendar je priznanje izgubilo

svoj blišč zaradi razkola v jugoslovanskem sokolstvu.

POVOJNO ORAŽNOVO DELOVANJE ZA ZDRAVSTVO IN ZDRAVNIŠTVO

Po prvi svetovni vojni je dr. Ivan Oražen sprva postal zdravstveni referent pri deželni vladi, nato pa je za dr. Antonom Brecljem (1875–1943) leta 1919 postal šef zdravstvenega odseka pri deželni vladi za Slovenijo in prvi predsednik pokrajinskega zdravstvenega sveta za Slovenijo in Istro (slika 8) (19). Na tem mestu je ostal vse do smrti leta 1921. Svet je bil najvišje vodstveno telo v zdravstvu. Poskrbel je, da so na vsa odgovorna mesta prišli sposobni zdravniki slovenskega rodu. Kot odličnemu organizatorju so dr. Oražnu zaupali mesto zdravstvenega šefa pri dravski divizijski oblasti v Ljubljani. Takratna nujna naloga je bila preprečitev širjenja epidemične pegavice, ki so jo k nam prinesli ruski



Slika 8. Dr. Ivan Oražen, pastel Janeza Plestenjaka iz leta 1997. Shranjen na Oražnovi domačiji v Kostanjevici na Krki.

ujetniki, kotišča pa je imela v ljubljanskih vojaških bolnišnicah. Bolezen se je pričela nevarno širiti po deželi. Po zatrtju bolezni je maja in junija 1919 uredil tudi zdravstveno službo za koroško ofenzivo, nato pa je prevzel delo v civilnem zdravstvu. Postal je predsednik zdravstvenega odseka za Slovenijo in Istro, kar bi danes pomenilo postati minister za zdravje (20).

Druga pomembna vloga, ki jo je dr. Oražen opravil za slovensko zdravništvo, je bilo delo pri nastajanju nacionalne medicinske fakultete. Skupaj z zdravnikom Lojzom Kraigherjem (1877–1959) in Alojzom Zalokarjem (1887–1944) so bili na seji Slovenskega zdravniškega društva imenovani za člane komisije za ustanovitev medicinske fakultete ob ustanovitvi ljubljanske univerze. Četudi je nastala le nepopolna medicinska fakulteta s štirimi predkliničnimi semestri, je predstavljala začetek slovenskega šolanja lastnih zdravnikov. V tem je bilo veliko poslanstvo v skrbi za zdravje Slovencev.

ORAŽNOVA SMRT

Oražen je umrl v noči 11. marca 1921 na svojem domu na zatišnem Zelenem hribu pod Golovcem, v isti hiši kot dve leti pred njim njegova soproga Ženi (21, 22). Hiša na Wolfovi bi bila Ivanu za njegovo delo veliko priročnejša. Tam je imel ordinacijo, tudi sedež slovenske in kasneje jugoslovanske sokolske zveze je bil v središču mesta, v Narodnem domu. Pričakovali bi namreč, da bi se Oražen po ženini smrti preselil na Wolfovo ulico in bi bil tako ušel bridkim spominom.

Oražnov sokolski sodelavec A. Kajzelj je v žalnem govoru povedal: »Bil je osamljen in otožen. Bil je globoko življenjsko ranjen; bolečina sirote brez očeta iz najzgodnejšega otroštva se ni nikoli polegla, stopnjevale so jo številne muke na poti skozi življenje. Med šolanjem se je boril za preživetje, nato se je znašel ujet med ideale in možnosti. Krčevit boj za nacionalno svobodo in socialno pravičnost je bil stalnica njegovega življenja. Po razpadu monarhije je bil izčrpan od boja proti režimu, od skrivanja pred njegovimi varuhi, od policijskega zasledovanja in preganjanja. Kljub močnemu telesu pri petdesetih letih je

bila njegova duša izčrpana. Ni se znal več veseliti. Vsa najintimnejša čustva, ki jih je hranil za svojo Ženi in nikoli rojene otroke, je izčrpal v desetletnem boju z njeno boleznijo. Prišel je na križpotje, s katerega ni vodila nobena odrešilna pot. Pol leta po Ženini smrti je imela njegova oporoka že svojo dokončno obliko – ni mogla nastati čez noč ... Po smrti soproge pa si bil popolnoma naš (od sokolov). Uvideli smo, da si se počutil v naši sredi zadovoljnega, videli pa smo v našo veliko žalost tudi, da se te loteva otožnost, ki se je stopnjevala od meseca do meseca. V neumornem delu si iskal utehe, a je nisi našel (23).«

Kostanjevičan V. Bučar je zapisal: »Oražen se je zakopal v delo, prevzel kup najodgovornejših nalog v slovenskem zdravstvu, da bi si ponovno osmisli življenje in se rešil iz življenjske krize. Nikomur ni zaupal svoje stiske, z nikomer ni delil osamljenosti. Nespečnost je postala sestavni del njegovega življenja, uspavalni praški vsakdanja pomoč. Trpel je zaradi trajne utrujenosti. Zašel je v začarani krog vstajanja in padanja, morečih sanj in nočnih prikazni. Na zunaj je deloval še kot celovita osebnost, njegova duša pa se je že ogrinjala z malodušjem. Trden steber, ki je na plečih nosil odgovornost za jugoslovansko sokolstvo in slovensko zdravstvo, se je zlomil, a ne zaradi odgovornosti, zmanjkalo mu je življenjskega poguma (24).«

Osmega marca 1921 je minilo 19 let, odkar sta se Ivan in Ženi v cvetu mladosti poročila in z upanjem v srečo krenila življenju naproti. Obletnica poroke je v Oražnu obudila spomin na preteklost, pozabljeno upanje in izgubljene iluzije. Poslednja doza barbituratov je 11. marca 1921 nesrečnika rešila muk. Ni pustil poslovnega pisma. Ni bilo potrebno. V nameri je verjetno mislil tudi na čas pogreba, nedeljo, ko so ljudje najbolj prosti. Usoda mu ni prizanesla, podobno kot ni Ivanu Hribarju.

Akademik Janez Milčinski je v svoji knjigi spominov zapisal, da je Oražen storil samomor in da so ljudje to takrat vedeli. A ker samomorilcev niso smeli pokopavati v posvečeno zemljo, temveč zunaj pokopališča, so to dejstvo zamolčali. Oražnov osebni zdravnik dr. Krajec pa je zapisal, da je bila vzrok smrti srčna odpoved (25).

PLEMENITO DEJANJE

Kmalu po ženini smrti leta 1919 je dr. Oražen napravil prvo različico oporoke, ki jo je nato z advokatom dr. Francetom Goršičem še velikokrat spremenil, v svojem bistvu pa je ostala nespremenjena. V oporoki je zapisal: »Vse svoje premočno in nepremočno premoženje zapuščam medicinski fakulteti, ki naj to premoženje uporabi za ustanovitev in vzdrževanje zavoda Oražnov dijaški dom, v katerem naj dobe prosto stanovanje v prvi vrsti nezakonski, ubogi medicinci slovenskega, srbskega in hrvaškega plemena, ki študirajo v Ljubljani ... (26)«. Zahteval je, da se morata hiši na Wolfovi ulici in na Dolenjski cesti preurediti v dijaški dom, imenovan Oražnov dijaški dom (slika 9). Namenjen je bil nezakonskim otrokom in vsem, ki so bili gmotno ogroženi, a za študij sposobni, slovenske ali katere od južnoslovanskih narodnosti. Zapisal je tudi, da lahko v domu bivajo tudi študentje nemedicinci, nikakor pa ne bogoslovci; obremenjen je namreč bil z davnim materinim pritiskom, da naj študira teologijo. Hiši je prepovedal prodati. Takratna univerza je Oražnovo zapuščino imenovala »vesoljna dediščina«, saj tako velike donacije ni prejela ne prej in ne kasneje. Ovrednotena je bila na 20 milijonov kron (27). Oporoki je naspro-

tovalo Oražnovo sorodstvo, predvsem sestrična Ela, ki je tožila Univerzo. Iluzorno je bilo pričakovati, da bi tožbo dobila.

Od leta 1925 dalje v obeh Oražnovih hišah prebivajo študentje in uživajo naklonjenost svojega dobrotnika (28). S ponosom se imenujejo oražnovci, avtorico tega prispevka in knjige o njem pa imajo za »Oražnovo posvojenko«. S svojim plemenitim dejanjem je dr. Ivan Oražen do danes olajšal stisko okoli 850 študentom, med njimi predvsem medicincem. Njegovo mecenstvo je podobno Knafljevemu na Dunaju in si je z njim zaslužil vidno mesto med dobrotniki slovenskih intelektualcev. Medicinska fakulteta se ga iz leta v leto s spoštovanjem in pieteto spominja, vzdržuje njegov grob, obnavlja in posodablja oba domova ter študentom podeljuje Oražnova odličja za najboljše študijske uspehe (29). V njegovi rojstni hiši v Kostanjevici je uredila spominsko sobo, oktobra 1999 ob 130-letnici njegovega rojstva in 80-letnici Medicinske fakultete pa je pripravila srečanje oražnovcev vseh generacij. Tedaj je tudi izšla biografska knjiga o njem (30). Časnik Delo je po tem srečanju in predstavitvi knjige zapisal, da je Oražnovo življenjska zgodba tako dramatična, da bi bila vredna scenarija za uspešen ameriški film.



Slika 9. Oražnov dijaški dom na Wolfovi 12 v Ljubljani. Tri nadstropja Auerjeve vile nudijo prijazno študijsko vzdušje študentom medicine in stomatologije že od leta 1925. V domovih na Wolfovi ulici in Dolenjski cesti je na voljo okoli devetdeset brezplačnih mest za medicince.

POGREBNE SVEČANOSTI

Pokojnega starosta Ivana Oražna so sokoli ob spremstvu konjenice v nedeljo zjutraj prepeljali v Narodni dom. Ljudi, ki so se hoteli posloviti od dragega pokojnika, je bilo toliko, da so krsto postavili kar k vhodu. Okrog odra je bila položena gomila vencev, največ od sokolskih društev in žup, zdravniškega društva in drugih združenj ter posameznikov iz vse države. Ob krsti je nepremično stala častna straža sokolov in akademikov, na črni žametni blazini so ležala Oražnova odlikovanja in nemo spominjala na njegove zasluge za narod. Sokolske delegacije so z vlaki prihajale z vseh koncev Kraljevine SHS. Redarji so jih vodili pred Mestni dom, od tam pa so v povorki odšli pred Narodni dom. Pred mrtvaškim odrom je sokolstvo zavzelo častno mesto, napravilo špalir levo in desno pred vhomom ter razvilo prapore in zastave v poslednji pozdrav (slika 10). Za njimi so stali predstavniki vojnih in civilnih oblasti, različnih združenj, univerzitetni profesorji in slušatelji. Na cesti je čakal mrtvaški voz s šestimi vpreženimi vanci. Obkrožalo ga je nad 3.000 sokolov, sokolski naraščaj, žensko članstvo in moške v slovesnih sokolskih uniformah. Vse okrog

so stale nepregledne množice ljudi. Točno ob treh je glas zvona naznanil začetek pogreba. Skozi vrata Narodnega doma je šest sokolov prineslo krsto in jo položilo na kočijo. Oči množice so nemo strmele vanjo. Na pragu Sokolskega doma se je podstarosta dr. Vladimir Ravnihar s trobojnico na prsih, ovito v žalni trak, iskreno in toplo ter brez velikih besed poslovil od pokojnika. Ob zvokih žalostinke Vigred se povrne združenega pevskega zbora Glasbene matice, Ljubljanskega zvona in Slavca je žalni spreved krenil. Godba Dravske divizije je igrala žalostinke. Pred njimi je jezdilo 60 sokolov konjenikov, njim pa sledilo 21 predstavnikov sokolskih žup s prapori. Za njimi so šli številni člani z vencji; nad 50 sokolskih društev je na pogreb poslalo skupno okoli 800 članov. Šele za njimi se je sprevedu pridružila šesterovprežna kočija s krsto in črno zastavo. Tej je sledila akademska mladina z rektorjem dr. Župančičem in profesorским zborom, pokojnikovi prijatelji in znanci, predsednik pokrajinske vlade dr. Baltić, poverjenik dr. Ribnikar ter general Rudolf Maister. Za mladino so se zvrstile številne vojaške in civilne osebnosti, oficirski zbor, združenja, šolarji in drugo občinstvo (31).



Slika 10. Pogreb dr. Ivana Oražna leta 1921. Žalne svečanosti pred Narodnim domom v Ljubljani.

Samo tri take pogrebne sprevede je do tedaj doživela Ljubljana; leta 1881, ko so pokopali prav tako zdravnika dr. Janeza Bleiweisa, »očeta slovenskega naroda«, leta 1917, ko je umrl Janez Evangelist Krek, »oče majske deklaracije«, in leta 1921, ko so se zgrnile množice iz Ljubljane in Slovenije, da spremijo na zadnjo pot dr. Ivana Oražna.

ORAŽNOV ZAKLAD

Ivan Oražen je zapustil Medicinski fakulteti tudi Auerjeve dragocenosti, zlatnino, nakit, srebrnino in drugo. O zakladu je akademik Janez Milčinski okvirno zapisal: »Vse te dragocenosti so poimenovali Oražnov zaklad in je imel posebno usodo. Nanj je pazil, lahko bi rekel, kakor kača v pravljici sedel na njem, upravnik Šporn in pozneje tisti, ki je prišel za njim, Majcen. To sta bila višja uradnika na univerzi, ki sta bila neposredno odgovorna za ta zaklad. Poleg upravnika sta vedela zanj dekan medicinske fakultete in rektor univerze, torej zelo omejen krog. Po Oražnovi smrti je bil zaklad v shrambi ene od ljubljanskih bank, a ko je začelo kazati na vojno, okrog leta 1938, so ga zazidali nekje na univerzi, na dvoriščni strani. Za to mesto so vedeli spet samo trije – kirurg Božidar Lavrič, še nekdo s fakultete in upravnik Oražnovega doma. In čeprav so po njem še toliko spraševali, ni mogel nihče dobiti konkretnih podatkov.

Okrog leta 1960, ko sem bil dekan medicinske fakultete, so spet začeli govoriti, da bi morali zaklad prodati, popraviti hišo in kupiti nove postelje, nove žimnice, skratka, malenkosti. Takrat sem se dogovoril z upravnikom – prof. Lavrič je bil že mrtev – da bomo zaklad izkopali. Popisali smo ga in se dogovorili, da ga predelamo v dekansko verigo ter da naj bo predelava takšna, da bo ohranjen spomin na prejšnje oblike. Arhitektka Bogica Pogačnik Avčin je nakit pregledala in narisala načrt, ki nam je bil všeč. Radikalno smo posegli samo v veliko težko švicarsko uro s pokvarjenim mehanizmom in s tremi masivnimi zlatimi pokrovi. Ohišje te ure je predelano v plaketo, ki ima na eni strani vgraviran vhod v šentpetrsko vojašnico in napis »Medicinska fakulteta v Ljubljani« in letnici njene ustanovitve 1919 in 1945, na drugi strani pa »Mrtvim v spomin, živim v spodbudo iz zapuščine



Slika 11. Dekanska veriga, narejena iz dragocenosti iz zapuščine dr. Ivana Oražna.

dr. Ivana Oražna namenila Medicinska fakulteta leta 1963 (32).«

DEKANSKA VERIGA

Pred medaljonom se okoli lepe ravne zlate paličice ovija kača, pletena iz zlate žice. Prej je bila to zapestnica, ki jo je bilo treba samo prerezati in zviti, da je nastala iz nje Eskulapova kača. Veriga ima veliko dragega kamenja, vmes pa vdane manšetne gumbe, zlat filigran, majhne broške, uhane in podobno, a vse tako diskretno, da ne moremo reči, da so predmeti navešeni na verižico, ampak se lepo podajo vanjo (slika 11). Za posebne priložnosti, npr. za potovanja, so za dekana naredili še drugo verigo iz srebra in pozlačeno, izdelana je bila bolj preprosto. Iz družinskega nakita je bil izdelan tudi dekan'ski prstan. Vhod v šentpetrsko vojašnico je vgraviran tudi v prstanu, nad njim pa sta inicialki MF. Gravura je plitva, torej prstan ni bil namenjen pečatenju. Ko je senat Medicinske fakultete pričel podeljevati listine »gostujoči profesor«, je na računalniško zasnovani listini, na sodobni vrsti papirja in s trakom v slovenskih barvah na novo zaživel tudi pečatni odtis dekanovega prstana (33).

SKLEP

Od rojstva zaznamovani Ivan Oražen ni mogel ubežati neprijazni usodi. Kljub velikim uspehom na političnem prizorišču je njegova nežna duša ostala osamljena, žalostna in nepotešena. Razočaran nad srbskim prevze-manjem oblasti na vseh področjih življenja in

dela v novi državi SHS, nad slovensko politično nesložnostjo, nad osamljenostjo zaradi umrle soproge in pomanjkanja potomstva je v njem dozorel načrt, da opravi dobro delo za ves slovenski narod, sam pa se reši muke in se poslovi od življenja.

Čeprav dr. Oražen ni imel lastnih otrok, je družina »oražnovcev« velika. Vsako evropsko mesto ima svoje dobrotelne ustanove, ki so jih ustanovili premožni darovalci. Jožef Knafelj in Ivan Oražen sta »zavetnika« slovenskih študentov na Dunaju in v Ljubljani. Kot so se zdravnikov Loeschnerja in Maderja, dobrotnikov Društva zdravnikov na Kranjskem, s hvaležnostjo spominjale številne vdove zdravnikov in njihovi otroci, tako se Ivana Oražna hvaležno spominjajo številni slovenski medicinci ter drugi študenti, ki jih je od leta 1925 do 2010 bilo že okoli 850.

Oražnova družina je izumrla; v Sloveniji skorajda ni več priimka Oražen, a Ivan Oražen ostaja med nami. Njegov duh je prežehl družino oražnovcev s humanizmom, poštenjem in predanostjo bolnikom in narodu (slika 12).

Slikovna oprema je last Inštituta za zgodovino medicine Medicinske fakultete v Ljubljani.



Slika 12. Oražnov dopisni kip iz bronu, delo Staneta Jarma. Stoji pred domačijo v Kostanjevici na Krki. Spomenik je bil odkrit na občinski praznik Občine Kostanjevica na Krki ob 400-letnici kmečkih uporov na Slovenskem leta 1973. Načrt za granitni podstavek je napravil Boris Kobe, bronasti odlitek pa je prispevalo Slovensko zdravniško društvo.

LITERATURA

1. Rojstni in krstni list dr. Ivana Oražna. Župnijski urad Kostanjevica na Krki.
2. Zgodovinski arhiv Ljubljana, enota Novo mesto. K.k. Gymnasium in Rudolfswert. Hauptprotokoll der Maturitätsprüfung in Schuljahre 1888/89.
3. Karl-Franzes-Universitaet Graz, Universitaetarchiv. Iz univerzitetnega arhiva graške medicinske fakultete. Knjiga promocij za leto 1900.
4. Zupanič Slavec Z, Štolfa F. Dr. Ivan Oražen (1869–1921): dobrotnik Medicinske fakultete in slovenskega naroda. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1998: 22.
5. Zgodovinski arhiv Ljubljana. LJU-308, fasc. 7. Odobritev sekundarija med 1. 7. 1900–1. 7. 1902.
6. Zgodovinski arhiv in muzej Univerze v Ljubljani, fasc. II.-173.
7. Zgodovinski arhiv in muzej Univerze v Ljubljani, fasc. II.-171. Kupna pogodba Tvrdke G. Auerjevi dediči v Ljubljani z delniško družbo pivovarno Union.
8. Arhiv R Slovenije. Obravnave deželnega zbora kranjskega za leta 2009 in 2010.
9. Arhiv R Slovenije. Obravnave deželnega zbora kranjskega v Ljubljani: od 27. 3. do 29. 10. 1910: po stenografičnih zapisih. Zv. 47. Ljubljana: Deželni zbor kranjski; 1911.
10. Zgodovinski arhiv Ljubljana. LJU-308, fasc. 7. Pismo dr. F. Goršiča Okrajnemu sodišču v Lj. Zapuščinska razprava po dr. I. Oražnu. Sodni spis A I 166/21.
11. Zgodovinski arhiv in muzej Univerze v Ljubljani. fasc. II.-173. Oražnova dopisnica advokatu Božidarju Vodušku z dne 31. 12. 1916.
12. Zgodovinski arhiv in muzej Univerze v Ljubljani, fasc. II.-173. Zdravniško spričevalo prof. Wagner-Jaurrega in prof. Bischoffa o Juriju Auerju.

13. Zgodovinski arhiv Ljubljana, Domovinska pola. Evgenija Oražen, rojena Auer, je umrla 4. maja 1919.
14. Dolenc A. Oražen, Ivan. In: Enciklopedija Slovenije. Zv. 8. Ljubljana: Mladinska knjiga; 1994. p. 147.
15. Anonimno. Sokolski dan v Mariboru. Jutro 31. 8. 1920: 1.
16. Anonimno. Koroška – zibeljka Slovenstva. Jutro 10. 10. 1920.
17. Anonimno. Sokolstvo in politika. Jutro 31. 8. 1920: 1.
18. Anonimno. Razglasitev izida plebiscita. Jutro 14. 10. 1920: 1.
19. Pirjevec A. Oražen Ivan. In: Slovenski biografski leksikon. Zv. 6. Ljubljana: Zadružna gospodarska banka; 1935: 227.
20. Breclj A. Zgodba našega zdravstva in javnega skrbstva. In: Slovenci v desetletju 1918–1928. Ljubljana: Leonova družba; 1928: 437–61.
21. Anonimno. Dr. Ivan Oražen. Jutro 12. 3. 1921: 2.
22. Anonimno. Dr. Ivan Oražen. Slovenski narod 1921; 54 (58–60).
23. Kajzelj A. Govor na žalnem zborovanju za dr. Ivana Oražna 13. marca 1921 v Narodnem domu. Sokolski glasnik 1921; 3: 130–98.
24. Bučar V. Dr. Ivan Oražen. Ljubljana: Jugoslavenska sokolska matica; 1931.
25. Matična knjiga umrlih Ljubljana – Sv. Jakob; 1921 (10).
26. Zgodovinski arhiv in muzej Univerze v Ljubljani, fasc. II.-176. Oporoka dr. Ivana Oražna z dne 22. 12. 1919.
27. Zgodovinski arhiv Ljubljana. LJU-308, fasc 7. Tožba Ele Oražen proti Kraljevi Univerzi v Ljubljani z dne 8. 4. 1922. Sodna št. Cg I 146/22.
28. Zgodovina slovenske univerze v Ljubljani do leta 1929. V Ljubljani: Rektorat Univerze kralja Aleksandra prvega; 1929: 449–51.
29. Pravilnik o organizaciji in delovanju Medicinske fakultete. Februar 1996. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1996: 23.
30. Zupanič Slavec Z, Štolfa F. Dr. Ivan Oražen (1869–1921): dobrotnik medicinske fakultete in slovenskega naroda. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1998: 139 strani.
31. Anonimno. Oražnov pogreb. Sokolski glasnik 1921; 3: 173–198.
32. Milčinski J. Leta za pet drugih. Ljubljana: Prešernova družba; 1990: 19–20.
33. Bobnar Najžer B. Insignije Medicinske fakultete v Ljubljani – dekanski prstan. Isis 1998; 7: 4.

Prispelo 3. 3. 2011

Alenka Biteznik¹, Urška Cvajnar²

Houston – iti ali ne iti?

V Houstonu, največjem mestu v zvezni državi Teksas in četrtem največjem mestu v Združenih državah Amerike (ZDA), že od leta 1945 domuje največji medicinski center na svetu, *Texas Medical Center* (TMC), ki nudi zdravstveno oskrbo bolnikov, raziskovanje in izobraževanje na področju medicine. Razprostira se na 1.000 arih in zajema 49 ustanov, od tega štirinajst bolnišnic, dve specialistični ustanovi, tri medicinske fakultete, šest šol za zdravstveno nego, fakultete za dentalno medicino, javno zdravje in farmacijo. V TMC-ju se nahajajo praktično vse veje medicine, od travmatologije, kardiologije, pediatrije, onkologije, psihiatrije itd., zelo razširjen pa je tudi program transplantacije organov. Ima tudi eno največjih zračnih reševalnih služb, ki je bila ustanovljena med prvimi. Zaposlenih je 93.500 ljudi, od tega 20.000 zdravnikov in raziskovalcev. Letno oskrbijo več kot šest milijonov bolnikov, od tega je več kot 18.000 mednarodnih. Dnevno obišče TMC okoli 160.000 ljudi.

V TMC študira 71.500 študentov, od tega 5.600 študentov iz tujine. Na dodatno izobraževanje letno pride tudi okoli 2.000 znanstvenikov in raziskovalcev. Študenti mariborske in ljubljanske medicinske fakultete imamo priložnost delati vaje iz interne medicine (kardiologija) in kirurgije (srčnožilna kirurgija) v bolnišnici znotraj TMC-ja, *St. Luke's Episcopal Hospital*. To nam omogoča sodelovanje dr. Igorja Gregoriča, dr. med., s Katedro za interno medicino in Katedro za kirurgijo.

Splošna bolnišnica (*St. Luke's Episcopal Hospital*) je bila ustanovljena leta 1954 in nudi široko paleto zdravstvene oskrbe. V letu 2001 so oskrbeli več kot 32.000 bolnikov, 220.000 bolnikov pa je bilo pregledanih na urgenci ali ambulantno. Osem let kasneje, leta 1962, se je ta bolnišnica pobatila s *Texas Heart Institute*, ki ga je ustanovil Denton A. Cooley,

dr. med., z namenom raziskovanja in zdravljenja bolezni srca in velikih žil. Pobratenje je prineslo mednarodne dosežke na področju srčnožilne kirurgije. Med drugim so zaslužni za prvo uspešno transplantacijo srca v ZDA, prvo vstavev umetnega srca na svetu, ki jo je opravil ustanovitelj *Texas Heart Institute* – dr. Denton A. Cooley, dr. med., prvo lasersko angioplastiko in ogromen napredek pri zdravljenju novorojenčkov s kongenitalnimi srčnimi anomalijami.

V *St. Lukes Episcopal Hospital*-u in *Texas Heart Institute*-u so opravili skupno že več kot 100.000 operacij na odprtem srcu, več kot 200.000 kateterizacij srca in več kot tisoč transplantacij srca, prav tako pa so vodilni v svetu na področju neinvazivnih posegov. Leta 2010 je revija *U. S. News & World Report* v svojem letnem pregledu *America's Best Hospitals* uvrstila *Texas Heart Institute* in *St. Luke's Episcopal Hospital* na četrto mesto v ZDA na področju srčne oskrbe. To je bilo že dvajseto leto zapored, ko sta se ti dve instituciji uvrstili med prvih deset kardioloških centrov v ZDA.

Prihodnje leto bo *Texas Heart Institute* praznoval 50. obletnico obstoja. Srčnožilne bolezni so eden izmed vodilnih vzrokov smrti v razvitem svetu, zato si bodo še naprej prizadevali izboljšati oskrbo bolnikov in tako zmanjšati smrtni davek zaradi srčnožilnih obolenj z inovativnimi programi raziskav in izobraževanj in zagotovo ostali vodilni v svetu na področju kardiologije in srčnožilne kirurgije.

V ta svet imamo možnost stopiti tudi slovenski študenti (slika 1). Začetnemu urejanju papirjev s pomočjo tajnice dr. Gregoriča, Eve Pongratz, sledi ogled bolnišnice in priprave na vaje. Vsak delavnik smo se pridružili dr. Gregoriču, ostalim zdravnikom in specializantom na jutranji viziti na oddelku intenzivne srčne

¹ Alenka Biteznik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; alenka5b@gmail.com

² Urška Cvajnar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana



Slika 1. Ekipo študentov z Medicinske fakultete v Ljubljani pred St. Lukes Episcopal Hospital.

kirurgije in na splošnem kardiološkem oddelku. Nato smo se študenti interne medicine in študenti kirurgije ločili.

Študenti na vajah iz kirurgije smo se odpravili v operacijski blok srčnožilne kirurgije, ki ima dvanajst operacijskih dvoran. Naša prva naloga je bila, da si pogledamo razpored. V vsako operacijsko dvorano sta bila razpisana eden ali dva študenta, ki sta bila tisti dan odgovorna za posamezno operacijsko dvorano. Spremljati je bilo treba, kdaj bodo bolnika pripeljali v operacijsko dvorano, in od takrat naprej pomagati pri pripravi bolnika na operacijo, ki obsega vstavljanje urinskega katetra, razkuževanje operacijskega polja, itd. Pred začetkom operacije je sledilo kirurško umivanje. Med potekom operacije smo pomagali, kolikor je bilo to mogoče, odvisno od vrste kirurškega posega. Priložnost smo imeli delati z dr. Igorjem Gregoričem, dr. med., in nekaterimi drugimi odličnimi strokovnjaki. Po koncu operacije smo pomagali pri premestitvi bolnika na intenzivni oddelk. Ob četrtkih zjutraj smo se po jutranji viziti udeleževali sestanka oddelka za kardiiovaskularno kirurgijo, čas med operacijami pa koristno uporabili v knjižnici, ki je zelo dobro založena

s strokovno literaturo s področja kardiologije in srčnožilne kirurgije.

Študenti na vajah iz kardiologije smo dan nadaljevali z jutranjim sestankom, kjer so se sestali vsi kardiologi, kardiokirurzi, specializanti, farmacevt, fizioterapevt, psiholog, socialni delavec in študenti. Nato smo se pridružili enemu izmed kardiologov, ki je imel ambulantno določen dan. V ambulantah smo predvsem opazovali delo kardiologov, ki so nam ob bolnikih razložili tudi veliko patologije. Med kroženjem smo bili tudi v kateterizacijskem laboratoriju, na ehografiji, radiologiji, urgenci, patologiji in v raziskovalnem laboratoriju (angl. *animal laborathory*). Dnevno smo se udeleževali tudi predavanj, namenjenih tamkajšnjim specializantom kardiologije, ki so pokrila različna področja kardiologije.

Praksa v Houstonu, Teksas, ZDA, je dobrodošla popestritev študija medicine. Za mesec dni zamenjati okolje, vsak dan delati v eni najboljših bolnišnic na področju srca in ožilja, se veliko novega naučiti, spoznati veliko novih ljudi, itd. Neprecenljiva izkušnja, ki nama bo gotovo koristila v prihodnosti in se je bova z veseljem spominjali.

Poletna praksa v Avstriji

Avstrijski Lions Club že vrsto let omogoča študentom medicine, predvsem iz evropskih držav, opravljanje poletne enomesečne prakse (t. i. famulature) izbrane veje medicine na različnih klinikah in mestih po celi Avstriji. Poleg same organizacije nudijo študentom tudi enomesečno štipendijo ter zagotovijo plačano prenočišče, hkrati pa študente večinoma vključijo tudi v dejavnosti kluba, ki potekajo tisti mesec.

Po predhodni prijavi na razpis, ki je bil objavljen tudi na naši fakulteti, sem avgusta 2011 tudi sama dobila priložnost opravljati enomesečno prakso na Deželni univerzitetni kliniki Salzburg (*Salzburger Universitätsklinikum, Salzburger Landeskliniken, SALK*), konkretno Univerzitetni kliniki Christian Doppler Klinik (CDK) (slika 1). Famulature sem opravljala prvih 14 dni na kliniki za geriatrijo, naslednjih 14 dni na kliniki za nevrologijo.

V okviru razpisa smo bili v Salzburg hkrati dodeljeni štirje študentje, poleg mene še dekleti iz Češke, ki sta obe opravljali prakso iz interne medicine, ter študent iz Madžarske, ki je bil dodeljen na kirurgijo. Mesec dni smo skupaj živeli v stanovanju dr. Christopha Schuschniga, specialista anesteziologije v SALK-u, ki se je nahajalo v bližini obeh univerzitetnih kompleksov.

Bolnišnični kompleks CDK je ena izmed univerzitetnih klinik privatne medicinske

univerze Paracelsus v Salzburgu in skupaj s SALK-om in še nekaterimi drugimi inštitucijami spada pod okrilje neprofitne družbe SALK. V kompleksu CDK so poleg nevrološke, nevrokirurške, psihiatrične in psihoterapevtske klinike še klinika za radiologijo, geriatrijo, otroško psihiatrijo in psihologijo, inštitut za sodno medicino, nevroanesteziološki oddelek ter seveda upravne pisarne posameznih klinik ter univerze.

GERIATRIJA

Prvi dan sem se zglasila v tajništvo geriatrije, kjer je bilo treba izpolniti kar nekaj obrazcev. Kot študentki na praksi mi je pripadala obleka, ključ in garderobna omarica ter zajtrk in kosilo v menzi. Vodja klinike, prof. dr. Bernhard Iglseder, me je dodelil na oddelek za specialno internistično geriatrijo (nem. *Internistische Sonderstation*), moj matični oddelek naslednjih 14 dni.

Glavna naloga salzburške geriatrične klinike je predvsem zdravljenje in rehabilitativna obravnava bolnikov ter vzpostavitev čim večje mobilnosti in samostojnosti starostnika. Zato imajo predvsem fizioterapevti in logopedi pri obravnavi bolnikov zelo pomembno vlogo. Na internističnem oddelku so bili predvsem bolniki po okužbah dihal, akutnih kapeh, premeščeni z nevrološkega oddelka v okviru ponovne mobilizacije, mnogi polimorbidni bolniki v paliativni oskrbi ter bolniki za ponovno mobilizacijo. Na oddelku so tako ostajali lahko kar dolgo časa.

Vsako jutro ob osmih je potekal oddelčni sestanek s predajo nalog dopoldanskim zdravnikom, ob 8.15 je sledil jutranji raport klinike, po katerem je bila na vrsti vizita na oddelku, naročanje (laboratorijskih) preiskav, vsakodnevni konziliji ter naročanje bolnikov na preiskave, medoddelčni sestanki zdravnikov, psihologov, svetovalcev za prehrano,



Slika 1. Deželna univerzitetna klinika Salzburg.

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

logopedov, fizioterapevtov in negovalcev ter sprejem novih bolnikov na oddelek.

Moje naloge so večinoma zajemale odvzem krvi, nastavitve intravenskih kanalov in infuzij. Sodelovala sem pri prevzemu bolnikov na oddelek, kjer sem opravila osnovni internistični in nevrološki status in odvzela kri ob sprejemu. Pisala sem napotitve k logopedom, na ergoterapijo in psihološka testiranja ter prepisovala zdravila iz kartotek v bolnikovo računalniško dokumentacijo in hkrati morala skrbeti za to, da so bili v kartoteki sproti zadnji laboratorijski izvidi. Poleg tega mi je vedno ostal še čas za obisk dnevnih klinik in ambulant.

NEVROLOGIJA

Naslednjih štirinajst dni sem se preselila na kliniko za nevrologijo. Tudi tam se prvi dan nisem mogla izogniti birokratskim formalnostim. Po jutranjem raportu, tu pol ure prej, sem večino časa naslednjih štirinajst dni preživela na oddelku za splošno nevrologijo, kjer so bile moje naloge povsem iste kot na geriatriji. Bolniki so tu dnevno odhajali in prihajali na oddelek, odvzemov krvi in nastavljanja infuzij ter menjanja kanalov res ni zmanjkalo. Hkrati sem bila prisotna v ambulantah za multiplo sklerozo, za parkinsonovo bolezen in ekstrapiramidalne motnje, za

glavobol, za motnje spanja, epilepsijo in nevroonkologijo. En dan sem preživela na inštitutu za sodno medicino, en dan v operacijski dvorani klinike za nevrokirurgijo ter nekaj časa na drugih oddelkih klinike. Delo je bilo vsekakor bolj dinamično ter zanimivo kot prej na geriatriji.

PROSTI ČAS

Salzburg je predvsem kot kulturno mesto prežet s tovrstnimi dogodki, v prvi vrsti se je možno udeležiti številnih koncertov klasične glasbe. Tako smo se jih v prostem času, nekajkrat tudi na povabilo Lions Cluba Salzburg in Lions Cluba Hohensalzburg, udeležili tudi mi. Organizirane smo imeli tudi turistične ogleds samega mesta z daljno okolico in druženjem s člani obeh klubov. Hkrati pa nas je nekajkrat povabil na piknik na vrtu tudi naš »Vermieter« dr. Schuschnig z družino. Preostale dneve smo večinoma preživeli v samem centru ali pa počivali v neznosni vročini na enem od mestnih kopališč.

Mesec v Salzburgu je bil tako popolna mešanica učenja in dela na eni strani ter dopustniških trenutkov na drugi strani. Vesela sem, da sem imela možnost udeležiti se te prakse in hkrati pridobiti nekaj novih izkušenj za bodoče delo. Upam, da bom naučeno znala izkoristiti.

Nena Golob¹

53. Tavčarjevi dnevi

Tavčarjevi dnevi 2011, ki so potekali 3.–5. novembra v prostorih Kongresnega centra St. Bernardin v Portorožu, tudi letos navzočih niso razočarali. Bili so in ostajajo dobra dopolnitev znanja iz interne medicine za zelo široko in raznoliko publiko. Kvalitetna predavanja, namenjena tako študentom višjih letnikov medicine kot strokovnjakom predklinike in klinike ter upokojenim zdravnikom, so pokrila zelo obsežno tematiko interne medicine. Govora je bilo o algoritmih razpoznavanja in ukrepanja, se pravi o akutnih poslabšanih kronične prizadetosti notranjih organov, o aktualnih temah in novostih v interni medicini, o urgentni in intenzivni medicini, o slikovnih metodah in o laboratorijski medicini. Vsakemu sklopu so seveda sledila tudi vprašanja in razprava. Že tako raznolik program so dodatno popestrile danes vedno bolj pereče tematike. Prof. dr. Jože Balažic, dr. med., je v svojem memorialnem predavanju predstavil meje odgovornosti v odnosu med zdravnikom in bolnikom. Strokovno-organizacijski kotiček s predsedujočima prof. dr. Pavlom Poredošem, dr. med., in

doc. dr. Zlatkom Frasom, dr. med., je navzoče poučil o napotitvah na urgentni internistični oddelek, o koordinaciji odpusta iz bolnišnice, vlogi kliničnega farmacevta in vlogi ter pomenu negovalnih bolnišnic. Zanimiva so bila tudi predavanja *Pro et contra* – za in proti, na katerih so bile nakazane prednosti in slabosti v zdravljenju in preventivi srca in žilja s polipilulo ter racionalni pristopi pri akutni bolečini v trebuhu, pomenu kliničnega pregleda in preiskav. Pozabiti ne gre tudi predavanj v sklopu Pogovorov s strokovnjaki, ki so predstavila nekaj klinične prakse kakor tudi malo bolj poglobljen pogled na prehrano kroničnih bolnikov. Predstavljenih je bilo tudi šest izbranih kliničnih primerov, sicer pa je bilo na ogled okrog štirideset posterjev z raznoliko in zelo zanimivo klinično tematiko. Vse povedano je zbrano tudi v zborniku, ki je, kot so povedali organizatorji, pravzaprav mali učbenik interne medicine. Čestitke organizatorjem in vsem udeležencem za prispevek pri dobro organiziranih in izpeljanih že 53. Tavčarjevih dnevih.

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

Grega Kragelj¹

Tretji Baničevi dnevi – okužbe vsadkov, kosti in mehkih tkiv

Tretji Baničevi dnevi z vodilno temo »Okužbe vsadkov, kosti in mehkih tkiv« so potekali v petek, 21., in soboto, 22. oktobra, v Ortopedski bolnišnici Valdoltra. Častitljiva ustanova, varno skrita med vrhove borovcev, s pogledom na morje in s soncem obsijani Tržaški zaliv je bila odlična lokacija zanimivemu srečanju. Le kdo si ne bi želel pobegniti deževnemu koncu tedna doma, se poučiti o danes pereči temi okužb umetnih materialov v kirurgiji in ortopediji in nato med kratkim odmorom pretegniti noge do pljuskajočega morja?

Prvi dan so udeležence pozdravili organizatorji srečanja, Martina Kavčič, dr. med., iz koprskega Zavoda za zdravstveno varstvo, prof. dr. Srečko Koren, dr. med., vodja Sekcije za klinično mikrobiologijo, in prim. mag. Venčeslav Pišot, dr. med., direktor Ortopedske bolnišnice Valdoltra. Po uvodu smo lahko poslušali zanimiva predavanja o okužbah vsadkov,

se poučili o sonikaciji, ki je nova metoda pri diagnostiki okužb, prisluhnili strokovnjakom o okužbah, ki prizadenejo različne organe in organske sisteme pri kirurških posegih. Naslednji dan smo lahko prisluhnili še predstavitev o pravilnem odvzemu in transportu vzorcev za mikrobiološko diagnostiko, njenem poteku in ob zaključku srečanja še zadnjim predstavitev, ki so predstavile načine za zmanjševanje števila okužb (skrb za asepsu in antisepsu, umivanje rok in čiščenje neživih površin, sterilizacija instrumentov in drugi postopki).

Vsakemu sklopu predavanj je sledila razprava, ki je bila včasih bolj, včasih manj burna, vedno pa konstruktivna. Za to velja pohvala tudi moderatorjem srečanja. Čestitke organizatorjem, ki so poskrbeli za nemoten potek, in vsem udeležencem za prispevek v celoto Baničevih dnevov.

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

Nena Golob¹, Tatjana Cvetko²

9. tradicionalno strokovno srečanje »Ali je res vse demenca?«

V četrtek, 17. novembra 2011, se je v prostorih Srednje gostinske in turistične šole v Izoli odvijalo že tradicionalno strokovno srečanje z naslovom »Ali je res vse demenca?«. Letošnje srečanje je skupina za samopomoč svojcem bolnikov z demenco organizirala že devetič zapored, vsa leta doslej pod okriljem Zavoda za zdravstveno varstvo, letos pa prvič tudi pod okriljem novoustanovljenega Društva za pomoč pri demenci Primorske spominčice. Srečanje je bilo namenjeno širši javnosti, bolnikom z demenco in njihovim svojcem, zdravstvenim delavcem in drugim strokovnim delavcem z namenom, da obogatijo znanje o demenci, spoznajo novosti ter se učijo ravnanja in oskrbe z bolniki, ki so zboleli za demenco. Skupina se srečuje enkrat mesečno, je odprta za nove člane in na svojih srečanjih z medsebojno izmenjavo izkušenj o bolezni ter z nasveti strokovnjakov predstavlja pomembno oporo svojcem, da je skrb za bolnika z demenco lažja. Tako po besedah mag. Tatjane Cvetko, dr. med., predsednice Primorskih spominčic, ki s skupino sodeluje že vsa leta, kot tudi mag. Aleša Kogoja, dr. med., predstavnika Slovenskega združenja za pomoč pri demenci Spominčica, so tovrstna srečanja odlična pomoč svojcem za razumevanje bolezni in lajšajo obremenitve, ki jih svojci prenašajo pri oskrbi takega bolnika. Po uvodnih

besedah in pozdravu udeležencev smo v nizu predavanj na temo demence najprej prisluhnili prof. dr. Antonu Gradu, dr. med., ki je spregovoril o delovanju in ohranjanju kratkoročnega in dolgoročnega spomina. Mag. Aleš Kogoj nas je popeljal skozi obremenitve in težave, s katerimi se pri dolgotrajni oskrbi spoprijemajo svojci – prezrte žrtve demence. Poudaril je potrebo svojcev po informacijah o bolezni, negi, pa tudi preprostem pogovoru, ki ga potrebujejo v stiski. Mag. Tatjana Cvetko nas je poučila o reverzibilnih demencah, poudarila pomen zgodnjega odkrivanja in zdravljenja demence ter diagnostike in pomen zgodnjega zdravljenja, predvsem pri reverzibilnih stanjih. Vid Vodušek, univ. dipl. psiholog, je prisotne seznanil s tematiko žalovanja in izgube. Govora je bilo tudi o medsebojni pomoči, o delavnica simulacije demence, namenjene senzibilizaciji izvajalcev oskrbe oseb z demenco, o strokovni pomoči na domu in omejitvah le-te ter o delovnoterapevtski obravnavi oseb z demenco. Predstavil se je tudi Center dnevnih aktivnosti za starejše občane Koper. Čestitke organizatorjem, članom Društva Primorske spominčice in vsem predavateljem za dobro organizirano srečanje ter za trud, ki ga že leta vlagajo v destigmatizacijo demence in ozaveščanje javnosti o tej bolezni, ki v Sloveniji danes prizadeva že 30.000 bolnikov.

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

² Mag. Tatjana Cvetko, dr. med., Zdravstveni dom Koper, Cesta na Markovec 1, 6000 Koper

Absolutna sprememba z občutljivo metodo izmerjene koncentracije srčnega troponina natančnejši napovednik akutnega srčnega infarkta

Circulation, julij 2011

Novejše avtomatizirane metode omogočajo merjenje koncentracije srčnega troponina z veliko občutljivostjo in natančnostjo in zaznajo ta označevalec tudi v krvi zdravih ljudi. Uvajanje občutljivih metod v klinično prakso pa spremlja povečanje bolnikov z bolečino v prsih, pri katerih koncentracija srčnega troponina presega 99. percentilo ob odsotnosti mrtvine srčne mišice. Raziskovalci iz več središč v Švici so zato opravili klinično raziskavo, s katero so ovrednotili vzorce spreminjanja koncentracije srčnega troponina pri bolnikih z akutno bolečino v prsih, obravnavanih na urgentnem oddelku, in primerjali diagnostični izplen absolutne in relativne spremembe koncentracije tega označevalca, izmerjene z občutljivo metodo.

Raziskava je potekala v okviru večje raziskave *Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation* (APACE), ki jo vodijo v Univerzitetni bolnišnici v Baslu, je zapisano v poročilu v julijski številki revije *Circulation* (Circulation. 2011; 124 (2): 136–45). Vanjo je bilo vključenih 836 od skupaj 1.247 bolnikov, ki so bili od aprila 2006 do junija 2009 zaporedoma obravnavani na urgentnih oddelkih več univerzitetnih bolnišnic zaradi simp-

tomov, ki so nakazovali akutni srčni infarkt. Polovica bolnikov je bila starejša od 64 let, nekaj več kot tretjina oziroma četrtina jih je imela znano koronarno bolezen srca oziroma je poprej že utrpela srčni infarkt. Vsem bolnikom so vzorce za merjenje koncentracije troponina T in I odvzeli 1 in 2 uri po sprejemu na urgentni oddelek.

Statistična analiza je razkrila, da je bila površina pod krivuljo *receiver operating characteristic (ROC)* absolutne spremembe koncentracije troponina T oziroma I v 2 urah zanesljivejši napovednik prisotnosti akutnega srčnega infarkta kot površina pod krivuljo ROC relativne spremembe koncentracije teh dveh označevalcev v enakem obdobju. Raziskovalci so poudarili, da je bila mejna diagnostična vrednost absolutne spremembe koncentracije troponina T oziroma I (z občutljivostjo in specifičnostjo 89 % in 93 % oziroma 93 % in 91 %) približno polovica vrednosti 99. percentile za posamezen označevalec in da je bila absolutna sprememba diagnostično natančnejša tako pri bolnikih z nizko kot pri bolnikih z visoko izhodiščno koncentracijo srčnega troponina.

Kratkotrajna odtegnitev androgenov ob obsevanju izboljša preživetje bolnikov z zamejenim rakom prostate

The New England Journal of Medicine, julij 2011

Kratkotrajno zdravljenje z odtegnitvijo androgenov pred in med obsevanjem pri bolnikih z zamejenim rakom prostate pomembno zmanj-

ša umrljivost zaradi te bolezni in poveča preživetje, so v julijski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med.

2011; 365 (2): 107–18) zapisali raziskovalci iz več onkoloških središč v ZDA. Predstavili so rezultate velike randomizirane kontrolirane raziskave RTOG 94-08, v katero so v letih od 1994 do 2001 zajeli 1.979 bolnikov z adenokarcinomom prostate stadija T1b, T1c, T2a in T2b in ravno prostatičnega specifičnega antigena največ 20 µg/l. Bolnike so po naključnem izboru razporedili v skupino, ki je bila zdravljena samo z obsevanjem, in skupino, ki je 2 meseca pred obsevanjem pričela z zdravljenjem s flutamidom in goserelinom ali levprolidom, ki je trajalo 4 mesece. Glavno merilo učinkovitosti je bilo celokupno preživetje.

Srednji čas sledenja je bil 9,1 let. Ocenjeno celokupno 10-letno preživetje je bilo v skupini, ki je bila zdravljena z obsevanjem in kratkotrajno odtegnitvijo androgenov, 62 %, v sku-

pini, ki je bila zdravljenja samo z obsevanjem, pa 57 %. Razlika je bila statistično pomenljiva. Vključitev kratkotrajne odtegnitve androgenov v zdravljenje je zmanjšala 10-letno umrljivost zaradi raka prostate z 8 na 4 % in pomembno zmanjšala pogostnost biokemičnega neuspeha zdravljenja, pojava oddaljenih zasevkov in pozitivnega izvida ponovne biopsije prostate po 2 letih. Pogostnost škodljivih učinkov hormonskega zdravljenja stopnje 3 ali več je bila manj kot 5 %, pogostnosti zgodnjih in kasnih škodljivih učinkov obsevanja sta bili v obeh skupinah podobni. Raziskovalci so poudarili, da je bil učinek kratkotrajne odtegnitve androgenov na umrljivost in preživetje omejen pretežno na bolnike s srednjo stopnjo ogroženosti, medtem ko malo ogroženim bolnikom to zdravljenje večinoma ni koristilo.

Pitje alkoholnih pijač ne poveča tveganja za Barrettov požiralnik?

American Journal of Gastroenterology, julij 2011

Življenjska izpostavljenost alkoholnim pijačam ne poveča tveganja za pojav Barrettovega požiralnika, so glede na izsledke populacijske raziskave primerov s kontrolami zaključili avstralski raziskovalci z *University of Queensland* v Brisbanu. Raziskovalci so zbrali podatke o pitju alkoholnih pijač za 285 bolnikov z Barrettovim požiralnikom brez displazije, 108 bolnikov z Barrettovim požiralnikom z displazijo, 313 bolnikov, ki so jim ob endoskopiji zgornjih prebavil odkrili vnetne spremembe požiralnika, in 644 zdravih kontrolnih preiskovancev. V statistični analizi so med skupinami primerjali skupno življenjsko izpostavljenost alkoholnim pijačam in posameznim vrstam alkoholnih pijač.

Ugotovili so, da je bilo v primerjavi s popolnimi abstinenti in posamezniki, ki so popili manj kot en odmerek alkoholne pijače tedensko, pitje 7–20 odmerkov tedensko (razmerje obetov 0,53; 95 % razpon zaupanja 0,31–0,91)

oziroma pitje 21–41 odmerkov tedensko (razmerje obetov 0,37; 95 % razpon zaupanja 0,19–0,73) obratno sorazmerno z razširjenostjo Barrettovega požiralnika brez displazije. Podobno obratno sorazmerje so ugotovili tudi za Barrettov požiralnik z displazijo tako v primerjavi z zdravimi kontrolnimi preiskovanci kot z bolniki z vnetnimi spremembami požiralnika. Analiza po posameznih vrstah alkoholnih pijač je pokazala statistično pomenljivo premo obratno sorazmerje med razširjenostjo Barrettovega požiralnika in pitjem piva (za kar raziskovalci niso našli ustrezne razlage) in nakazano obratno sorazmerje za pitje vina. Pitje žganih pijač je bilo povezano s številsko večjo razširjenostjo Barrettovega požiralnika, vendar povezava ni dosegla statističnega pomena. Izločitev dejavnikov, ki prispevajo k pojavu Barrettovega požiralnika, iz analize ni bistveno spremenila rezultatov.

Debelina intime-medije vratnih arterij povezana s pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov

The New England Journal of Medicine, julij 2011

Debelina intime-medije vratnih arterij je napovednik pojava srčno-žilnih dogodkov, vendar le največja debelina intime-medije notranje karotidne arterije statistično pomenljivo izboljša oceno srčno-žilne ogroženosti po Framinghamski enačbi, so v julijski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2011; 365 (3): 213–21) poročali raziskovalci iz več središč v ZDA. Ugotovitev je rezultat raziskave, v kateri so izmerili debelino intime-medije vratnih arterij pri 2.965 preiskovancih, ki so jih sledili v okviru raziskave *Framingham Offspring Study*. V statistični analizi so rezultate meritev vzporedili s pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov v povprečno 7,2 letih sledenja.

Med sledenjem je srčno-žilni dogodek (zaradi koronarne bolezni srca, možgansko-žilne bolezni ali bolezni perifernih arterij)

utrpele 296 preiskovancev. Statistična analiza je pokazala, da se je tveganje za pojav srčno-žilnega dogodka s povečanjem povprečne debeline intime-medije skupne karotidne arterije za en standardni odklon povečalo za 13 % (razmerje tveganj 1,13; 95 % razpon zaupanja 1,02–1,24), s povečanjem največje debeline intime-medije notranje karotidne arterije za en standardni odklon pa za 21 % (razmerje tveganj 1,21; 95 % razpon zaupanja 1,13–1,29). Rezultat meritve največje debeline intime-medije notranje karotidne arterije je prispeval k spremembi stopnje ogroženosti glede na Framinghamsko enačbo pri statistično pomenljivem, vendar skupno majhnem deležu preiskovancev, rezultat meritve povprečne debeline intime-medije skupne karotidne arterije pa na oceno stopnje ogroženosti ni imel vpliva.

501

Večja poraba energije med telesno aktivnostjo ščiti pred upadom kognitivnih dejavnosti v starosti

Archives of Internal Medicine, julij 2011

Več raziskav je pokazalo, da je upad kognitivnih dejavnosti s starostjo pri telesno aktivnih ljudeh manjši. Ta opažanja je potrdila tudi raziskava kanadskih in ameriških raziskovalcev, ki so preučili povezavo med porabo energije med aktivnostjo kot objektivnim merilom skupne telesne aktivnosti (vključno z vsakodnevnimi opravili), in pojavnostjo upada kognitivnih dejavnosti. Poročilo o raziskavi je, hkrati s predstavitvijo na Mednarodni konferenci o Alzheimerjevi bolezni v Parizu, objavila revija *Archives of Internal Medicine* (Arch Intern Med. 2011; 171 (14): 1251–7).

V letih 1998–1999 so v raziskavo vključili 197 moških in žensk, starih povprečno 74,8 let, ki takrat niso imeli pomembne gibalne oviranosti ali upada kognitivnih dejavnosti. Porabo energije med aktivnostjo so izračunali kot razliko med 90 % skupne porabe energije (ocenjene v dveh tednih z dvojno označeno vodo) in porabo energije za bazalno presnovo (izmerjeno s posredno kalorimetrijo). Kognitivne dejavnosti so ocenili ob vstopu v raziskavo ter po dveh in petih letih sledenja s prirejenim Mini-Mental testom; upad so opredelili kot zmanjšanje ocene za vsaj en

standardni odklon (oziroma 9 točk) glede na izhodiščno vrednost.

Pojavnost upada kognitivnih dejavnosti med sledenjem je bil 1,5 % pri tretjini preiskovancev z največjimi, 4,5 % pri tretjini preiskovancev s srednjimi in 16,9 % pri tretjini preiskovancev z najmanjšimi vrednostmi porabe energije med aktivnostjo. Statistični izračun, v katerem so upoštevali izhodiščno oceno Mini-Mental testa, izhodiščne demografske značilnosti, pusto telesno maso, trajanje spanja, samooceno zdravstvenega stanja in prisotnost sladkorne bolezni, je pokazal, da je bila razlika med skrajnima tretjinama statistično

pomenljiva (razmerje obetov za upad kognitivnih dejavnosti 0,09; 95 % razpon zaupanja 0,01–0,79). Nasprotno pa samoocena stopnje telesne aktivnosti ni bila statistično povezana z upadom kognitivnih dejavnosti.

Rezultati dokazujejo, da je objektivno izmerjena dnevna poraba energije med aktivnostjo povezana s pojavnostjo upada kognitivnih dejavnosti, so zaključili raziskovalci. V nadaljnjih raziskavah pa bi bilo po njihovem mnenju umestno ločiti prispevek zmerne ali intenzivne telesne aktivnosti (med telesno vadbo) in lahke telesne aktivnosti (med vsakodnevnimi opravili) k zaščitnemu učinku.

ESC 2011: fibrilacija predvorov povezana z atrofijo možganov neodvisno od okvar zaradi možganskega infarkta

European Society of Cardiology, avgust 2011

502

Prisotnost fibrilacije predvorov je povezana z manjšo prostornino možganske sivine in večjo stopnjo atrofije možganov neodvisno od drugih žilnih okvar možganov, je v predavanju na vsakoletnem kongresu Evropskega kardiološkega združenja, ki je potekal letos od 27. do 31. avgusta v Parizu, povedala dr. Hrafnildur Stefansdottir iz Bolnišnice Landspítali v Reykjavíku (Islandija). V imenu sodelavcev iz tega in drugih središč na Islandiji je predstavila rezultate presečne analize podatkov za preiskovance, ki jih sledijo v okviru populacijske raziskave *Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES) Reykjavik Study*. Namen raziskave, ki poteka pod okriljem Islandskega združenja za srce je ovrednotiti povezavo med dednostjo in okoljem pri nastanku z aterosklerozo povezanih bolezni, demence, sladkorne bolezni, osteoporoze ter nekaterih drugih bolezni in stanj v starosti.

Analiza, ki jo je predstavila dr. Stefansdottirjeva, je zajela 3.959 preiskovancev, rojenih v Reykjavíku na Islandiji v letih 1907–1935, ki v povprečni starosti 76 let niso imeli demen-

ce. Paroksizmalno ali trajno fibrilacijo predvorov, ugotovljeno pred povprečno $7,6 \pm 6,9$ leti je imelo 305 preiskovancev. V statističnem izračunu so raziskovalci vzporedili podatke o prisotnosti fibrilacije predvorov in izvidi slikanja možganov z magnetno resonanco.

Ugotovili so, da so imeli preiskovanci s fibrilacijo predvorov tako manjšo prostornino možganske sivine kot manjšo skupno prostornino možganov kot ostali preiskovanci. Razlika glede na preiskovance brez fibrilacije predvorov je naraščala s časom od ugotovitve te motnje ritma, izločitev prisotnosti okvar možganov, ki so nakazovale možganski infarkt, ni okrnilo statističnega pomena teh ugotovitev.

Fibrilacija predvorov, je zaključila Dr. Stefansdottirjeva, bi utegnila vplivati na strukturo možganov na več načinov in ne samo zaradi embolije. Eden od mehanizmov, ki bi jih bilo treba dodatno raziskati, je morda zmanjšanje pretoka krvi skozi možgane zaradi nerednega srčnega utripa.

ESC 2011: nove evropske smernice za obravnavo nosečnic z boleznijo srca ali žilja

European Society of Cardiology, avgust 2011

Ocenjujejo, da približno 0,2–4 % nosečnosti v razvitem svetu zapletejo bolezni srca in žilja, ki so tudi najpogostejši vzrok smrti pri nosečnicah. Število nosečnic z boleznijo srca ali žilja vseskozi narašča, tudi zaradi večje starosti nosečnic in uspešnega zdravljenja prirojenih nepravilnosti srca. Poznavanje tveganja, povezanega z boleznijo srca ali žilja med nosečnostjo, in ustrezno vodenje teh bolnic sta ključnega pomena tudi za svetovanje o načrtovanju družine. Evropsko kardiološko združenje (ESC) je zato posodobilo svoje strokovno stališče iz leta 2003 in oblikovalo smernice za obravnavo nosečnic z boleznijo srca ali žilja. Izčrpen dokument, ki je prosto dostopen na spletni strani združenja na naslovu <http://www.escardio.org/guidelines> in v reviji *European Heart Journal* (Eur Heart J. 2011 Oct 13), je bil strokovni javnosti predstavljen na več zasedanjih na vsakoletnem kongresu Evropskega kardiološkega združenja, ki je potekal od 27. do 31. avgusta v Parizu. Smernice sta sprejela tudi Evropsko združenje za ginekologijo (ESG) in Evropsko združenje za pediatrično kardiologijo (AEPC).

Gre za prve smernice ESC, usmerjene v bolezni srca in žilja v nosečnosti, v katerih so priporočila ovrednotena glede na trdnost dokazov, je v predstavitvi na kongresu povedala predsednica delovne skupine dr. Vera Regitz-Zagrosek iz bolnišnice Charite v Berlinu (Nemčija), in tudi za prve izčrpne evropske smernice s tega področja. Večina priporočil v smernicah temelji na dokazih razreda C, kar pomeni, da temeljijo na soglasju strokovnjakov s posameznega področja in/ali rezultatih majhnih (prospektivnih) raziskav, retrospektivnih raziskav oziroma analiz podatkov iz registrov. Smernice tudi izpostavljajo pomembne vrzeli v dokazih.

Uvodno poglavje smernic je namenjeno splošnim načelom obravnave nosečnic s srčno-žilno boleznijo (epidemiologija, genetske preiskave, diagnostika, posegi, kontracepcija, zadržki za nosečnost, itd.), dr. Regitz-Zagro-

skova pa je iz tega poglavja posebej izpostavila priporočilo, da je porod po naravni poti prva izbira za večino teh nosečnic, in ocenjevanje tveganja za srčno-žilne dogodke pri teh nosečnicah, ki je povzeto po raziskavi CARPREG (Circulation. 2001; 104 (5): 515–21). Ključna splošna priporočila so med drugim tudi da je ocena ogroženosti pred zanositvijo umestna pri vseh ženskah z znano prirojeno nepravilnostjo srca ali pridobljeno srčno-žilno boleznijo ali sumom nanjo, da je treba bolj ogrožene nosečnice (glede na razvrstitev Svetovne zdravstvene organizacije) napotiti v obravnavo v specializirano središče, da se je treba v diagnostiki izogibati izpostavljanju nosečnice sevanju (z uporabo ultrazvoka, magnetne resonance in obremenitvenega testiranja) in da so kirurški posegi na srcu med nosečnostjo izvedljivi.

Iz poglavja o prirojenih nepravilnostih srca in pljučni hipertenziji je dr. Regitz-Zagroskova izpostavila zaključek, da lahko ženske s temi nepravilnostmi razmeroma dobro prenašajo nosečnost, stopnja ogroženosti pa je odvisna od značilnosti posameznih stanj in uspešnosti kirurške oskrbe. Vse nosečnice s prirojeno nepravilnostjo srca naj bi ob koncu prvega trimesečja nosečnosti opravile pregled pri kardiologu, ki naj sprejme odločitev o pogostnosti nadaljnjih pregledov glede na izvid. Porod po naravni poti je prva izbira za večino teh nosečnic, tveganje, zadržke in indikacije za carski rez je treba oceniti glede na klinične značilnosti posamezne nosečnice. V nadaljnjih poglavjih so zajeta priporočila za obravnavo bolnic z boleznimi aorte, boleznimi srčnih zaklopk, koronarno boleznijo srca, kardiomiopatijami in srčnim popuščanjem, aritmijami, hipertenzijo, vensko trombozo in/ali pljučno embolijo (v nosečnosti in po porodu) ter uporabo zdravil za bolezni srca in žilja v nosečnosti in med dojenjem. Dr. Regitz-Zagroskova je opozorila, da glede slednjega ni enotnih priporočil in da imajo priporočila iz virov, kot so Ameriški urad za hrano in zdravila (FDA),

podatkovne zbirke o zdravilih ali proizvajalci zdravil, različne prednosti in pomanjkljivosti. V smernice je zato vključena preglednica z glavnimi skupinami zdravil, v katero so zajeti podatki o razvrstitvi FDA, prehajanju skozi posteljico in v mleko ter morebitnih (za noseč-

nico in plod značilnih) škodljivih učinkih. V nujnih primerih se je treba izogibati zdravilom, ki so odsvetovana v nosečnosti in med dojenjem, oziroma skrbno pretehtati korist in tveganje njihove uporabe.

ESC 2011: intenzivnost telesne aktivnosti za podaljšanje življenja pomembnejša od trajanja?

European Society of Cardiology, september 2011

504

Danes velja, da naj bi za preprečevanje srčno-žilnih in drugih bolezni vsak posameznik zbral vsaj 30 minut zmerne telesne aktivnosti v prostem času večino dni v tednu, vendar pogostnost in intenzivnost tovrstne aktivnosti nista natančneje opredeljena. Izsledki analize podatkov, zbranih v okviru danske populacijske opazovalne raziskave z dolgotrajnim sledenjem *Copenhagen City Heart Study*, glede tega nakazujejo, da bi moral biti večji delež tovrstne telesne aktivnosti intenziven (glede na posameznikovo oceno intenzivnosti vadbe). Ugotovitve analize je v imenu sodelavcev omenjene raziskave predstavil dr. Peter Schnohr iz Univerzitetne bolnišnice Bispebjerg v Kopenhagnu v predavanju na vsakoletnem kongresu Evropskega kardiološkega združenja, ki je letos potekalo konec avgusta v Parizu.

Raziskovalci so zbrali podatke o relativni intenzivnosti in trajanju kolesarjenja dnevno za 5.106 na videz zdravih moških in žensk. Preiskovanci, naključno izbrani prebivalci Kopenhagna, so bili ob vstopu v raziskavo sta-

ri 21–90 let. V povprečno 18 letih sledenja jih je umrlo 1.172, od tega 146 zaradi koronarne bolezni srca. Statistična analiza, v kateri so upoštevali vpliv telesne teže, sladkorne bolezni, krvnega tlaka, ravni HDL-holesterola, kajenja, vnosa alkohola in prihodka, je razkrila obratno sorazmerje med intenzivnostjo kolesarjenja in umrljivostjo zaradi vseh vzrokov oziroma zaradi koronarne bolezni srca. Moški, ki so (po lastni navedbi) večinoma kolesarili hitro oziroma zmerno, so v povprečju živeli 5,3 leta oziroma 2,9 let dlje kot moški, ki so kolesarili večinoma počasi. Pri ženskah je bilo to podaljšanje pričakovane življenjske dobe povprečno 3,9 let oziroma 2,9 let. Nasprotno pa trajanje kolesarjenja (ki so ga primerjali v kategorijah manj kot 30 min, 30–60 minut in več kot 60 minut) ni imelo povezave z življenjsko dobo. Tveganje za smrt zaradi vseh vzrokov oziroma zaradi koronarne bolezni srca je bilo pri preiskovancih, ki so kolesarili hitro, za 32–56 % oziroma za 73–82 % manjše kot pri preiskovancih, ki so kolesarili počasi in manj kot 30 minut dnevno.

Preprečevalno odmerjanje kortikosteroidov zmanjša pojavnost zapletov po večji operaciji v trebuhu

Annals of Surgery, september 2011

Večji kirurški poseg v trebuhu je pomembno fiziološko in presnovno breme za bolnika, h kateremu naj bi pomembno prispevalo sproščanje proinflammatory citokinov ob poškodbi peritoneja med posegom. Odmerjanje kortikosteroidov pred operacijo je eden od pristopov k preprečevanju pooperacijskih zapletov, vendar so bili rezultati dosedanjih randomiziranih kontroliranih raziskav glede njihove koristi deloma protislovni. Obstoječe dokaze so zato raziskovalci iz univerzitetne bolnišnice *Middlemore Hospital* v Aucklandu (Nova Zelandija) povzeli v sistematičnem pregledu literature s kritičnim vrednotenjem in metaanalizo izbranih raziskav.

S poizvedbami po elektronskih bibliografskih virih in registrih kontroliranih raziskav so odkrili 11 randomiziranih kontroliranih

raziskav s skupaj 439 bolniki, ki so zadostile merilom za vključitev v metaanalizo. Le-ta je pokazala, da je odmerjanje kortikosteroidov pred operacijo zmanjšalo pojavnost zapletov za 63 % (razmerje oboj 0,37; 95 % razpon zaupanja 0,21–0,64), skrajšalo trajanje bolnišničnega zdravljenja za povprečno 1,97 dni (95 % razpon zaupanja 0,61–3,31 dni) in tudi znižalo serumsko koncentracijo interleukina-6. Analiza po posameznih vrstah operacij je razkrila, da je preprečevalno odmerjanje kortikosteroidov pomenljivo zmanjšalo pojavnost zapletov in skrajšalo bolnišnično zdravljenje po resekciji jeter, po resekciji debelega črevesa in danke pa le skrajšalo trajanje bolnišničnega zdravljenja, medtem ko je bila pojavnost zapletov številsko, vendar ne statistično pomenljivo manjša.

505

ERS 2011: zdravljenje z vareniklinom uspešno podpre opustitev nikotinskega nadomestnega zdravljenja

European Respiratory Society, september 2011

Mnogi kadilci, ki uporabljajo nikotinsko nadomestno zdravljenje, zamenjajo odvisnost od nikotina v cigaretah za odvisnost od nikotina v obliži ali žvečilki. Dr. Philip Tønnesen iz Univerzitetne bolnišnice Gentofte v Kopenhagenu (Danska) je v predavanju na vsakoletnem kongresu *European Respiratory Society*, ki je potekal od 24. do 28. septembra v Amsterdamu, predstavil rezultate randomizirane, dvojno slepe in s placebom kontrolirane raziskave, ki so pokazali, da je mogoče uporabo teh pripravkov uspešno opustiti z zdravljenjem z vareniklinom.

139 nekdanjih kadilcev, ki so povprečno 5–7 let uporabljali nikotin v pripravi za nadomestno zdravljenje, so po naključnostnem izboru razporedili v 2 skupini, ki sta prejemale bodisi vareniklin bodisi placebo. Preiskovanci so zdravljenje z vareniklinom pričeli v odmerku 0,5 mg 1-krat dnevno prve tri dni in 0,5 mg 2-krat dnevno druge tri dni zdravljenja, nato pa so do konca 12. tedna jemali 1 mg 2-krat dnevno. Vsem preiskovancem so svetovali, naj uporabo nikotinskih nadomestnih pripravkov opustijo ob koncu 1. tedna zdravljenja. Med skupinama ni bilo pomembnih

razlik v izhodiščnih značilnostih, saj je bila povprečna starost približno 54 let, povprečno število odmerkov nikotina dnevno nekaj več kot 15, povprečna koncentracija nikotina v serumu pa 530 ng/ml (kar je po besedah dr. Tønnesena precej višja koncentracija, kot pri kadilcih cigaret).

Delež preiskovancev, ki niso uporabljali nikotinskega nadomestnega zdravljenja, je bil ob vseh časovnih mejnikih v skupini, ki je prejela vareniklin, večji kot v skupini, ki je prejela placebo. Razlika je bila največja in statistično pomenljiva ob koncu 12. tedna, ko je bilo povsem vzdržnih približno 64 % oziroma 40 % preiskovancev, ki so jemali vareniklin oziroma placebo, medtem ko sta bila po 1 letu ta deleža približno 43 % oziroma 36 %.

Dr. Tønnesen je opozoril na razmeroma velik učinek placeba, ki po njegovem kaže, da gre pri odvisnosti od nikotina v nadomestnem pripravku za drugačen mehanizem odvisnosti kot pri odvisnosti od cigaret. Med skupinama ni bilo razlik v deležu preiskovancev, ki so kadili v zadnjem tednu pred kontrolnim pregledom po 1 letu sledenja (5,7 % proti 4,3 %). Povečanje telesne teže v 1 letu je bilo pri preiskovancih, ki so uspešno opustili nikotinsko nadomestno zdravljenje, podobno kot pri preiskovancih, ki tega nikotinskega nadomestnega zdravljenja niso opustili (3,11 kg proti 2,63 kg). Zdravljenje je opustilo 13 % preiskovancev, ki so jemali vareniklin, in 20 % preiskovancev, ki so jemali placebo. V 12 tednih zdravljenja niso zabeležili resnih neželenih učinkov.

Uporaba večvitaminskih pripravkov in drugih dodatkov k prehrani povezana z večjo umrljivostjo pri starostnicah

Archives of Internal Medicine, oktober 2011

Uporaba pripravkov vitaminov, mineralov in protioksidantov, ki so v prodaji kot dodatki k prehrani, vseskozi narašča kljub številnim dokazom, da ti pripravki nimajo pomembnejših zdravstvenih koristi. Finski in ameriški raziskovalci, ki so preučili podatke, zbrane v raziskavi *Iowa Women's Health Study*, pa so ugotovili, da je bilo jemanje nekaterih pripravkov pri starostnicah povezano celo z večjim tveganjem za smrt. Poročilo o izsledkih so objavili v oktobrski številki revije *Archives of Internal Medicine* (Arch Intern Med. 2011; 171 (18): 1625–33).

Iowa Women's Health Study je bila zasnovana z namenom preučevanja prepleta prehrane, življenjskega sloga in značilnosti posameznice na pojavnost raka pri ženskah po menopavzi. Vanjo so leta 1986 zajeli 41.836 belopolnih žensk po menopavzi, ki so bile stare 55–69 let. Ob vstopu v raziskavo in v letih 1997 in 2004 so odgovorile na izčrpen vprašalnik,

ki je obsegal tudi vprašanja o uporabi prehranskih dodatkov. Raziskovalci so v analizo povezave uporabe teh pripravkov in umrljivosti zaradi vseh vzrokov zajeli podatke za 38.772 preiskovank, ki so bile ob vstopu v raziskavo stare $61,6 \pm 4,2$ leti.

V povprečno 19,0 letih sledenja je umrlo 15.594 preiskovank. Statistične analize so pokazale, da uporaba večine pripravkov ni bila povezana z manjšo umrljivostjo, nekateri pa so umrljivost celo statistično pomenljivo povečali. Umrljivost je bila tako pri preiskovankah, ki so jemale večvitaminske pripravke, za 2,4 odstotne točke večja kot pri preiskovankah, ki niso jemale teh pripravkov (razmerje tveganj za smrt 1,06; 95 % razpon zaupanja 1,02–1,10). Jemanje vitamina B6, folne kisline, železa, magnezija in cinka je bilo povezano s 3,0–5,9 odstotnih točk večjo, jemanje bakra pa celo z 18,0 odstotnih točk večjo umrljivostjo kot pri preiskovankah, ki niso jemale teh

pripravkov. Nasprotno je bila umrljivost pri preiskovankah, ki so jemale pripravek kalcija, za 3,8 odstotne točke manjša kot pri osta-

lih. Ugotovitve za železo in kalcij so potrdili tudi v analizah za krajše časovno obdobje (4–10 let sledenja).

Dolgotrajno jemanje vitamina E povezano z večjo pojavnostjo raka prostate

The Journal of the American Medical Association, oktober 2011

Rezultati raziskave *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT), objavljeni pred približno tremi leti, so pokazali, da jemanje pripravkov seleni ali vitamina E v petih letih ni zmanjšalo pojavnosti raka prostate oziroma je njegovo pojavnost celo številsko, vendar ne statistično pomenljivo povečalo. V oktobrski številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA. 2011; 306 (14): 1549–56) pa so bili objavljeni rezultati dodatnega sledenja v tej raziskavi. Analiza podatkov, zbranih do 5. julija 2011, je razkrila, da je razlika v škodo pripravek vitamina E z dolgotrajnejšim sledenjem in večjim številom primerov raka prostate pridobila statistični pomen.

V več kot štiristo središčih v ZDA, Kanadi in Portoriku je bilo v raziskavo SELECT vključenih 35.533 moških brez kliničnih ali laboratorijskih znakov raka prostate ali drugih vrst raka in brez klinično očitnih drugih kroničnih bolezni, starih vsaj 50 let. Po naključnostnem izboru so jih razporedili v 4 skupine, ki so prejemale pripravek seleni v odmerku 200 µg dnevno in placebo, pripravek vitamina E v odmerku 400 IE dnevno in placebo, pripravek tako seleni kot vitamina E ali samo placebo. Zdravljenje je trajalo vsaj sedem in največ 12 let, v končno analizo pa so zajeli podatke za 34.887 preiskovancev, za katere so bili do omenjenega presečnega datuma zbrani popolni podatki.

V dodatnih 54.464 oseba-letih sledenja, kar je povečanje za 23 % glede na poročilo iz

leta 2009, so zabeležili 521 novih primerov raka prostate: 113 v skupini, ki je prejemala placebo, 147 v skupini, ki je prejemala vitamin E, 143 v skupini, ki je prejemala selen, in 118 v skupini, ki je prejemala vitamin E in selen. Statistični izračuni so pokazali, da je bila v celotnem obdobju sledenja pojavnost raka prostate v skupini, ki je prejemala vitamin E (razmerje tveganj 1,17; 99 % razpon zaupanja 1,004–1,36), statistično pomenljivo večja kot v skupini, ki je prejemala placebo. Pojavnosti raka prostate v skupini, ki je prejemala selen (razmerje tveganj 1,09; 99 % razpon zaupanja 0,93–1,27), in v skupini, ki je prejela tako vitamin E kot selen (razmerje tveganj 1,05; 99 % razpon zaupanja 0,89–1,22), sta ostali zgolj številsko večji kot v skupini, ki je prejemala placebo, vendar se je razlika še bolj približala statističnemu pomenu.

Raziskovalci so opozorili, da je glede na razširjenost jemanja teh pripravkov v skupini prebivalstva (v nemajhnem deležu tudi v pomembno večjem odmerku od priporočenega), ki jo najbolj ogroža rak prostate, javnozdravstveni pomen teh ugotovitev (za ZDA) razmeroma velik. Opozorili so tudi, da se je škodljiv učinek jemanja vitamina E razkril šele po daljšem časovnem obdobju, kar morda pomeni, da bo vztrajal tudi v obdobju po opustitvi jemanja tega vitamina. Rezultati so po mnenju raziskovalcev tudi potrditev pomena natančnega ovrednotenja jemanja tovrstnih pripravkov na zdravje v velikih populacijskih randomiziranih raziskavah.

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

Diplomanti medicine

Divjak Lucija	01. 07. 2011	Kren Gašper	28. 07. 2011
Zaremba Ostap	05. 07. 2011	Brce Rok	02. 08. 2011
Vidmar Tania	06. 07. 2011	Di Bon Nika	04. 08. 2011
Ciglič Matic	07. 07. 2011	Kržišnik Julija	16. 08. 2011
Matović Katja	08. 07. 2011	Vivod Gregor	20. 09. 2011
Kotnik Lona	12. 07. 2011	Sakač Tina	23. 09. 2011
Maver Aleš	14. 07. 2011	Hostnik Tadej	26. 09. 2011
Soršak Titina	19. 07. 2011	Šatej Tina	30. 09. 2011
Ocepek Tjaž	21. 07. 2011		

Diplomanti dentalne medicine

Verdenik Miha	05. 07. 2011	Šukunda Maša	25. 08. 2011
Borovnik Pika	13. 07. 2011	Pišek Meta	27. 09. 2011
Weber Peter	14. 07. 2011	Vindiš Bojan	29. 09. 2011
Meze Škraba Helena	15. 07. 2011		

Navodila sodelavcem Medicinskih razgledov

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

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

AVTORSTVO

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

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

ETIČNA NAČELA

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

TIPKOPIS

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

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

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

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

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

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

Slike morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Če so slike priložene v digitalni obliki, naj bodo zadostne kakovosti za tisk. Fotografije iz radioloških posnetkov in diapozitivov naj priskrbi avtor sam. Oddajte originalne slik oziroma fotografije, slik ne skenirajte sami. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

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

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

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

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

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

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

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

Primeri:

• **članek v reviji:**

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

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

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

• **članek v reviji, kjer je avtor organizacija:**

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

• **volumen s suplementom:**

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

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

• **številka s suplementom:**

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

• **posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.):**

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

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

- **knjiga:**

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

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

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

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

- **poglavje v knjigi:**

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

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

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

- **poročila s kongresov:**

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

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

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

- **doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge:**

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

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

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

- **pravne listine in zakoni:**

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

- **internetna stran:**

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

- **članek na internetu:**

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

- **knjiga na internetu:**

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. Harrison's online [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

- **podatkovna baza na internetu:**

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

- **članek na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

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

- **knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

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

- **računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

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

- **neobjavljeni prispevek:**

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

UREDNIŠKO DELO

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

Medicinski razgledi

Medicinski pregledni, strokovni in raziskovalni članki

Glavni urednik

Bogdan Vidmar

Odgovorna urednica

Petra Bavčar

Tehnični urednici

Nena Golob, Sara Mugerli

Uredniški odbor

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Jernej Drobež,
Saša Ilovcar, Jan Jamšek, Grega Kragelj,
Sandra Mlakar, Miha Oražem, Tomaž
Rus, Špela Tevžič, Črt Zavrnik, Sonja
Žarković, Klemen Žiberna, Danaja Žolger

Lektorji

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevar Gregorič

Lektor za angleški jezik

Ksenija Davidovič

Naslov uredništva

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

POR: 02014-0050652588



To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

Številko so sofinancirali

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

Prelom

SYNCOMP d. o. o.

Tisk

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

Fotografija na naslovnici

Peter Kordiš

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

Copyright © Medicinski razgledi 2011

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

Medicinski razgledi

Medical Review, Professional and Research Articles

Editor-in-Chief

Bogdan Vidmar

Editor

Petra Bavčar

Production Editors

Nena Golob, Sara Mugerli

Editorial Board

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Jernej Drobež,
Saša Ilovár, Jan Jamšek, Grega Kragelj,
Sandra Mlakar, Miha Oražem, Tomaž
Rus, Špela Tevžič, Črt Zavrník, Sonja
Žarković, Klemen Žiberna, Danaja Žolger

Readers for Slovenian

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevár Gregorič

Reader for English

Ksenija Davidovič

Address

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

POR: 02014-0050652588



The Journal is Abstracted/Indexed by

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

The Issue is Subsidised by

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

D. T. P.

SYNCOMP d. o. o.

Printed by

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

Front Cover

Peter Kordiš

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

Copyright © Medicinski razgledi 2011

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

Satisfaction of Patients Treated with Implant-Supported Mandibular Overdenture in Comparison with Patient Treated with Conventional Denture – Jure Gačnik, Nataša Ihan Hren	375
Development Platform for Diabetic Footwear Mass Customization on the Basis of 3D Foot Scanning – Gregor Kavaš, Vilma Urbančič - Rovan, Matija Jezeršek	391
Lipids and Their Function in Regulated Exocytosis – Ajda Flašker, Boštjan Rituper, Robert Zorec	403
Detection of Chronic Kidney Disease – Jasna Skamen, Darinka Purg, Jelka Lindič	419
Negative Wound Pressure Therapy – Miha Ciringer, Ciril Triller, Dragica Maja Smrke	433
Blood Pressure Variability – Borut Kolšek	441
Neuroleptic Malignant Syndrome and a Case Report – Tina Krokter Kogoj, Aleš Kogoj	447
Paranoid and Catatonic Schizophrenia – Case Report – Melita Bokalič, Aleš Kogoj	461
Ethical and Legal Dilemmas Doctors are Nowadays Faced with – Nena Golob	467
Dr. Ivan Oražen – Zvonka Zupanič Slavec	477
Reports	491
News	499
List of graduated students	509