



*medicinski razgledi*

Med Razgl | Letnik 52 | Številka 3

Strani

309–431

- |     |  |
|-----|--|
| 309 | ▶ Tridimenzionalno ovrednotenje oblikovnih značilnosti obraza otrok v obdobju predpubertetne rasti – Tine Malgaj, Jasmina Primožič, Maja Ovsenič         |
| 317 | ▶ Dejavniki tveganja za okužbe krvi, povezane z osrednjimi žilnimi katetri pri kritično bolnih otrocih – Nika Beton, Alenka Biteznik, Maja Pavčnik Arnot |
| 329 | ▶ Pojasnilna dolžnost in informirana privolitvev – Nina Cek Perhavec   |
| 345 | ▶ Novi kazalci za določanje sideropenije – Katja Karničnik, Marija Mravljak  |
| 353 | ▶ Vloga magnetnoresonančnega slikanja pri obravnavi bolnikov z rakom prostate – Kristijan Ivanušič, Jernej Avsenik, Mojca Glušič                         |
| 363 | ▶ Juvenilna mioklona epilepsija – Martina Vivoda, Bogdan Lorber, David Božidar Vodušek   |
| 371 | ▶ Vloga endocitotskih poti pri razvoju in zdravljenju bolezni – Jasna Lojk, Mojca Pavlin, Mateja Erdani Kreft  |
| 387 | ▶ Radiofrekvenčna ablacija pri simptomatskem bolniku s pomožno potjo prevajanja – prikaz primera – Grega Kragelj, Matevž Jan                             |
| 395 | ▶ Nevrobiološki pomen avtoanamneze bolnika z odvisnostjo od alkohola – Grega Kragelj, Maja Rus – Makovec   |
| 407 | ▶ Zastrupitev s paracetamolom – prikaz primera – Larisa Kragelj  |
| 415 | ▶ Diagnostični izzivi  |
| 417 | ▶ Poročila   |
| 419 | ▶ Novice   |
| 427 | ▶ Seznam diplomantov   |

Strani	309–431
309	▶ Tridimenzionalno ovrednotenje oblikovnih značilnosti obraza otrok v obdobju predpubertetne rasti – Tine Malgaj, Jasmina Primožič, Maja Ovsenik
317	▶ Dejavniki tveganja za okužbe krvi, povezane z osrednjimi žilnimi katetri pri kritično bolnih otrocih – Nika Beton, Alenka Biteznik, Maja Pavčnik Arnol
329	▶ Pojasnilna dolžnost in informirana privolitvev – Nina Cek Perhavec
345	▶ Novi kazalci za določanje sideropenije – Katja Karničnik, Marija Mravljak
353	▶ Vloga magnetnoresonančnega slikanja pri obravnavi bolnikov z rakom prostate – Kristijan Ivanušič, Jernej Avsenik, Mojca Glušič
363	▶ Juvenilna mioklona epilepsija – Martina Vivoda, Bogdan Lorber, David Božidar Vodušek
371	▶ Vloga endocitotskih poti pri razvoju in zdravljenju bolezni – Jasna Lojk, Mojca Pavlin, Mateja Erdani Kreft
387	▶ Radiofrekvenčna ablacija pri simptomatskem bolniku s pomožno potjo prevajanja – prikaz primera – Grega Kragelj, Matevž Jan
395	▶ Nevrobiološki pomen avtoanamneze bolnika z odvisnostjo od alkohola – Grega Kragelj, Maja Rus – Makovec
407	▶ Zastrupitev s paracetamolom – prikaz primera – Larisa Kragelj
415	▶ Diagnostični izzivi
417	▶ Poročila
419	▶ Novice
427	▶ Seznam diplomantov



Tine Malgaj<sup>1</sup>, Jasmina Primožič<sup>2</sup>, Maja Ovsenik<sup>3</sup>

# Tridimenzionalno ovrednotenje oblikovnih značilnosti obraza otrok v obdobju mlečnega zobovja

*Three-dimensional Evaluation of Children's Facial Morphology During the Primary Dentition Phase*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** 3D-slikovni sistem, obraz, obdobje mlečnega zobovja, razlike med spoloma

**IZHODIŠČA.** Razpoznavanje in načrtovanje obravnave zobnih in čeljustnih nepravilnosti temelji na medsebojnem odnosu čeljustnic, predvsem pa na zunanjem videzu mehkih tkiv obraza. Z namenom ugotoviti oblikovne značilnosti obraza otrok brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti v obdobju mlečnega zobovja smo ovrednotili razlike med povprečnima obrazoma dečkov in deklic pri 5. letu starosti. **METODE.** V raziskavo smo vključili 28 otrok v obdobju mlečnega zobovja (16 dečkov in 12 deklic), starih od 5 do 6 let ( $5,45 \pm 0,34$  let), brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti. S tridimenzionalnim laserskim slikovnim sistemom smo pridobili tridimenzionalne posnetke obrazov otrok in izdelali tridimenzionalni mrežni model povprečnega obraza dečkov in deklic. Razlike med oblikovnimi značilnostmi obraza dečkov in deklic smo kvalitativno in kvantitativno ovrednotili. Za kvalitativno vrednotenje smo uporabili barvne zemljevide, ki ponazarjajo razlike med prekritima povprečnima 3D-modeloma obrazov. S primerjavo vrednosti posameznih spremenljivk, ki so opisovale površino obraza in njegovih sestavin, smo razlike med spoloma ovrednotili tudi kvantitativno. Za preverjanje razlik v spremenljivkah med dečki in deklicami smo uporabili Mann-Whitneyjev U-test. Za raven statistične značilnosti smo izbrali standardno vrednost vsaj 95 % intervala zaupanja ( $p < 0,05$ ). **REZULTATI.** 3D-model povprečnega obraza dečkov je bil večji od 3D-modela povprečnega obraza deklic. Vrednosti dveh spremenljivk, ki opisujeta velikost obraza in njegovih struktur v prečni (širina leve očesne reže) in navpični smeri (dolžina srednjega dela obraza), sta bili pri dečkih značilno večji ( $p < 0,05$ ). **ZAKLJUČKI.** Dečki so imeli v času merjenja večji obraz kot deklice.

309

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** 3D imaging system, face, primary dentition phase, gender dimorphism

**BACKGROUNDS.** The diagnosis and treatment of dentofacial deformities are based on optimal functional occlusion and especially on the facial soft tissues appearance. The aim of this study was to assess soft tissue characteristics of the face in children without malocclusion during the primary dentition phase in order to evaluate the differences between the average boy's and girl's faces. **METHODS.** 28 children (16 boys, 12 girls) during the primary den-

---

<sup>1</sup> Tine Malgaj, dr. dent. med., Ulica bratov Mravljakov 13, 3000 Celje

<sup>2</sup> Doc. dr. Jasmina Primožič, dr. dent. med., Katedra za čeljustno in zobno ortopedijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana; jasmnaprimozic@gmail.com

<sup>3</sup> Prof. dr. Maja Ovsenik, dr. dent. med., Katedra za čeljustno in zobno ortopedijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana

tion phase, aged from 5 to 6 years ( $5.95 \pm 0.34$ ), without malocclusion were included in the study. Surface facial images using 3D laser surface scanner system were obtained and the 3D average facial template of an average boy's and girl's face was constructed. Differences between boy's and girl's facial templates were qualitatively and quantitatively evaluated. The color deviation maps were used to qualitatively evaluate the differences between the overlapping facial template. For a quantitative evaluation the values of different parameters that described the facial surface of each subject were compared. To verify the differences in variables between the boys and girls, we used the Mann-Whitney's U-test. For the level of statistical significance a standard value of at least 95% confidence interval ( $p < 0.05$ ) was determined. RESULTS. The average boy's facial template was larger than the average girl's facial template. Two variables that described the size of the face in the lateral (left eye width) and vertical (middle facial height) directions were significantly larger in boys ( $p < 0.05$ ). CONCLUSIONS. Boys had bigger faces than girls at the time of measurement.

## UVOD

Razpoznavanje in načrtovanje obravnave zobnih in čeljustnih nepravilnosti temelji na medsebojnem odnosu čeljustnic, predvsem pa na zunanem videzu mehkih tkiv obraza (1). Ker pa je v stroki dolgo prevladovalo mnenje, da so mehka tkiva le pasiven pokazatelj položaja in oblike spodaj ležečih trdih tkiv, je le nekaj raziskav preučevalo oblikovne značilnosti mehkih in trdih tkiv obraza kot celote (2).

Oblikovne značilnosti obraza dečkov in deklic so preučevali na fotografijah obraza in na stranskih rentgenskih posnetkih glave in vratu tako, da so merili razdalje ali kote med referenčnimi točkami na površini obraza. Ker obe metodi prikazujeta tridimenzionalni (3D) subjekt v dveh dimenzijah, kar je njuna glavna slabost, ponujata omejene možnosti za vrednotenje sprememb globine in oblikovnih značilnosti obraza (5). Poleg tega je uporaba stranskih rentgenskih posnetkov za spremljanje rasti obraza otrok etično vprašljiva, saj zahteva obsevanje preiskovanca (6).

Napredek tehnologije je pripeljal do uvažanja novih, neinvazivnih metod, ki omogočajo prikaz mehkih tkiv obraza v treh dimenzijah. Razvili so različne svetlobne metode, kot so stereofotogrametrija in laserski slikovni

sistem, ki so se razlikovale glede na uporabljeni svetlobni spekter (7). Stereofotogrametrijo in lasersko skeniranje obraza so uporabili za podatkovno bazo in določitev norm v populaciji, spremljanje rasti obraza in ugotavljanje ter vrednotenje videza obraza pred ortodontsko obravnavo in po njej ali po maksilofacialnem kirurškem posegu.

Večina raziskav v pregledani literaturi se je osredotočila na preučevanje oblikovnih značilnosti obraza v poznem obdobju zobovja in v obdobju pubertete, medtem ko se je na oblikovne značilnosti mehkih tkiv obraza že v obdobju mlečnega zobovja osredotočilo le nekaj študij, katerih preučevanje pa je bilo omejeno le na dve dimenziji. Mehka tkiva lahko v zgodnjem razvojnem obdobju prikrijejo težke skeletne nepravilnosti, ki zahtevajo zgodnjo obravnavo (15). Torej bi bilo smiselno raziskovati oblikovne značilnosti trdih in mehkih tkiv obraza kot celote že v obdobju mlečnega zobovja (16).

Z namenom ugotoviti oblikovne značilnosti obraza otrok brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti v obdobju mlečnega zobovja smo kvalitativno in kvantitativno ovrednotili razlike med povprečnima obrazoma dečkov in deklic pri 5. letu starosti s 3D-laserskim slikovnim sistemom.

## PREISKOVANCI IN METODE

Raziskavo je odobrila Etična komisija Republike Slovenije. Vanjo smo vključili 28 otrok v obdobju mlečnega zobovja, starih od 5 do 6 let, in sicer 16 dečkov ( $5,53 \pm 0,40$  let) in 12 deklic ( $5,35 \pm 0,23$  let) brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti.

Junija 2006 smo ob pregledu izmerili težo in višino preiskovanca, zabeležili izrasle zobe v ustni votlini in slikali obraz otroka s 3D-laserskim slikovnim sistemom. Izračunana povprečna vrednost indeksa telesne mase (ITM) dečkov je znašala  $15,82 \pm 1,85$ , deklic pa  $15,71 \pm 1,74$ . Povprečna vrednost ITM vseh otrok je znašala  $15,77 \pm 1,77$ .

Za pridobitev 3D-posnetkov obraza otrok smo uporabili 3D-slikovni sistem, sestavljen iz dveh laserskih kamer *Minolta Vivid VI910*, ki delujeta obojestransko usklajeno in oddajata po klasifikaciji ameriškega vladnega urada za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) očesu neškodljivo lasersko svetlobo prvega razreda valovne dolžine  $\lambda = 690$  nm pri 30 mW (17). Za slikanje površine obraza smo uporabili leče srednjega razreda *Minolta* z goriščno razdaljo 14,5 mm, kameri pa smo postavili na razdaljo 1350 mm od preiskovančeve glave. Otroci so sedeli na nastavljivem stolu z glavo v naravnem polo-

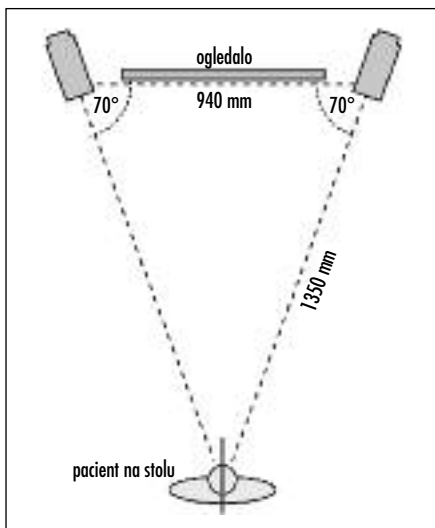
žaju, ki se je izkazal za klinično najbolj ponovljivega (18). Naravni položaj glave smo dosegli s postavitvijo ogledala pred otroka tako, da se je v njem gledal naravnost v oči (slika 1). Slikanje z obema kameraama je potekalo sočasno in je trajalo v povprečju 7,5 sekund.

Levi in desni posnetek površine obraza smo shranili v obliki koordinatnega zapisa in ju za nadaljnjo obdelavo ter analizo prenesli v program *RapidForm™ 2006* (INUS Technology Inc., Seul, Koreja). Po odstranitvi odvečnih šumov smo na podlagi največjega prekrivanja srednjega področja obraza levi in desni posnetek obraza združili v 3D-podobo obraza.

## Kvalitativno vrednotenje razlik med površinama obraza dečkov in deklic

Za kvalitativno vrednotenje razlik med dečki in deklicami smo izdelali 3D-mrežna modela povprečnega obraza dečkov in deklic ter ju primerjali.

Mrežni model povprečnega obraza smo izdelali tako, da smo najprej umestili 3D-podobe posameznih obrazov otrok v isti koordinatni sistem z enotnim izhodiščem (odstranitev rotacije in translacije). Kot izhodišče koordinatnega sistema smo izbrali točko *Mid-en* (Mid-en), ki je središčna točka na črti



Slika 1. Shematski prikaz pridobivanja tridimenzionalnih posnetkov obraza.



Slika 2. Prikaz barvnega zemljevida, ki ponazarja razlike med 3D-modeloma povprečnega obraza dečkov in deklic. Področja površine obraza, ki se med spoloma najbolj razlikujejo, so opredeljena z rdečo in modro barvo, področja, kjer so razlike neznatne, pa s sivo barvo.

med notranjima očesnima kotoma in je bila dokazana kot najstabilnejša točka v času rasti obraza (19). 3D-podobe obrazov smo po odstranitvi razlik v velikosti s pomočjo algoritma najboljšega prekrivanja postavili v primerno medsebojno lego in jih združili v 3D-mrežni model povprečnega obraza.

3D-modela povprečnega obraza dečkov in deklic smo poravnali s prekrivanjem točk Mid-en. Razlike med površino 3D-modelov smo kvalitativno ovrednotili s pomočjo barvnega zemljevida. Na barvnem zemljevidu smo ugotavljali področja obraza, ki se med spoloma najbolj razlikujejo, in področja, kjer ni bilo razlik (slika 2).

### Kvantitativno vrednotenje razlik med površinama obraza dečkov in deklic

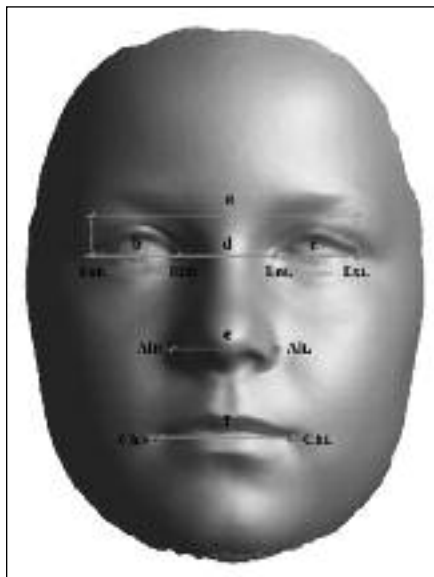
Razlike med površinama obraza dečkov in deklic smo kvantitativno vrednotili kot razlike med koti in razdaljami, določenimi z referenčnimi točkami, in kot razlike v položaju referenčnih točk v prostoru (njihovega koordinatnega zapisa). Dvaindvajset referenčnih točk smo nanесли na 3D-podobe obraza vsakega posameznika glede na njihovo opredelitev po Farkasu (5).

Razlike med obrazoma dečkov in deklic smo kvantitativno vrednotili v prečni (slika 3), sagitalni (slika 4) in navpični (slika 5) smeri.

Razlike v prečni smeri smo vrednotili s primerjanjem širin obraza v področju oči tako, da smo merili razdaljo med zunanjsima očesnima kotoma (razdalja ExD-ExL, slika 3 a). V sagitalni smeri smo vrednotili razlike v konveksiteti obraza s primerjanjem kotov Gl-Prn-Pg z vrhom v točki Prn (slika 4 a) in kotov Gl-Ls-Pg z vrhom v točki Ls (slika 4 b). Slednji kot ne zahteva upoštevanja nosne konice. V navpični smeri smo razlike vrednotili s primerjanjem višin srednjega (razdalja Gl-Sn, slika 5 a) in spodnjega dela obraza (razdalja Sn-Gn, slika 5 b).

Razlike v področju oči smo vrednotili v prečni smeri, in sicer s primerjanjem širin desne očesne reže (razdalja ExD-EnD, slika 3 b), širin leve očesne reže (razdalja ExL-EnL, slika 3 c) in medočesnih razdalj (razdalja EnD-EnL, slika 3 d).

Razlike v področju nosu v prečni smeri smo vrednotili s primerjanjem širin nosnih



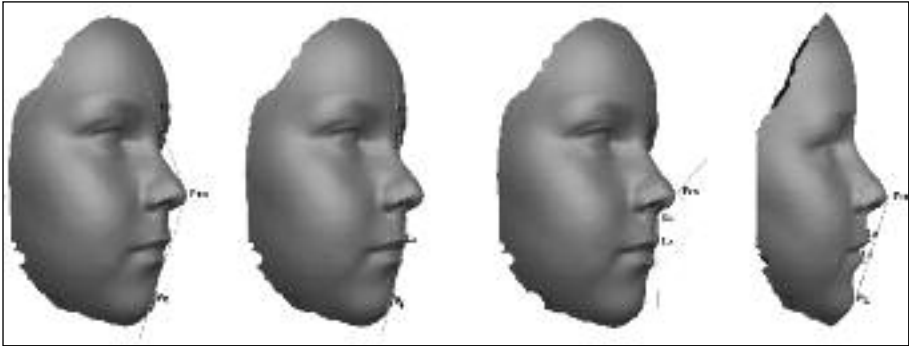
Slika 3. Prikaz spremenljivk v prečni smeri. a – širina obraza, b – širina desne očesne reže, c – širina leve očesne reže, d – medočesna razdalja, e – širina nosnih kril, f – širina ustne reže.

kril (razdalja AID-AIL, slika 3 e), v sagitalni smeri s primerjanjem Z-koordinat točke Prn (razdalja med točko Mid-en in najbolj izbočeno točko nosne konice v Z-smeri, PrnZ) in nazolabialnih kotov (kot med točkami Prn-Sn-Ls z vrhom v točki Sn, slika 4 c), v navpični smeri pa s primerjanjem dolžin nosu (razdalja N-Prn, slika 5 c).

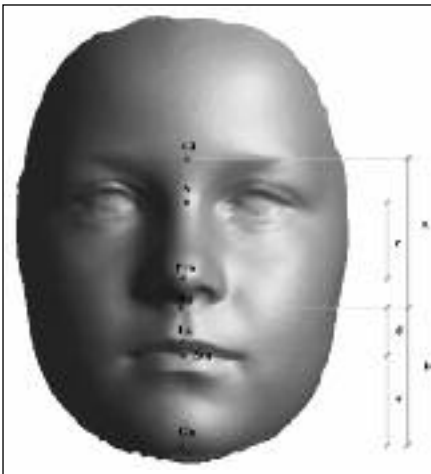
Razlike v področju ust smo v prečni smeri vrednotili s primerjanjem širin ustne reže (razdalja ChD-ChL, slika 3 f), v navpični smeri pa s primerjanjem dolžin zgornje ustnice (razdalja Sn-Sto, slika 5 d) in dolžin dela obraza, ki je zajemal spodnjo ustnico in brado (razdalja Sto-Gn, slika 5 e).

Razlike v odnosu ustnic do nosu in brade smo vrednotili s primerjanjem pravokotnih razdalj roba zgornje (Ls) in spodnje ustnice (Li) do estetske črte (E-črta, slika 4 d), ki povezuje najbolj izbočeni točki nosu (Prn) in brade (Pg).

Razlike v področju brade smo vrednotili v sagitalni in navpični smeri s primerjanjem Y- in Z-koordinat točke Pg (razdalji med točko Mid-en in najbolj izbočeno točko brade v Y- in Z-smeri, PgY in PgZ).



Slika 4. Prikaz spremenljivk v sagitalni smeri. a – obrazna konveksiteta, b – obrazna konveksiteta brez upoštevanja nosne konice, c – nazolabialni kot, d – pravokotni razdalji robov zgornje in spodnje ustnice do E-črte.



Slika 5. Prikaz spremenljivk v navpični smeri. a – srednji del obraza, b – spodnji del obraza, c – dolžina nosu, d – dolžina zgornje ustnice, e – dolžina spodnja ustnica–brada.

### Statistična obdelava podatkov

Za statistično obdelavo podatkov smo uporabili program SPSS (The Statistical Package for Social Science SPSS Inc., Chicago, Illinois, ZDA). Po testiranju normalne porazdelitve spremenljivk s testom Shapiro-Wilk in grafi Q-Q normalne porazdelitve ter Levenovim testom enakosti varianc smo za analizo podatkov uporabili neparametrične metode. Kljub temu so za opis vzorca podane povprečne vrednosti in standardne deviacije.

Za preverjanje razlik v spremenljivkah med dečki in deklicami, vključno z ITM, smo

uporabili Mann-Whitneyjev U-test. Za raven statistične značilnosti smo izbrali standardno vrednost vsaj 95% intervala zaupanja ( $p < 0,05$ ).

Za ugotavljanje ponovljivosti uporabljene metode smo uporabili koeficient Intraclass Correlation Coefficient (ICC), za njegovo razlaganje pa interpretacijo po Landisu in Kochu (20).

## REZULTATI

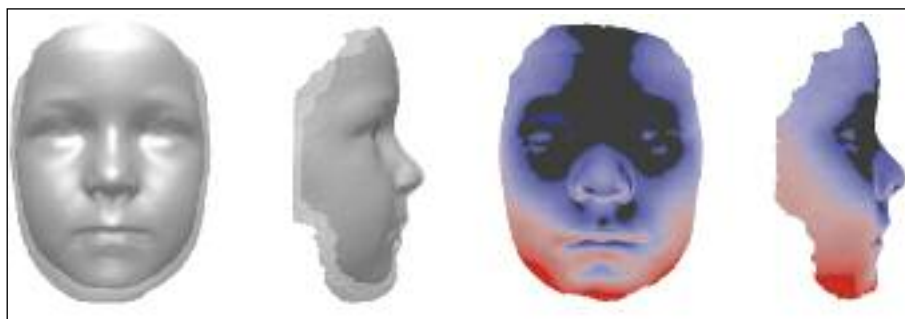
### Razlike med površinama 3D-modelov povprečnega obraza dečkov in deklic – kvalitativno ovrednotenje

Razlike med površinama 3D-modelov povprečnega obraza dečkov in deklic smo kvalitativno ovrednotili s pomočjo barvnega zemljevida.

Razlike med površinama 3D-modelov povprečnega obraza dečkov in deklic v času merjenja so prikazane na sliki 6. Siva barva na barvnem zemljevidu prikazuje področja, kjer se modela povprečnih obrazov dečkov in deklic ne razlikujeta za več kot 1 mm v vseh smereh. Področja modre in rdeče barve prikazujejo razlike med povprečnima obrazoma, in sicer razlike od 1 do 3 mm z modro, od 3 do 6 mm pa z rdečo barvo.

3D-model povprečnega obraza dečkov je bil večji od 3D-modela povprečnega obraza deklic. Razlike med površinama modelov povprečnih obrazov dečkov in deklic so vidne na celotni površini obraza, razen v področju srednjega dela čela, oči in korena nosu. Naj-





Slika 6. Prikaz prekrivanja dveh modelov povprečnega obraza dečkov in deklic od spredaj (a) in s strani (b) ter barvni zemljevid razlik med povprečnima obrazoma od spredaj (c) in s strani (d).

večje razlike so opazne v področju stranskega dela lic ter v področju ustnic in brade, manjše v področju stranskega dela čela in srednjega dela lic ter v področju nosu (slika 6).

### Razlike med površinama obraza dečkov in deklic – kvantitativno ovrednotenje

Spremenljivke, ki so se med spoloma statistično značilno razlikovale, so prikazane v tabeli 1.

Povprečni vrednosti dveh od 19 spremenljivk, ki opisujejo površino obraza, sta bili pri dečkih značilno večji kot pri deklicah. Vrednosti ITM se med spoloma nista statistično značilno razlikovali.

### Ponovljivost postavljanja referenčnih točk in merjenja spremenljivk

Za vse spremenljivke, s katerimi smo kvantitativno vrednotili spremembe obraza in njegovih struktur, smo ugotovili odlično ponovljivi-

vost z najnižjo vrednostjo ICC 0,85 za spremenljivke okoli oči.

## RAZPRAVA

V literaturi ni veliko študij, ki bi na podlagi površine obraza sočasno preučevale oblikovne značilnosti trdih in mehkih tkiv obraza kot celote. Dolgo je namreč prevladovalo mnenje, da so mehka tkiva le pasiven pokazatelj položaja in oblike spodaj ležečih trdih tkiv (2). Nekateri raziskovalci so preučevali debelino mehkih tkiv in ugotovili njihovo razmerje do trdih tkiv, s tem pa določili vpliv slednjih na obrazno estetiko (21). Raziskave Burstona in Subtelnija so pokazale, da imajo mehka tkiva lastni rastni potencial (22, 23). Razpoznavanje in načrtovanje obravnave zobnih in čeljustnih nepravilnosti temelji tako na medsebojnem odnosu čeljustnic kot tudi na zunanjem videzu mehkih tkiv obraza (1). Ker je treba začeti z obravnavo nekaterih zobnih in čeljustnih nepravilnosti že v obdobju mleč-

Tabela 1. Statistično značilne razlike med dečki in deklicami. PV – povprečne vrednosti, SD – standardne deviacije, Min in Max – najmanjše in največje vrednosti srednjega dela obraza in širine leve očesne reže, Gl–Sn – srednji del obraza, ExL–EnL – širina leve očesne reže.

	DEČKI				DEKLICE				Razlika
	PV	SD	Min	Max	PV	SD	Min	Max	
<b>OBRAZ</b>									
Gl–Sn (mm)	57,51	3,25	51,20	64,30	54,14	1,99	51,10	58,50	0,001
<b>OČI</b>									
ExL–EnL (mm)	22,73	2,24	19,80	28,60	20,91	2,50	17,80	27,00	0,037

nega zobovja, je za natančno razpoznavanje in obravnavo nepravilnosti treba poznati oblikovne značilnosti obraza že v tem obdobju.

### Preiskovanci in metode

Oblikovne značilnosti mehkih tkiv pri preiskovancih v obdobju mlečnega zobovja je poleg naše raziskave preučevalo le nekaj longitudinalnih študij v pregledani literaturi, tridimenzionalen subjekt pa so za razliko od naše študije preučevali le v dveh dimenzijah.

Ker so ugotovili povezanost med ITM in rastjo mehkih tkiv obraza ter oblikovnimi značilnostmi obraza, predvsem pri otrocih z visokim ITM, smo iz naše raziskave izključili otroke, katerih vrednost ITM je bila ob času merjenja nad 95. percentilom (25, 26). Prav tako se povprečni vrednosti ITM dečkov in deklic nista značilno razlikovali.

Oblikovne značilnosti obraza smo preučevali na 3D-posnetkih obrazov otrok. Možnost ugotavljanja in vrednotenja razlik med obrazoma dečkov in deklic v prostoru je bila poleg neinvazivnosti metode glavna prednost pred večino dosedanjih študij (27). Za pridobitev 3D-posnetkov smo uporabili laserski slikovni sistem Minolta Vivid VI910 z natančnostjo 0,22 mm (28). 3D-mrežne modele povprečnih obrazov smo poravnali s prekrivanjem točke Mid-en, ki je bila dokazana kot najstabilnejša točka v času rasti obraza (19). Razlike med dvema mrežnima modeloma povprečnih obrazov smo ugotavljali na barvnih zemljevidih. Področij odstopanja dveh povprečnih obrazov, ki so bila manjša od enega mm, pri preučevanju razlik med površinama obrazov nismo upoštevali, saj bi bila lahko le posledica napake uporabljene metode prekrivanja dveh mrežnih modelov.

Ponovljivost postavljanja referenčnih točk je bila primerljiva z dosedanjimi raziskavami, saj smo ugotovili odlično ponovljivost (ICC nad 0,85) pri merjenju vseh opazovanih spremenljivk v najmanjšo vrednostjo za spremenljivke v področju oči (30). Z laserskim slikovnim sistemom je namreč oči zaradi njihove zapletene geometrije najtežje zajeti (30).

### Razlike med površinama obraza dečkov in deklic

V prečni smeri so imeli dečki značilno širšo levo očesno režo, v navpični smeri pa značilno daljši srednji del obraza kot deklice. Upoštevati pa moramo tudi kvalitativno vrednotenje prekrivajočih se 3D-modelov povprečnega obraza dečkov in deklic, pri čemer je bil obraz dečka v vseh treh smereh večji. Na ta način smo primerjali celotni površini obrazov in ne samo velikosti spremenljivk, ki so zgolj razdalje in koti, določeni z referenčnimi točkami.

Te ugotovitve so delno v skladu z ugotovitvami drugih raziskav, ki poleg razlik, ugotovljenih v naši raziskavi, navajajo značilne razlike med dečki in deklicami še v nekaterih drugih spremenljivkah, ki opisujejo površino obraza. Najmanjše razlike med dečki in deklicami smo ugotovili v področju površine obraza okrog oči, kar potrjujejo tudi drugi avtorji (14).

### ZAKLJUČEK

Ugotovili smo kvalitativne in kvantitativne razlike med površinama povprečnega obraza dečkov in deklic pri 5. letu starosti. Dečki so imeli večji obraz v vseh treh smereh.

### LITERATURA

1. Sarver DM, Ackerman JL. Orthodontics about face: the re-emergence of the esthetic paradigm. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000; 117 (5): 575-6.
2. Fishman L. A longitudinal cephalometric study of the normal cranio-facial profile, utilizing a proportional analysis of skeletal, soft-tissue and dental structures. *Int Dent J.* 1969; 19: 352-79.
3. Bishara SE, Jorgensen GJ, Jakobsen JR. Changes in facial dimensions assessed from lateral and frontal photographs. Part I-Methodology. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995; 108 (4): 389-93.
4. Genecov JS, Sinclair PM, Dechow PC. Development of the nose and soft tissue profile. *Angle Orthod.* 1990; 60 (3): 191-8.

5. Farkas L. Anthropometry of the head and face. 2nd ed. New York: Raven Press; 1994.
6. Kau CH, Richmond S, Palomo JM, et al. Three-dimensional cone beam computerized tomography in orthodontics. *J Orthod.* 2005; 32 (4): 282–93.
7. Hajeer MY, Millett DT, Ayoub AF, et al. Applications of 3D imaging in orthodontics: part I. *J Orthod.* 2004; 31 (1): 62–70.
8. Kau CH, Richmond S, Zhurov A, et al. Use of 3-dimensional surface acquisition to study facial morphology in 5 populations. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010; 137 (4): S56.e1–S.e9.
9. Nute SJ, Moss JP. Three-dimensional facial growth studied by optical surface scanning. *J Orthod.* 2000; 27 (1): 31–8.
10. Božič M, Kau CH, Richmond S, et al. Novel method of 3-dimensional soft-tissue analysis for Class III patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010; 138 (6): 758–69.
11. Marmulla R, Hassfeld S, Luth T, et al. Laser-scan-based navigation in cranio-maxillofacial surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 2003; 31 (5): 267–77.
12. Nanda RS, Meng H, Kapila S, et al. Growth changes in the soft tissue facial profile. *Angle Orthod.* 1990; 60 (3): 177–90.
13. Kau CH, Richmond S. Three-dimensional analysis of facial morphology surface changes in untreated children from 12 to 14 years of age. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008; 134 (6): 751–60.
14. Bishara SE, Jorgensen GJ, Jakobsen JR. Changes in facial dimensions assessed from lateral and frontal photographs. Part II-Results and conclusions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995; 108 (5): 489–99.
15. Wisth PJ. Changes of the soft tissue profile during growth. *Trans Eur Orthod Soc.* 1972: 123–31.
16. Tollaro I, Baccetti T, Bassarelli V, et al. Class III malocclusion in the deciduous dentition: a morphological and correlation study. *Eur J Orthod.* 1994; 16 (5): 401–8.
17. Kau CH, Zhurov A, Scheer R, et al. The feasibility of measuring three-dimensional facial morphology in children. *Orthod Craniofac Res.* 2004; 7 (4): 198–204.
18. Chiu CS, Clark RK. Reproducibility of natural head position. *J Dent.* 1991; 19 (2): 130–1.
19. Zhurov A, Richmond S, Kau CH, et al. Averaging facial images. In: Kau CH, Richmond S, editor. *Three-Dimensional Imaging for Orthodontics and Maxillofacial Surgery.* Oxford: Blackwell Publishing; 2010. p. 126–47.
20. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977; 33 (1): 159–74.
21. Riedel RA. Esthetics and its relation to orthodontic therapy. *Angle Orthod.* 1950; 20 (3): 168–78.
22. Burstone CJ. Integumental contour and extension patterns. *Angle Orthod.* 1959; 29: 93–103.
23. Subtelny JD. A longitudinal study of soft tissue facial structures and their profile characteristics, defined in relation to underlying skeletal structures. *Am J Orthod.* 1959; 45: 481–507.
24. Bishara SE, Jakobsen JR, Hession TJ, et al. Soft tissue profile changes from 5 to 45 years of age. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998; 114 (6): 698–706.
25. Riolo M, Moyers RE, TenHave TR, et al. Monograph 20. Facial soft tissue changes during adolescence. In: Carlson D, Ribbens KA, editor. *Craniofacial growth during adolescence.* Ann Arbor: Center for Human Growth and Development: University of Michigan; 1987.
26. Kuczmariski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data.* 2000; 314: 1–27.
27. Moss JP. The use of three-dimensional imaging in orthodontics. *Eur J Orthod.* 2006; 28 (5): 416–25.
28. Keating AP. An evaluation of virtual and actual three-dimensional occlusal records [doktorsko delo]. Cardiff (UK): University of Cardiff; 2004.
29. Kau CH, Richmond S, Zhurov AI, et al. Reliability of measuring facial morphology with a 3-dimensional laser scanning system. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005; 128 (4): 424–30.
30. Toma AM, Zhurov A, Playle R, et al. Reproducibility of facial soft tissue landmarks on 3D laser-scanned facial images. *Orthod Craniofac Res.* 2009; 12 (1): 33–42.
31. Ferrario F, Spriano G, Piantanida R, et al. [Surgical treatment of otosclerosis in the aged. Results of retrospective analysis]. *Acta Otorinolaryngol Ital.* 1997; 17 (6): 419–24.

Nika Beton<sup>1\*</sup>, Alenka Biteznik<sup>1\*</sup>, Maja Pavčnik Arnol<sup>2</sup>

## Dejavniki tveganja za okužbe krvi, povezane z osrednjimi žilnimi katetri pri kritično bolnih otrocih

*Risk Factors for Bloodstream Infections Associated with Central Vascular Catheters in Critically Ill Children*

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** osrednji žilni kateter, okužbe krvi, bolniškooskrbni dan

**IZHODIŠČA.** Osrednji žilni katetri so nepogrešljiv pripomoček v enotah intenzivne terapije novorojenčkov in otrok. Okužbe krvi, ki nastanejo v povezavi z uporabo osrednjih žilnih katetrov, so pomemben vzrok povečane obolevnosti, umrljivosti in stroškov zdravljenja kritično bolnih otrok. **METODE.** V raziskavo smo vključili 461 otrok, ki so bili v letu 2011 sprejeti v Enoto intenzivne terapije Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Razdelili smo jih na skupini nekirurških in kirurških bolnikov. Podatke smo dnevno zbirali po metodologiji Centra za nadzor boleznih iz Atlante. Na osnovi dobljenih podatkov smo izračunali mesečno in letno število bolniškooskrbnih dni (BOD) in število bolniškooskrbnih dni z osrednjim žilnim katetrom (BOD z OŽK), celokupni delež uporabe osrednjih žilnih katetrov, delež uporabe posameznih vrst osrednjih žilnih katetrov, incidenčno tveganje za okužbo krvi, povezano z osrednjimi žilnimi katetri, in incidenčno stopnjo okužb krvi, povezanih z osrednjimi žilnimi katetri na 1.000 BOD z OŽK. **REZULTATI.** V času raziskave smo zabeležili 3.589 BOD, 2.647 BOD z OŽK ter 13 okužb krvi, povezanih z osrednjimi žilnimi katetri (11 pri kirurških bolnikih: 6 po operaciji srca, 5 po operaciji prebavil; 2 pri nekirurških bolnikih). Incidenčna stopnja okužb krvi, povezanih z osrednjimi žilnimi katetri, je bila pri nekirurških bolnikih 1,99 primerov okužb krvi na 1.000 BOD z OŽK, pri kirurških bolnikih pa 6,69 okužb krvi na 1.000 BOD z OŽK. Incidenčna stopnja okužb krvi je bila pri kirurških bolnikih največja pri dializnih osrednjih žilnih katetrih (18,18 okužb krvi na 1.000 BOD) ter ob sočasni uporabi  $\geq 2$  osrednjih žilnih katetrov (19,42 okužb krvi na 1.000 BOD). Mesečno število okužb krvi povezanih z osrednjimi žilnimi katetri je bilo statistično značilno povezano z mesečnim številom BOD v enoti intenzivne terapije (*koeficient korelacije ranga po Spearmanu* = 0,674;  $p = 0,016$ ). **ZAKLJUČKI.** Incidenčno tveganje za okužbo krvi, povezano z osrednjimi žilnimi katetri, je statistično značilno večje pri kirurških bolnikih v primerjavi z nekirurškimi bolniki. Pomembni dejavniki tveganja za okužbo krvi, povezano z osrednjimi žilnimi katetri pri kirurških bolnikih, so operacija srca, operacija prebavil, potreba po zdravljenju z dializo in sočasna uporaba  $\geq 2$  osrednjih žilnih katetrov. Incidenca okužb krvi, povezanih z osrednjimi žilnimi katetri, je pri kritično bolnih otrocih povezana z zasedenostjo enote za intenzivno terapijo.

<sup>1\*</sup> Nika Beton, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nika.beton@gmail.com

<sup>1\*</sup> Alenka Biteznik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Doc. dr. Maja Pavčnik Arnol, dr. med., Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

**ABSTRACT**

**KEY WORDS:** central vascular catheter, bloodstream infections, patient days

**BACKGROUND.** The central vascular catheter associated bloodstream infections are a significant source of morbidity, mortality and increased healthcare costs in critically ill children. **METHODS.** This study included all 461 children who were admitted to the pediatric intensive care unit of Department of pediatric surgery and intensive care of University medical center Ljubljana in year 2011. Patients were classified into medical and surgical group. Data on patients days, CVC days and CVC-associated bloodstream infections were collected daily according to the methodology of the Centers for Disease Control and Prevention from Atlanta. Based on these data, we calculated monthly and annual number of patient days, CVC days, central vascular catheter utilization ratio, utilization ratios for subgroups of central vascular catheters and rate of CVC-associated bloodstream infections per 1,000 CVC days. All these data were separately analyzed for medical and surgical patients. **RESULTS.** A total of 3,589 patient days and 2,647 central line days were recorded during the study period. There were 13 episodes of CVC-associated bloodstream infections; 11 in the surgical group (6 after cardiac surgery, 5 after abdominal surgery) and 2 in the medical group. Rate of CVC-associated bloodstream infections was 1.99 infections per 1,000 CVC days in medical group and 6.69 infections per 1,000 CVC days in surgical group. Use of central vascular catheters for dialysis (18.18 infections per 1,000 CVC days) and simultaneous use of  $\geq 2$  central vascular catheters (19.42 infections per 1,000 CVC days) were associated with highest rates of CVC-associated bloodstream infections in surgical group. A correlation was found between monthly number of CVC-associated bloodstream infections and monthly number of patient days in pediatric intensive care unit. **CONCLUSIONS.** Rate of CVC-associated bloodstream infections is significantly higher in surgical compared to medical patients in pediatric intensive care unit. Cardiac surgery, abdominal surgery, use of dialysis central vascular catheters and presence of  $\geq 2$  central vascular catheters are important risk factors for CVC-associated bloodstream infections in surgical patients. Rate of CVC-associated bloodstream infections in pediatric intensive care unit is correlated with number of patient days (*Spearman's correlation coefficient* = 0.674,  $p = 0.016$ ).

**UVOD**

Osrednji žilni katetri (OŽK) so nepogrešljiv pripomoček v enotah intenzivne terapije (EIT) novorojenčkov in otrok. Čeprav OŽK zagotavljajo zanesljiv žilni pristop, njihova uporaba povečuje tveganje za lokalne in sistemske infekcijske zaplete (1). Okužbe krvi, ki nastanejo v povezavi z uporabo OŽK, so pomemben vzrok povečane obolevnosti, umrljivosti in stroškov zdravljenja kritično bolnih otrok (2).

V literaturi najdemo različne opredelitve okužb krvi, ki nastajajo v povezavi z OŽK, kar otežuje primerjavo rezultatov raziskav. Da bi

poenotil različna poimenovanja, je Center za nadzor bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) iz Atlante sprejel enotna in splošno sprejeta merila za epidemiološko spremljanje okužb krvi, povezanih z OŽK, ki so bila nazadnje posodobljena leta 2008 (3). Po merilih CDC je okužba krvi, povezana z OŽK, opredeljena kot primarna laboratorijsko potrjena okužba krvi pri bolniku, ki je imel ob odvzemu pozitivne hemokulture ali 48 ur pred tem prisoten OŽK (3). Za primarno laboratorijsko potrjeno okužbo krvi mora bolnik izpolnjevati enega od sledečih meril:

1. iz ene ali več hemokultur je osamljen patogeni mikroorganizem, ki ni povezan z okužbo na drugem mestu, in/ali
2. prisoten je vsaj eden od naslednjih kliničnih znakov:
  - telesna temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  (pri vseh starostih),
  - mrzlica (pri vseh starostih),
  - hipotenzija (pri vseh starostih),
  - telesna temperatura  $< 37^{\circ}\text{C}$  (pri otrocih, starih 12 mesecev ali manj),
  - apneja (pri otrocih, starih 12 mesecev ali mlajših) in/ali
  - bradikardija (pri otrocih, starih 12 mesecev ali mlajših)

ter je iz dveh ali več hemokultur (odvzetih znotraj 48-ih ur) osamljena bakterija, ki je del normalne kožne flore (npr. *Corynebacterium spp*, *Bacillus spp*, *Propionibacterium spp*, koagulazno negativni stafilokoki (KNS), *Streptococcus viridans*, *Aerococcus spp*, *Micrococcus spp*) (3).

## IZHODIŠČA

V literaturi najdemo zelo različne podatke o incidenci okužb krvi, povezanih z OŽK pri kritično bolnih otrocih, in sicer 1,55–20,6 okužb krvi na 1.000 bolniškooskrbnih dni z osrednjim žilnim katetrom (BOD z OŽK) (4, 5). Incidenca je odvisna od države, vrste in velikosti EIT. Po zadnjem poročilu CDC je povprečna incidenčna stopnja okužb krvi, povezanih z OŽK v mešanih internistično-kirurških EIT otrok v Združenih državah Amerike (ZDA), 3,0 okužbe krvi na 1.000 BOD z OŽK (kvartilni razmik 1,1–4,3 okužbe krvi na 1.000 BOD z OŽK) (6).

Najpogostejši povzročitelji okužb krvi, povezanih z OŽK v multidisciplinarnih EIT otrok, so po Gramu pozitivne bakterije (49%), sledijo po Gramu negativne bakterije (35%) in glive (16%) (7). Po podatkih velike epidemiološke raziskave okužb krvi, povezanih z OŽK v multidisciplinarnih EIT otrok, so bili najpogostejše osamljeni mikroorganizmi KNS (17%), bakterije *Enterococcus faecalis* (12%), *Enterobacter cloacae* (8%), *Klebsiella pneumoniae* (7%), *Staphylococcus aureus* (7%) ter glivi *Candida albicans* (7%) in *Candida parapsilosis* (7%) (7). Podobno porazdelitev povzročiteljev okužb krvi, povezanih z OŽK, smo v letih 2001–2005 ugotavljali tudi v multidis-

ciplinarni EIT Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana (8).

## Dejavniki tveganja za okužbe krvi, povezane z osrednjimi žilnimi katetri pri kritično bolnih otrocih

Najpogostejši vir okužb krvi, povezanih z OŽK, je kolonizacija znotrajkožnega in znotrajžilnega dela katetra s kožno floro bolnika in zdravstvenega osebja (1). Dejavniki tveganja za nastanek okužb krvi, povezanih z OŽK, so številni in jih lahko razdelimo v tri skupine (9):

- dejavniki bolnika,
- dejavniki OŽK in
- dejavniki zdravstvenega osebja in zdravstvenega okolja.

Okužbe krvi, povezane z OŽK, so najpogostejše pri otrocih, ki so zdravljeni v EIT. To so hudo bolni otroci, pri katerih se pogosto izvajajo invazivni posegi, ki okvarijo celovitost naravnih pregrad za okužbo. Najvišje tveganje imajo novorojenčki, zlasti nedonošenčki, otroci s primarnimi in sekundarnimi motnjami imunske obrambe (kemoterapija, zdravljenje s kortikosteroidi) ter otroci po operaciji srca (10). Ostali znani dejavniki tveganja za okužbe krvi, povezane z OŽK pri otrocih, so podhranjenost in uporaba parenteralne prehrane z visoko koncentracijo glukoze in maščob, tveganje pa prav tako narašča z dolžino zdravljenja v EIT (10–12). Kirurški poseg pri bolniku izzove sindrom sistemskega vnetnega odziva, ki pomembno vpliva na bolnikovo imunsko stanje (13). To še posebej velja za posege, ki terjajo uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka (14).

Vrsta OŽK lahko vpliva na incidenco okužb krvi, povezanih z OŽK. Dolgotrajni podkožni in tunelirani katetri (Broviac® katetri in Port-a-cath® katetri) so pri kritično bolnih otrocih povezani z nižjo incidenco okužb krvi v primerjavi s periferno uvedenimi OŽK in klasičnimi kratkotrajnimi OŽK (15, 16). Dializni OŽK so pri kritično bolnih otrocih povezani z višjo incidenco okužb krvi v primerjavi s klasičnimi kratkotrajnimi OŽK (12). Pri

kritično bolnih novorojenčkov je incidenca okužb krvi, povezanih z OŽK, večja pri klasičnih in perifernih uvedenih OŽK v primerjavi s popkovnimi katetri (6).

O vplivu mesta vstavitve OŽK na incidenco okužb krvi, povezanih z OŽK pri kritično bolnih otrocih, zdravljenih v EIT, obstajajo podatki več raziskav, ki pa so si nasprotujoči (7, 17–20). Po podatkih več raziskav daljši čas uporabe OŽK in sočasna uporaba dveh ali več OŽK pri kritično bolnih otrocih pomembno povečata tveganje za razvoj okužbe krvi, povezane z OŽK (7, 10, 12, 16).

Na incidenco okužb krvi, povezanih z OŽK, vplivajo postopki uvajanja OŽK, nega OŽK, nega mesta uvajanja OŽK in delo z OŽK ter infuzijskim sistemom. Usposobljenost zdravstvenega osebja pri vseh teh postopkih pomembno zniža incidenco okužb krvi, povezanih z OŽK (9, 21). Najpomembnejši ukrep za preprečevanje okužb krvi, povezanih z OŽK, je higiena rok (9). Večja zasedenost EIT s posledično povečano obremenjenostjo zdravstvenega osebja bi lahko zmanjšala doslednost pri higieni rok ter vplivala na incidenco okužb krvi, povezanih z OŽK.

V raziskavi smo postavili dve hipotezi:

1. Pri kritično bolnih otrocih se incidenčno tveganje za okužbe krvi, povezane z OŽK, ne razlikuje med nekirurškimi in kirurškimi bolniki.
2. Incidenca okužb krvi, povezanih z OŽK, ni povezana s številom BOD v EIT otrok.

## METODE

### Bolniki in zasnova raziskave

Raziskovalna naloga je bila zasnovana kot prospektivna opazovalna kohortna raziskava. Potekala je v obdobju od 1. 1. 2011 do 31. 12. 2011 v EIT Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo UKC v Ljubljani. V raziskavo smo vključili vseh 461 otrok, ki so bili v času raziskave sprejeti v EIT. Glede na to, ali je bil tekom zdravljenja v EIT opravljen

operativen poseg ali ne, smo otroke razdelili v dve skupini:

- 1. skupina: nekirurški bolniki in
- 2. skupina: kirurški bolniki.

Kot merilo za oceno teže bolezni smo za vsakega bolnika na podlagi kliničnih odstopanj in vrednosti laboratorijskih testov v prvih 24 ur zdravljenja v EIT izračunali težo bolezni po točkovniku PRISM III (angl. *Pediatric Risk of Mortality III*) (22). Okužbo krvi, povezano z OŽK, smo opredelili po merilih CDC kot primarno laboratorijsko potrjeno okužbo krvi pri bolniku, ki je imel ob odvzemu pozitivne hemokulture ali 48 ur pred tem prisoten OŽK (3). Bolnike z OŽK smo spremljali za pojav okužbe krvi, povezane z OŽK, do 48 ur po odpustu iz EIT.

### **Podatki za izračunavanje deleža uporabe osrednjih žilnih katetrov, incidenčnega tveganja za okužbo krvi, povezano z osrednjim žilnim katetrom, in incidenčne stopnje okužb krvi, povezanih z osrednjim žilnim katetrom**

V EIT smo vsak dan ob istem času prešteli število bolnikov, število bolnikov z OŽK in število bolnikov z  $\geq 2$  OŽK ter na ta način dobili podatke o dnevnem številu BOD, BOD z OŽK ter BOD s sočasno uporabo  $\geq 2$  OŽK pri istem bolniku. OŽK smo pri tem razdelili na podskupine: klasični OŽK, dolgotrajni tunelirani OŽK, periferno uvedeni OŽK, dializni OŽK ter popkovni kateter. Podatke smo ločeno zbirali za nekirurške in kirurške bolnike.

Na osnovi dobljenih podatkov smo izračunali delež uporabe (DU) OŽK, incidenčno tveganje za okužbo krvi, povezano z OŽK, in incidenčno stopnjo okužb krvi, povezanih z OŽK.

IT oz. relativno letno incidenco za okužbo krvi, povezano z OŽK, smo za nekirurške in kirurške bolnike izračunali po enačbi:

$$IT = \frac{\text{število okužb krvi, povezanih z OŽK}}{\text{število bolnikov z OŽK}} \quad (1)$$

Incidenčno stopnjo okužb krvi, povezanih z OŽK na 1.000 BOD z OŽK, smo za nekirurške in kirurške bolnike izračunali po enačbi:

$$\text{Incidenčna nastopanja} = \frac{\text{število okužb krvi, povezanih z OŽK}}{\text{število BOD z OŽK} \times 1.000} \quad (2)$$

Pri ugotavljanju povezanosti med številom okužb krvi, povezanih z OŽK, in zasedenostjo EIT smo kot merilo zasedenosti EIT izbrali mesečno število BOD v EIT ter ugotavljali njegovo korelacijo z mesečnim številom okužb krvi, povezanih z OŽK. V tem delu raziskave nismo ločevali med nekirurškimi in kirurškimi bolniki, pač pa smo za ugotavljanje korelacije uporabili skupno mesečno število BOD v EIT in skupno mesečno število okužb krvi, povezanih z OŽK v EIT.

## REZULTATI

Značilnosti v raziskavo vključenih otrok so prikazane v tabeli 1. Med kirurškimi bolniki so prevladovali kardiovaskularni bolniki (85 bolnikov), sledili so bolniki z abdominalnimi operacijami (80 bolnikov), nevrokirurški bolniki (58 bolnikov), bolniki s torakalnimi operacijami (21 bolnikov), politravmatizirani (13 bolnikov) ter urološki bolniki (5 bolnikov).

Tabela 1. Značilnosti v raziskavo vključenih otrok. PRISM III – angl. Pediatric risk of Mortality III (točkovnik za oceno teže bolezni kritično bolnih otrok), SD – standardna deviacija.

	Število bolnikov	Starost (meseči), mediana (kvartilni razmik)	PRISM III, povprečje ± SD	Spol (dečki, deklice)	Umetna ventilacija	Vazoaktivna podpora	Umrljivost
Nekirurški bolniki	199	6 (0,8–26)	9,2 ± 6,4	113 (57 %) 86 (43 %)	169 (85 %)	58 (29 %)	9 (39 %)
Kirurški bolniki	262	5 (0,8–27)	9,1 ± 6	145 (55 %) 117 (45 %)	214 (82 %)	97 (37 %)	14 (60 %)
<i>p</i> -vrednost		0,955 <sup>a</sup>	0,924 <sup>b</sup>	0,775 <sup>c</sup>	0,571 <sup>d</sup>	0,490 <sup>d</sup>	0,830 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Wilcoxonov test z vsoto rangov, <sup>b</sup> test *t*, <sup>c</sup> test hi-kvadrat, <sup>d</sup> Fisherjev natančni test

### Uporaba osrednjih žilnih katetrov in okužbe krvi, povezane z osrednjimi žilnimi katetri

V času raziskave smo zabeležili 3.589 BOD, 2.647 BOD z OŽK ter 13 okužb krvi, povezanih z OŽK. Povzročitelje okužb krvi, povezanih z OŽK, prikazuje tabela 2.

Število bolnikov, število bolnikov z OŽK, število BOD, število BOD z OŽK, DU OŽK ter število okužb krvi, povezanih z OŽK pri nekirurških in kirurških bolnikih, so prikazani v tabeli 3. Incidenčna stopnja okužb krvi, povezanih z OŽK, je bila pri nekirurških bolnikih 1,99 pri-

Tabela 2. Povzročitelji okužb krvi, povezanih z osrednjimi žilnimi katetri.

Povzročitelj	Število	Delež (%)
<b>Po Gramu pozitivne bakterije</b>	<b>11</b>	<b>85</b>
Koagulazno negativni stafilokoki	7	53,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	23
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	7,7
<b>Po Gramu negativne bakterije</b>	<b>2</b>	<b>15</b>
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	7,7
<i>Serratia marcescens</i>	1	7,7
<b>Skupaj</b>	<b>13</b>	<b>100</b>



Tabela 3. Število bolnikov, število bolnikov z osrednjim žilnim katetrom, število bolniškooskrbnih dni, število bolniškooskrbnih dni z osrednjim žilnim katetrom, delež uporabe osrednjih žilnih katetrov in število okužb krvi, povezanih z osrednjim žilnim katetrom pri nekiruskih in kirurških bolnikih. BOD – bolniškooskrbni dan, BOD z OŽK – bolniškooskrbni dan z osrednjim žilnim katetrom, DU – delež uporabe, IT – incidenčno tveganje, OŽK – osrednji žilni kateter.

	Število bolnikov	Število bolnikov z OŽK	BOD	BOD z OŽK	DU	Število okužb krvi, povezanih z OŽK	IT za okužbo krvi, povezano z OŽK
Nekiruski bolniki	199	151	1.314	1.004	0,76	2	0,01
Kiruski bolniki	262	189	2.275	1.643	0,72	11	0,06 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> statistično značilna razlika med nekiruskimi in kirurškimi bolniki

merov okužb krvi na 1.000 BOD z OŽK, pri kirurških bolnikih pa 6,69 okužb krvi na 1.000 BOD z OŽK.

Število BOD s posameznimi vrstami OŽK, delež BOD s posameznimi vrstami OŽK ter delež BOD s sočasno uporabo dveh ali več OŽK pri istem bolniku, pri nekiruskih in kirurških bolnikih, so prikazani v tabeli 4. Sedem okužb krvi (54 %) se je razvilo v povezavi z uporabo klasičnega OŽK (1 pri neki-

rurških bolnikih, 6 pri kirurških bolnikih), 3 okužbe krvi (23 %) v povezavi z uporabo dolgotrajnega tuneliranega oziroma podkožnega OŽK (vse 3 pri kirurških bolnikih), 2 okužbi (15 %) v povezavi z uporabo dializnega OŽK (obe pri kirurških bolnikih) ter 1 okužba (8 %) v povezavi z uporabo periferno uvedenega OŽK (pri nekiruskem bolniku). V času raziskave nismo zabeležili okužb krvi, povezanih z uporabo popkovnega žilnega katetra.

Tabela 4. Število in delež bolniškooskrbnih dni s posameznimi vrstami osrednjih žilnih katetrov pri nekiruskih in kirurških bolnikih ter delež bolniškooskrbnih dni s sočasno uporabo  $\geq 2$  osrednjih žilnih katetrov pri istem bolniku, pri nekiruskih in kirurških bolnikih. BOD – bolniškooskrbni dan, OŽK – osrednji žilni kateter.

	BOD s klasičnim OŽK (delež)	BOD z dolgotrajnim tuneliranim OŽK (delež)	BOD s periferno uvedenim OŽK (delež)	BOD z dializnim OŽK (delež)	BOD s popkovnim katetrom (delež)	BOD s sočasno uporabo $\geq 2$ OŽK (delež)
Nekiruski bolniki	667 (0,66)	10 (0,01)	46 (0,05)	10 (0,01)	271 (0,27)	30 (0,03)
Kiruski bolniki	1.171 (0,71)	170 (0,1)	62 (0,04)	110 (0,07)	130 (0,08)	206 (0,13)
<i>p</i> -vrednost (Fisherjev natančni test)	0,363	<0,0001 <sup>a</sup>	0,646	0,002 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>	0,001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> statistično značilna razlika med nekiruskimi in kirurškimi bolniki ( $p < 0,05$ )

Tabela 5. Incidenčna stopnja okužb krvi, povezanih z osrednjimi žilnimi katetri (na 1.000 bolniškooskrbnih dni z osrednjim žilnim katetrom), pri različnih vrstah osrednjih žilnih katetrov pri nekiruskih in kirurških bolnikih. OŽK – osrednji žilni kateter.

	Klasični OŽK	Dolgotrajni tunelirani OŽK	Periferno uvedeni OŽK	Dializni OŽK	Popkovni kateter	Sočasna uporaba $\geq 2$ OŽK
Nekiruski bolniki	1,50	0	21,74	0	0	0
Kiruski bolniki	5,12	17,60	0	18,18	0	19,42

Incidenčna stopnja okužb krvi, povezanih z OŽK, pri različnih vrstah OŽK pri nekirurških in kirurških bolnikih, je prikazana v tabeli 5.

### **Korelacija med mesečnim številom okužb krvi, povezanih z osrednjimi žilnimi katetri, in mesečnim številom bolniškooskrbnih dni**

Slika 1 prikazuje število BOD v EIT po mesecih in število okužb krvi, povezanih z OŽK po mesecih. Mesečno število okužb krvi, povezanih z OŽK, je bilo statistično značilno povezano z mesečnim številom BOD v EIT (*koefficient korelacije ranga po Spearmanu* ( $\rho$ ):  $\rho = 0,674$ ;  $p = 0,016$ ).

## **RAZPRAVA**

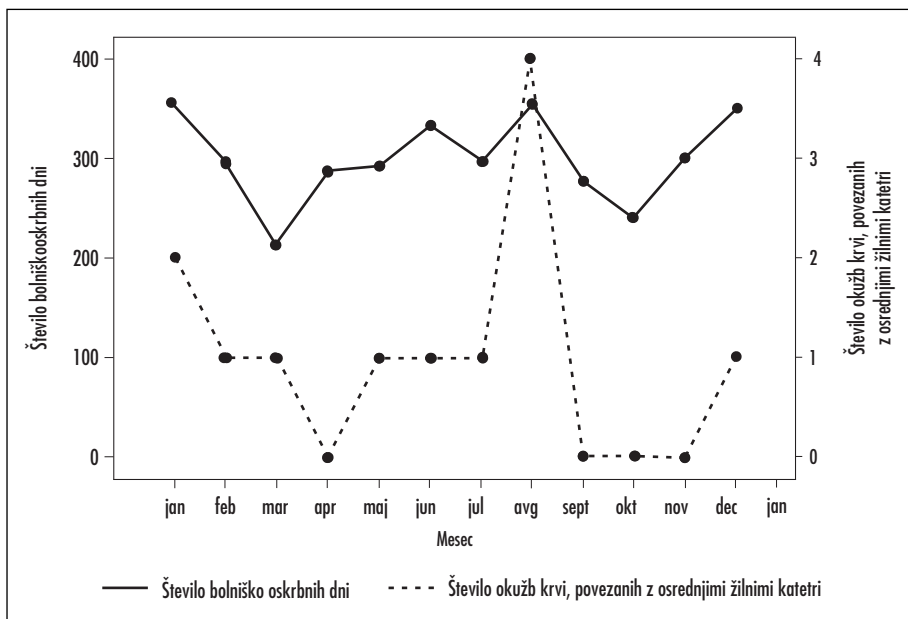
### **Incidenčna stopnja okužb krvi, povezanih z osrednjimi žilnimi katetri pri nekirurških in kirurških kritično bolnih otrocih**

IT za okužbo krvi, povezano z OŽK, je bilo v naši raziskavi statistično značilno večje pri kirurških bolnikih v primerjavi z nekirurški-

mi bolniki, s čimer smo ovrgli našo hipotezo, da se ti dve skupini bolnikov po tveganju za okužbo krvi, povezano z OŽK, ne razlikujeta.

Za večjo incidenco okužb krvi, povezanih z OŽK pri kritično bolnih kirurških bolnikih v primerjavi z nekirurškimi bolniki v naši raziskavi, je možnih več razlogov.

Prvič, 32 % kirurških bolnikov so v naši raziskavi predstavljali kritično bolni novorojenčki in otroci, ki so bili operirani na srcu. Pri večini teh operacij je potrebna uporaba zunajtelesnega krvnega obtoka. Le-ta sproži sindrom sistemskega vnetnega odziva, ki mu sledi razvoj sindroma kompenzatornega protivnetnega odziva, za katerega je značilna obsežna tvorba protivnetnih citokinov in moteno delovanje monocitov, kar vodi v stanje imunoparalize. Imunoparaliza po uporabi zunajtelesnega krvnega obtoka bi lahko bila razlog za večjo incidenco okužb krvi, povezanih z OŽK pri skupini kirurških bolnikov (23, 24). Poleg tega so kardiokirurški bolniki izpostavljeni številnim infuzijam komponent krvi, ki so znan dejavnik tveganja za okužbe krvi, povezane z OŽK (10, 11). V prid domnevi, da je velik delež kardiokirurških bolnikov odgovoren za večjo incidenco okužb krvi, povezanih z OŽK v skupini kirurških bol-



Slika 1. Število bolniškooskrbnih dni v enoti za intenzivno terapijo in število okužb krvi, povezanih z osrednjimi žilnimi katetri po mesecih.

nikov, govori dejstvo, da se je v naši raziskavi kar 6 primerov okužb krvi (55 %) v skupini kirurških bolnikov razvilo pri kardiokirurških bolnikih. Pri vseh šestih bolnikih je šlo za zapletene prirojene srčne napake, ki zahtevajo najzahtevnejše operativne posege (25).

Drugič, 30 % kirurških bolnikov so predstavljali novorojenčki s prirojenimi napakami in boleznimi prebavil, pri katerih se je razvilo 5 okužb krvi, povezanih z OŽK (45 %) v skupini kirurških bolnikov. Novorojenčki po operaciji prebavil dalj časa ne morejo biti hranjeni enteralno, zato so odvisni od parenteralne prehrane. Znano je, da parenteralna prehrana z visoko vsebnostjo maščob poveča tveganje za razvoj okužb krvi, povezanih z OŽK (10). Poleg tega pri novorojenčkih, operiranih na prebavilih, ni možna uporaba popkovnih katetrov, ki so povezani z nižjo incidenco okužb krvi v primerjavi z drugimi vrstami katetrov (3). V prid rezultatom naše raziskave govorijo izsledki Wagnerja s sod., ki je ugotavljal visoko incidenco okužb krvi, povezanih z OŽK pri novorojenčkih s prirojenimi napakami prebavil (16). Niedner s sod. je na velikem vzorcu multidisciplinarnih EIT otrok prav tako ugotavljal večjo incidenco okužb krvi, povezanih z OŽK pri otrocih z boleznimi prebavil (7). Poleg dolgotrajne uporabe parenteralne prehrane, nekateri avtorji kot možne dejavnike tveganja za razvoj okužb krvi, povezanih z OŽK pri teh otrocih, opisujejo tudi podhranjenost ter kronično drisko s kontaminacijo katetra in infuzijskih sistemov (7, 10, 26, 27).

Tretjič, na statistično značilno razliko v okužbah krvi, povezanih z OŽK, med nekirurškimi in kirurškimi bolniki v naši raziskavi bi lahko vplivali različni deleži uporabe posameznih vrst OŽK. V celokupnem deležu uporabe OŽK, deležu uporabe klasičnih in periferno uvedenih OŽK, se kirurški in nekirurški bolniki v naši raziskavi niso statistično značilno razlikovali. Delež uporabe dializnih OŽK in dolgotrajnih tuneliranih OŽK je bil statistično značilno večji pri kirurških v primerjavi z nekirurškimi bolniki. Odetola s sod. je poročal o pomembno večji incidenci okužb krvi, povezanih z OŽK pri kritično bolnih otrocih z dializnimi katetri (13,3 okužb krvi na 1.000 BOD z OŽK) v primerjavi s klasičnimi katetri (12). Večji delež uporabe dializnih

OŽK pri kirurških bolnikih v primerjavi z nekirurškimi bi lahko bil v naši raziskavi odgovoren za večjo incidenco okužb krvi, povezanih z OŽK pri kirurških bolnikih. Temu v prid govori tudi dejstvo, da sta bili v skupini kirurških bolnikov kar 2 okužbi krvi (18 %) povezani z uporabo dializnega katetra, čeprav so ti katetri predstavljali skupaj le 7 % BOD z OŽK. Incidenčna stopnja okužb krvi, povezanih z dializnimi OŽK, je bila pri kirurških bolnikih 18,18 okužb krvi na 1.000 BOD z dializnim OŽK, kar je primerljivo z izsledki Odetole s sod. (12). Dolgotrajni tunelirani OŽK so po podatkih iz literature povezani z nizko incidenco okužb krvi (12, 28). Presenetljivo ter v nasprotju s podatki iz literature je bila incidenčna stopnja okužb krvi, povezanih z dolgotrajnim tuneliranimi OŽK, v skupini kirurških bolnikov zelo visoka (17,60 okužb krvi na 1.000 BOD z dolgotrajnim OŽK) (6, 12). Možen razlog za to je, da so bili vsi trije bolniki z okužbo krvi, povezano z dolgotrajnim OŽK, skrajno nezreli nedonošenčki z nizko porodno težo s težkim obolenjem ali prirojenimi nepravilnostmi prebavil. Ta skupina bolnikov ima namreč v pediatrični populaciji najvišjo incidenco okužb krvi, povezanih z OŽK (6). Seveda pa ne moremo izključiti, da je visoka incidenca okužb krvi, povezanih z dolgotrajnimi OŽK pri kirurških bolnikih, v naši raziskavi posledica načina uvedbe in nege teh OŽK. To ostaja odprto vprašanje za bodoče raziskave.

Četrtič, sočasna uporaba  $\geq 2$  OŽK pri istem bolniku je znan dejavnik tveganja za okužbo krvi, povezano z OŽK (5, 10, 12). Po podatkih Odetole s sod. sočasna uporaba dveh OŽK poveča tveganje za razvoj okužbe krvi 5,5-krat, sočasna uporaba treh ali več OŽK pa kar 12-krat (12). Delež BOD s sočasno uporabo  $\geq 2$  OŽK pri istem bolniku je bil v naši raziskavi statistično značilno večji v skupini kirurških v primerjavi z nekirurškimi bolniki. Kar štiri okužbe krvi, povezane z OŽK (36 %) v skupini kirurških bolnikov, so se razvile pri bolnikih s sočasno uporabo  $\geq 2$  OŽK (incidenčna stopnja 19,42 okužb krvi na 1.000 BOD s sočasno uporabo  $\geq 2$  OŽK pri istem bolniku). Menimo, da je to eden od možnih razlogov za večjo incidenco okužb krvi, povezanih z OŽK v skupini kirurških bolnikov.

## **Povzročitelji okužb krvi, povezanih z osrednjimi žilnimi katetri pri kritično bolnih otrocih**

V naši raziskavi smo zabeležili 13 okužb krvi, povezanih z OŽK, od tega smo v 11-ih (85 %) primerih izolirali po Gramu pozitivne bakterije, v dveh primerih pa po Gramu negativne bakterije. Najpogostejši povzročitelji so bili KNS (53,9%), sledila je bakterija *Staphylococcus aureus* (23%). Za našo EIT obstajajo podatki o povzročiteljih okužb, povezanih z OŽK, za obdobje 1996–2000 (29, 30). Primerjava je pokazala, da se v tem obdobju povzročitelji okužb krvi, povezanih z OŽK, v EIT niso spremenili. Edina razlika je bila, da v tej raziskavi nismo imeli glivičnih okužb. Tudi drugi avtorji poročajo, da so po Gramu pozitivne bakterije najpogostejši povzročitelji okužb krvi, povezanih z OŽK v multidisciplinarnih EIT otrok (7, 10, 16).

## **Okužbe krvi, povezane z osrednjimi žilnimi katetri, in zasedenost enote za intenzivno terapijo otrok**

V naši raziskavi smo ugotovili, da je mesečno število okužb krvi, povezanih z OŽK, statistično značilno povezano z mesečnim številom BOD v EIT. S tem smo ovrgli našo drugo hipotezo.

V raziskavi smo kot merilo zasedenosti EIT uporabili mesečno število BOD v EIT. Podatkov o kadrovske zasedbi v EIT (število zdravnikov in medicinskih sester) nismo imeli, zato lahko le posredno sklepamo, da je večje mesečno število BOD v EIT dejansko pomenilo večjo obremenjenost zdravstvenega osebja. Največje število okužb, povezanih z OŽK, smo zabeležili v mesecu januarju in mesecu avgustu. To sta meseca, ki imata zaradi rednih letnih dopustov običajno slabšo kadrovske zasedenost. Nasprotno pa nobene okužbe nismo zasledili v mesecu aprilu, septembru, oktobru in novembru, ki običajno niso dopustniški meseci.

Raziskav, ki bi proučevale povezavo med zasedenostjo EIT otrok in incidenco okužb krvi, povezanih z OŽK, je malo, večinoma so narejene v specializiranih EIT za novorojenčke ali pediatrične kardiološko-kardiokirurške

bolnike, prav tako ni podatkov za Slovenijo (31–33). Najpomembnejši ukrepi za preprečevanje okužb krvi, povezanih z OŽK, so higiena rok ter aseptična tehnika uvajanja in nege OŽK (9). Večja zasedenost EIT s posledično povečano obremenjenostjo zdravstvenega osebja bi lahko zmanjšala doslednost pri higieni rok ter izvajanju aseptičnih postopkov uvajanja in nege OŽK ter tako vplivala na incidenco okužb krvi, povezanih z OŽK. V skladu z ugotovitvami naše raziskave je tudi Archibald s sod. v pediatrični kardiološko-kardiokirurški EIT ugotavljal močno povezanost med mesečnim številom BOD in številom okužb krvi, povezanih z OŽK (31). V tej raziskavi so preučevali tudi povezanost med kadrovske zasedbo EIT (razmerje števila medicinskih sester in števila bolnikov) ter tudi tu zaznali statistično značilno povezanost (31). Tudi Haley s sod. je v EIT novorojenčkov ugotavljal povezavo med kadrovske zasedbo v EIT in okužbami krvi, povezanimi z OŽK (34).

## **ZAKLJUČKI**

Zaključimo lahko, da je v multidisciplinarni EIT otrok IT za okužbo krvi, povezano z OŽK, statistično značilno večje pri kirurških bolnikih v primerjavi z nekirurškimi bolniki. V bodočih raziskavah želimo ločeno analizirati okužbe krvi, povezane z OŽK pri nekirurških in kirurških novorojenčkih ter pri nekirurških in kirurških otrocih. Pri vseh obravnavanih skupinah bomo poleg vrste OŽK beležili še mesto uvedbe OŽK ter čas od uvedbe do odstranitve OŽK. Bolnike bomo razdelili v podskupine glede na osnovno obolenje. Posebej natančno bomo analizirali skupine bolnikov, ki so se v tej raziskavi izkazale za najbolj ogrožene (operirani na srcu, operirani na prebavilih, kirurški bolniki, ki potrebujejo dializo zdravljenje, kirurški bolniki s sočasno uporabo  $\geq 2$  OŽK). Na ta način bomo lahko še bolj osvetlili dejavnike tveganja za okužbe krvi, povezane z OŽK pri nekirurških in kirurških bolnikih v multidisciplinarni EIT otrok.

Prav tako lahko zaključimo, da je mesečno število okužb krvi, povezanih z OŽK, statistično značilno povezano z mesečnim številom BOD v multidisciplinarni EIT otrok. Zato želi-

mo v bodoči raziskavi poleg števila bolnikov in BOD spremljati tudi število zdravstvenega osebja v EIT (medicinske sestre, zdravniški) in ugotoviti, kako spreminjanje razmerja med številom zdravstvenega osebja in številom bolnikov vpliva na incidenco okužb krvi,

povezanih z OŽK. Poleg tega želimo preko protokolov higijene rok ter uvajanja in nege OŽK preučiti, kako zasedenost EIT in obremenjenost zdravstvenega osebja vpliva na doslednost pri higieni rok in upoštevanje aseptičnih postopkov uvajanja in nege OŽK.

## LITERATURA

1. Safdar N, Maki DG. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 62–7.
2. Nowak JE, Brilli RJ, Lake MR, et al. Reducing catheter-associated bloodstream infections in the pediatric intensive care unit: Business case for quality improvement. *Pediatr Crit Care Med.* 2010; 11 (5): 579–87.
3. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care – associated infection and criteria for specific types of infection in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008; 36 (5): 309–32.
4. Hammarskjöld F, Wallen G, Malmvall BE. Central venous catheter infections at a county hospital in Sweden: a prospective analysis of colonization, incidence of infection and risk factors. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006; 50: 451–60.
5. Almuneef MA, Memish ZA, Balkhy HH, et al. Rate, risk factors and outcomes of catheter-related bloodstream infection in a paediatric intensive care unit in Saudi Arabia. *J Hosp Infect.* 2006; 62: 207–13.
6. Edwards JR, Peterson KD, Banerjee S, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control.* 2009; 37: 783–805.
7. Niedner MF, Huskins WC, Colantuoni E, et al. Epidemiology of Central Line Associated Bloodstream Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011; 32 (12): 1200–8.
8. Pavčnik Arnol M. Napovedna vrednost beljakovine, ki veže lipopolisaharid za sepsa pri kritično bolnih novorojenčkih in otrocih [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2008.
9. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis [internet].* 2011 [citirano 2012 Jun 25]; 52 (9): e162–93. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3106269/?tool=pubmed>
10. Yogaraj JS, Elward AM, Fraser VJ. Rate, risk factors and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics.* 2002; 110 (3): 481–5.
11. Costello JM, Graham DA, Morrow DF, et al. Risk factors for central line-associated bloodstream infections in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2009; 10 (4): 453–9.
12. Odetola FO, Moler FW, Dechert RE, et al. Nosocomial catheter-related bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: risk and rates associated with various intravascular technologies. *Pediatr Crit Care Med.* 2003; 4 (4): 432–6.
13. Goldstein B, Giroir B, Randolph A and the members of the International consensus conference on pediatric sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: 2–8.
14. Franke A, Lante W, Fackeldey V, et al. Proinflammatory cytokines after different kinds of cardiothoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 28 (4): 569–75.
15. Levy I, Bendet M, Samra Z, et al. Infectious complications of peripherally inserted central venous catheters in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29 (5): 426–9.
16. Wagner M, Bonhoeffer J, Erb TO, et al. Prospective study on central venous line associated bloodstream infections. *Arch Dis Child.* 2011; 96 (9): 827–31.
17. Breschan C, Platzer M, Jost R, et al. Comparison of catheter-related infection and tip colonization between internal jugular and subclavian central venous catheters in surgical neonates. *Anesthesiology.* 2007; 107 (6): 946–53.
18. Venkataraman ST, Thompson AE, Orr RA. Femoral vascular catheterization in critically ill infants and children. *Clin Pediatr.* 1997; 36 (6): 311–9.
19. Sheridan RL, Weber JM. Mechanical and infectious complications of central venous cannulation in children: lessons learned from a 10-year experience placing more than 1000 catheters. *J Burn Care Res.* 2005; 27: 713–8.
20. Stenzel JP, Green TP, Fuhrman BP, et al. Percutaneous central venous catheterization in a pediatric intensive care unit: a survival analysis of complications. *Crit Care Med.* 1989; 17 (10): 984–8.
21. Hatler C, Buckwald L, Salas-Allison Z, et al. Evaluating central venous catheter care in a pediatric intensive care unit. *Am J Crit Care.* 2009; 18 (6): 514–20.

22. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: An updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med*. 1996; 24: 743–52.
23. Wheeler DS, Jeffries HE, Zimmerman JJ, et al. Sepsis in the pediatric cardiac intensive care unit. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2011; 2 (3): 393–9.
24. Tarnok A, Schneider P. Pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathways contributing to transient systemic immune suppression. *Shock*. 2001; 16 Suppl 1: 24–32.
25. Elealla RA, Najm HK, Balkhy H. Impact of bloodstream infection on the outcome of children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*. 2010; 31 (4): 483–9.
26. Wylie MC, Graham DA, Potter-Bynoe G, et al. Risk factors for central line-associated bloodstream infection in pediatric intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31 (10): 1049–56.
27. Wiest R, Rath HC. Gastrointestinal disorders of the critically ill: bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003; 17 (3): 397–425.
28. Shapiro ED, Wald ER, Nelson KA, et al. Broviac catheter related bacteremia in oncology patients. *Am J Dis Child*. 1982; 136 (8): 679–81.
29. Grosek Š, Petreska M, Derganc M, et al. Nosocomial infections in the multidisciplinary PICU – 5 years of experiences with Who-care programme. In: Derganc M, Grosek S, eds. Programme and abstract book. 13th Annual congress of the ESPNIC; 2002 June 12–15; Ljubljana, Slovenija [izvleček]. Ljubljana: Department of paediatric surgery and intensive care, University medical centre Ljubljana, 2002. p. 52.
30. Derganc M, Grosek Š. Coagulase negative staphylococcal infection in the multidisciplinary PICU-diagnosis and treatment. In: Derganc M, Grosek S, eds. Programme and abstract book. 13th Annual congress of the ESPNIC; 2002 June 12–15; Ljubljana, Slovenija [izvleček]. Ljubljana: Department of paediatric surgery and intensive care, University medical centre Ljubljana. 2002: p. 49.
31. Archibald LK, Manning ML, Bell LM, et al. Patient density, nurse-to-patient ratio and nosocomial infection risk in pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16 (11): 1045–8.
32. Haley RP, Bregman DA. The role of understaffing and over-crowding in recurrent outbreaks of staphylococcal infection in a neonatal special-care unit. *J Infect Dis*. 1982; 145 (6): 875–85.
33. Fridkin SK, Pear SM, Williamson TH, et al. The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996; 17 (3): 150–8.
34. Haley RW, Cushion NB, Tenover FC, et al. Eradication of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections from a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis*. 1995; 171 (3): 614–24.

Prispelo 22. 10. 2012



Nina Cek Perhavec<sup>1</sup>

# Pojasnilna dolžnost in privolitev po pojasnilu

*The Duty to Disclose and Informed Consent*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** avtonomija, privolitev po pojasnilu, pojasnilna dolžnost, odškodninska odgovornost

Privolitev v postopek zdravljenja ali v poseg predstavlja izjavo, s katero se ustvari pravno poslovno razmerje med pacientom in zdravnikom (zdravstveno organizacijo). Izjava mora biti informirana, kar pomeni, da mora predhodno zdravnik opraviti svojo pojasnilno dolžnost. Izjemo od obveznosti pojasniti pacientu vse okoliščine predvidenega posega predstavlja terapevtski privilegij. Poleg tega mora veljavna privolitev izpolnjevati tudi ostale predpostavke, in sicer mora biti pridobljena predhodno, tj. pred posegom, pacient mora biti sposoben veljavnega odločanja, podana pa mora biti svobodno, zavestno in v predpisani obliki. Tudi glede navedenih predpostavk obstajajo številne izjeme, le izjemoma pa je mogoče opraviti poseg tudi brez pacientove privolitve. Kršitev obveznosti pridobiti veljavno privolitev v poseg ima za posledico odškodninsko odgovornost zdravnika oziroma zdravstvene organizacije, če pacientu nastane škoda, ki je posledica dejstva, da v poseg ni veljavno privolil, četudi je bil poseg opravljen z vso potrebno skrbnostjo. Razlago vsebine pojasnilne dolžnosti in predpostavk veljavne privolitve po pojasnilu omogoča sodna praksa, ki pa je v tujih pravnih sistemih, zlasti anglosaškem, mnogo bolj razvita kot v slovenskem pravnem redu.

329

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** autonomy, informed consent, duty to disclose, civil liability

An individual seeking medical care is an active participant in his/her care and ultimately decides on the course of his/her treatment. Thus, before any procedure is performed, a patient must be provided with an informed consent. The elements of an informed consent are that the patient is given adequate and accurate information about what treatment is proposed, how it will be administered, the important benefits and risks of the treatment, alternative forms of treatment, and the consequences of no treatment. A signed patient's consent to treatment forms a legal document, which defines a legal relationship between the patient and the doctor (medical institution/health care agency). Legal experts agree that the principles of informed consent encompass the following areas: the patient understands relevant information, voluntarily gives consent, appreciates the situation and its consequences, and uses a logical thought process to compare risks and benefits of treatment options. An informed consent is also based on the fundamental belief that the patient has the right to have control over his/her body. This not only legally provides the patient with autonomy, but also encourages the ethical aspects of the patient's rational decision-making ability. Consequently, the patient has the right to refuse signing the informed consent. Informed consent need not be obtained when a real emergency exists and there is no opportunity to obtain consent.

---

<sup>1</sup> Nina Cek Perhavec, univ. dipl. pravnica, Ulica 15. maja 24, 6000 Koper; info@cek.si



A breach of duty to obtain a valid informed consent could result in the doctor's civil liability in case the patient suffers from negative results of the treatment, even if the treatment was provided with required professional care. The jurisprudence usually gives an explanation regarding the content of duty to disclose and of valid informed consent, but such jurisprudence is much more accessible in the Anglo-Saxon legal system than in the Slovenian legal system.

## UVOD

Iz tradicionalno uveljavljenega paternalističnega koncepta v razmerju zdravnik – bolnik, v katerem bolnik z nameranim načinom lastnega zdravljenja ni bil vnaprej seznanjen, se je v drugi polovici 20. stoletja v ameriški praksi ustalila, nato pa tudi širše uveljavila doktrina zavestne privolitve (1). Splošni civilizacijski razvoj, povezan z razvojem in specializacijo medicine, tehnološkim razvojem ter mobilnostjo prebivalstva, je v okviru razmaha doktrine človekovih pravic začel postavljati v ospredje človekovo osebnost in s tem njegovo avtonomnost (2). K razvoju koncepta zavestne privolitve so botrovale tudi številne zlorabe paternalističnega koncepta in medicinski zločini iz druge svetovne vojne, na podlagi česar se je leta 1948 razvil Nürnberški kodeks, ki je sicer obravnaval poskuse na ljudeh in določil obveznost prostovoljnega pristanka preiskovanca v poseg, vendar pa so ta merila kasneje pripomogla tudi k izoblikovanju koncepta o zavestni privolitvi v zdravljenju, ne zgolj v medicinske preiskave. Nürnberški kodeks je namreč postavil v ospredje svobodno odločanje posameznika ter zahtevo po informiranosti pacienta, da lahko sprejme odločitev o načinu lastnega zdravljenja (1).

Na omenjenih osnovah se je načelo »zdravje je najvišji zakon« (lat. *salus aegroti suprema lex*) pričelo umikati načelu »volja je najvišji zakon« (lat. *voluntas aegroti suprema lex*) (2). Posledično se je v pravnih redih držav na podlagi temeljnih človekovih pravic in svoboščin začela pojavljati zakonodaja, ki je uredila pravno razmerje med bolnikom in zdravnikom oziroma zdravstveno organizacijo v okviru zdravstvenega sistema, definirala je naravo obveznosti iz tega razmerja in omogočila raz-

voj sodne prakse, s pomočjo katere je danes mogoče najti odgovore na marsikatera sporna vprašanja, ki se v razmerju zdravnik – pacient pojavljajo v praksi.

Ne gre tudi prezreti, da je bolnik v procesu zdravljenja zaradi tehnološkega razvoja in razvoja medicinske znanosti deležen vse bolj zahtevnih postopkov zdravljenja, obenem pa izpostavljen tudi širokemu spektru možnosti za doseganje cilja, ki ga zdravstvene storitve zasledujejo, najsi gre za cilj ozdravitve, rehabilitacije, paliativne oskrbe, izboljšanja videza ali spremljanja stanja. Pojasnilna dolžnost in posledično privolitev po pojasnilu (angl. *informed consent*) ne zajema zgolj postopkov zdravljenja, temveč veliko širši okvir postopkov, ki jih nudi zdravstveni sistem. Prav iz tega razloga postaja privolitev po pojasnilu v postopke zdravljenja vse bolj kompleksen proces, ki terja natančno pravno ureditev in dosledno izvedbo, ne zgolj na birokratski ravni, temveč na ravni vsebinskega informiranja, razumevanja pojasnil in končno upoštevanja pacientove odločitve. Na tem mestu je treba izpostaviti, da načelo avtonomije osebnosti ne velja le za pacienta, temveč tudi za zdravnika, saj se slednji ni dolžan ukloniti nobeni zahtevi, ki bi bila v nasprotju z njegovimi vrednotami in načeli medicinske etike (1).

V tem članku enakovredno obravnavamo institut pojasnilne dolžnosti in privolitve po pojasnilu, saj je njuno sosledje v neogibnem učinkovanju pogoj – izpolnitev. Prav tako poudarjamo, da se obveznost pojasnilne dolžnosti ne nanaša izključno na zdravnika, temveč tudi na druge zdravstvene delavce, v kolikor so izvajalci zdravstvenih posegov, za katere je privolitev po pojasnilu treba predhodno pridobiti.

## RAZMERJE ZDRAVNIK – PACIENT IN POJASNILNA DOLŽNOST V SLOVENSKEM PRAVNEM REDU

Veljavna privolitve pacienta v poseg, ki je medicinsko indiciran in izveden po pravilih stroke (lat. *lege artis*), izključuje protipravno ravnanje zdravnika. Kazenski zakonik (KZ-1) namreč v 3. odstavku 125. člena izrecno določa, da naklepna povzročitev hude ali posebno hude telesne poškodbe pri zdravljenju ali zdravilski dejavnosti ni protipravna, če je bila privolitve dana v obliki in ob pogojih, ki jih določa zakon. Na tem mestu Kazenski zakonik napotuje na Zakon o pacientovih pravicah (ZPacP) (3).

Vendar nas za namen obravnave v tem članku zanima zlasti vpliv privolitve po pojasnilu na civilno razmerje med zdravnikom in pacientom, saj je danes mogoče zatrditi, da je težišče odgovornosti zdravnikov prešlo s kazenskega na civilno pravno področje (2). Obveznost zdravnika je po svoji naravi obliacija prizadevanja, kar pomeni, da zdravnik ne jamči za izid zdravljenja, pač pa je njegova obveznost ravnati *lege artis* in si prizadevati za največje možne koristi procesa zdravljenja. V primeru, da krši profesionalno skrbnost, to je skrbnost, h kateri ga zavezuje pogodbeno razmerje s pacientom, je odškodninsko odgovoren za nastalo škodo, kar izvira iz kršitve njune pogodbe. Prav tako pa utegne biti odškodninsko odgovoren za škodo, ki nastane zaradi posega, če je le-ta nedopusten iz razloga, ker pacient vanj ni informirano privolil. Četudi je izkazano ravnanje *lege artis*, zdravnik odgovarja za škodo, ki v procesu zdravljenja nastane, in sicer zato, ker predhodno ni pridobil privolitve pacienta v poseg. V takem primeru namreč pravno poslovno razmerje med njima sploh ne nastane in zdravnik nima veljavne podlage, da bi posegal v pacientovo telesno integriteto. Na tem mestu govorimo o civilnem deliktu, za katerega morajo biti seveda poleg protipravnosti, ki jo predstavlja odsotnost privolitve, izpolnjene tudi preostale predpostavke odškodninske odgovornosti: krivda, škoda in vzročna zveza med opustitvijo obveznosti pridobiti veljavno privolitve in nastalo škodo. Pacient je v primeru spora dolžan dokazati tri od štirih predpostavk – da

za poseg zdravnik ni pridobil njegove privolitve po pojasnilu, da mu je s posegom nastala bodisi nepremoženjska bodisi premoženjska škoda ter da obstaja vzročna zveza med zdravnikovim neskrbnim ravnanjem in nastalo škodo. Da bi se razbremenil odškodninske odgovornosti, je zdravnik oziroma njegov delodajalec dolžan dokazati, da za nastalo škodo ni kriv.

Obveznost zdravnika, da pridobi pacientovo privolitve v poseg, je v slovenskem pravnem redu opredelil Zakon o zdravstveni dejavnosti, ki je določil pravico vsakogar, da poda soglasje za kakršen koli medicinski poseg, in pravico vsakogar, da je predhodno obveščen o vseh možnih metodah diagnosticiranja in zdravljenja ter njihovih posledicah in učinkih (4). Zakon je izrecno določil tudi možnost, da pacient odkloni predlagani medicinski poseg. Navedeni predpis za podajo privolitve ni zahteval posebne obličnosti. Zadoščalo je, da je bila privolitve v poseg podana ustno, morebitni obrazci, ki so se uporabljali v praksi, pa so služili kot dopolnitev ustnega razgovora in bili v primeru spora tudi dokazno sredstvo, da je bila privolitve predhodno pridobljena.

ZPacP pa je na področju privolitve prinesel strožjo obličnost, ki velja zlasti za primere operativnih posegov in posegov, povezanih z večjim tveganjem ali večjo obremenitvijo. V teh primerih mora biti privolitve pridobljena na predpisanem obrazcu. Kadar pacient ni zmožen podati pisne privolitve, je treba njegovo privolitve pridobiti ustno v prisotnosti dveh polnoletnih prič in to privolitve dokumentirati na obrazcu, ob tem pa navesti razlog, zaradi katerega pisne privolitve ni mogoče pridobiti. Zakon tudi določa, da v kolikor pacient v medicinski poseg privoli, pisne privolitve pa noče dati, je treba to dejstvo in morebitne razloge dokumentirati na istem obrazcu in potrditi s podpisom dveh polnoletnih prič (5). Vsebinsko privolitvenega obrazca določa pravilnik (6).

## VSEBINA POJASNILNE DOLŽNOSTI IN VELJAVNA PRIVOLITEV

Kot smo poudarili uvodoma, se je v zadnjem obdobju pod vplivom poudarjanja osebnost-

nih pravic in preko načela, da je človekova volja najvišji zakon, uveljavila doktrina privolitve po pojasnilu. Poleg osnovnih zahtev, ki so postavljene na teoretični ravni, je razmah sodne prakse in splošni razvoj te doktrine prinesel odgovore na številna vprašanja o tem, do kod seže pojasnilna dolžnost in kateri previdnostni ukrepi morajo biti izpolnjeni, da lahko govorimo o veljavno pridobljeni privolitvi.

### Obveščенost

Temeljna predpostavka za veljavno privolitev je obveščенost pacienta. Za razliko od nekoč uveljavljene doktrine *The Physician Rule*, ki je predvidevala obstoj tistih pojasnil, ki jih je bil zdravnik zavezan podati kot skrben, povprečen zdravnik v skladu z običaji in s prakso drugih zdravnikov, se danes od zdravnika zahteva strožja skrbnost. Zdravnik je namreč zavezan k razgovoru s pacientom, v katerem mu na njemu dojemljiv način razjasni diagnozo bolezni, različne možnosti zdravljenja, morebitne nevarnosti in predvidljivost uspeha zdravljenja. Uveljavilo se je namreč pravilo *The Patient Rule*, po katerem je zdravnik dolžan pacienta seznaniti z vsemi možnimi bistvenimi nevarnostmi, ki jih prinaša s seboj predvideni poseg in ima zaradi tega bolnik pravico zanje izvedeti (2). Sprejeto je stališče, da mora biti pacient seznanjen z naravo posega. Ker gre za definicijo narave nekega procesa, ki vključuje bistvene značilnosti ali lastnosti stvari, je v ta pojem mogoče vključiti opis značaja posameznih dejanj, ki jih mora zdravnik podvzeti, ter učinke in namen, ki naj bi ga poseg dosegel. Kot primer je zaslediti seznanjenost pacienta s postopkom mišične biopsije, kar pa naj bi vključevalo tudi zadostno seznanjenost s postopkom kostne biopsije, do katerega pride istočasno, a neinformirano (7). Zlasti v primerih, ko pride do nepredvidenega posega, je torej bistvena presoja, katere informacije je imel pacient pred privolitvijo na razpolago in ali je njihov domet zajemal tudi značilnosti posega, ki sprva ni bil predviden. Doktrina privolitve po pojasnilu poleg opisa narave posega predvideva tudi seznanjenost pacienta s tveganji, stranskimi učinki in alternativnimi postopki zdravljenja. V obširni tuji, zlasti anglosaški sodni praksi, je najti odgovor na vprašanje, na

katera tveganja posega je zdravnik dolžan pacienta opozoriti. Ameriška doktrina je v okviru koncepta razumnega bolnika (angl. *prudent patient test*) razvila zahtevo, da se zdravnik pri pojasnjevanju tveganj ravna po potrebah preudarnega pacienta. V primeru Canterbury v Spence 464 F 2d 777 (1972) je ameriško pritožbeno sodišče poudarilo, da je nerealistično pričakovati, da bi zdravnik pacientu predstavil vsakršno tveganje predlaganega posega, z vidika pacienta pa je to nenazadnje tudi nepotrebno. Pacientova pravica do odločanja ustvarja meje dolžnosti razkriti podatke o poteku zdravljenja. Ta pravica se učinkovito uresničuje le, če zdravnik v skladu s pacientovimi potrebami presodi, kateri podatki so potrebni za njegovo odločitev. Tako mora razkriti vse tiste informacije, ki utegnejo vplivati na pacientovo odločitev. Na podlagi tega testa naj bi bil zdravnik tisti, ki je pristojen za prepoznavo možnih nevarnosti, obenem pa tudi za odločitev o tem, katere od teh so za konkretnega pacienta relevantne. Pri svoji odločitvi naj si pomaga z izkušnjami in občutkom, kako bi predvidoma reagiral povprečen razumni pacient. Sodišče je v tem primeru glede dileme, ali gre za objektivni ali za subjektivni test, izpostavilo, da test kljub vsemu ostaja objektivni glede na pacientove potrebe po podatkih in upoštevajoč primeren manevrski prostor za zdravnikovo presojo položaja. Sklepno iz argumentacije sodišča v navedenem primeru izhaja, da je tveganje relevantno za pacientovo odločitev takrat, ko bi razumna oseba s stališča zdravnikovega poznavanja njenih okoliščin zaznala tveganje kot pomembno pri odločanju o tem, ali privoli v postopek zdravljenja ali ne. V kasnejšem primeru Rogers v Whitaker (1993) je avstralsko višje sodišče obrazložilo, da je treba tveganje predočiti pacientu takrat, ko bi v okoliščinah konkretnega primera razumna oseba v pacientovi situaciji, ki bi bila opozorjena na nevarnost, tej nevarnosti tudi dejansko pripisala pomen (8). Angleška sodna praksa je medtem izhajala iz drugačne pozicije, iz tako imenovanega testa preudarnega zdravnika (*»prudent doctor test«*). Izhodišče slednjega je bilo v tem, da se obveznost razkritja tveganja presoja na podlagi standarda, kot je sprejet v okviru ustaljene medicinske prakse (8). Na tem mestu velja

izpostaviti primer iz angleške sodne prakse Bolam v Friern Hospital Management Committee (1957), na podlagi katerega se je izoblikoval t. i. Bolamov test in je v angleškem pravnem redu poznan kot prvo pravilo, ki se je izoblikovalo v zvezi z odgovornostjo zdravstvenega oseba v primeru, ko ravna v skladu s sprejeto prakso, čeprav bi morebiti kdo drug ravnal drugače. Bistveno za presojo, ali je zdravnik pridobil veljavno soglasje, je, kaj bi v konkretnem primeru storilo »odgovorno telo usposobljenih oseb«, torej zdravstveno osebo v okviru sprejete splošne prakse. Nadalje se je v primeru Hedley Byrne & Co. Ltd. v Heller & Partners Ltd. [1964] izoblikovalo pravilo razumnega zanašanja (*reasonable reliance*) pacienta na zdravnikovo profesionalno presojo. Iz tega pravila izhajajo, da se pacient zanese na nasvete zdravstvenega oseba, torej mora pojasnilo vsebovati vse svetovalne aktivnosti, vključujoč komunikacijo glede diagnoze, prognoze, svetovanje tako glede terapevtskih kot neterapevtskih možnosti zdravljenja ter razkritje vseh relevantnih podatkov (9). Kasneje je v angleškem primeru Sidaway v Bethlem Royal Hospital Governors [1985] Lord Scarman zavzel stališče, da je treba upoštevati tiste posebne okoliščine tveganja, ki bi jih konkretni pacient vzel za relevantno podlago svoji odločitvi, če bi bil z njimi seznanjen. V tem primeru je Lord Bridge zavzel stališče, da je dolžan zdravnik pojasniti vsa pomembnejša tveganja, katerih možnost, da se uresničijo, je v dometu desetih odstotkov (10). V kasnejšem primeru Pearce v United Bristol Healthcare NHS Trust [1999] je Lord Woolf izpostavil, da izraza vidno tveganje (angl. *significant risk*), ki ga omenja primer Sidaway, ni mogoče precizno napolniti z odstotkom tveganja, vendar pa, da tveganja, ki se uresniči v enem do dveh promilih, nikakor ni mogoče smatrati za pomembnejše, zato tudi pojasnilna dolžnost glede tovrstnih tveganj ni podana (8). V razvoju preko navedene sodne prakse se je teoretično stališče uskladilo pri tem, da se šteje, da je zdravnik, ki ni ravnal v skladu s pacientovimi potrebami po informacijah, ravnal v nasprotju s sprejeto medicinsko prakso. Priporočilo oddelka za zdravje vlade Velike Britanije napotuje k uporabi standarda pomembnega tveganja, ki bi utegnilo vplivati na presojo

razumnega pacienta. V zvezi s pojmom »pomembno tveganje« omenja kriterij resnih ali pogostih tveganj. V primeru, da se pacientu poraja dvom ali ima kakršnekoli skrbi, naj se zdravnik prepriča, da je v zvezi s temi tveganji pacient informiran, ne glede na to, da so morebiti zanemarljiva ali redka. Zdravnik naj na vprašanja vedno odgovarja odkrito (8).

Čeprav se strinjamo, da odstotek pojavnosti ne more biti merilo dometa pojasnilne dolžnosti glede tveganj posega, lahko zaključimo, da je nedvomno podana pojasnilna dolžnost za tista tveganja, ki so resna, ogrožajoča ali statistično pogostejše prisotna. Obseg in podrobnost pojasnila je v obratnem sorazmerju z nujnostjo posega (11). Vrhovno sodišče Republike Slovenije (RS) je v sodbi II Ips99/2006 razsodilo, da zdravnik ni dolžan pacienta poučiti o vseh možnih nezaželenih učinkih, ampak mu mora v poglavitnih obrisih in na ustrezen način prikazati stanje, ga seznaniti s prognozo in ga opozoriti na običajno, redno tveganje (11). V konkretnem primeru je šlo pri tožniku za odstranitev dveh maščobnih bul (sum na liposarkom), zaradi česar je bil napoten k plastičnemu kirurgu, ki mu je obe buli operativno odstranil. Ker tudi med operacijo po preiskavi »zmrzli rez« zdravnik bule ni mogel zanesljivo opredeliti, se je odločil za odstranitev tumorja in okolnega nenormalnega tkiva, saj je le histološka preiskava lahko izključila maligni proces. Kožo in podkožje je nato zašil pod preveliko tenzijo, zato so šivi bodisi prerezali tkivo na robovih rane, se razvezali, ali pa se je material, iz katerega so šivi, pretrgal. Pri tožniku je nato prišlo do zapleta z zaprtjem rane. Sodišče je ugotovilo, da zdravnik ni kršil pojasnilne dolžnosti zato, ker tožnika ni seznanil z drugimi načini zapiranja ran. Argumentiralo je, da je pomembno, da zdravnik pacientu razloži, kako veliko je tveganje za nastanek negativnih posledic do katerih pride kljub *lege artis* izpeljanemu posegu med posegom in po njem, da je dolžan pojasniti nadaljnji razvoj nezdravljene bolezni, možno zdravstveno stanje po izpeljanem zdravljenju, obrazložiti, kateri so pozitivni učinki posega in katere so vse stranske posledice zdravljenja, ki lahko ogrožajo njegovo telesno integriteto in življenje. Sodba opozarja tudi na dokaj uporabljivo stališče avstrijske sodne prakse, da sta stopnja in obseg

pojasnjevanja odvisni predvsem od okoliščin posameznega primera in da ne drži, da bi bilo treba pojasnjevati šele pri desetodstotnem tveganju, pod tveganjem pod enim promilom pa nikoli.

Upoštevat je namreč treba primere, ko določena, sicer redka, tveganja predvidene ga posega tako ogrožajo pacientovo življenje oziroma zdravje, da so primerljiva z naravnim potekom bolezni ali ga celo presejajo. V takih primerih bo pacient moral pretehtati, ali ne bi raje še naprej živel s svojimi dosedanjimi težavami in z nevarnostmi, ali pa se bo odločil za zdravljenje z velikimi spremljajočimi tveganji (13). V sodbi II Ips 736/2005 je Vrhovno sodišče RS obravnavalo primer, pri katerem se je tožnica v bolnišnici zdravila zaradi pljučne tuberkuloze (14). Prejemala je zdravilo rifabutin (Mycobutin®) in še dvoje drugih zdravil, ob sprejemu pa je zdravnico seznanila, da jemlje kontracepcijske tablete Stediril M®. Med zdravljenjem ni dobila nobenih pojasnil o vplivu rifabutina in drugih zdravil na učinkovitost kontracepcijskih tablet. Dva meseca po odpustu iz bolnišnice je pri ginekologu izvedela, da je noseča in je zaradi medicinskih indikacij opravila umetno prekinitve nosečnosti. Sodišče je razsodilo, da je bila v konkretnem primeru kršena pojasnilna dolžnost zdravnika, ker tožnica ni bila seznanjena s stranskimi učinki zdravila za zdravljenje tuberkuloze. Ker je bila zdravnica seznanjena s tem, da tožnica jemlje kontracepcijske tablete, predpisano zdravilo pa zmanjšuje njihovo učinkovitost, bi bila dolžna tožnico o tem obvestiti. Nadalje se je Vrhovno sodišče RS v sodbi II Ips 166/2005 soočilo tudi s primerom tožnice, pri kateri je zaradi operativnega posega prišlo do okvare mečničnega živca kot posledice utesnitvenega sindroma (15). Sodišče je ugotovilo, da je tveganje za tovrstno okvaro med tremi in desetimi odstotki, prav tako pa je bilo v postopku ugotovljeno, da se tožnica ob primernem pojasnilu o kooperativnih tveganjih ne bi odločila za operacijo. Zaključilo je, da je kršitev pojasnilne dolžnosti vzrok vse škode, ki je tožnici nastala v zvezi z operacijo. V sodbi Vrhovnega sodišča RS II Ips 306/1995 se je sodišče ukvarjalo tudi s primerom tožnice, ki naj ne bi bila seznanjena s tveganjem, ki ga za zdravje otroka prinaša nosečnost po 35. letu staro-

sti matere in z diagnostičnim postopkom amniocenteze (16). Sodišče je sicer tožbo kot neutemeljeno zavrnilo, saj je ugotovilo, da je bila pojasnilna dolžnost izpolnjena. Iz argumentacije sodbe izhaja naslednje: v obravnavanem primeru je bila vsekakor podana pojasnilna dolžnost zdravnika, ki je spremljal nosečnost pacientke. Ker medicinska veda pozna tveganja v zvezi z nosečnostjo v določeni starosti in ker je z ustreznimi preiskavami mogoče ugotoviti bolezni otroka in omogočiti materi, da se glede na to odloči za prekinitve nosečnosti, je nedvomno obstajala zdravnikova dolžnost seznaniti mater in ji omogočiti odločitev o rojstvu otroka, saj pojasnilna dolžnost ne obsega zgolj bolezenskih stanj, temveč na primer tudi nosečnost, in ne zgolj posegov, ki jih priporoča zdravnik, ampak tudi tiste, za katere se odloči pacient.

Izjemo od obveščnosti pacienta predstavlja t. i. terapevtski privilegij. Gre za pravico zdravnika, da v bolnikovo korist zamolči nekatera dejstva, če bi popolno pojasnilo lahko pomenilo resno nevarnost za bolnikovo zdravje ali psihično stanje. Mišljeni so primeri posebno občutljivih, psihično labilnih oseb, pri katerih bi natančno prikazovanje vseh tveganj utegnilo bolnika prestrašiti ali na drugačen način negativno vplivati na potek zdravljenja (2). Ker gre za izjemo, se tovrstne situacije v skladu z argumentacijo v pravu interpretirajo ozko. Terapevtski privilegij naj bi se tako uporabil izključno v tistih primerih, ko je pričakovati, da bi podane informacije pri pacientu povzročile nezmožnost sprejeti racionalno odločitev. Na tem mestu velja omeniti, da je zdravnik tisti, ki je dolžan dokazati, da so v konkretnem primeru obstajale okoliščine, zaradi katerih je upravičeno verjel, da bi razkritje podatkov pacientu povzročilo škodljive posledice v procesu pacientovega odločanja in da bi s tem ravnal v nasprotju z njegovimi interesi.

## Predhodnost

Privolitev mora biti pridobljena pred posegom, razen v primerih, ko zaradi nezmožnosti odločanja o sebi pacient ni zmožen izraziti svoje volje, obstaja pa potreba po nujni medicinski pomoči. V vsakodnevni praksi se pojavljajo primeri, pri katerih med posegom, za katerega obstaja veljavna pacientova privo-

litev, zdravnik ugotovi, da je potreben dodaten poseg. Vrhovno sodišče RS je v sodbi II Ips 716/2006 zaključilo, da mora v primeru, ko zdravnik med operacijo ugotovi, da je potreben dodatni poseg, operacijo prekiniti in dodatni poseg lahko izvede šele, če pacient z njim soglaša (17). V konkretnem primeru je šlo za to, da je bila pacientka napotena na odstranitev na dotik boleče tvorbe na desni strani vratu, kirurg pa ji je svetoval operativno odstranitev s krajšim, nezapletenim medicinskim posegom, saj naj bi šlo za nenevaren benigni tumor. Pacientka je na tak poseg pristala. Med posegom je bilo ugotovljeno, da gre za nevrinom, ki ga je treba glede na povezanost z živčnim pletežem odstraniti z drugačno, mikroskopsko operacijsko tehniko in s posegom, ki je zahtevnejši in dolgotrajnejši od tistega, na katerega je tožnica pristala, ter ki je za razliko od tega povezan z izrazito povečanim tveganjem neugodnega vpliva posega na funkcijo živčevja in z občutnejšimi neugodnimi posledicami za pacienta. Kirurg je operacijo po spremenjeni ugotovitvi diagnoze nadaljeval in jo strokovno dokončal. Čeprav med posegom ni bila zagrešena nobena napaka, se je uresničilo tveganje, in sicer je pri tožnici nastopila pareza desne roke z ohromitvijo moči in gibljivosti. Sodišče je v svoji obrazložitvi navedlo, da lahko zdravnik brez posebne privolitve operacijo razširi le v primeru, če bi prekinitev posega pomenila resno nevarnost za pacientovo življenje in zdravje. Pri tem mora presoditi tudi, kakšno nevarnost bi ponovna operacija pomenila za pacientovo zdravje. V primeru, ko je razširitev posega predvidljiva, mora zdravnik pacienta nanjo opozoriti že prej in pridobiti vnaprejšnje soglasje. Tudi v sodbi II Ips 16/2003 je Vrhovno sodišče RS izrazilo stališče, da je šlo za kršitev pojasnilne dolžnosti v primeru, da je zdravnik pacientko seznanil, da bo operacija na hrbtenici izvedena na enem, izjemoma na dveh nivojih, dejansko pa jo je izvedel na treh nivojih (18).

Z vidika informacij, ki naj bi jih zajemalo pojasnilo, podano pred posegom, je v splošnem mogoče strniti naslednje: razen v izjemnih primerih naj bi pojasnilna dolžnost obsegala tudi možne nepredvidene posege, do katerih lahko pride, zlasti če predstavljajo večje tveganje od tveganja, ki ga predstavlja predvideni

poseg. V kolikor se med posegom izrazi potreba po izvedbi drugačnega ali dodatnega posega, ki v prvotnem pojasnilu ni bil zajet, je treba s posegom prekiniti in soglasje pridobiti, razen v primeru, da bi to povzročilo nastanek nesorazmerne škode po principu tehtanja med koristjo in tveganjem nepredvidenega posega (če bi bilo s tem ogroženo pacientovo zdravje in/ali življenje).

Pri obravnavi predhodnosti soglasja pa je treba izpostaviti tudi primere, ko je soglasje podano na podlagi vnaprejšnje izražene volje. Primerjalno pravno je tovrstni pravni institut znan kot t. i. *living will* ali »*advance directive*« in se v ZDA izvaja bodisi v obliki individualne vnaprejšnje izjave volje bodisi s pooblastitvijo neke osebe, ki se namesto pacienta po njegovih navodilih odloča o njegovem zdravljenju (19). ZPacP določa, da sme polnoletni pacient, ki je sposoben odločanja o sebi, za tiste primere, ko bi trpel za hudo boleznijo, ki bi glede na dosežke medicinske znanosti v kratkem času vodila v smrt tudi ob ustreznem medicinskem posegu oziroma zdravstveni oskrbi in tako zdravljenje ne daje upanja na ozdravitev oziroma izboljšanje zdravja ali lajšanje preživetja, pač pa le podaljšuje preživetje, na predpisanem obrazcu vnaprejšje izraziti svojo voljo glede zdravljenja oziroma opustitve le-tega (5). Enako velja za primere, ko bi mu medicinski poseg oziroma zdravstvena oskrba podaljšala življenje v položaju, ko bo bolezen ali poškodba povzročila tako hudo invalidnost, da bi dokončno izgubil telesno ali duševno sposobnost, da bi skrbel zase. Praktično gre za prepoved zdravljenja za tiste primere, ko pacient ne bo sposoben podati veljavne privolitve. V teh primerih pacient izrazi voljo, še predno nastopi indikacija za izvedbo medicinskega posega. Enako kot v drugih primerih je takšna privolitev k opustitvi zdravljenja veljavna le, če je pacient s strani izbranega osebnega zdravnika, pred njeno izjavo poučen o posledicah in pomenu odločitve, s tem da je v ta postopek vključeno tudi hkratno pojasnilo zastopnika pacientovih pravic. Ko nastopi situacija, v kateri se pacientova opredelitev izkaže za aktualno, se je zdravnik dolžan prepričati, da so okoliščine primera res takšne, kot jih je imel pacient ob svoji izjavi v mislih. Veljavnost izjave je omejena na pet let, vselej pa jo lahko pacient

s pisno izjavo prekliče ali spremeni po načelu, da je volja spremenljiva vse do poslednjega trenutka (lat. *voluntas ambulatoria est usque ad vitae supremum exitum*). Za pacientovo vnaprejšnjo izjavo velja stroga obličnost, saj se dokumentira na predpisanem obrazcu, pred izjavo pa izbrani osebni zdravnik in zastopnik pacientovih pravic pacienta natančno poučita o pomenu in posledicah njegove odločitve. V primeru dvoma v obstoj oziroma preklic izjave zdravnik takšne vnaprej izražene volje ni več dolžan upoštevati, in sicer v skladu z načelom v dvomu v korist življenja (lat. *in dubio pro vitam*).

Na tem mestu je ob nekoliko kompleksnejši nomotehniko na mestu razlaga, kdaj je vnaprej izražena volja za zdravnika zavezujoča in kdaj se uporabi le kot smernica pri odločanju o zdravljenju. Zdravnik je dolžan opustiti zdravstveno oskrbo pri pacientu, ki je oskrbo vnaprej prepovedal, če in ko pacient trpi za neozdravljivo boleznijo, zdravljenje pa ne daje upanja na ozdravitev, izboljšanje zdravja ali lajšanje trpljenja, temveč samo podaljšuje preživetje. Glede na določbo 39. člena zakona, ki daje pacientu pravico do preprečevanja in lajšanja trpljenja ter paliativne oskrbe in s tem nalaga obveznost zdravstveni organizaciji, da uresničuje te pravice zagotovi, menimo, da lahko predstavlja pacientova vnaprej izražena volja tudi hkratno odpoved pravici do preprečevanja in lajšanja trpljenja. Posledično to pomeni, da zdravstvena organizacija preprečevanja in lajšanja trpljenja v takšnem primeru pacientu ne sme vsiljevati (do preklica). Pri obravnavi vnaprej izražene volje, ki pride v poštev izključno v primerih hudih bolezni, v razpravi neogibno trčimo na kolizijo med pravico pacienta, da se odloči o koncu življenja, ki bi mu ga medicina lahko podaljšala (ne pa tudi prispevala k njegovi ozdravitvi), in dolžnostjo zdravnika, da izvede vse ukrepe, ki življenje podaljšujejo (v okviru obveznosti zagotavljanja zdravstveno oskrbo, lajšanje trpljenja in paliativno nego). Ne glede na to, kaj dejansko v praksi prinašajo življenjske situacije pacientov, ki se soočajo z dejstvom neozdravljivosti, in na drugi strani zdravnikov, ki so dolžni zagotavljati paliativno oskrbo, lahko zatrdimo, da je bolnikova vnaprejšnja volja, da se mu ne podaljšuje življenja, legitima in

jo je zdravnik, če so seveda izpolnjeni postopkovno-oblikovni pogoji za njeno veljavnost, dolžan spoštovati.

Na drugi strani pa zakon v zvezi z obravnavano tematiko predvideva tudi situacije, ko bi pacientu zdravstvena oskrba podaljšala življenje v položaju, ko bo bolezen ali poškodba povzročila tako hudo invalidnost, da bo dokončno izgubil telesno ali duševno sposobnost, da bi skrbel zase, pacient pa vnaprej izrazi voljo, da takšne oskrbe ne želi. V tem primeru vnaprej izražena volja za zdravnika ni zavezujoča, marveč predstavlja smernico, ki jo je dolžan upoštevati pri odločanju o zdravljenju. Ta položaj je s stališča zdravnikovega dolžnega ravnanja še veliko zahtevnejši. Od njega namreč terja tehtanje med koristmi, ki jih pacientu, katerega bolezen ali poškodba ni terminalna, prinaša predvidena zdravstvena oskrba, in njegovimi vnaprej izraženimi željami o tem, da življenja, v katerem je dokončno telesno ali duševno nesposoben, ne želi. Na to etično dilemo pa je s pravnega vidika praktično nemogoče podati enoznačen odgovor. Lahko le poudarimo, da je pacientovo smernico po našem mnenju treba obravnavati kot poglavitno, saj postavlja pravico do samoodločanja pravna ureditev na prvo mesto.

## Sposobnost odločanja

Pri ugotavljanju sposobnosti odločanja kot predpostavke veljavne privolitve se je v teoriji razvil funkcionalni pristop, na podlagi katerega je relevanten ne samo status pacienta (statusni pristop), pač pa je treba v vsakem konkretnem primeru opraviti tudi oceno, ali je oseba za odločitev kljub zakonski domnevi o nesposobnosti odločanja sposobna privoliti. Slovenski pravni red na ravni izpodbojne zakonske domneve odvzema sposobnost odločanja trem kategorijam oseb: otrokom do 15. leta, osebam s težavami v duševnem zdravju ter osebam, ki so začasno nesposobne odločanja o sebi.

Zakon je predvidel tudi primer, ko pacient, ki je sicer sposoben odločati o sebi, za primer in za čas svoje nesposobnosti odločanja o sebi, vnaprej pooblasti drugo osebo, ki bo kot zdravstveni pooblaščenec na podlagi njegovega overjenega pisnega pooblastila odločala o nje-

govih pravicah v zvezi s postopki zdravljenja oziroma oskrbe.

Ko gre za otroke do 15. leta starosti, zakon omogoča zdravniku, da glede na otrokovo zrelost oceni, ali je za privolitev sposoben, pri čemer se glede okoliščin, ki govorijo o sposobnosti odločanja o sebi, praviloma posvetuje s starši oziroma skrbnikom. Velja domneva, da otrok do 15. leta ni privolitveno sposoben, razen če zdravnik ugotovi nasprotno. Enako lahko pri otroku nad 15. letom starosti zdravnik oceni, da zaradi nezadostne zrelosti za privolitev ni sposoben; velja namreč obratna domneva, da je otrok nad 15. letom privolitveno sposoben (5). Zdravnik je za privolitev v tehnično malenkostni medicinski poseg dolžan pridobiti privolitev enega od staršev, če sta prisotna oba in se glede privolitve ne strinjata, pa zdravnik pridobi nadomestno soglasje konzilija v največjo možno korist otroka (če to ni mogoče, pa od drugega zdravnika, ki ni vključen v proces otrokovega zdravljenja). Za operativni poseg ali poseg, povezan z večjim tveganjem ali obremenitvijo, oziroma poseg, ki utegne imeti pomembne posledice za otroka, se v vsakem primeru zahteva soglasje obeh staršev. Če soglasja ne dosežeta, lahko predlagata, da jima pri odločitvi pomaga Center za socialno delo (CSD). Seveda je na mestu vprašanje, kaj stori izvajalec zdravstvenih storitev, če se starša ne sporazumeta, niti ne predlagata posredovanja CSD. Glede nujne medicinske pomoči je na podlagi izrecne zakonske določbe jasno, da soglasja zdravnik ne potrebuje. V primerih, ko ne gre za nujno medicinsko pomoč, starša pa ne soglašata glede posega, bi moral izvajalec zdravstvenih storitev obvestiti CSD, ta pa je dolžan v skladu s 120. členom Zakona o zakonski zvezi in družinskih razmerjih zagotoviti potrebne ukrepe, ki jih zahteva varstvo otrokovih pravic in koristi (20). To doseže bodisi z odvzemom otroka staršem in dodelitvijo v vzgojo in varstvo drugi osebi (če gre za zanemarjanje otrokovega varstva) ali pa s postavitvijo posebnega skrbnika, ki nato poda nadomestno soglasje, seveda po nujnem postopku, bodisi z odločitvijo sodišča v sporu med starši o izvrševanju roditeljske pravice po nepravdnem postopku, ki je prav tako nujen. V praksi se nedvomno lahko pojavi tudi vprašanje, kako daleč gre zdravnikova dolž-

nost zagotoviti nujno medicinsko pomoč ob agresivnem, fizičnem nasprotovanju staršev ali skrbnikov, če na primer želi eden od staršev svojega otroka fizično odnesti iz bolnišnice, otrok pa bi potreboval takojšnjo medicinsko pomoč. V takšnem primeru naj bi priskočila na pomoč policija, ker ima pooblastila na podlagi splošnih pravil o delovanju policije, zdravnik pa je dolžan nuditi nujno medicinsko pomoč (21).

Pri pacientih, ki imajo težave v duševnem zdravju ali težave iz drugega vzroka, poseg dovoli zakoniti zastopnik, če ga oseba ima. Zakon v tem primeru nalaga zdravniku obveznost, da kljub veljavno pridobljenemu soglasju v primeru, da zakoniti zastopnik ne odloča v najboljšo zdravstveno korist pacienta, o tem obvesti pristojni organ, ki je zastopnika postavil (CSD). Iz te določbe je razviden poseben varstveni režim, ki ga pravni red zagotavlja najšibkejšim uporabnikom zdravstvenih storitev.

V primeru, da oseba s tovrstnimi težavami nima zakonitega zastopnika, vendar pa po presoji zdravnika njegove težave vplivajo na zmožnost razsojanja, je izvajalec zdravstvenih storitev dolžan začeti postopek za postavitve zakonitega zastopnika. V položaju, ko se pri zdravniku pojavi dvom v pacientovo sposobnost privolitve, je dolžan pričeti s postopkom pridobivanja nadomestnega soglasja. Le na ta način se namreč izogne možnosti, da bi bila privolitev neveljavna. Pristojni organ bo namreč v postopku postavitve zakonitega zastopnika preveril, ali so izpolnjeni pogoji in v kolikor bo ocenil, da je oseba sposobna odločiti o sebi, zastopnika ne bo postavil. Se pa izvajalec zdravstvenih storitev na tem mestu nedvomno lahko znajde tudi pred dilemo, ali zagotoviti zdravstveno oskrbo brez nepotrebne odlašanja, ali počakati na odločitev pristojnega organa, kar s časovnega vidika podaljšuje postopek oskrbe. Menimo, da je tudi v tem primeru dolžan uporabiti standard iz 14. člena zakona, ki v okviru pravice do spoštovanja pacientovega časa terja presojo nujnosti posega v skladu s pacientovo največjo zdravstveno koristjo in preprečitvijo resne zdravstvene škode zanj. V primerih potrebe po medicinski pomoči, ko je zdravstveno storitev treba opraviti takoj, bi bil postopek postavitve zakonitega zastopnika v škodo pacientu,



zato se je izvajalec dolžan poslužiti možnosti pridobivanja nadomestnega soglasja po osebah, ki privolitev v poseg lahko dajo. Dokler zakoniti zastopnik ni postavljen, namreč lahko privolitev dajo osebe, ki jih zakon določa kot nadomestne privolitелje (osebe v izključujočem vrstnem redu – pacientov zakonec/zunajzakonski partner/partner istospolne skupnosti, pacientovi otroci ali posvojenci, pacientovi starši oziroma posvojiteljji, pacientovi bratje ali sestre, pacientovi stari starši, pacientovi vnuki). Zakon določa, da nadomestni privolitелji »lahko« podajo veljavno soglasje v navedenem primeru. To utegne ustvariti t. i. pravno praznino takrat, ko osebe, ki soglasje »lahko« podajo, privolitev odklonijo, ali pa takrat, ko takšnih oseb ni na razpolago. V primeru, da soglasja nadomestnih oseb, kot jih določa zakon, ni mogoče pridobiti, zakonske določbe ni mogoče širše interpretirati tako, da bi iskali soglasje zunaj kroga zakonsko predvidenih oseb, zato menimo, da je dolžan izvajalec obvestiti CSD, ki po nujnem postopku postavi skrbnika za posebni primer. Lečeči zdravnik namreč ne more nadomestiti nadomestne privolitve, razen če ga zakon k temu izrecno pooblašča, kar pa je le v primeru, ko obstajajo nadomestni privolitелji, vendar pa med seboj ne dosežejo soglasja. Do trenutka postavitve skrbnika lahko v takšnem primeru izvajalec opravi le tiste medicinske posege, za katere se privolitev ne zahteva, to pa je le nujna medicinska pomoč ter tehnično malenkostni posegi, ki so privolitveno nesposobnemu pacientu v največjo korist, zdravnik pa ni vedel ali ni mogel vedeti, da pacient oziroma nadomestni privolitелj malenkostnemu posegu nasprotuje (5). Pri osebah, ki so zgolj začasno nezmožne odločati o sebi, izvajalec zdravstvenih storitev nima pravne podlage, da bi obvestil CSD in na ta način začel postopek za postavitve zakonitega zastopnika, marveč v tem primeru pridobiva nadomestno soglasje pacientovih sorodnikov. Zakon sicer izrecno določa, da nadomestni privolitелji ne morejo zavriniti nujne medicinske pomoči pacientu, čeprav je jasno, da se za nujno medicinsko pomoč privolitev na podlagi 28. člena istega zakona niti ne zahteva. Iz napisanega lahko zaključimo, da je zakon deloma nejasen, deloma pa tudi nekoherenten, marsikaterih kočljivih situacij,

ki bi terjale obravnavo zakonodajalca, pa ne ureja. Tako je pričakovati, da se bodo pravne praznine napolnile preko sodne prakse.

Specialna ureditev glede na splošni ZPacP je za primer zdravljenja duševnih motenj določena v Zakonu o duševnem zdravju (22). Konvencija o varstvu človekovih pravic in dostojanstva človeškega bitja v zvezi z uporabo biologije in medicine (Oviedska konvencija) določa, da se osebi s hudo duševno motnjo sme brez njene privolitve opraviti poseg z namenom zdravljenja te motnje le, kadar bi opustitev takšnega zdravljenja verjetno znatno škodovala njenemu zdravju (23). Tako lahko sklepamo, da za primer zdravljenja duševnih motenj velja, da so duševni bolniki načeloma zmožni odločati o sebi in da daje pravna ureditev njihovi avtonomiji večjo veljavo kot sicer. Posledično tudi Zakon o duševnem zdravju določa drugačen postopek odločanja o zdravljenju brez privolitve, pri čemer velja poseben varovalni režim pacienta v postopku, ki vključuje pravico do odvetnika, postopek pa opravi sodišče (22). Vprašanje privolitve osebe, ki je podvržena zdravljenju duševne motnje, tako terja bistveno obširnejšo obravnavo, ki pa presega namen tega članka.

Presoja o tem, ali je pacient sposoben odločati o sebi, je torej na zdravniku. Prav slednji bo v primeru spora nosil dokazno breme o tem, da je bila v konkretnem primeru izpodbita domneva nesposobnosti (otrok do 15. leta, oseba s težavami v duševnem zdravju, oseba, ki je začasno nesposobna odločati o sebi). Na tem mestu lahko izpostavimo, da po pregledu sodne prakse v bazi [www.sodisce.si](http://www.sodisce.si) ni najti primera, ko bi sodišče že pravnomočno odločilo v zadevi, kjer bi obravnavalo vprašanje sposobnosti privolitve. Vendar pa je pred Okrožnim sodiščem v Ljubljani v teku pravda, v kateri sodišče obravnava prav primer pacientke z domnevnimi težavami v duševnem zdravju. V ta namen je ob odsotnosti podrobnejših določb v slovenski zakonodaji kot tudi ob odsotnosti sodne prakse glede tega vprašanja treba izpostaviti teoretična izhodišča, ki so se izoblikovala v primerjalnem pravu. V argumentaciji se pojavljajo zaključki, da oseba ni sposobna veljavno privoliti v medicinski poseg, če so pri njej prisotne oslabitve ali motnje mentalnih funkcij, zaradi katerih

ni zmožna odločati o privolitvi ali zavrnitvi določenega zdravljenja.

Kot relevantna za presojo slednjega se izpostavljajo naslednja vprašanja:

- Ali je oseba zmožna razumeti in ohraniti informacije, ki so podlaga odločitvi?
- Ali je oseba zmožna uporabiti informacije in jih v procesu odločanja tudi pretehtati?
- Ali kompulzivna motnja ali fobija zavira zavest o informacijah, ki so pacientu predstavljene?

Bistveno pri presoji sposobnosti osebe za veljavno privolitev je ugotavljanje njene sposobnosti razumeti naravo, namen in posledice tega posega (8).

Ko gre za začasno nesposobnost odločanja o sebi, velja omeniti t. i. začasne dejavnike (kot so npr. šok, huda bolečina, stanje pod vplivom droge, panika), ki pa morajo, da bi izključile sposobnost privolitve, biti takšne intenzitete, da je zmožnost odločanja povsem odsotna. Tako se v zvezi s strahom, ki pri pacientu povzroči paniko, omenja nezmožnost odločanja v primeru, da je strah takšne intenzitete, da paralizira voljo in posledično onemogoči sposobnost odločitve. Mental Capacity Act 2005 je v Veliki Britaniji prav izrecno določil, da je oseba nezmožna podvzeti veljavno privolitev, če je nezmožna razumeti informacije, ki so za presojo relevantne, če je nezmožna ohraniti te informacije, če jih je nezmožna pretehtati in o njih komunicirati (verbalno ali na druge načine) (24). Kot primer se v tuji literaturi omenja Re MB (*Medical treatment*) [1997], v katerem je bila pacientka sprejeta v bolnišnico v 40. tednu nosečnosti, vaginalni porod pa je predstavljal visoko tveganje za smrt ali poškodbe fetusa, tako da je soglašala s carskim rezom (8). Kasneje je zaradi fobije, ki se je pojavila ob strahu pred instrumenti ob operaciji, zadnji trenutek soglasje preklcala. Sodišče je odločilo, da je bil operativni poseg kljub odsotnosti soglasja zakonit, saj je očitno trpela za začasno nezmožnostjo odločanja o sebi in torej ni bila sposobna podati veljavne opustitve v poseg, ki je bil medicinsko indiciran.

Sklepno v zvezi z nadomestnimi soglasji poudarjamo še, da morajo biti tudi slednja dokumentirana na predpisanem privolitvenem obrazcu.

## Svobodna volja

Po načelu »nobena krivica se ne godi tistemu, ki jo hoče« (lat. *volenti non fit injuria*) je volja pacienta tista, ki načeloma izključi protipravnost posega v njegovo telesno dobrino. V določenih okoliščinah se lahko pojavi vprašanje, ali je ta volja podana svobodno, saj je le taka pravno veljavna. Lahko se zgodi, da pacient sicer izrazi svojo voljo, vendar jo oblikuje v miselnem procesu, na katerega vplivajo zunanji pritiski, ki ustvarijo pogoje za to, da prava volja ni izražena. Na primer, zapornik, podvržen zdravljenju s strani zaporniškega osebja, ki je po naravi svoje vloge v prvi vrsti pazniško osebje, lahko pri zaporniku, ki je deležen medicinske oskrbe, povzroči odločitev za poseg, ki se jim sicer ne bi podvrigel, drug primer so lahko vojne okoliščine itd.

Prav tako se za veljavno svobodno privolitev zahteva, da je podana v odsotnosti kakršnega koli pritiska s strani medicinskega osebja, torej ob odsotnosti vpliva, za katerega je od razumnega pacienta pričakovati, da se mu ne bo podvrigel. Če je pacient ustrašovan, pomeni, da ni sposoben izoblikovati svobodne volje. Od zdravnika je tako pričakovati ustrezno skrbnost, ki upošteva večjo ranljivost pacientov v času odločanja, na podlagi česar se je dolžan izogniti vsakršnemu ustrašovanju ali vplivu na pacienta, ki presega okvir njegove pojasnilne dolžnosti. V ameriški sodni praksi je poznan primer 20-letne nosečnice, ki je bila prepeljana v bolnišnico po prometni nesreči. Njena mati je bila pripadnica religije Jehovine priče, medtem ko pacientka ne. Za tem, ko je nosečnico obiskala njena mati, je pacientka obvestila zdravnike, da odklanja krvno transfuzijo in se pozanimala o alternativnih možnostih. Pred privolitvijo v carski rez je podpisala obrazec, v katerem je navedla, da ne želi krvne transfuzije, vendar ji pred tem ni bilo pojasnjeno, da utegne biti slednja nujno potrebna za ohranitev njenega življenja ali odvracanje resne poškodbe. Po rojstvu otroka se je njeno zdravstveno stanje poslabšalo in sodišče je razsodilo, da je kljub odklonitvi uvedba transfuzije zakonita. Sodišče je pojasnilo, da je zdravstveno osebje dolžno presoditi, ali gre pri konkretni privolitvi za odraz pacientkine prave volje. Seveda se ima pacient vso pravico posvetovati s tretjimi osebami, zlasti člani svoje dru-

žine, pri čemer ni pomembno, kako močnemu vplivu je izpostavljen, vse dokler ta vpliv ne poseže v samostojnost pacientove odločitve. Torej se je treba vprašati, ali pacient poda izjavo zato, ker je to odraz njegove volje, ali zato, da si zagotovi »mir v hiši« (8).

V tovrstnih primerih lahko gre za zelo subtilen vpliv, ki pa ga je dolžno zdravstveno osebe v razgovoru s pacientom prepoznati in nanj ustrezno reagirati, zlasti tako, da se v pogovoru s pacientom razčisti, kakšna je njegova prava volja in katero odločitev je pripisati vplivu njegove okolice. Seveda ni pričakovati, da bodo izvajalci zdravstvenih storitev kar po svobodni presoji bolnikovo odločitev šteli za neveljavno, saj praviloma velja, da je pacientova odločitev takšna, kot jo izrazi. Tudi obveznost, da bi izvajalec v takšnem primeru pridobil nadomestno soglasje sorodnikov zaradi začasne nezmožnosti odločanja, bi bila v nasprotju z njenim namenom, zlasti če bi vpliv na odločitev izviral ravno iz sfere oseb, ki so predvidene kot nadomestni privoljitelji. V tem primeru bi, če je po oceni zdravnika zmožnost razsojanja zaradi pritiskov okolice v bistveni meri omajana, prišlo v poštev le pridobivanje nadomestnega soglasja preko skrbnika za posebni primer. Vendar pa v resnici najbrž niti ni pričakovati, da bi bil vpliv drugih oseb na odločitev pacienta tako močan, da bi lahko šteli, da je njegova svobodna volja povsem onemogočena. Tako ob odsotnosti pravne ureditve ostaja obveznost zdravnika slediti pacientovi izraženi volji, če le pritiski okolice niso takšni, da bi bistveno vplivali na zmožnost njegovega razsojanja, kar pa je treba razlagati strogo restriktivno in le v izrazito izraženih izjemnih primerih.

### **Zavestna privolitev**

V okviru presoje zavestnosti privolitve se dotaknemo kategorije zmožnosti razumeti in ohraniti informacije o predlaganem načinu zdravljenja oziroma posegu. Pacient mora imeti v prvi vrsti zmožnost prepoznati in pretehtati podatke, ki so v določenih okoliščinah relevantni. Če se zgodi napaka v razumevanju informacij ali če je pacient zmeden glede le-teh, v poseg ni sposoben zavestno privoliti. Posebno skrb glede zavestne privolitve zahteva položaj, ko podaja privolitev v poseg oseba, ki je mlajša od 15 let in zdravnik gle-

de na njeno zrelost oceni, da je sposobna privolitve. Prav tu se najbolj evidentno izpostavi potreba po ugotavljanju, ali je privolitev zavestna, takšna pa je, če pacient razume naravo posega, za katerega se zahteva njegova privolitev, in posledice, ki jih takšen poseg ima. V tovrstnih primerih utegne priti do nastanka konfliktna situacije, v kateri otrok, za katerega zdravnik glede na njegovo zrelost oceni, da je sposoben privoliti v poseg, privoli v zdravstveno oskrbo, starša pa se z njo ne strinjata. Zdravnik je načeloma dolžan upoštevati voljo otroka, če je ta po njegovi presoji sposoben privolitve, voljo staršev pa v takšnem primeru prezreti. V primeru dvoma, ali je otrok sposoben privoliti v poseg ali ne, je na mestu odločitev, da se pridobi nadomestno soglasje staršev. V tem primeru je otrokova volja nezavezujoča, čeprav zakon daje otroku pravico, da se upošteva njegovo mnenje, če ga je sposoben izraziti in če razume njegov pomen in posledice. Ta pravica je po vsebini t. i. naravnna obveznost, saj mnenja otroka dejansko nihče ni dolžan upoštevati glede na to, da je veljavna le nadomestna privolitev in ne otrokova. Če bi zakonodajalec v resnici želel doseči spoštovanje otrokove volje, bi moral tudi za primere konflikta med njegovo voljo in voljo nadomestnih privoliteljev predvideti posredovanje neodvisnega organa (CSD), bodisi zdravniškega konzilija ali pa postavitev skrbnika za posebni primer. Veljavna ureditev tovrstnih situacij, žal, ne ureja, pač pa ureja izključno otrokovo soglasje ali pa nadomestno soglasje staršev, odvisno od tega, ali je otrok sposoben privoliti v poseg.

Zavestnost privolitve se utegne kot predpostavka izraziti tudi v situaciji, ko pacient nima stabilnega mentalnega profila, do česar privedejo določene okoliščine, ki sočasne narave, na primer izčrpanost ali bolečine. V tuji sodni praksi je znanih veliko primerov neprivolitev v carski rez med porodom, ki je za žensko in plod predstavljal tveganje. Bolečine ali izčrpanost lahko v takšnih primerih povzročijo odsotnost zavestne privolitve (8).

Zavestna privolitev je tista, pri kateri mentalna zmožnost odločanja vključuje popolno zmožnost percepcije, zmožnost pretehtati odločilna dejstva in doseči racionalno odločitev na podlagi teh relevantnih dejstev. Tudi sicer nezmožna oseba je v t. i. lucidnem sta-

nju lahko zmožna podati veljavno privolitve v poseg, če njen proces percepcije tedaj izpolnjuje pogoje za razumevanje vsake od teh faz (8).

Vendar pa velja na tem mestu še poudariti, da odločitev pacienta ni nujno racionalna, da bi ji priznali status veljavne privolitve. Tudi če odločitev nima razloga ali če je razlog tak, da nima razumne podlage, je ob spoštovanju ostalih predpostavk treba šteti, da je pacient v poseg veljavno privolil oziroma ga je veljavno odklonil. Takšni primeri so izraziti zlasti pri religioznih nagibih pacientov (npr. odklonitev transfuzije). Pacient tudi ni dolžan obrazložiti zdravniku, zakaj se za predlagani način zdravljenja ni odločil, je pa zdravnik v skladu z zakonom v primeru zavrnitve zdravstvene oskrbe dolžan poskusiti pacienta prepričati v oskrbo, če oceni, da bi zavrnitev lahko ogrozila njegovo življenje ali mu povzročila nepopravljivo škodo.

### **Obličnost**

Obličnost, tj. zahteva, da mora biti izjava pridobljena v predpisani obliki, je pogojna predpostavka veljavne privolitve. Zakon namreč določa, da mora biti v pisni obliki pridobljena privolitev le za poseg, ki je povezan z večjim tveganjem ali večjo obremenitvijo. Pričakovati je, da bo vsebino tega pravnega standarda napolnila sodna praksa. Zaenkrat tovrstnih primerov v slovenski sodni praksi ni zaslediti. Ni namreč mogoče vnaprej opredeliti, kateri poseg je povezan z večjim tveganjem ali obremenitvijo, nedvomno pa je z večjim tveganjem povezan tisti poseg, ki utegne imeti za konkretnega pacienta, upoštevajoč torej njegovo zdravstveno stanje, ireverzibilne škodljive posledice. Ker zakon ne postavlja jasne meje med posegi, za katere zahteva pisno soglasje, je v primeru dvoma smiselno pridobiti izjavo pacienta v pisni obliki. Sam postopek pridobivanja soglasja namreč načeloma ni različen za en ali za drug primer, različna je le oblika, v kateri je pacientova izjava podana. Breme dokazovanja glede veljavno pridobljenega soglasja je v vsakem primeru na izvajalcu zdravstvenih storitev, saj se od pacienta v sporu ne zahteva, da bi dokazoval negativna dejstva o tem, da soglasja ni podal. Sodna praksa se bo v bodoče morala opredeliti tudi do vprašanja, kakšne pravne

posledice ima opustitev pisne privolitve v poseg na pravno razmerje zdravnik – pacient v primerih, ko uspe izvajalec zdravstvenih storitev dokazati, da je uspel pridobiti ustno izjavo, ki izpolnjuje preostale predpostavke veljavne privolitve, razen obličnosti. V tem primeru bo moralo sodišče najprej zavzeti stališče do tega, kakšen je namen, ki ga s predpisano obličnostjo določa zakon, bodisi gre za dokazni namen (lat. *forma ad probationem*) ali je to pogoj za veljavnost izjave (lat. *forma ad valorem*). Glede na izrecno zakonsko zahtevo, da mora biti izjava pridobljena v pisni obliki, menimo, da je pisnost pogoj za veljavnost izjave. K takšnemu sklepanju poleg jezikovne razlage zakona vodi tudi argumentacija sodbe II U 119/2011 Upravnega sodišča RS, ki daje privolitvenemu obrazcu pri ugotavljanju veljavnosti privolitve poseben pomen. Sodišče v navedeni sodbi ugotavlja, da standardiziran obrazec, ki poleg podatkov pacienta in diagnoze vsebuje le na obrazcu natisnjeno navedbo, da mu je lečeči zdravnik razložil vse morebitne zaplete, ki spremljajo zdravljenje in lahko ogrozijo njegovo zdravje in življenje, medtem ko podrobneje obrazložitev predlaganega posega, kot je določena z vsebino, opredeljeno v 27. členu ZpacP, ne vsebuje, predstavlja neizpolnjeno ali nezadostno izpolnjeno pojasnilno dolžnost, posledično pa privolitev po pojasnilu ni pridobljena (25). Sodišče je sicer pri presoji upoštevalo tudi druge ugotovitve (strokovne komisije, pregleda pacienta v drugi ustanovi), vendar je iz obrazložitve razvidno, da zahtevo po pravilni in popolni izpolnjenosti privolitvenega obrazca daje posebno težo.

Po drugi strani se utegne v sodni praksi pojaviti tudi primer, ko je pacient sicer podpisal privolitveni obrazec, vendar pa dejansko privolitev po pojasnilu ni bila veljavno pridobljena. Takšen primer je najti v angleški sodni praksi, in sicer v primeru Chatterton v Gerson [1981], kjer je bilo ugotovljeno, da je bila sicer izjava podana v predpisani obliki, vendar pa je bila privolitev izjavljena le formalno in ne dejansko. Posledično je britanski National Health Service (NHS) v svoji publikaciji leta 2001 podal navodila zaposlenim v zdravstvu, v katerih je opredeljeno, da veljavnost privolitve ni odvisna od oblike, v kateri je podana. Pisna privolitev običajno služi

dokazu, da je bila privolitev pridobljena, vendar ob odsotnosti volje, pravih informacij in sposobnosti privolitve, podpis obrazca ne ustvarja veljavne privolitve (8).

## ZDRAVSTVENA OSKRBA BREZ PRIVOLITVE

Medicinska pomoč se pacientu ob odsotnosti privolitve lahko nudi le v primeru, da ta potrebuje nujno medicinsko pomoč, pa ni sposoben odločanja o sebi ali pa svoje volje ni zmožen izraziti. Nujna medicinska pomoč je neodložljivo ravnanje, ki je potrebna za ohranitev življenjsko pomembnih funkcij ali za preprečitev nepopravljivega in hudega poslabšanja zdravstvenega stanja (5). Ker gre za izjemo od splošne zahteve po predhodni privolitvi po pojasnilu, se ta izjema razlaga restriktivno. V kolikor ne gre za medicinsko pomoč, ki bi reševala pacientovo življenje ali odvrčala resne in hude posledice na njegovem zdravju, ta določba ne pride v poštev. Predpostavki, ki morata biti poleg nujnosti pomoči podani, tj. sposobnost odločanja o sebi in sposobnost izraziti voljo, smo obravnavali že predhodno. Poleg tega je mogoče ob odsotnosti privolitve poseg opraviti tudi v primeru, ko le-ta ni povezan z večjim tveganjem ali večjo obremenitvijo, vendar pacient ni sposoben odločanja o sebi, zdravnik pa predhodno ni vedel in ni ni mogel vedeti, da je pacient ali oseba, ki lahko veljavno nadomesti privolitev, temu posegu nasprotoval, pri čemer privolitve te osebe ni bilo mogoče pridobiti v razumnem času, poseg pa je pacientu v največjo zdravstveno korist (5). Iz slednje, dokaj zapletene zakonske določbe, ki jo je kot izjemo v skladu z argumentacijskimi pravili prav tako treba razlagati restriktivno, razberemo, da je zdravnik tisti, ki oceni, kaj je pacientu v največjo korist, ne da bi za poseg pridobil veljavno privolitev. Na tem mestu se zakon še najbolj približa paternalističnemu modelu doktrine privolitve po pojasnilu, ki ga sicer zakon v splošnem odklanja in daje prednost avtonomističnim konceptom odločanja o lastnem zdravljenju.

## ZAKLJUČEK

V obravnavi tematike veljavne privolitve v zdravljenju ali v poseg lahko zaključimo, da

se sodna praksa slovenskih sodišč še ni v zadostni meri poglobljeno ukvarjala s posameznimi vprašanji, ki se pojavljajo ob presoji predpostavk privolitve in njene vsebine, da bi bilo moč govoriti o ustaljeni sodni praksi kot pravnem viru. Zakonodajca je sicer že leta 2008 postavila relativno določen temelj sodni presoji, tako da je odsotnost prakse na tem področju najverjetneje pripisati siceršnji pravni kulturi na področju medicinskega prava, za katero lahko zatrdimo, da je v fazi razvoja in da je glede na njen vse širši domet šele v prihodnje pričakovati, da bo sodstvo odgovorilo na številne dileme, ki se pojavljajo v zvezi z vzpostavljanjem ali kršitvijo razmerja zdravnik – pacient.

Z vidika izpostavljanja posameznih primerov sodni presoji velja še poudariti, da je kljub načelni močnejši zaščiti šibkejše stranke, pacient v sodnih postopkih izpostavljen zelo visokemu tveganju uspeha v pravdi zaradi dejstva, da so sodni izvedenci stanovski kolegi toženih oseb (oziroma njihovih delodajalcev), zaradi česar se stranke vse pogosteje poslužujejo dokaznih predlogov po postavitvi sodnih izvedencev iz tujine, kar pa žal zanje (vsaj za čas spora) predstavlja veliko višji strošek kot sicer. Prav zaradi ekonomskega tveganja se stranke redkeje odločajo za sodne postopke, ko gre za tovrstna pravna razmerja. Izvedenec igra namreč v pravdi zelo pomembno vlogo in je uspeh stranke v največji meri odvisen od njegovega mnenja, saj kot pomočnik sodišča nudi potrebno strokovno presojo glede vsebine pojasnilne dolžnosti zdravnika in na drugi strani obsega obveščenosti pacienta, nadalje glede pojasnitve, ali je bila privolitev pridobljena predhodno, na podlagi svobodne volje in zavestne privolitve. Prav izvedenec bo sodišču v konkretnem primeru tudi povedal, ali je poseg povezan z večjim tveganjem ali obremenitvijo, na podlagi česar bo sodišče lahko sklepalo o zahtevi po obličnosti privolitve. Izvedenec bo podal tudi mnenje, ali so bili izpolnjeni pogoji za to, da je zdravnik opravil poseg brez privolitve pacienta. Kot izhaja iz navedenega, je spor, v katerem tožeča stranka – oškodovanec zatrjuje, da poseg ni bil opravljen na podlagi veljavne privolitve, v veliki meri odvisen od dela izvedenca medicinske stroke, prav zato pa je še večja dolžna skrbnost na sodišču, da zagotovi objek-

tivnost in nepristranost izvedeniškega mnenja.

Dokazno breme glede tega, da je bila privolitev v poseg veljavno pridobljena, je na toženi stranki (torej na zdravniku oziroma zdravstveni organizaciji), zaradi česar je sodišče na podlagi 215. člena Zakona o pravnem postopku dolžno v primeru, da na podlagi izvedenih dokazov ne more zanesljivo ugotoviti dejstev, ki se tičejo posameznih predpostavk veljavne privolitve, tožbenemu zahtevku ugoditi, če je seveda pacientu nastala premoženjska ali nepremoženjska škoda (26).

Obravnavana tematika je sicer v vsakdanji praksi morebiti nekoliko prezrta zaradi vnaprej predpisanih obrazcev, ki onemogočajo razmislek in poglobljanje v okoliščine posameznega primera, vendar pa je zaradi posledic, ki jih tovrstna izjava v pravnem razmerju zdravnik – pacient ima, s pravnega vidika zelo pomembna, kot je razvidno iz zgornje razčlenitve pa obenem terja izredno subtilno obravnavo. Zdravniku tako v procesu zdravljenja ni zaupana le skrb za pacientovo dobrobit, temveč tudi skrb za njegovo svobodno odločitev.

## LITERATURA

1. Flis V. Doktrina o zavestni privolitvi (Informed Consent). Pravo in medicina. Ljubljana: Cankarjeva založba; 1998. p. 119–63.
2. Polajnar-Pavčnik A. Obligacijski vidiki razmerja med bolnikom in zdravnikom. Pravo in medicina. Ljubljana: Cankarjeva založba; 1998. p. 89–118.
3. Kazenski zakonik (KZ-1) 2008. Uradni list RS št. 55/2008.
4. Zakon o zdravstveni dejavnosti (ZZDej) 1992. Uradni list RS št. 9/1992.
5. Zakon o pacientovih pravicah 2008. Uradni list RS št. 15-455/08
6. Pravilnik o obrazcih o pisnih izjavah volje pacienta 2008. Uradni list RS št. 82/2008.
7. Grubb A. Principles of Medical Law. Oxford: OUP; 2004.
8. M. Stauch and K. Wheat with J. Tingle, Text, Cases and Materials on Medical Law, Routledge Cavendish; 2005.
9. Bolam v Friern Hospital Management Committee [internet]. Wikipedia; 2013 [citirano 2013 Mar 31]. Dosegljivo na: [http://en.wikipedia.org/wiki/Bolam\\_v\\_Friern\\_Hospital\\_Management\\_Committee](http://en.wikipedia.org/wiki/Bolam_v_Friern_Hospital_Management_Committee)
10. Sidaway v Board of Governors of the Bethlem Royal Hospital and the Maudsley Hospital [internet]. 1995 [citirano 2012 Dec 29]; Dosegljivo na: [http://judgmental.org.uk/judgments/UKHL/1985/%5B1985%5D\\_UKHL\\_1.html](http://judgmental.org.uk/judgments/UKHL/1985/%5B1985%5D_UKHL_1.html)
11. Betetto N. Zdravniška odgovornost: Pojasnilna dolžnost zdravnika, primerjalno pravni prikaz. Pravna praksa 2000; 29/2000:34
12. Sodba II Ips 99/2006, evidenčna številka VS0011032
13. Bernat E. Zdravnikova pojasnilna dolžnost – prikaz iz avstrijskega prava. Medicina in pravo III. 1995; 111–4
14. Sodba II Ips 736/2005, evidenčna številka VS09854
15. Sodba II Ips 166/2005, evidenčna številka VS09723
16. Sodba II Ips 306/1995, evidenčna številka VS02747
17. Sodba II Ips 716/2006, evidenčna številka VS0011651
18. Sodba II Ips 16/2003, evidenčna številka VS07369
19. Obrazložitev členov zakona o pacientovih pravicah [internet]. Ministrstvo za zdravje; 2012 [citirano 2012 Nov 2]. Dosegljivo na: [http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz\\_dokumenti/zakonodaja/zakoni\\_sprejeti\\_na\\_vladi/Microsoft\\_Word\\_-obrazlozitev\\_clenov\\_zakona\\_o\\_pac\\_prav\\_splet\\_070607.pdf](http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/zakonodaja/zakoni_sprejeti_na_vladi/Microsoft_Word_-obrazlozitev_clenov_zakona_o_pac_prav_splet_070607.pdf)
20. Zakon o zakonski zvezi in družinskih razmerjih (ZZZDR) 2004. Uradni list RS št. 69/2004.
21. Balazic J. et al. Zakon o pacientovih pravicah s komentarjem. Ljubljana: GV Založba, 2009.
22. Zakon o duševnem zdravju (ZDZdr) 2008. Uradni list RS št. 77/2008.
23. Konvencija o varstvu človekovih pravic in dostojanstva človeškega bitja v zvezi z uporabo biologije in medicine: Konvencija o človekovih pravicah v zvezi z biomedicino (Oviedska konvencija) 1997 [internet]. Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko; 2013 [citirano 2013 Apr 1]. Dosegljivo na <http://www.kme-nmec.si/Docu/Okonvencija.pdf>
24. Mental capacity act 2005 [internet]. Legislation.gov.uk; 2005 [citirano 2012 Dec 29]. Dosegljivo na: <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2005/9/part/1>
25. Sodba II U 119/2011
26. Zakon o pravnem postopku 1999. Uradni list RS št. 26/1999.



Katja Karničnik<sup>1</sup>, Marija Mravljak<sup>2</sup>

# Novi kazalci za določanje sideropenije

## *New Diagnostic Markers for Sideropenia*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** sideropenična anemija, diagnostika, feritin, koncentracija hemoglobina v retikulocitih, hipokromni eritrociti

Anemija je opredeljena kot bolezensko stanje, pri katerem je zmanjšana celotna masa eritrocitov v krvnem obtoku. O sideropenični anemiji govorimo, kadar je vzrok nastanka absolutno ali funkcionalno pomanjkanje železa. Za ovrednotenje stopnje in vrste anemije so na voljo številni laboratorijski testi. Osnovni diagnostični kazalci v laboratorijskih izvidih so znižane vrednosti hemoglobina in hematokrita, hipokromni mikrocitni eritrociti ter prisotnost poikilocitov v razmazu periferne krvi. Za določitev zaloga železa v telesu se najpogosteje uporablja serumska določitev koncentracije feritina in nasičenosti transferina z železom. Določanje zaloga železa s temi kazalci zadostuje pri sicer zdravih osebah. Problematično postane pri vnetnih stanjih, anemiji pri kroničnih boleznih, zdravljenju z rekombinantnim humanim epoetinom, starostnikih in v zgodnjem otroštvu, saj so takrat standardni kazalci preveč variabilni. Pri teh skupinah ljudi sta se kot uporabnejša izkazala določanje koncentracije hemoglobina v retikulocitih in odstotek hipokromnih eritrocitov. Koncentracija hemoglobina v retikulocitih je dobro občutljiv in zgodnji kazalec funkcionalnega pomanjkanja železa. Povečan odstotek hipokromnih eritrocitov v krvnem obtoku kaže na dolgotrajno absolutno ali funkcionalno pomanjkanje železa. Prednost se je pokazala predvsem pri odkrivanju pomanjkanja železa pri dializnih bolnikih in funkcionalnem pomanjkanju železa pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim epoetinom. Pri zdravljenju sideropenične anemije je treba hkrati zdraviti vzrok nastanka in železo nadomestiti. Nadomešča se ga lahko s terapijo *per os*, intravensko aplikacijo ali pa ga v večji meri vnašamo s hrano (predvsem kot sekundarna preventiva).

345

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** sideropenic anemia, diagnostics, ferritin, concentration of hemoglobin in reticulocytes, percentage of hypochromic erythrocytes

Anemia is defined as a condition with a reduced total weight of red blood cells in the bloodstream. It is called sideropenic anemia when the cause is absolute or functional iron deficiency. There are many different laboratory tests that evaluate the levels and types of anemia. Diagnostic indicators in basic laboratory findings are decreased hemoglobin and hematocrit, hypochromic microcytic erythrocytes and the presence of poikilocytes in the peripheral blood smear. The most commonly used methods to determine the storage pool of iron are serum ferritin and saturation of transferrin with iron. Determining the level of iron with these indicators is sufficient in otherwise healthy individuals, however, it becomes problematic in patients with inflammatory conditions or chronic disease, when treating human recombinant erythropoietin, the elderly or children. In these groups, standard indicators are too variable, which

---

<sup>1</sup> Katja Karničnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškovo trg 15, 2000 Maribor; karnikatja@gmail.com

<sup>2</sup> Marija Mravljak, dr. med., Center za dializo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec



is why the concentration of hemoglobin in reticulocytes and the percentage of hypochromic erythrocytes are more precise indicators. The concentration of hemoglobin in reticulocytes is a very sensitive and early indicator of functional iron deficiency. An increased percentage of hypochromic erythrocytes in the bloodstream shows a long-term absolute or functional iron deficiency. Its advantage is the detection of iron deficiency in dialysis patients and functional iron deficiency in patients treated with human recombinant erythropoietin. To manage sideropenic anemia, iron replacement and the cause of the deficit have to be treated simultaneously. Iron can be replaced with oral therapy, intravenous application and optimization of dietary intake (especially as secondary prevention).

## UVOD

Anemija je bolezensko stanje, pri katerem je zmanjšana celotna masa eritrocitov v krvnem obtoku. V klinični hematologiji je običajno opredeljena s koncentracijo hemoglobina (Hb) pod normalno vrednostjo. Kot spodnja meja se za ženske priporoča referenčna vrednost 120 g/L, za moške pa 130 g/L.

Anemije glede na nastanek razdelimo v tri osnovne skupine (1):

- anemije zaradi pomanjkljivega nastajanja eritrocitov,
- anemije zaradi čezmernega razpada eritrocitov (hemolitične anemije) in
- anemije po akutni krvavitvi.

Sideropenična anemija (ali anemija zaradi pomanjkanja železa) je najpogostejša vrsta anemije. Glede na nastanek spada v skupino anemij zaradi pomanjkljivega nastajanja eritrocitov. Od hemolitičnih anemij in anemij po akutni krvavitvi jo ločujemo z določanjem retikulocitov v krvi. Na vzrok v pomanjkljivem nastajanju eritrocitov pomislimo, če je število retikulocitov manjše od  $100 \times 10^9/L$  (1). Vzroki nastanka sideropenične anemije so številni (tabela 1).

Klinična slika je odraz osnovnega obolenja, anemije in motenj v delovanju tkiv zaradi zmanjšane aktivnosti encimov, ki vsebujejo železo. Ker sideropenična anemija večinoma nastaja postopoma, ima telo čas, da se prilagodi s povečanjem minutnega volumna srca, redistribucijo krvnega obtoka in povečanjem koncentracije 2,3-BPG (2,3-bisfosfoglicerat) v eritrocitih (posledično se disociacijska krivulja oksihemoglobina premakne v desno),

tako da se simptomi pojavijo pozneje. Prevladujejo predvsem splošni simptomi, kot so utrujenost, slabost, dispneja ob naporu, glavobol, razdražljivost, spremembe v obnašanju, parestezije, inapetenca, obstipacija itd. Prisotni so lahko naslednji klinični znaki: bledica kože in sluznic, tahikardija, sistolični šum, atrofija papil sluznice jezika, *angulus infectiosus oris* in koilonihija (1).

Pomanjkanje železa je lahko absolutno ali funkcionalno. O absolutnem pomanjkanju govorimo, kadar so zaloge železa v telesu nezadostne. Definirano je s serumsko vrednostjo feritina, ki je manjša od 100 ng/ml, ali zasičenostjo transferina pod 20%. Do funkcionalnega ali relativnega pomanjkanja železa pride izključno pri bolnikih, ki so zdravljeni s stimulatorji eritropoeze. Ti stimulirajo kostni mozeg do suprafiziološke stopnje tvorbe eritrocitov ter s tem presežejo hitrost sproščanja in dostave železa iz telesnih rezerv. Vrednosti zasičenosti transferina so prav tako pod spodnjo mejo (do 20%), saj kostni mozeg porablja železo s transferina hitreje, kot se lahko to ponovno nadomesti. Vrednosti feritina, ki odsevajo dejanske zaloge železa, so lahko normalne ali zvišane (3).

Ekstremna oblika funkcionalnega pomanjkanja železa je retikuloendotelijska blokada. Pojavi se ob hudem akutnem ali kroničnem vnetju ali infekciji, kar ugotovimo s hkrati povišanimi vrednostmi C-reaktivne beljakovine in pospešeno sedimentacijo eritrocitov. Zaradi vnetnih mediatorjev je zavrto sproščanje zalog železa iz retikuloendotelijskega sistema, zasičenost transferina je nizka, vrednosti feritina pa normalne ali zvišane. Tu se

Tabela 1. Vzroki nastanka sideropenične anemije (1, 2).

<p>Nezadosten vnos železa v telo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prehrana majhno vsebnostjo železa.</li> </ul>
<p>Nezadostna absorpcija železa v prebavilih:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• premajhna kislost želodčnega soka, resekcija želodca, pospešen prehod iz želodca do črevesja, glutenska enteropatija,</li> <li>• uživanje snovi, ki preprečujejo absorpcijo železa (tanati, oksalati, fosfati, karbonati, nekateri antacidi itd.) in</li> <li>• pomanjkanje snovi, ki pospešujejo absorpcijo železa (vitamin C itd.).</li> </ul>
<p>Endogena redistribucija:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tumorji, infekcije in pljučna hemosideroza.</li> </ul>
<p>Kronične krvavitve in patološke izgube železa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• melena, hematohezija (varice požiralnika, hiatusna hernija, želodčni ulkusi, erozivni gastritis, črevesni polipi in divertikli, hemoroidi, karcinom prebavnega trakta, ulcerozni kolitis),</li> <li>• hematurija (nefrolitiazna, vnetja sečil),</li> <li>• menoragija, metroragija (funkcionalne motnje, benigni in maligni tumorji maternice) in</li> <li>• huda trombocitopenija, hude motnje v funkciji trombocitov, Willebrandova bolezen.</li> </ul>
<p>Povečane potrebe po železu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rast, razvoj in</li> <li>• povečana tvorba krvnih celic.</li> </ul>
<p>Fiziološka izguba železa pri ženskah:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• menstruacija,</li> <li>• laktacija in</li> <li>• nosečnost.</li> </ul>

pojavi dilema, ali so vrednosti feritina višje zaradi velikih zalog železa ali pa kot odziv na vnetno dogajanje (3).

## DIAGNOSTIKA

Obravnava anemičnega pacienta se začne z natančno anamnezo s poudarki na spremeljajočih simptomih (krvavitve, utrujenost, povišana telesna temperatura, izguba telesne teže, prekomerno potenje itd.), kroničnih boleznih, prehranskih navadah, jemanju zdravil, uživanju alkoholnih pijač in družinski anamnezi o prisotnosti anemij (4). Pri telesnem pregledu običajno najdemo splošne sistemske znake (glej poglavje Uvod).

Za ovrednotenje stopnje in vrste anemije so na voljo številni laboratorijski testi. Osnova diagnostike je popolna krvna slika: rdeča krvna slika (število eritrocitov, hematokrit, koncentracija hemoglobina, število retikulocitov), eritrocitni indeksi (povprečna velikost eritrocita (angl. *mean corpuscular volume*, MCV), povprečna količina hemoglo-

bina v eritrocitu (angl. *mean corpuscular hemoglobin*, MCH), povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitu (angl. *mean corpuscular hemoglobin concentration*, MCHC), razporeditev premerov eritrocitov (angl. *red blood cell distribution width*, RDW)), bela krvna slika (diferencialna bela krvna slika, jedrna segmentiranost nevtrofilcev), trombocitna krvna slika in celična morfoloģija (velikost celic, vsebnost hemoglobina, anizocitoza, poikilocitoza, polikromazija). Če je ugotovljena anemija, je treba preveriti še vrednosti serumskega železa, skupne kapacitete veza-ve železa (angl. *total iron binding capacity*, TIBC) in serumskega feritina. Dodatna možnost je še preiskava kostnega mozga – aspirat (razmerje med številom granulocitov in eritroblastov, celična morfoloģija in zaloge železa) ali bioptat (gostota in morfoloģija celic) (4). Pri sideropenični anemiji v laboratorijskih izvidih odstopajo znižane vrednosti hemoglobina in hematokrita, hipokromni mikroцитni eritrociti, v razmazu periferne krvi pa so prisotni poikilociti (1).

## KLASIČNI KAZALCI SIDEROPENIJE

Določiti je treba še morebitno pomanjkanje železa v telesu, za kar se uporablja predvsem serumska določitev koncentracije feritina in nasičenosti transferina z železom (serumska koncentracija železa, koncentracija transferina), včasih pa tudi koncentracija topnih transferinskih receptorjev (5). Referenčne vrednosti teh preiskav so zbrane v tabeli 2.

Tabela 2. Serumske vrednosti kazalcev sideropenije (2). TIBC – skupna kapaciteta vezave železa (angl. total iron binding capacity).

Železo	
• Moški	80–150 µg/dl
• Ženske	60–140 µg/dl
TIBC	300–350 µg/dl
Transferin	250–450 µg/dl
Feritin	30–300 µg/dl
• Ženske pred menopavzo	15–160 µg/dl

predpostavljajo pa, da se zaradi višjih vrednosti feritina nanj veže več telesnih zalog železa in tako obvaruje posameznika pred slabšanjem infekcije (6).

Poleg shranjevanja železa v tkivih in funkcije kot vnetni reaktant feritin sodeluje še v številnih drugih fizioloških in patofizioloških mehanizmi v telesu. Zunajcelična oblika feritina je med drugim prenašalec železa predvsem do celic, ki nimajo transferinskih receptorjev (npr. oligodendrociti, limfociti), v manjšem odstotku pa tudi kot vir za eritropoezo. V telesu deluje še kot signalna molekula, ima vpliv na imunski odziv in se omenja kot regulator angiogeneze. Znana je njegova vloga kot tumorski označevalec zaradi vnetnega dogajanja, dodatno pa so odkrili, da določeni tumorji (nevroblastomi) tvorijo in izločajo feritin. Ta je v določenih populacijah dokaj nezanesljiv kazalec zalog železa v črevesju, ker ima številne že odkrite funkcije, verjetno pa obstajajo še dodatne, ki še niso bile opisane (7).

### Transferin

Transferin je plazemska beljakovina, ki se sintetizira v jetrih glede na presovne potrebe železa. Nanj se veže absorbirano železo. Pri zdravem človeku je zasičenost 20–55 %. Transferin z železom se veže na transferinske receptorje (TR) na eritroblastu in železo se z endocitozo prenese v celico (1). Največja koncentracija TR je v membranah nezrelih eritrocitov, hitro delečih se celic in celic placent, prisotni pa so tudi v bazalni plasti epidermisa, semenskih tubulih, jetrih in endoteliju možganskih kapilar (8).

V klinični praksi se največ uporablja določanje zasičenosti transferina z železom kot kazalec razpoložljivosti železa za eritropoezo. Izračunamo ga iz koncentracije serumskega železa in TIBC ( $Fe \times 100 / TIBC$ ). Kadar so vrednosti manjše od 15 %, je razpoložljivost železa za eritropoezo zmanjšana (8).

Vrednosti transferina ne odražajo vedno dejanske ocene zalog in razpoložljivosti železa. Glavna težava je, da vrednosti serumskega železa čez dan nihajo. Pogosto osebe z anemijo jemljejo tudi oralne kontraceptive, ki sprožijo porast serumskih vrednosti transferina in posledično lažno nizke vrednosti nasičenosti transferina z železom (9).

### Feritin

Serumske vrednosti železa podnevi variirajo tudi do 30 % (višje vrednosti izmerimo popoldne in po obroku). Odvisne so tudi od metode določanja, zato za oceno telesnih zalog železa določamo serumsko koncentracijo feritina. Feritin je vodotopna spojina železa in beljakovinskega plašča apoferitina. V tej obliki je v telesu shranjenega 10–20 % železa. Večina feritina se nahaja v kostnem mozgu, jetrih in vranici, majhen delež pa je prisoten tudi v plazmi. Vrednosti so različne med spoloma in z leti naraščajo (4).

Serumski feritin pa ne odraža zmeraj zalog železa. Spada med vnetne reaktante, zato se njegove vrednosti povišajo ob okužbi ali vnetju, nekaterih tumorjih, jetrnih boleznih, čezmerni fizični aktivnosti, hipertiroidizmu, alkoholizmu in uporabi oralnih kontraceptivov (2). Pri akutnem imunskem odzivu proinflammatory citokini (interlevkin-1 $\beta$ , tumorje nekrotizirajoči faktor) povečajo sintezo obeh podenot (H in L) feritina. Ta mehanizem je drugačen od mehanizma pospešene sinteze pri pomanjkanju železa. Njegov namen je še nepojasnen,

Predvsem pri vnetjih se določa tudi serumska koncentracija TR. Ta je neodvisna od spola, večja je pri otrocih in mladostnikih, temnopoltih in pri ljudeh, ki živijo na višji nadmorski višini. Prav tako ni odvisna od fizioloških dejavnikov (nosečnost, prekomerna aktivnost) in vnetja. Vrednosti dobro korelirajo s funkcijskim pomanjkanjem zaloga železa (8). Največja težava je, da niso standardizirane (9).

Odstotek transferina z zmanjšano vsebnostjo ogljikovih hidratov (angl. *carbohydrate deficient transferin* – CDT) je kazalec rednega uživanja alkohola nad 50–80 g dnevno in se uporablja pri odkrivanju prikritega alkoholizma. Referenčna serumska vrednost je 2,6% (10).

## NOVI KAZALCI SIDEROPENIJE

Določanje zaloga železa s standardnimi kazalci sideropenije zadostuje pri sicer zdravih osebah, problematično pa je predvsem pri vnetnih stanjih, anemiji pri kroničnih boleznih, zdravljenju z rekombinantnim humanim eritropoetinom, starostnikih in v zgodnjem otroštvu. Pri osebah s temi značilnostmi je potekalo intenzivno iskanje zanesljivejših laboratorijskih testov (5). Referenčne vrednosti najuporabnejših novih kazalcev prikazuje tabela 3.

Tabela 3. Novi kazalci sideropenije (5). *ChR* – količina hemoglobina v retikulocitu (angl. *reticulocyte hemoglobin content*), % *hipoE* – delež hipokromnih eritrocitov.

<i>ChR</i>	30,0–36,0 pg
% <i>hipoE</i>	<5%

## Količina hemoglobina v retikulocitih

Retikulociti se nahajajo v krvnem obtoku le 18–36 ur, preden dozori v zrele eritrocite, in so kazalec trenutnega stanja eritropoeze. Določamo lahko njihovo število v krvi in druge vrednosti, in sicer povprečni volumen retikulocitov, povprečno koncentracijo hemoglobina v retikulocitih, količino hemoglobi-

na v retikulocitu (angl. *reticulocyte hemoglobin content*, *ChR*) in indeks njihove dozorelosti v odvisnosti od količine RNA v njih (5).

Kot občutljiv in zgodnji kazalec funkcionalnega pomanjkanja železa se je pokazalo določanje *ChR* (5). Prav tako je dokazano, da ima *ChR* največjo napovedno vrednost za določanje pomanjkanja zaloga železa v kostnem mozgu (11).

Pomanjkljivost *ChR* je, da je za izračun potrebna vrednost povprečnega celičnega volumna. Posledično so lahko vrednosti lažno visoke pri bolnikih, ki imajo pomanjkanje železa hkrati z megaloblastno anemijo, in lažno nizke pri talasemijah in hemoglobinopatijah, ki povzročajo mikrocitno anemijo (12).

## Delež hipokromnih eritrocitov

Hipokromni eritrociti (*hipoE*) so definirani z vrednostjo *MCHC* pod 280 g/L, normalno jih je v krvnem obtoku manj kot 5%. Pri absolutnem ali funkcionalnem pomanjkanju železa njihov delež naraste. Ker je življenjska doba eritrocita do 120 dni, se sprememba deleža zazna šele po daljšem obdobju (5). Prednost se je pokazala predvsem pri odkrivanju pomanjkanja železa pri dializnih bolnikih in funkcionalnem pomanjkanju železa pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim epoetinom. Poleg dejstva, da ne zazna akutnih sprememb v razpoložljivosti železa, sta pomanjkljivosti še temperaturna občutljivost in shranjevanje (s časom eritrociti nabreknejo, *MCHC* se zmanjša in delež *hipoE* eritrocitov je precenjen) (9).

## Hepcidin

Hepcidin je peptid, ki ga izločajo jetra za regulacijo absorpcije železa v črevesju in njegovega sproščanja iz makrofagov. Regulacija poteka preko nadzovanja delovanja feroportina (13, 14). Zvišane vrednosti hepcidina korelirajo s pomanjkanjem železa ali vnetjem, hipoksija in pospešena eritropoeza pa zmanjšata izločanje hormona (15).

Pri anemiji zaradi kroničnih boleznih ali vnetij je zmanjšano sproščanje železa iz retikuloendotelijskih makrofagov in duodenalnih enterocitov. Do tega pride zaradi zvišanih vrednosti krožečega hepcidina in večje produkcije dušikovega oksida, kar vodi v pospe-

šeno sinteza feritina in posledično sekvestracija železa (15).

### **Drugi možni kazalci**

Drugi kazalci, ki obetajo, da bodo v prihodnosti uporabni za določanje sideropenije, so: eritrocitni cinkov protoporfirin (angl. *zinc protoporphyrin*, ZPP), topni transferinski receptorji (angl. *soluble transferrin receptor*, sTfR) in superprevodni kvantni interferenčni pripomoček (angl. *superconducting quantum interference device*, SQUID).

Med njimi je najbolj raziskan ZPP, ki je kazalec vključitve železa v hem. Pri pomanjkanju železa se namreč na njegovo mesto pri produkciji hema veže cink, kar se kaže kot zvišane vrednosti ZPP. Drug možen kazalec je sTfR, ki daje informacijo o razpoložljivosti železa v kostnem mozgu. Ob stimulaciji kostnega mozga z eritropoezo stimulirajočimi agensi pride do povečanega izražanja TR na površini eritroblastov. Če je v kostnem mozgu pomanjkanje železa, ostane nekaj TR praznih, ti se odcepijo z eritrocitov in jih je mogoče zaznati v krvnem obtoku. Višja kot je njihova količina v krvi, manjša je zaloga železa v kostnem mozgu. Edina izmed nelaboratorijskih metod je SQUID. Gre za neinvazivno metodo določanja količine železa v jetrih z izkoriščanjem paramagnetnih lastnosti železa. Ob zvišanih koncentracijah železa v jetrih magnetnoresonančni signal nad jetri oslabi (13).

## **KLINIČNI POMEN NOVIH KAZALCEV**

### **Zdravljenje z rekombinantnim humanim epoetinom**

Rekombinantni humani epoetin (r-HuEPO) se uporablja vedno pogosteje, največ pri dializnih bolnikih. Pri njegovi uporabi se zaradi izjemno pospešene eritropoeze pogosto pojavi funkcionalno pomanjkanje železa in posledično se razvijejo mikrocitni retikulociti ter eritrociti. Vrednosti feritina v serumu so lahko ob tem izjemno visoke, kljub temu pa železa v kostnem mozgu ni in je potrebno nadomeščanje. Pri tej skupini bolnikov se je kot ustrezen kazalec funkcionalnega pomanjkanja železa izkazal CHR, delež hipoE pa je pri-

meren za spremljanje odziva na zdravljenje in prilagajanje odmerkov (5). Pokazalo se je tudi, da so pacienti, pri katerih je bil odziv na intravensko nadomeščanje železa spremljan z novimi kazalci, potrebovali očitno manjše odmerke (16).

### **Anemija ob kroničnih boleznih**

Pri bolnikih z vnetnimi procesi, kroničnimi okužbami in novotvorbami s klasično diagnostiko anemije ugotovimo povečano koncentracijo feritina v serumu, majhno koncentracijo železa in zmanjšano vezavno kapaciteto za železo. Zaloge železa so zadostne, a se zaradi vnetnih dogajanj iz njih ne more sproščati, tudi eritropoeza je upočasnjena (5). Pri bolnikih z ledvično odpovedjo in uremijo je treba upoštevati še močno skrajšano življenjsko dobo eritrocitov (57–73 dni), s tem pride do hitrejših sprememb v vrednostih hipoE (17). Zaradi vnetij, jetrnih boleznih in malignomov je serumski feritin pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo pogosto zelo visok (nad 500 µg/dl), zato se je treba za morebitno nadomeščanje železa odločiti glede na nove kazalce. Zgornja meja feritina, pri kateri je železo še varno dodajati, se spreminja in se določa arbitrarno, zato je potrebna individualna ocena bolnikovih potreb in tveganj. Absolutna meja je 2.000 µg/dl (6).

### **Anemija zaradi pomanjkanja železa v zgodnjem otroštvu**

Pomanjkanje železa v otroški dobi lahko moti normalen razvoj centralnega živčnega sistema, zato je hitro odkrivanje v tem starostnem obdobju še posebej pomembno. Tudi pri otrocih se je CHR pokazal kot hitrejši in zanesljivejši parameter za zgodnje odkrivanje sideropenije (2).

### **Anemija zaradi pomanjkanja železa pri starostnikih**

Zaradi polimorbidnosti je pri starostnikih težko določiti mejo med izolirano anemijo zaradi sideropenije in pridruženo anemijo zaradi kroničnih boleznih. V tej starostni skupini se določanje vrednosti CHR v primerjavi z določanjem vrednosti MCH ni izkazalo za učinkovitejše (18).

## Uživanje sredstev, ki povečujejo telesno zmogljivost pri športu

Da bi dosegli boljšo preskrbo tkiv s kisikom in telesno pripravljenost, športniki hodijo na višinske priprave, na prehodu v tretje tisočletje pa je postala popularna tudi uporaba r-HuEPO in sorodnih zdravil. V nekaj dneh po uporabi pride do porasta hematokrita in koncentracije hemoglobina, povečajo se vrednosti hematokrita retikulocitov, koncentracije serumskega eritropoetina in transferina, zmanjša se CHr, pri dolgotrajni uporabi je pri-soten še povečan delež hipoE (5).

## ZDRAVLJENJE

Pri zdravljenju sideropenične anemije je treba zdraviti vzrok nastanka in nadomestiti primanjkljaj železa. Postopanje pri odločitvi za zdravljenje prikazuje tabela 4.

## PRIHODNOST

Za popolno razumevanje, lažjo diagnostiko in učinkovitejše zdravljenje z železom poveza-nih bolezni je ključnega pomena natančno poznavanje njegovih transportnih mehaniz-mov v telesu. Čeprav je železo eden najbolj

raziskanih elementov, je še vedno zelo malo znanega o njegovi homeostazi. Najbolj sta raziskana vloga in delovanje hemoglobina, najbolj nejasno pa je dogajanje v mitohondri-jih (uravnavanje mitohondrijskega privzema železa, prenos železa v mitohondrije in hema iz njih ter regulacija mitohondrijskega feritina). Bistvena odprta vprašanja so tudi, kakšen je molekularni mehanizem negativne povratne zanke privzema železa v eritrocite, kako je regulirana biosinteza hema v nehe-patičnih neeritrocitnih celicah in kako ferro-portin regulira feritin. Šibkeje raziskano področje je uravnavanje vstopa in izstopa železa v možgane in njegov transport med možganskimi celicami. Na tem področju je trenutno klinično najpomembnejše vprašanje motnja homeostaze železa kot patogenetski faktor pri nevrodegenerativnih boleznih (15).

Mnogo raziskav poteka tudi na področju izboljšanja zdravljenja anemije. Kot eden izmed potencialnih kazalcev pomanjkanja železa se omenja hepcidin, ki naj bi bil po zad-njih teorijah potencialna tarča novih zdravil za zdravljenje sideropenije. Nizke vrednosti hepcidina (kot posledica mutacije genov, ki običajno inducirajo izražanje hepcidina) so vzrok hemokromatoze. Nasprotno stanje je na

Tabela 3. Obravnava anemičnega pacienta (19).

Adolescenti in predmenopavzalne ženske	Moški in pomenopavzalne ženske
Razmisli o: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nezadostnem vnosu železa,</li> <li>• izgubi krvi (menoragija, gastrointestinalna krvavitev, okvara hemostaze) in</li> <li>• celiakiji.</li> </ul>	Izključí: <ul style="list-style-type: none"> <li>• gastrointestinalno krvavitev in</li> <li>• celiakijo.</li> </ul>
Rizíčni dejavniki za gastrointestinalno patologijo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• gastrointestinalni simptomi,</li> <li>• družinska anamneza kolorektalnega karcinoma,</li> <li>• starost nad 50 let in</li> <li>• ponavljajoča se, neodzivna, nepojasnjena anemija.</li> </ul>	
Preiskave: <ul style="list-style-type: none"> <li>• gastroskopija/kolonoskopija,</li> <li>• presejanje za celiakijo in</li> <li>• drugo glede na klinični status.</li> </ul>	
Zdravljenje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• železo <i>per os</i> (100–200 mg/dan) vsaj 3 mesece po normalizaciji Hb,</li> <li>• intravenska aplikacija železa (50–100 mg/dan) in</li> <li>• optimizacija prehrane (sekundarna preventiva: 8–18 mg/dan za odrasle).</li> </ul>	

železo neodzivna sideropenija, pri kateri genetska motnja vpliva na nenormalno visoke vrednosti hepcidina. Prav tako so visoke vrednosti hepcidina kot odziv na vnetne citokine eden izmed faktorjev nastanka anemije ob kroničnih boleznih. Študije o uporabi hepcidinskih agonistov za zdravljenje hemokromatoze že potekajo. Pridobljena znanja bi bilo mogoče uporabiti tudi za iznajdbo hepcidinskih antagonistov, ki bi zaščitili feroportin pred s hepcidinom induciranim uničenjem in s tem pospešili nadomeščanje zaloga železa (14).

## ZAKLJUČEK

Sideropenična anemija je pogosta patologija, ki se s standardnimi diagnostičnimi metodami v večini primerov ugotovi in po potrebi ustrezno zdravi. Te metode pa zatajijo ravno v primerih polimorbidnosti in pri specifičnih starostnih skupinah, pri katerih ima spregledana in nezdavljena bolezen hujše posledice. Količina hemoglobina v retikocitu in delež hipokromnih eritrocitov sta novejši diagnostični metodi za odkrivanje tako absolutnega kot funkcionalnega pomanjkanja železa in sta ravno pri vnetnih boleznih, kroničnih bolnikih in otrocih bolj občutljivi in specifični.

## LITERATURA

1. Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, et al. Interna medicina. Ljubljana: Littera Picta; 2011.
2. Thelml H, Diem H, Haferlach T. Color atlas of hematology. New York: Thieme; 2004.
3. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin Saturation. Clin J Am Soc Nephrol. 2006; 1: 4-8.
4. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
5. Zupan IP, Lenart K. Klinični pomen novih metod (količina hemoglobina v retikocitih in hipokromni eritrociti) za oceno pomanjkanja železa v telesu. Zdrav Vestn. 2004; 73: 499-502.
6. Zadeh KK, Zadeh KK, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? Clin J Am Soc Nephrol. 2006; 1: 9-18.
7. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, et al. Serum ferritin: past, present and future. Biochim Biophys Acta. 2010; 1800 (8): 760-9.
8. Vogrin B, Vogrin M, Miksić M, et al. Pomen določanja serumskih transferinskih receptorjev. Zdrav Vestn. 2004; 73: 203-5.
9. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. Clin Chem. 2003; 49 (10): 1573-8.
10. Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. Clin Chem. 1997; 37 (12): 2029-37.
11. Mast AE, Blinder MA, Lu Q, et al. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. Blood. 2002; 99: 1489-91.
12. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. Am J Hematol. 2008; 83: 307-10.
13. Chung M, Moorthy D, Hadar N, et al. Biomarkers for Assessing and Managing Iron Deficiency Anemia in Late-Stage Chronic Kidney Disease. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). Comparative Effectiveness Reviews [internet]. 2012 [citirano 2013 Apr 10]; 83. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114474/>
14. Andrews NC. Closing the iron gate. N Engl J Med. 2012; 366: 376-7.
15. Sheftel AD, Mason AB, Ponka P. The long history of iron in the universe and in health and disease. Biochim Biophys Acta. 2012; 1820 (3): 161-87.
16. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, et al. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. Kidney Int. 2001; 60: 2406-11.
17. Cullen P, Söffker J, Höpfl M, et al. Hypochromic red cells and reticulocyte haemoglobin content as markers of iron-deficient erythropoiesis in patients undergoing chronic haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14: 659-65.
18. Karlsson T. Comparative evaluation of the reticulocyte hemoglobin content assay when screening for iron deficiency in elderly anemic patients. Hindawi Publishing Corporation: Anemia. 2011; 2011: 925907.
19. Pasricha SRS, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. Med J Aust. 2010; 193 (9): 525-32.

Kristijan Ivanušič<sup>1</sup>, Jernej Avsenik<sup>2</sup>, Mojca Glušič<sup>3</sup>

# Vloga magnetnoresonančnega slikanja pri obravnavi bolnikov z rakom prostate

*The Role of Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Care*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** magnetna resonanca, rak prostate, spektroskopija, difuzija

Rak prostate spada med najpogostejše rake tako po svetu kot v Sloveniji. Diagnozo postavimo na osnovi patohistološkega izvida biopsije. Po postavljeni diagnozi ima magnetnoresonančno slikanje pomembno vlogo pri ugotavljanju stadija bolezni in načrtovanju individualiziranega zdravljenja. Začetna slikovna ocena raka prostate temelji na T<sub>1</sub>- in T<sub>2</sub>-poudarjenih sekvencah v različnih ravninah. T<sub>2</sub>-poudarjeno magnetnoresonančno slikanje visoke ločljivosti pri bolniku z rakom prostate omogoča s svojo odlično diferenciacijo mehkih tkiv najboljši prikaz prostate in sosednjih anatomskih struktur. »Običajnim« morfološkim sekvencam so v protokolih magnetnoresonančnega slikanja pridružene še sodobne ali funkcionalne magnetnoresonančne tehnike. Med klinično najbolj uporabne in dostopne funkcionalne magnetnoresonančne sekvence spadajo difuzijsko poudarjeno magnetnoresonančno slikanje, dinamično kontrastno poudarjeno magnetnoresonančno slikanje in magnetnoresonančna spektroskopija, ki pomembno prispevajo k natančnejšemu določanju stadija bolezni, oceni prostornine rakavega tkiva, njegove agresivnosti ali ponovitve bolezni. Namen našega prispevka je predstaviti magnetnoresonančne sekvence pri obravnavi bolnikov z rakom prostate.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** magnetic resonance, prostate cancer, spectroscopy, diffusion

Prostate cancer is one of the most common cancers affecting men in Slovenia and worldwide. Prostate cancer diagnosis is based on histopathological biopsy findings. After diagnosis has been made, magnetic resonance imaging plays an important role in determining the stage of the disease and in planning individualised treatment. The initial imaging assessment of prostate cancer is acquired from T<sub>1</sub>- and T<sub>2</sub>-weighted magnetic resonance imaging sequences in different planes. High resolution T<sub>2</sub>-weighted magnetic resonance imaging with excellent soft tissue differentiation provides the best depiction of the prostate gland and adjacent anatomical structures. In magnetic resonance imaging protocols, these morphologic sequences are joined by modern or physiology-based magnetic resonance techniques. Among the clinically most useful and accessible functional magnetic resonance sequences are diffusion-weighted magnetic resonance imaging, dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, and magnetic resonance spectroscopy, all of which significantly contribute to a higher quality in assessing tumour staging, volume, aggressiveness and recurrence. This article presents magnetic resonance imaging sequences in prostate cancer patient care.

---

<sup>1</sup> Mag. Kristijan Ivanušič, dr. med., univ. dipl. psih., Radiološki oddelek, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; kristijan.ivanusic@gmail.com

<sup>2</sup> Jernej Avsenik, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; jernej.avszenik@gmail.com

<sup>3</sup> Asist. mag. Mojca Glušič, dr. med., Služba za radiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana



## UVOD

Rak prostate predstavlja 7 % vseh rakov pri moških, je šesti najpogostejši karcinom na svetu (1) in najpogostejši karcinom pri moških v Sloveniji (2). Incidenca raka prostate tako pri nas kot v svetu raste, delno zaradi staranja populacije in delno zaradi zgodnje diagnostike raka (3). Histološko gre najpogosteje za adenokarcinom, druge vrste tumorjev so izjemno redke (3). Maligne spremembe znotraj prostate postajajo s staranjem vse pogostejše. Do starosti 80 let ima 80 % moških maligna žarišča znotraj žleze (1), vendar večina ostane brez simptomov. Rak prostate raste počasi, kar omogoča dolgo preživetje tudi pri bolnikih z že prisotnimi zasevki ob postavitvi diagnoze (3).

Rak prostate je mogoče najbolj učinkovito zdraviti, če je diagnosticiran zgodaj v svojem razvoju. Danes se prepoznavanje raka prostate prične s presejalnimi testi: digitorektalnim pregledom (DRP) in/ali ugotavljanjem ravni za prostato specifičnega antigena (PSA). Ob koncentracijah nad 4 ng/ml se priporoča transrektalni ultrazvok in biopsija prostate (TRUZ), diagnoza pa se postavi na osnovi patohistološkega izvida (4). Po postavljeni diagnozi raka prostate je izbira zdravljenja odvisna od bolnikove starosti, stadija in agresivnosti tumorja, potencialnih neželenih učinkov zdravljenja (erektilna disfunkcija in urinska inkontinenca), bolnikovih sočasnih drugih bolezni in njegovih želja glede izbire zdravljenja (5). Težnja po zmanjšanju neželenih učinkov zdravljenja in maksimiziranju učinkov zdravljenja je pripeljala do zahteve po individualiziranem, za bolnika specifičnem zdravljenju.

Težava nastopi, kadar kljub izrazitemu sumu na rak prostate (ki temelji na PSA ali DRP) diagnoze patohistološko ni mogoče potrditi. Lažno negativnih TRUZ-vodenih biopsij je med 15 in 34 % (4). Poleg tega lahko histološka heterogenost in večžariščnost raka prostate pomembno prispevata k postavitvi prenizke histološke ocene po Gleasonu, ki je glavni pokazatelj agresivnosti tumorja in odraža stopnjo diferenciacije tumorskega tkiva (6). V teh primerih lahko magnetnoresonančno slikanje (MRI), ki na neinvaziven način prikaže prisotnost, obseg in agresivnost

raka prostate, pomembno prispeva k zgodnji postavitvi diagnoze in načrtovanju individualiziranega zdravljenja.

MRI pri obravnavi bolnika z rakom prostate (7, 8):

- izboljšuje diagnostično natančnost,
- omogoča izvedbo MRI-vodene biopsije, ki je še posebej priporočljiva v primerih, ko raven PSA narašča kljub negativnemu izvidu biopsije,
- omogoča oceno tveganja, ugotavljanje začetnega stadija, oceno uspešnosti zdravljenja in odkrivanje ponovitve bolezni,
- omogoča karakterizacijo tkiva prostate in
- omogoča vodenje žariščne terapije.

Prispevek predstavlja trenutno vlogo MRI v diagnostiki in optimizaciji zdravljenja bolnikov z rakom prostate. Začetna slikovna ocena temelji na  $T_1$ - in  $T_2$ -poudarjenih sekvencah (t. i. običajne morfološke sekvence) z uporabo gadolinijevega kontrastnega sredstva. Sodobne magnetnoresonančne tehnike (funkcionalne MRI-sekvence) pa poleg morfološke ocene omogočajo tudi razpoznavo bioloških procesov in s tem oceno funkcionalnih, hemodinamskih, metabolnih, celičnih in citoarhitektonskih sprememb. Med funkcionalne MRI preiskave štejeemo difuzijsko obteženo slikanje (angl. *diffusion-weighted imaging*, DWI), dinamično kontrastno-poudarjeno magnetnoresonančno slikanje (angl. *dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging*, DCE-MRI) in magnetnoresonančno spektroskopijo (MRS).

## ANATOMIJA PROSTATE

Prostata ima obliko obrnjenega stožca in se nahaja tik pod sečnim mehurjem, za sramno kostjo in pred danko. Histološko sestavlja prostato 70 % žleznega in 30 % nežleznega tkiva (9). Glavna nežlezna elementa prostate sta prostatični del sečnice in anteriorno vezivnomišično tkivo. Široko sprejet je McNealov sistem anatomske razdelitve prostate na cone: ske predelke (10). Po tem sistemu je žlezno tkivo prostate razdeljeno na periferno cono, centralno cono, prehodno cono in periuretralno tkivo. V radiološki strokovni literaturi se uporablja tudi izraza centralna žleza (predstavlja skupno področje periuretralnega tkiva, prehodne cone in centralne cone) in periferna žleza (vključuje samo periferno cono) (11).

Tabela 1. Prikaz deleža žleznega tkiva po posameznih conah in porazdelitev adenokarcinoma prostate glede na cone žleznega tkiva prostate.

	Delež žleznega tkiva v prostati (%)	Delež adenokarcinomov prostate glede na mesto vznika (%)
Periuretralno tkivo	<1	/
Prehodna cona	5	20
Centralna cona	25	10
Periferna cona	70	70

Periferno cono obdaja kapsula prostate. Na posterolateralni strani kapsule prostate se nahajata živčnožilna snopa (ŽŽS). Semenska mešička se nahajata posterosuperiorno glede na prostato in skupaj z ŽŽS predstavljata področje, kamor se tumor najpogosteje razširi, ko prodre skozi kapsulo prostate (4).

Periferna cona je največji del prostate in vključuje posteriorne in lateralne predele. V tej coni adenokarcinom vznikne najpogosteje (tabela 1) (11).

V slikovni diagnostiki je prostata arbitrarno razdeljena na vrh (apeks), srednjo žlezo in bazo, slednja je v stiku s spodnjo steno sečnega mehurja. Na ta način je mogoče določiti šest področij prostate (seksanti), ki se uporabljajo za odvzem vzorcev pri TRUZ-ovdeni biopsiji.

## SODOBNI MAGNETNO-RESONANČNI SISTEMI

MRI-sisteme z gostoto magnetnega polja 1,5 tesla (T) v veliki meri zamenjujejo magnetnoresonančne naprave z gostoto magnetnega polja 3 T, ki ob krajšem trajanju preiskave omogočajo boljšo prostorsko in časovno ločljivost z izboljšanim razmerjem signal – šum (RSŠ) (4, 7). Posledica izboljšane RSŠ je tudi uvedba novih sekvenc, kot sta DWI in DCE-MRI (4). Dodatna izpopolnitev MRI pri obravnavi bolnika z rakom prostate je tudi uporaba endorektalnih tuljav skupaj s pelvičnimi tuljavami. Prednost takšnega pristopa je prav tako v zvišanju RSŠ z manjšim številom artefaktov in boljšo ločljivostjo slike kot pri MRI brez endorektalne tuljave. Slaba stran uporabe endorektalne tuljave je povzročanje neprijetnosti za bolnika in deformiranje žleze. Mnogi ob uporabi 3 T MRI-sistemov še naprej uporabljajo endorektalno tuljavo ter tako še dodat-

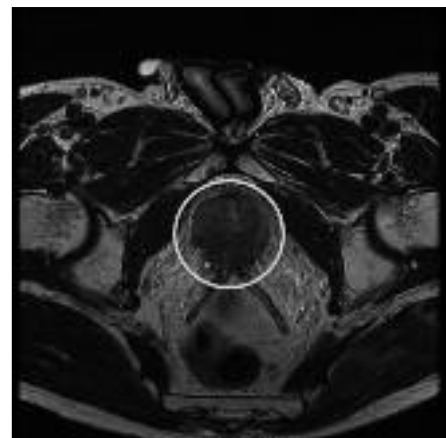
no povečajo prednosti močnejšega magnetnega polja (4).

## KONVENCIONALNO SLIKANJE PROSTATE Z MAGNETNO REZONANCO

Visokoločljivostna  $T_2$ -poudarjena MRI-sekvenca v treh ravninah (angl.  $T_2$  weighted imaging, T2WI) je metoda izbora za prikaz notranje anatomije prostate. Pri takšnem načinu slikanja ima periferna cona signal visoke intenzitete, centralna in prehodna cona, ki sta sestavljeni iz kompaktno urejenih gladkih mišic in rahlejšega žleznega tkiva, pa signal nizke intenzitete. Nizko intenziteto signala ima tudi anteriorna vezivnomišična stroma (9).

T2WI se uporablja za odkrivanje raka prostate, lokalno zamejitev bolezni in določanje stadija (7).

Rak prostate se v periferni coni pokaže kot področje nizke intenzitete signala, ki se ga



Slika 1.  $T_2$ -poudarjena sekvenca. Slika prikazuje v celoti tumorsko spremenjeno žlezo (obkroženo) z znaki preraščanja kapsule.

zlahka razlikuje od normalnega tkiva (slika 1) (9). Takšno slikanje ima pomembno omejitev pri prikazovanju raka v prehodni in centralni coni, kjer ima tako rakavo kot normalno tkivo signal nizke intenzitete. Signal nizke intenzitete pa na T2WI povzročajo tudi številna nemaligna stanja, kot so nespecifično vnetje, spremembe po hormonskem zdravljenju, postradiacijska fibroza in hiperplastični noduli ter z biopsijo povezana krvavitve (9, 11). Krvavitve po biopsiji prikazemo s T<sub>1</sub>-poudarjenim slikanjem v prečni ravnini, MRI-preiskavo pa opravimo vsaj 4–6 tednov po opravljeni biopsiji (7).

Ker je sekvenca T2WI občutljiva, ne pa tudi značilna za raka prostate, jo je priporočljivo dopolniti s funkcionalnimi sekvencami.

## DIFUZIJSKO POUДАРJENO SLIKANJE

Z DWI ocenjujemo stopnjo difuzije vode znotraj tkiva (4). Difuzija je proces termalno pogojenega naključnega gibanja molekul, imenovanega Brownovo gibanje. V splošnem je difuzija znotraj malignega tkiva bolj omejena kot v zdravem tkivu, predvsem zaradi visoke gostote rakavih celic in velike količine znotraj- in zunajceličnih membran (9). Spremembo v difuziji vode količinsko izrazimo s spremembo vrednosti navideznega koeficienta difuzije (angl. *apparent diffusion*

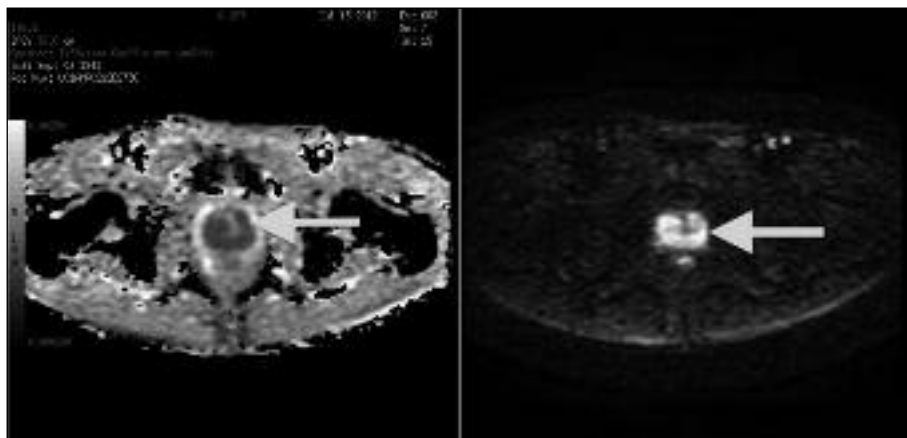
*coefficient*, ADC), slikovno pa z difuzijskimi mapami in ADC-mapami, ter na ta način kvalitativno in kvantitativno ocenjujemo agresivnost raka prostate (7) (slika 2). Zaradi ovirane difuzije so vrednosti ADC v rakavem tkivu nižje (9). Kljub značilni razliki v vrednosti srednjega ADC med rakavim in normalnim tkivom lahko individualna variabilnost zmanjša diagnostično natančnost difuzijskih meritev za odkrivanje in lokalno zamejitev raka prostate (12). ADC-vrednosti dobro korelirajo z oceno po Gleasonu (7).

Prednosti DWI sta kratek čas zajemanja slike in visoka kontrastna ločljivost med rakavim in normalnim tkivom. Omejitvi sta slaba prostorska ločljivost in potencialno slabša kvaliteta slike zaradi nehomogenosti magnetnega polja ob pobiopsijskih krvavitvah (9, 13).

Z DWI pridobimo podatke o agresivnosti raka, kombiniranje ADC-map s slikami T2WI pa izboljšuje diagnostično zanesljivost in prispeva k natančnejšemu določanju stadija (7, 14, 15).

## DINAMIČNO KONTRASTNO POUДАРJENO MAGNETNORESONANČNO SLIKANJE

Teoretični temelji sekvence slonijo na tumorski angiogenezi. Mutacije tumorskih celic vodijo v produkcijo in sproščanje dejavnikov angiogeneze, kot sta dejavnik žilne prepus-



Slika 2. Hipointenziven signal na mapi navideznega koeficienta difuzije (ADC) (puščica, A) in hiperintenziven signal na difuzijskem slikanju (puščica, B) je znak restrikcije difuzije, kar govori v prid diagnozi tumorja prostate.

nosti ali žilni endotelijski rastni dejavnik. Posledično se poveča ožiljenost v rakavem tkivu, zaradi šibke integritete žilne stene se poveča prepustnost (9). Ker je intersticija v rakavem tkivu več kot v normalnem tkivu, obstaja velika razlika v koncentraciji kontrastnega sredstva med plazmo in intersticijskim tkivom (16). Perfuzijski parametri, kot so srednji čas prehoda, pretok krvi, površina področja prepustnosti in prostornina intersticija, so pomembno višji v rakavem kot v normalnem tkivu (17). Ta splošna ugotovitev velja tudi v primeru raka prostate. DCE-MRI se uporablja za odkrivanje in lokalno zamejitev raka prostate, določanje stadija ter odkrivanje ponovitve bolezni (7).

Za raka prostate v periferni coni je značilno zgodnje obarvanje in visok (relativni) vrh obarvanja, za raka prostate v centralni coni pa hitro izpiranje (angl. *washout*) gadolinijevega kontrastnega sredstva zaradi patološke visoko prepustne mikrovaskulature (18–20). S T<sub>1</sub>-poudarjenim DCE-MRI-slikanjem se iz podatkov o spreminjanju intenzitete signala s časom določi različne perfuzijske parametre, kar omogoči odkrivanje in lokalno zamejitev raka prostate (21). Podatke je mogoče analizirati slikovno z izdelavo barvnih map, semikvantitativno ali kvantitativno (4, 7).

Ker so nekateri raki prostate le blago do zmerno hipervaskularizirani, jih z DCE-MRI ne prepoznamo (18).

Razlikovanje med prostatitisom, benigno hiperplazijo prostate in rakom prostate v prehodni coni je samo z uporabo DCE-MRI oteženo, zato se priporoča kombinacija s T2WI in DWI (7).

## MAGNETNORESONANČNA SPEKTROSKOPIJA

Z MRS se določa kemijsko sestavo snovi z analizo elektromagnetnega sevanja, ki iz te snovi izhaja. Za MRS se največkrat uporabljajo vodikova jedra oziroma protoni (<sup>1</sup>H), ker imajo primerne magnetne lastnosti in so široko zastopani v organskih tkivih (22, 23). Rezultat spektralne analize MR-signalov je krivulja, ki kaže niz vrhov pri različnih frekvencah. Položaj posameznega vrha na frekvenčnem

spektru je odvisen od kemične sestave okolja, v katerem se vodikova jedra nahajajo, medtem ko je višina posameznega vrha odvisna od koncentracije takšnih jeder. S pomočjo MRS pridobimo podatke o biokemični sestavi tkiv in celic, na osnovi katerih lahko posredno sklepamo o intenzivnosti delitve celic, vitalnosti celic in presnovi v celicah tumorjev (22, 23).

MRS prostate prikaže koncentracije holina, kreatina in citrata znotraj majhnih volumnskih enot oz. vokslov. Prostatično tkivo vsebuje visoko koncentracijo citrata in nizko koncentracijo holina. Pri raku prostate pa je raven citrata znižana ali celo nezaznavna zaradi spremembe metabolizma iz citrat proizvajajočega v citrat oksidirajoči metabolizem (11). Koncentracija holina je zvišana zaradi intenzivnega obnavljanja membran ob pospešeni delitvi rakavih celic. MRS za odkrivanje raka prostate temelji na povišanem razmerju med holinom in citratom. Ker je v frekvenčnem spektru vrh kreatina zelo blizu vrhu holina, ju včasih ni mogoče ločiti, zato se v spektralni analizi v praktične namene uporablja razmerje holin-kreatin-citrat (RHKC) po enačbi 1 (11):

$$RHKC = \frac{\text{holin} + \text{kreatin}}{\text{citrata}} \quad (1)$$

Za kvantitativno vrednotenje rezultatov MRS se pogosto uporablja klasifikacijski sistem, kot so ga predlagali Kurhanewicz in sodelavci (24). V tem sistemu se posamezna volumnska enota opredeli kot normalna, sumljiva ali zelo sumljiva za raka prostate. Tkivo je sumljivo za raka prostate, če je vrednost RHKC vsaj dve standardni deviaciji (SD) nad povprečno vrednostjo iz normalne periferne cone, in zelo sumljivo, če je vrednost RHKC vsaj tri SD nad njo. MRS omogoča analizo metabolizma celotne prostate (11). Pri kvalitativnem vrednotenju se vizualno primerja vrhove metabolitov holina in citrata v frekvenčnem spektru (7).

MRS zaradi slabe prostorske ločljivosti ni primerna metoda za lokalno zamejitev tumorja, je pa uporabna za odkrivanje raka in oceno njegove agresivnosti, za odkrivanje morebitne ponovitve bolezni ter za oceno uspešnosti zdravljenja (7).

## MULTIPARAMETRIČNO MAGNETNORESONANČNO SLIKANJE

Pri obravnavi bolnika z rakom prostate priporoča Evropsko združenje za radiologijo urogenitalnega trakta (angl. *European Society for Urogenital Radiology*, ESUR) uporabo multiparametričnega magnetnoresonančnega slikanja (mp-MRI), ki vključuje kombinacijo visokoločljivostnega T2WI in vsaj še dveh funkcionalnih MRI-sekvenc. Klinična uporabnost posamezne sekvence se od primera do primera razlikuje. S T2WI ocenjujemo morfologijo, DWI in MRS prispevata k natančnejši opredelitvi sprememb, DCE-MRI pa z visoko občutljivostjo k uspešnejšemu odkrivanju raka prostate (7).

## DOLOČANJE STADIJA PRI RAKU PROSTATE

TNM-sistem za določanje stadija raka prostate je klinično uporaben in natančno razvršča na novo diagnosticirane rake. Kljub visoki specifičnosti pri prepoznavanju omejene oziroma lokalno napredovale bolezni je rutinska uporaba MRI za določanje stadija nepotrjena, predvsem zaradi nizke občutljivosti in znatne variabilnosti med ocenjevalci (25). ESUR je oblikoval smernice za mp-MRI-obravnavo bolnikov z rakom prostate, ki vključu-

je minimalna in optimalna določila. Čeprav ustrezne, na dokazih temelječe, smernice še niso oblikovane, je združenje predstavilo priporočila za optimalno tehnično izvedbo mp-MRI-sekvenc in tri protokole: za odkrivanje primarnih tumorjev, lokalno zamejitev bolezni ter za odkrivanje zasevkov v bezgavke in kosti (slika 3) (7). Tako v primeru protokola za odkrivanje kot za lokalno zamejitev raka je mp-MRI sestavljen iz naslednjih MRI-sekvenc: T1W1, T2WI, DWI, DCE-MRI in kot dodatna možnost še MRS.

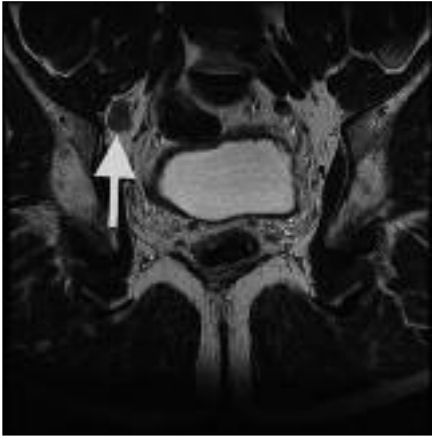
Protokol za lokalno zamejitev je namenjen odkrivanju ekstrakapsularnega širjenja raka, saj je razlikovanje med omejeno in lokalno napredovalo boleznijo odločilno za izbor najprimernejšega zdravljenja. Kriteriji za ekstrakapsularno širjenje, vraščanje v seminalne mešičke, distalni del sfinkra sečnega mehurja ter v vrat sečnega mehurja so naštevi v tabeli 2 (7).

Mp-MRI-protokol za odkrivanje zasevkov v bezgavke in kosti omogoča ugotavljanje regionalne razširjenosti bolezni in zasevkov v skeletu. Sestavljajo ga sekvence: T1WI, T2WI in DWI (slika 4). Izvaja se ga ločeno od preostalih dveh protokolov, saj pri večini bolnikov njegova izvedba ni potrebna (7).

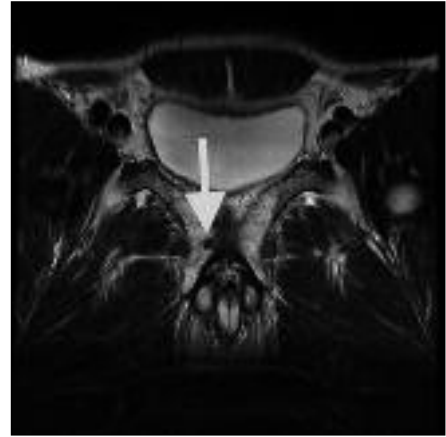
ESUR je tako predstavil vlogo MRI pri bolnikih z nediagnosticiranim rakom prostate in bolnikih s primarno diagnosticiranim rakom prostate (slika 5) (7).

Tabela 2. mp-MRI kriteriji za ugotavljanje lokalno napredovalega raka prostate. mp-MRI – multiparametrično magnetnoresonančno slikanje, ŽŽS – živčno-žilni snop.

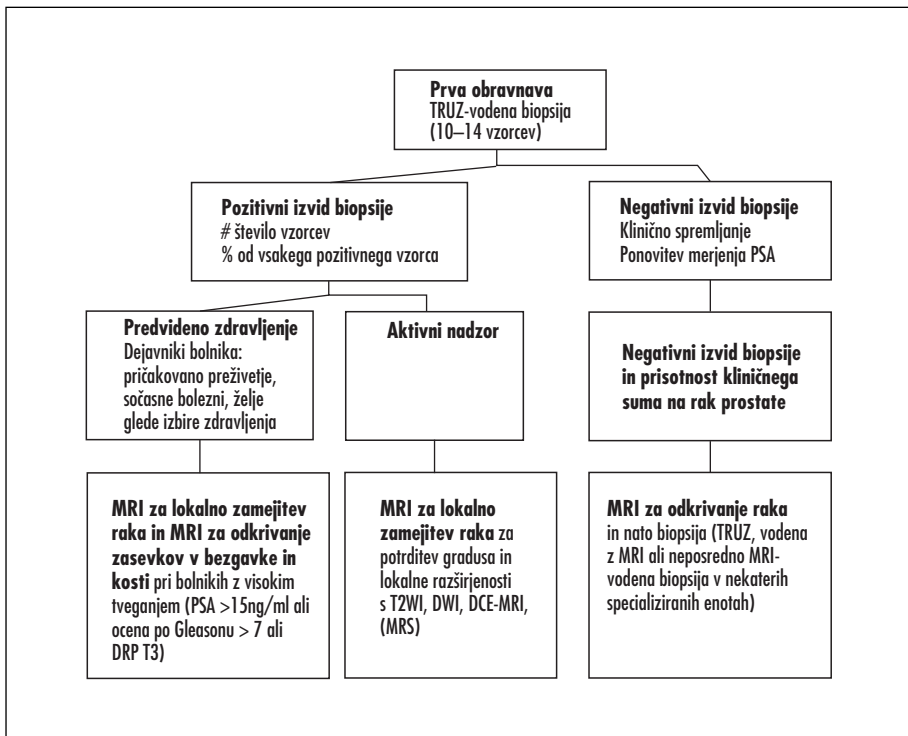
Kriterij	Najdba
Ekstrakapsularna razširitev raka	Tumor, ki je v stiku s kapsulo, nepravilna oblika ali zadebelitev ŽŽS, izbočena ali odsotna kapsula, kontrastno obarvanje v kapsuli, merljivo ekstrakapsularno širjenje, zapolnjen rektoprostatični kot.
Semenski mešički	Razširitev, T <sub>2</sub> -signal nizke intenzitete, zapolnjen kot med prostato in semenskimi mešički, kontrastno obarvanje in restrikcija difuzije.
Distalni sfinkter	Tumor v sosednjem področju, izguba nizkega signala mišice sfinktra, patološko obarvanje, ki se širi v sfinkter.
Vrat sečnega mehurja	Tumor v sosednjem področju, izguba nizkega T <sub>2</sub> -signala v mišici sečnega mehurja, patološko obarvanje, ki se širi v vrat sečnega mehurja.



Slika 3.  $T_2$ -poudarjena sekvenca v koronarni ravnini. Opaziti je patološko spremenjeno bezgavko (puščica) ob desni notranji obturatorni mišici.



Slika 4.  $T_2$ -poudarjena sekvenca v transverzalni ravnini. Viden je skeletni zasevek v ramus ossis pubis desno (puščica).



Slika 5: Algoritem za slikovno diagnostično obravnavo moških, napotenih zaradi povišane ravni za prostato specifičnega antigena (PSA) v serumu, abnormalnosti, ugotovljenih z digitalnim rektalnim pregledom (DRP), ali z družinsko obremenitvijo z rakom prostate. MRI – magnetnoresonančno slikanje, TRUZ – transrektalni ultrazvok, T2WI –  $T_2$  poudarjeno magnetnoresonančno slikanje, DWI – difuzijsko poudarjeno slikanje, DCE-MRI – dinamično kontrastno poudarjeno magnetnoresonančno slikanje, MRS – magnetnoresonančna spektroskopija.

## VLOGA MRI PRI NAČRTOVANJU INDIVIDUALIZIRANEGA ZDRAVLJENJA

Bolnike z lokalno omejenim rakom prostate lahko na osnovi verjetnosti za razširitev ali ponovitev bolezni razvrstimo v tri skupine (26):

- nizko tveganje: vrednost PSA pod 10 ng/ml, ocena po Gleasonu 6 ali manj in T-stadij T2a ali manj;
- srednje visoko tveganje: vrednost PSA 10–20 ng/ml, ocena po Gleasonu 7 ter T-stadij T2b;
- visoko tveganje: vrednost PSA nad 20 ng/ml, ocena po Gleasonu 8 ali več ter T-stadij T2c.

Pri bolnikih z *nizkim tveganjem* so možnosti zdravljenja radikalni kirurški poseg, radioterapija ali aktivni nadzor bolnika. mp-MRI lahko izključi pomembno ekstrakapsularno širjenje bolezni in s tem usmeri bolnika v aktivni nadzor. mp-MRI se lahko uporabi tudi pri načrtovanju kirurškega posega s ciljem ohranitve perifernih živcev in urinske kontinence ter pri žariščni radioterapiji (7). Pri bolnikih s *srednje visokim tveganjem* je potrebna določitev stadija za izbiro najprimernejšega

zdravljenja. V tej skupini so možnosti za ekstrakapsularno razširitev raka pomembno višje. Pri bolnikih z visokim tveganjem je priporočljiva uporaba scintigrafije skeleta ali uporaba MRI za odkrivanje zasevkov v bezgavkah in kosteh (7).

## ZAKLJUČEK

Zaradi visoke incidence raka prostate je potrebno zgodnje odkrivanje in tarčno zdravljenje. Različne MRI-sekvence kot DWI, DCE-MRI in MRS lahko ob uporabi konvencionalnega T<sub>1</sub>- in T<sub>2</sub>-poudarjenega slikanja omogočijo natančnejšo lokalno zamejitev in oceno biološkega potenciala tumorja. Z njimi pridobimo podatke o biokemičnih procesih v tkivih in o žilni oskrbi tumorja. Tako pridobljeni podatki so v pomoč pri določanju stadija tumorja, načrtovanju individualiziranega zdravljenja, pri prepoznavanju lokalne ponovitve tumorja in načrtovanju biopsije. Vsaka izmed tehnik ima enega ali več omejujočih dejavnikov, a njihovo kombiniranje v mp-MRI pomembno prispeva h kvalitetnejši obravnavi bolnikov z rakom prostate.

## LITERATURA

1. Yaqoob MM. Diseases of the prostate gland. In: Kumar PJ, Clark ML, eds. Kumar & Clark's clinical medicine. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2012. p. 635.
2. Register raka RS [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana. 2009 [citirano 2013 Mar 1]. Dosegljivo na: <http://www.onko-i.si/rss>
3. Kragelj B, Borštnar S, Sedmak B. Rak prostate. In: Hočevar M, Novaković S, Novaković BJ, et al., eds. Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009. p. 347–52.
4. Tempany C, Franco F. Prostate MRI: Update and current roles. Applied Radiology. 2012; 41 (3): 17–22.
5. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2002; 347 (11): 781–9.
6. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, et al. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. J Urol. 1997; 157 (2): 559–62.
7. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol. 2012; 22 (4): 746–57.
8. Kelloff GJ, Choyke P, Coffey DS. Challenges in clinical prostate cancer: role of imaging. AJR Am J Roentgenol. 2009; 192 (6): 1455–70.
9. Choi YJ, Kim JK, Kim N, et al. Functional MR imaging of prostate cancer. Radiographics. 2007; 27 (1): 63–75.
10. Coakley FV, Hricak H. Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach. Radiol Clin North Am. 2000; 38 (1): 15–30.
11. Claus FG, Hricak H, Hattery RR. Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and 1H MR spectroscopy. Radiographics. 2004; 24 Suppl 1: S167–80.
12. Sato C, Naganawa S, Nakamura T, et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. J Magn Reson Imaging. 2005; 21 (3): 258–62.

13. Wang L, Hricak H, Kattan MW, et al. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram. *Radiology*. 2007; 242 (1): 182–8.
14. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection–histopathologic correlation. *Radiology*. 2010; 255 (1): 89–99.
15. Lowry M, Zelhof B, Liney GP, et al. Analysis of prostate DCE-MRI: comparison of fast exchange limit and fast exchange regimen pharmacokinetic models in the discrimination of malignant from normal tissue. *Invest Radiol*. 2009; 44 (9): 577–84.
16. Delorme S, Knopp MV. Non-invasive vascular imaging: assessing tumour vascularity. *Eur Radiol*. 1998; 8 (4): 517–27.
17. Buckley DL, Roberts C, Parker GJ, et al. Prostate cancer: evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR imaging – initial experience. *Radiology*. 2004; 233 (3): 709–15.
18. Mocikova I, Babela J, Balaz V. Prostate cancer – the role of magnetic resonance imaging. *Biomedical Papers of the Faculty of Medicine and Dentistry of Palacky University, Olomouc, Czech Republic*. Palacky University Press. 2012; 156 (2): 103–07.
19. Barentsz JO, Heijmink SWTPJ, Halsbergen van der Kaa C, et al. Magnetic Resonance Imaging of Prostate Cancer. In: Hodler J, von Schulthess GK, Zollikofer CL, eds. *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2010–2013: Diagnostic Imaging and Interventional Techniques*. 42-nd International Diagnostic Course in Davos (IDKD); 2010 March 20–21; Davos, Switzerland. Springer Verlag Italia; 2010. p. 125–41
20. Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003; 229 (1): 248–54.
21. Rouviere O, Raudrant A, Ecochard R, et al. Characterization of time-enhancement curves of benign and malignant prostate tissue at dynamic MR imaging. *Eur Radiol*. 2003; 13 (5): 931–42.
22. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996; 17 (1): 1–15.
23. Zafar Sajjad SA. Magnetic resonance spectroscopy (MRS): basic principles and applications in focal brain lesions. *Pakistan journal of neurological sciences*. 2007; 2 (1): 42–6.
24. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, et al. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24–0.7 cm<sup>3</sup>) spatial resolution. *Radiology*. 1996; 198 (3): 795–805.
25. Heidenreich A. Consensus criteria for the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of prostate cancer: not ready for routine use. *Eur Urol*. 2011; 59 (4): 495–7.
26. Kattan MW, Scardino PT. Prediction of progression: nomograms of clinical utility. *Clin Prostate Cancer*. 2002; 1 (2): 90–6.

Prispelo 11. 4. 2013





Martina Vivoda<sup>1</sup>, Bogdan Lorber<sup>2</sup>, David B. Vodusek<sup>3</sup>

# Juvenilna mioklonična epilepsija

## *Juvenile Myoclonic Epilepsy*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** juvenilna mioklonična epilepsija, elektroencefalogram, protilepileptična zdravila, valproat, levetiracetam, topiramam, lamotrigin

Juvenilna mioklonična epilepsija je eden najpogostejših epileptičnih sindromov. Ocenjujemo, da ga ima približno desetina vseh bolnikov z epilepsijo. Uvrščen je v skupino »idiopatske generalizirane epilepsije z variabilnim fenotipom«. Klinično sliko značilno sestavljajo mioklonusi, absence in generalizirani tonično-klonični napadi. Prvi napadi se najpogosteje pojavijo po izpostavljenosti dejavnikom tveganja okrog pubertete. Za diagnozo juvenilne mioklonične epilepsije so pomembni klinični kriteriji, normalen izvid nevrološke preiskave in značilno spremenjen elektroencefalogram z generaliziranimi trni, večkratnimi trni in kompleksi trn-val s frekvenco, ki je višja od 3 Hz. Prepoznavanje jutranjih mioklonusov je pomembno za diagnozo juvenilne mioklonične epilepsije, zato jih aktivno iščemo. Bolniki se zaradi njih redko sami pritožujejo. Diferencialno diagnostično sta podobni epilepsija z generaliziranimi tonično-kloničnimi krči ob zburanju in epilepsija mladostnika z absencami. Juvenilna mioklonična epilepsija je načeloma lahko vodljiva bolezen in ima dobro prognozo. Svetujemo izogibanje dejavnikom tveganja in zdravljenje s protilepileptičnimi zdravili. Zdravilo prvega izbora je valproat. Če ga bolnik slabše prenaša, pa so priporočeni lamotrigin, levetiracetam in topiramam. Kadar z enim zdravilom nismo uspešni, uporabljamo kombinacijo zdravil. V preglednem članku so predstavljeni heterogena klinična slika sindroma, diagnostični postopki in terapevtske možnosti. Prikazani so tudi dosežki nevroradioloških študij in aktualna raziskovalna vprašanja.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** juvenile myoclonic epilepsy, electroencephalogram, antiepileptic drugs, valproic acid, levetiracetam, topiramam, lamotrigin

Juvenile myoclonic epilepsy is one of the most common epilepsy syndromes, which accounts for nearly 10% of all epilepsies. It has been classified as part of »Idiopathic generalized epilepsy with variable phenotype«. The syndrome presents between the ages of 6 and 22. Clinical manifestations encompass myoclonic jerks, absence and generalized tonic-clonic seizures. Diagnose is often delayed, because characteristic clinical picture develops gradually over a few years time. Juvenile myoclonic epilepsy diagnosis is based upon clinical criteria, normal neurological examination and brain magnetic resonance imaging, and an abnormal electroencephalogram recording showing generalized discharges of multiple spike and polyspike and wave complexes with frequency higher than 3 c/sec. Recognition of myoclonic jerks is impor-

---

<sup>1</sup> Martina Vivoda, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; mvivoda@gmail.com

<sup>2</sup> Asist. mag. Bogdan Lorber, dr. med. Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Prof. dr. David B. Vodusek, dr. med., Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

tant for the diagnosis and physicians should actively seek the information on myoclonic seizures. Patients rarely complain about them. Generalized tonic-clonic seizures on awakening and juvenile absence epilepsy are high up on the list of differential diagnoses. Juvenile myoclonic epilepsy is considered to respond well to therapy and to have a good prognosis. Treatment is based on the avoidance of precipitating factors and antiepileptic drugs. Valproate is considered the first line treatment and newer antiepileptic drugs are also found effective. When a favorable response is not obtained by monotherapy, polytherapy is considered. In this review article we present the heterogeneous clinical manifestations of the syndrome, diagnostic procedures and therapeutic options. We also present the advances in neuroimaging and highlight the current trends in research.

## UVOD

Juvenilno mioklonično epilepsijo (JME) je prvi natančno opisal Janz leta 1957 in jo še vedno lahko zasledimo pod imenom »Janzov sindrom« (1). Sindrom je sprva poimenoval impulzivni *petit mal*, kasneje pa mioklonična epilepsija adolescence (2). Komisija za klasifikacijo in terminologijo Mednarodne lige proti epilepsiji (angl. *International League Against Epilepsy*) je JME leta 2001 uvrstila v skupino sindromov »idiopatske generalizirane epilepsije (IGE) z variabilnim fenotipom« (3).

## EPIDEMIOLOGIJA

Epilepsija je za kapjo in demenco tretja najpogostejša kronična nevrološka motnja, ki je zaradi svojih značilnosti resen medicinski in socialni problem. Prevalenca se približuje 1 %, pojavnost pa Christensen ocenjuje na 68,8/100.000 prebivalcev na leto. V različnih starostnih obdobjih se pojavnost razlikuje (4).

JME je eden najpogostejših epileptičnih sindromov (5). Ocenjujejo, da ga ima približno 6–11 % vseh bolnikov z epilepsijo (6). Pojavi se med 6. in 22. letom, v 50 % med 13. in 16. letom (5). Klinično sliko sestavljajo (7):

- mioklonusi (M) kmalu po prebujanju – pri vseh bolnikih,
- generalizirani tonično-klonični napadi (GTK) – pri več kot 90 % bolnikov in
- tipične absence (A) – pri tretjini bolnikov.

Oba spola sta prizadeta v enaki meri. Absence se pojavijo v starosti  $10,5 \pm 3,4$  let, mioklo-

nusi  $15 \pm 3,5$  let in GTK v starosti  $16 \pm 3,5$  let (7). Bolniki praviloma nimajo nevroloških ali intelektualnih primanjkljajev in bolezen nima progresivnega značaja (8).

## ETIOLOGIJA

Za JME je pomembna dedna nagnjenost. V družinah bolnikov z JME ima 42 % družinskih članov v več generacijah epilepsijo. Prvi gen pri bolnikih s fenotipom mioklonične juvenilne epilepsije so odkrili leta 1985. Danes so znani geni na kromosomu 6 (*EFHC1*, *BRD2*), na kromosomu 2 (*CACNB4*), kromosomu 3 (*CLCN2*), kromosomu 5 (*GABRA1*) in kromosomu 8 (*KCNQ3*) (9).

Do ekspresije gena *KCNQ3* ne pride takoj po rojstvu, kar lahko razloži pojavljanje bolezni v adolescenci. Gen je odgovoren za sintezo napetostno odvisnih kalijevih kanalčkov, ki regulirajo hitro fazo repolarizacije celice. Zmanjšana aktivnost kalijevih kanalčkov upočasni repolarizacijski akcijski potencial in zniža prag, potreben za nastanek naslednjega akcijskega potenciala. Gen *CLCN* kodira sintezo napetostno odvisnih klorovih kanalčkov, ki posredujejo gabaergični inhibični odgovor (5). Gen *GABRA1* je odgovoren za sintezo podenote  $\alpha 1$  receptorja gamaaminomaslene kisline A (GABAA), ki sodeluje pri hitri sinaptični inhibiciji.

Z mutacijami naštetih genov lahko razložimo le majhen delež JME, iz česar sklepamo, da je dedovanje večinoma poligeno in da je nastanek bolezni odvisen od več dejavnikov (10, 11). Večina raziskovalcev je mnenja, da ti geni povzročajo minimalne funkcional-

ne spremembe, ki jih s standardnimi metodami ne ugotovimo in da je pojav JME odvisen od njihovega kumulativnega učinka in od vpliva dejavnikov okolja (5).

Že glede na podatke o različnih genih in kombinacijah z različnimi dejavniki razvoja in okolja sklepamo, da je JME heterogen sindrom ter da vseh mehanizmov patogeneze ne poznamo.

## KLINIČNA SLIKA

Prepoznava mioklonusov je za diagnozo JME ključna. Pojavljajo se tipično pol ure po zburjanju, zlasti po prekratkem spanju. Mioklonusi so posamični ali ponavljajoči se, večinoma simetrični, neritmični in neredni mišični trzljaji, ki največkrat zajemajo zgornje ude (97,7%), lahko pa tudi spodnje ude (46,5%), trup (23,3%) in obraz (14%). Tipičen mioklonus je sestavljen iz elevacije rame in fleksije komolca (5). Amplituda zgbkov je različna: od tako močnih, ki povzročijo nenadne padce, do manjših trzljajev, imenovanih minipolimioklonusi, ter nevidnih zgbkov, ki jih bolniki pogosto opisujejo kot občutek elektrike v telesu, lahko jim padejo predmeti iz rok. V času mioklonusov je zavest praviloma ohranjena (12, 13).

Generalizirani tonično klonični napadi se pojavljajo pri 80–95 % bolnikov. Zanje je pri JME značilno, da ponavljajoči se mioklonusi preidejo v začetno tonično fazo GTK; sekvenca je klonična-tonična-klonična faza, kar je patognomonično za JME, če se pojavi v tem starostnem obdobju pri sicer zdravem mladostniku. Značilno se pojavljajo kmalu po prebujanju in večinoma dokaj redko: 1–2-krat letno (5).

Absence so epileptični napadi brez ali z minimalnimi motoričnimi znaki in z neodzivnostjo, ki jih spremlja značilen vzorec v elektroencefalogramu (EEG). Pri bolnikih z JME se pojavljajo med 5. in 16. letom. Če se absence začnejo pred 10. letom, so po navadi izrazitejše in daljše (7). Z leti postanejo redkejše in blažje. Med bolniki, ki imajo samo absence, je verjetnost, da se bodo pojavili tudi mioklonusi, 15 % (5).

Neprespane noči in splošna utrujenost, posebej po uživanju alkohola, so najmočnejši sprožilni dejavniki za pojav mioklonusov in

GTK pri JME. Pozno uspanje in zgodnje jutranje zburjanje ali pa nenačrtovan telefonski klic zgodaj zjutraj lahko sprožijo napade.

Fotosenzitivnost se v EEG pojavlja pri tretjini bolnikov, čeprav jih ima verjetno manj kot 10 % napade, ki jih sproži fotostimulacija v vsakodnevnem življenju (7, 13). Drugi dejavniki tveganja za pojav napadov so: večji telesni ali duševni stres, hormonske spremembe in neredno jemanje zdravil (14).

Bolniki nimajo nevroloških izpadov in praviloma niti zaostanka v duševnem razvoju. Na nevropsiholoških testih v primerjavi s skupino zdravih ljudi iste starosti, spola in stopnje izobrazbe so večkrat našli slabši uspeh pri preizkusu izvršilnih funkcij: pozornosti, kratkoročnega in zapoznelega verbalnega spomina, delovnega ter prostorskega spomina pri poimenovanju predmetov, obdelavi besedil in govornih spretnostih (15). Število psihopatoloških simptomov se povečuje s trajanjem JME. Razvije jih do 49 % bolnikov. De Araujo in sodelavci na prvem mestu navajajo anksioznost (46,9 %) in spremembe razpoloženja (38,7%) (16). Motnje osebnosti, in sicer histrionično, pasivno-agresivno, mejno, odvisnostno, obsesivno-kompulzivno, so opisali pri 20 % bolnikov. Pogosteje se pojavljajo pri bolnikih z večjo frekvenco napadov. Avvin nas opozarja na pomembnost ocenjevanja psihopatološke komorbidnosti (17). Povezavo med JME in karakternimi posebnostmi sta omenjala že Janz in Christian (1).

JME je po klinični sliki zelo heterogen epileptični sindrom. Martinez-Juarez in sodelavci so zasledovali klinični potek bolezni pri 257 bolnikih in njihovih družinskih članih ter analizirali njihove klinične in elektroencefalografske značilnosti. JME so razdelili na 4 podskupine: klasična JME (72 %), otroška epilepsija z absencami, ki se razvijejo v JME (18 %), JME z absencami v adolescenci (7 %) in JME z astatičnimi napadi (3 %) (6).

## DIAGNOSTIČNI KRITERIJI

Klinični kriteriji za diagnozo JME so (3):

- mioklonični epileptični napadi kmalu po zburjanju (obvezen kriterij). Absence, generalizirani tonično-klonični napadi, fotosenzitivnost in značilno pojavljanje teh vrst napadov ob neprespanosti so dodatni klinični kriteriji;

- normalen izvid nevrološke preiskave in
- EEG z generaliziranimi trni, večkratnimi trni in kompleksni trn-val s frekvenco, ki je višja od 3Hz.

Čeprav je JME pogost sindrom s karakteristično klinično sliko in spremembami v EEG, je čas od prvih znakov boleznih do postavitve diagnoze lahko zelo dolg. Panayiotopoulos je s sodelavci ugotavljal, da je do postavitve pravilne diagnoze preteklo od  $8,3 \pm 5,5$  leta od pojava prvih epileptičnih napadov in  $17,7 \pm 10,4$  meseca od prvega pregleda v terciarnem centru za epilepsijo (12). Najpogostejša napačna diagnoza je bila preveč splošna »generalizirani tonično-klonični napadi« ali »parcialna epilepsija« (5).

Najpogostejši klinični dejavnik, ki je botroval napačni diagnozi, so spregledani mioklonični epileptični napadi. Večina bolnikov se ne pritožuje zaradi mioklonusov, ker jih ima za nepomembne, se jih sramuje ali pa so nanje navadijo in jih dojemajo kot nekaj običajnega. Drugi jih opisujejo kot del generaliziranih tonično-kloničnih napadov. Za postavitev diagnoze zdravnik med pregledom bolnika usmerjeno vpraša o morebitnih mioklonusih, malo verjetno je namreč, da jih bo bolnik navedel sam od sebe. Kot vzroke za pozno postavitev diagnoze JME navajajo še nesimetrične mioklonuse, ki zbuja diag-

nostični sum na žariščno epilepsijo, GTKK v nočnem času, pojavljanje absenc nekaj let pred pojavom mioklonusov in žariščne spremembe v EEG (5, 12).

Elektroencefalografski dejavniki, povezani z napačno diagnozo, so netipične spremembe, ki ne izključujejo JME (13, 18). Amplitudna asimetrija v EEG ali žariščne spremembe lahko preiskovalca zavedejo v smer diagnoze žariščnih epilepsij, še posebej če so absente napačno interpretirane kot kompleksni parcialni napadi. Enostranski mioklonusi so lahko podobni motoričnemu parcialnemu napadu.

Normalen posnetek EEG ni redkost med bolniki z JME. Triinšedemdeset odstotkov bolnikov je imelo vsaj en normalen EEG v času spremljanja, kar pripisujejo zdravljenju s protiepileptičnim zdravilom. To nakazuje pomen snemanja EEG pred uvedbo terapije (5).

## ELEKTROENCEFALOGRAM

Bolniki z JME imajo praviloma normalno osnovno električno aktivnost. Lahko je prisotna blago povišana aktivnost theta in upočasnjen ritem alfa (5, 12, 19).

V interiktičnem EEG zabeležimo izbruhe generaliziranih nepravilnih kompleksov trn-val in politrn-val, frekvence 3–5 Hz, frontocentralne dominancje. Politrnom pogosto



Slika 1. Diagnostični kriteriji za JME vključujejo za JME značilne vzorce z generaliziranimi kompleksi politrn-val v EEG. JME – juvenilna mioklonična epilepsija, EEG – elektroencefalogram.

sledijo počasni valovi. Izbruhi so lahko fragmentirani oz. ločeni (12, 20).

EEG med miokloničnimi napadi kaže komplekse trn-val, sestavljene iz skupine 5–20 generaliziranih, skoraj vedno simetričnih in visokofrekvenčnih trnov (10–16 Hz), ki jim pogosto sledijo valovi frekvence 2,5–5 Hz (slika 1). Začetek in najvišje amplitude so vidne v čelnih področjih, širijo se parietalno, temporalno in okcipitalno. Takšne elektroencefalografske spremembe so prisotne pri 22,2–51,4 % bolnikov (5).

Mioklonusi se pojavijo hkrati s kompleksom trn-val, čeprav kompleks traja dlje, tudi po več sekund. Zdi se, da obstaja povezava med številom trnov v kompleksu in jakostjo miokloničnega napada.

Obstajajo tudi drugi vzorci EEG. Najpomembnejši alternativni vzorec je generaliziran nepravilen kompleks trn-val, frekvence 3–5 Hz. Lahko so prisotni tudi počasni ostril valovi, izbruhi počasnih valov, skupine ostril valov, skupine trnov in hiter ritem (21).

Žariščne izbruhe najpogosteje zabeležimo v čelnih področjih. Asimetrije v posnetku najdemo pri 9,8–33,3 % primerov, njihova pogostost pa se poveča po odvzemu spanja.

Panayiotopoulos in sodelavci so ugotavljali značilnejše vzorce pri hiperventilaciji (22).

## SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Odsek za pediatrično nevro radiologijo Mednarodne lige proti epilepsiji priporoča slikovno diagnostiko pri bolnikih s klinično sliko idiopatskih generaliziranih epilepsij, ki kažejo netipične simptome ali trdovratne napade kljub popolnemu sodelovanju bolnika in izogibanju dejavnikom tveganja (23). V zelo redkih primerih je namreč zgolj po klinični sliki epilepsije s strukturnim vzrokom težko ločiti od JME.

Magnetne resonančna tomografija (MRT) glave ima prednost pri slikovni diagnostični obdelavi v primerjavi s CT, ker ponuja boljšo prostorsko ločljivost in bolje razloči med patološkimi procesi. Z MRT lahko zaznamo žariščne kortikalne displazije, mezialno temporalno sklerozo, male tumorje (kot so oligodendrogliomi in gangliogliomi), vaskularne in druge malformacije, ki lahko predstavljajo epileptogeno žarišče (23).

Natančnejše analize z novimi metodami – difuzijsko tenzorsko slikanje (angl. *diffusion tensor imaging*, DTI), na vokslih temelječa morfometrija (angl. *voxel based morphology*, VBM) in na traktih temelječa prostorska statistika (angl. *tract based spacial statistics*, TBSS) – poročajo o subtilnih strukturnih in funkcionalnih abnormalnostih. Te so večinoma lokalizirane v frontalnem režnju in talamusu. VBM je metoda za izračun prostorskih sprememb sive in bele možganovine pri skupini preiskovancev. Izsledki študij so zelo neskladni: v dveh poročajo o zadebeljeni skorji v mezofrontalni ali frontobazalni regiji, v eni pa o stanjšani skorji prefrontalno in strukturnih abnormalnostih v hipokampusu in kaloznem korpusu. Bilateralna atrofija talamusa je dokazana v nekaterih študijah, v drugih pa ni potrjena. (15, 24, 25). DTI je metoda, ki se uporablja za prikaz prog bele možganovine z ugotavljanjem orientacije difuzije molekul vode. Metodo analize z DTI so pri bolnikih z JME uporabili le v petih študijah. Deppe in sodelavci ter Lui in sodelavci so dokazali znižano frakcijsko anizotropijo v sprednjem kraku kapsule interne, ki je korelirala s številom napadov (24, 26). Keller in sodelavci poročajo o znižani frakcijski anizotropiji talamokortikalnih prog, Vulliemoz in sodelavci pa o znižani frakcijski anizotropiji v korpusu interne kapsule, ki projicira nitje v suplementarno motorično področje (27, 28). Spektroskopijo z MR priporočajo, kadar sumimo na metabolni vzrok epilepsije.

## DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Epilepsija z generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi ob zburanju in juvenilna epilepsija z absencami se uvrščata visoko v diferencialni diagnozi. Za obe so značilni vsi trije tipi napadov, toda v različnem razmerju (22). Druge diagnoze, ki jim moramo upoštevati, so absence z mioklonusi vek in epilepsija z miokloničnimi absencami (5).

Čeprav so redke, moramo izključiti progresivne mioklonusne epilepsije, kot so Unverricht-Lundborgova in bolezen z Laforovimi telesci. Po navadi prizadenejo ljudi enake starosti, nimajo pa normalne osnovne elektroencefalografske aktivnosti, mioklonični

napadi se poslabšujejo, pogosti so tudi drugi nevrološki znaki (5).

Mioklonusi se lahko pojavijo po anoksični možganski poškodbi in v zvezi z boleznimi skladiščenja lipidov.

## ZDRAVLJENJE

JME zdravimo z izogibanjem dejavnikom tveganja in s protiepileptičnimi zdravili. Cilj zdravljenja je odsotnost epileptičnih napadov ob čim manj neželenih učinkov zdravil. Odgovor na ustrezno terapijo je običajno dober. Juvenilna mioklonusna epilepsija pa je le »pogojno benigna« sindrom, saj se pri znižanju odmerka ali ukinitvi zdravil napadi v dveh letih ponovijo pri 90 % bolnikov (5, 7, 29).

Po evropskih priporočilih zdravljenje začnemo z enim samim zdravilom (30). Valproat (VPA) je zdravilo prve izbire pri moških (17). Mehanizmi delovanja niso dokončno pojasnjeni. Med pomembnejšimi je zvečanje aktivnosti gabaergičnega sistema. Zaradi boljše prenosljivosti zdravilo uvajamo počasi. Ob slabo kontroliranih epileptičnih napadih odmerki ustrezno zvišujemo, vendar visoki odmerki zahtevajo skrben nadzor bolnikov zaradi hepatotoksičnosti. Zaradi teratogenosti, povečanja telesne teže in povezave z boleznijo policističnih ovarijev je VPA manj primeren za zdravljenje žensk v rodni dobi (7).

Kadar bolnik valproat slabše prenaša, so priporočena zdravila lamotrigin (LTG), levitracetam (LEV) in topiramam (TPM) (31). LTG deluje na napetostno odvisne natrijeve kanalčke in verjetno tudi na kalcijeve, s čimer preprečuje izločanje glutamata. O zdravljenju z LTG ni enotnega mnenja, ker lahko stopnjuje mioklonuse. Ob sočasnem zdravljenju z VPA lahko kontrolira mioklonične napade. Učinkovit je pri GTK in absencah. LEV je eno od najučinkovitejših novih zdravil. Deluje hitro, ima visoko in dolgotrajno učinkovitost, je sorazmerno varno in nima klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili. TPM je širokospetralno protiepileptično zdravilo, ki je učinkovito pri GTK, vendar lahko poslabša absence. Je inhibitor karbonske anhidraze, zaradi česar poveča tveganje za metabolno acidozo, nefrolitazo in anhidrozo. Kot dodatna terapija se priporočajo klonazepam (CLO), klobazam in zonisamidi (31). Klonazepam

(CLO) uporabljamo za JME z blažjim potekom, pri kateri prevladujejo mioklonusi. Manj učinkovit je pri GTK (7).

Novejše študije poročajo o uspešnosti zdravljenja JME z VPA pri 75 %, z LTG pri 39 % in z ostalimi zdravili pri 67 % bolnikov. Neželeni učinki so se pojavili pri 7 % bolnikov, zdravljenih z VPA, in enako pogosto pri LTG. Druge generalizirane epilepsije so uspešno zdravili s CBZ pri 28 %, z VPA v 46 %, z LTG v 44 % in z drugimi zdravili v 40 % (32). Študija SANAD na 716 bolnikih primerja VPA, LTG in TPM za zdravljenje IGE. Rezultati kažejo, da je VPA v primerjavi z LTG učinkovitejše zdravilo in da ga bolniki bolje prenašajo od TPM (33).

V 15 % je zdravljenje JME zahtevnejše. Napovedni dejavniki slabše prognoze so: prisotnost vseh treh tipov napadov (A, M, GTKK), pridruženo psihiatrično obolenje, žariščni klinični znaki ali lokalizirane elektroencefalografske spremembe (34).

Pri bolnikih, ki imajo napade kljub rednemu jemanju primerne zdravila, se pogosto kot učinkovita izkaže kombinacija protiepileptičnih zdravil. Najpogosteje kombiniramo VPA z LTG. Kombiniramo lahko tudi VPA s CLO, LTG s CLO in LEV s LTG (30).

Zdravljenje z neustreznim protiepileptičnim zdravilom lahko močno poslabša JME. CBZ, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin in vigabatrin lahko stopnjuje absence in mioklonuse ter lahko sprožijo mioklonični epileptični status, zato jih pri zdravljenju JME ne uporabljamo (7, 31, 34).

Z VPA zdravimo 95 % bolnikov (v monoterapiji oz. politerapiji). Na drugem mestu po deležu uporabe je LTG z 20 % v mono- ali politerapiji. Sledijo mu TPM, LEV in CLO. Remisijo doseže do 97 % bolnikov (35).

Pri JME so napadi lahko zelo redki, tudi brez zdravljenja. Bolniki imajo lahko GTKK in mioklonuse samo po izpostavljanju dejavnikom tveganja ali zgolj po jutranjem zburjanju in to ne vpliva na njihova vsakdanja opravila. Zato priporočamo urejen ritem spanja, izogibanje alkoholu in nošenje zatemnjenih očal ob možnosti izpostavljenosti svetlobnim stimulusom.

Čeprav je JME lahko obvladljiva, je zdravljenje pogosto dosmrtno, ker so recidivi ob ukinjanju zdravil zelo pogosti. Tudi ob načrtovanih nosečnostih se običajno ne odločamo

za ukinitve PEZ kljub možnim teratogenim učinkom zdravil.

Večina bolnikov z JME ima napade zelo redko in tako ustreza zakonodajnim pogojem za upravljanje z motornimi vozili (36).

## RAZPRAVA

O patogenezi IGE in s tem tudi JME se uveljavlja teorija, da pri IGE morda ne gre za generalizirano epileptogeno dogajanje. Pri raziskovanju absenc so ugotavljali, da je zavest lahko do neke mere ohranjena pri številnih absenčnih napadih. Glavna značilnost absenc je ustavitev motoričnih funkcij zaradi motenj v nevronske inhibiciji v premotoričnem področju. V etiopatogenezi absenc igra pomembno vlogo retikularna formacija, ki vpliva na kortiko-talamo-kortikalno zanko (37).

Napredne nevroradiološke tehnike, kot so slikanje z visoko jakostjo magnetnega polja, funkcionalno magnetno resonančno slikanje, difuzijsko tenzorsko slikanje, pozitronska emisijska tomografija, v kombinaciji z dodatno analizo in procesiranjem slik (VBM, TBSS in probabilistična traktografija) lahko pripomorejo k iskanju strukturnih in funkcionalnih abnormalnosti, ki bi v korelaciji s klinično

sliko (tipom in številom napadov) razložile etiopatogenezo JME. Narejenih je bilo več študij, med katerimi je najbolj odmevna študija Deppe in sodelavcev, ki dokazujejo zmanjšano frakcijsko anizotropijo, moteno integriteto možganskih prog, ki povezujejo talamus in prefrontalni korteks pri bolnikih z JME (24).

Izsledki teh študij predstavljajo pomemben dokaz za revizijo klasifikacije sindroma JME z vprašanjem, ali ni JME epilepsija frontalnega režnja in talamokortikalne zanke in ne generalizirana epilepsija.

## ZAKLJUČEK

JME je načeloma terapevtsko lahko vodljiva bolezen, ki ima dobro prognozo. Postavitev pravilne in pravočasne diagnoze JME je zelo pomembna za uspeh zdravljenja. Klinični pregled in EEG sta primarni diagnostični metodi, slikovna diagnostika pa je priporočena, le če gre za netipičen klinični potek bolezni. Potrebne bodo nadaljnje raziskave za natančnejšo opredelitev etiopatogeneze JME in mehanizmov, odgovornih za fenotipske razlike tega heterogeneza sindroma.

## LITERATURA

1. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand.* 1985; 72 (5): 449–59.
2. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology.* 1984; 34 (3): 285–94.
3. Engler J. Jr., Berg A. ILEA classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res.* 2006; 70 (Suppl 1): 5–10.
4. Christensen J, Vestergaard M, Pedersen MG, et al. Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark. *Epilepsy Res.* 2007; 76 (1): 60–5.
5. Alfradique I, Vasconcelos MM. Juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65 (4B): 1266–71.
6. Martínez-Juarez IE, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: Family studies and long-term follow-up. *Brain.* 2006; 129 (Pt 5): 1269–80.
7. Panayiotopoulos CP. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Panayiotopoulos CD, ed. *The epilepsies: seizures, syndromes and management.* Oxfordshire: Bladon Medical Publishing; 2005. p. 1–24.
8. Beghi M, Beghi E, Cornaggia CM, et al. Idiopathic generalized epilepsies of adolescence. *Epilepsia.* 2006; 47 Suppl 2: 107–10.
9. Jayalakshmi SS, Mohandas S, Sailaja S, et al. Clinical and electroencephalographic study of first-degree relatives and probands with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2006; 15 (3): 177–83.
10. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005; 46 Suppl 9: 15–20.
11. Zifkin B, Andermann E, Andermann F. Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18 (2): 147–53.
12. Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: Factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia.* 1991; 32 (5): 672–6.



13. Taylor I, Marini C, Johnson MR, et al. Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: Is there overlap? *Brain*. 2004; 127 (Pt 8): 1878–86.
14. Gelisse P, Genton P, Kuate C, et al. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2004; 45 (10): 1282–6.
15. Roebeling R, Scheerer N, Uttner I, et al. Evaluation of cognition, structural, and functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50 (11): 2456–65.
16. de Araujo Filho GM, Pascalicchio TF, Sousa Pda S, et al. Psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy: A controlled study of 100 patients. *Epilepsy Behav*. 2007; 10 (3): 437–41.
17. Auvin S. Treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *CNS Neurosci Ther*. 2008; 14 (3): 227–33.
18. Sousa NA, Sousa Pda S, Garzon E, et al. EEG recording after sleep deprivation in a series of patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63 (2B): 383–8.
19. Santiago-Rodriguez E, Harmony T, Cardenas-Morales L, et al. Analysis of background EEG activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2008; 17 (5): 437–45.
20. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2006; 129 (Pt 5): 1281–92.
21. Bartocci A, Elia M, Cali F, et al. Juvenile myoclonic epilepsy with generalised and focal electroencephalographic abnormalities: A case report with a molecular genetic study. *Neurol Sci*. 2007; 28 (5): 276–8.
22. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: A 5-year prospective study. *Epilepsia*. 1994; 35 (2): 285–96.
23. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50 (9): 2147–53.
24. Liu M, Concha L, Beaulieu C, et al. Distinct white matter abnormalities in different idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Epilepsia*. 2011; 52 (12): 2267–75.
25. Pulsipher DT, Seidenberg M, Guidotti L, et al. Thalamofrontal circuitry and executive dysfunction in recent-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50 (5): 1210–9.
26. Deppe M, Kellinghaus C, Duning T, et al. Nerve fiber impairment of anterior thalamocortical circuitry in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2008; 71: 1981–5.
27. Keller SS, Ahrens T, Mohammadi S, et al. Microstructural and volumetric abnormalities of the putman in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52: 1715–24.
28. Vulliemoz S, Vollmar C, Koepp MJ, et al. Connectivity of the supplementary motor area in juvenile myoclonic epilepsy and frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52 (3): 507–14.
29. Bourgeois BF. Chronic management of seizures in the syndromes of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44 Suppl 2: 27–32.
30. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007; 9 (4): 353–412.
31. Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, Sarri G, Cross JH. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2012; 344: e281.
32. Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005; 6 (3): 382–7.
33. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: An unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369 (9566): 1016–26.
34. Perucca E. The management of refractory idiopathic epilepsies. *Epilepsia*. 2001; 42 Suppl 3: 31–5.
35. Vivoda M, Lorber B, Vodušek DB. The effectiveness of the carbamazepine treatment in the Juvenile myoclonic epilepsy. *Liječ Vjesn*. 2009; 131 (Suppl 6): 49.
36. Pravilnik o zdravstvenih pogojih voznikov motornih vozil, Uradni list RS, št. 47/2011: 6324–6342.
37. Holmes MD, Brown M, Tucker DM. Are »generalized« seizures truly generalized? evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence. *Epilepsia*. 2004; 45 (12): 1568–79.

Prispelo 20. 11. 2012

Jasna Lojk<sup>1</sup>, Mojca Pavlin<sup>2</sup>, Mateja Erdani Kreft<sup>3</sup>

# Vloga endocitotskih poti pri razvoju in zdravljenju bolezni

## *The Role of Endocytic Pathways in Development and Treatment of Disease*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** endocitoza, vstop patogenov, endosom, lizosom, nanodelci, zorenje veziklov

Celica je od okolja razmejena s plazmalemo, skozi katero sprejema zunajcelične signale in hrana iz okolja. Plazmalema omogoča tudi celični odziv na okoljske signale. Ključno vlogo pri celični komunikaciji z okoljem igra endocitoza, ki regulira in omogoča celično signaliziranje, vzpostavljanje celične polarnosti, rast in diferenciacijo celic. Znanih je več endocitotskih poti, ki se med seboj razlikujejo po tovoru, ki vstopa v celice in po molekulah, ki endocitozo omogočajo. Vsaka endocitotska pot se začne s selekcijo tovora na celični površini, sledi ji uvihavanje plazmaleme in nastanek endocitotskih veziklov. Ti preko kompleksnih interakcij z drugimi celičnimi predelki prinesejo svoj tovor in membranske proteine do različnih lokacij v celici. Endocitotske poti izkoriščajo tudi številni patogeni za vstop v celice, uporabimo pa jih lahko tudi v terapevtske namene za dostavo zdravilnih učinkovin. Spremenjene endocitotske poti so lahko razlog za številne bolezni, zato je njihovo poznavanje pomembno za učinkovitejše zdravljenje. V tem preglednem članku smo zbrali do sedaj znana dejstva o različnih vrstah endocitoze in endocitotskih poteh. Razpravljamo o njihovi vlogi pri razvoju bolezni in zdravljenju.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** endocytosis, entry of pathogens, endosome, lysosome, nanoparticles, vesicle maturation

A cell is separated from its environment by the plasma membrane through which it accepts signals and nutrients. The plasma membrane also allows cellular response to them. Endocytosis has a key role in these processes. It provides and regulates many cellular processes, including cell signalling, cell polarity establishment, cell growth and differentiation. Many entry pathways into cells have been identified, which differ in terms of different types of cargo internalized and specific molecules that allow the endocytic process. The endocytic pathway starts with the selection of cargo at the cell surface, and is followed by invagination of plasma membrane and formation of endocytic vesicles. These vesicles, through interactions with other cellular compartments, deliver its cargo and membrane proteins to different locations in the cell or recycle them back to the plasma membrane and the extracellular matrix. Endocytic pathways can be used for drug delivery for therapeutic purposes, but unfortunately they are also exploited by pathogens to enter the cells. Changes in endocytic pathways may be

---

<sup>1</sup> Jasna Lojk, univ. dipl. biol., Skupina za nano- in biotehnoške aplikacije, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani, Tržaška cesta 25, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Doc. dr. Mojca Pavlin, univ. dipl. ing. fizike, Skupina za nano- in biotehnoške aplikacije, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani, Tržaška cesta 25, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Izr. prof. dr. Mateja Erdani Kreft, univ. dipl. biol., Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; mateja.erdani@mf.uni-lj.si

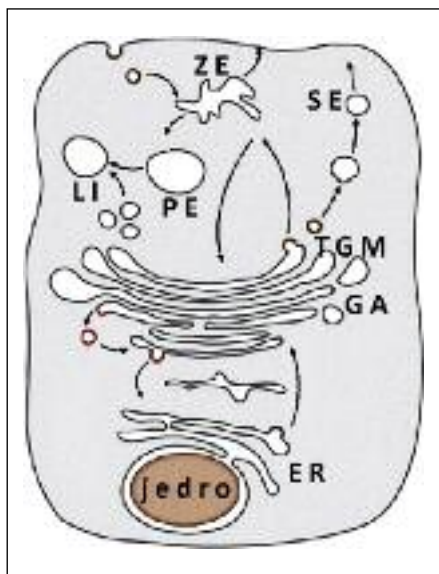
the reason for many diseases and their understanding is therefore important for effective treatment of these diseases. In this review article, we have gathered known facts about different types of endocytosis and endocytic pathways. We also discuss their role in the development of diseases and treatments.

## UVOD

Ena od najpomembnejših lastnosti, po kateri evkariontske celice ločimo od prokariotnih, je razdelitev njihove citoplazme na predelke. Mednje uvrščamo številne in raznolike mešičke oz. vezikle ter organele. Predelki so s selektivno prepustno membrano ločeni od citosola. To v njih omogoča vzpostavitev funkcionalnega notranjega okolja z značilnim pH in ionsko jakostjo ter kopičenje specifičnih proteinov – encimov in lipidov, kar omogoča opti-

malen potek določenih nalog in specifičnih reakcij (1, 2). Za vzdrževanje te specifične sestave, pa tudi za učinkovito celično homeostazo in signalno transdukcijo ima celica kompleksne mehanizme za transport izbranih proteinov iz enega predelka v drugega (1, 3).

Transport poteka med plazmalemo in organeli biosintezne, sekrecijske in endocitotске poti, kamor spadajo jedro, endoplazemski retikulum, Golgijev aparat, endosomi in lizosomi. Poteka preko dinamične izmenjave membran in proteinov v obliki majhnih, membranskih transportnih veziklov (slika 1) (4). Te poti so dolge in razvejane, nekatere potekajo tudi v obe smeri (3).

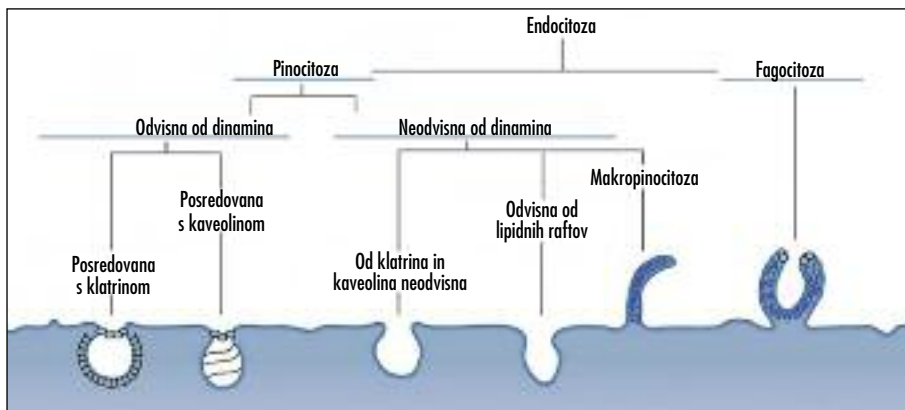


Slika 1. Vezikularni transport med celičnimi organeli in plazmalemo (5). Vezikli potujejo od plazmaleme proti središču celice in nazaj proti plazmalemi ob mikrotubulih in se na svoji poti po potrebi zlivajo z drugimi vezikli in organeli. S klatrinskim plaščem obdani vezikli se odcepljajo od plazmaleme in tudi od Golgijevega aparata kot del lizosomske in sekrecijske poti (označeno rdeče). ZE – zgodnji endosom, SE – sekrecijski vezikel, LI – lizosom, PE – pozni endosom, TGM – trans-Golgijeva mrežja, GA – Golgijev aparat, ER – endoplazemski retikulum.

## VRSTE ENDOCITOZE

Endocitoza je proces nastajanja novih notranjih membran, pri čemer plazmalema in del zunajceličnega prostora postaneta del celične notranjosti. Endocitoza je ključna za številne celične procese. Uravnava in omogoča celično signaliziranje, ki je ključno za rast in diferenciacijo celic. Omogoča tudi privzem hranil, utišanje receptorjev, citokinezo, vzpostavljanje celične polarnosti in celične oblike (6, 7). V posebnih razmerah endocitotске poti izkoriščajo patogeni za okuženje celic, uporabimo pa jih lahko tudi v terapevtske namene, npr. za dostavo zdravilnih učinkovin (6).

Endocitozo v grobem razdelimo na fagocitozo, ki je prisotna predvsem v profesionalnih fagocitih, in pinocitozo, ki je prisotna v vseh celicah v telesu in kamor uvrščamo s klatrini posredovano endocitozo, s kaveolini posredovano endocitozo, makropinocitozo, od klatrina in kaveolina neodvisno endocitozo ter številne še slabo poznane poti vstopanja snovi v celice (slika 2) (tabela 1) (2).



Slika 2. Vrste endocitoze (6). Endocitozo v osnovi razdelimo glede na to, ali celica privzema večinoma večje delce (fagocitoza) ali večinoma tekočino in v njej raztopljene snovi (pinocitoza – celično pitje). Pinocitoza vključuje številne mehanizme, ki jih naprej razdelimo na odvisne ali neodvisne od dinamina, proteina, ki vezikel sprosti s plazmaleme. Dinamin je prikazan kot svetlo modri krogi na vratovih veziklov, aktin pa kot temno modre črte v izvihkih membrane.

## Fagocitoza

Fagocitoza je mehanizem privzema delcev, večjih od  $0,5 \mu\text{m}$ . Enoceličarji jo uporabljajo za privzem hranil iz okolja. Pri mnogoceličarjih pa so fagocitoze sposobni predvsem profesionalni fagociti, kot so makrofagi in nevtrofilci. Ti iz telesa odstranjujejo patogene ter okužene in poškodovane celice in imajo pomembno vlogo pri imunskem odgovoru. V manjši meri fagocitozo opravljajo tudi fibroblasti, endotelijske in epitelijske celice, ki tako sodelujejo pri razvoju in obnovi tkiv (8).

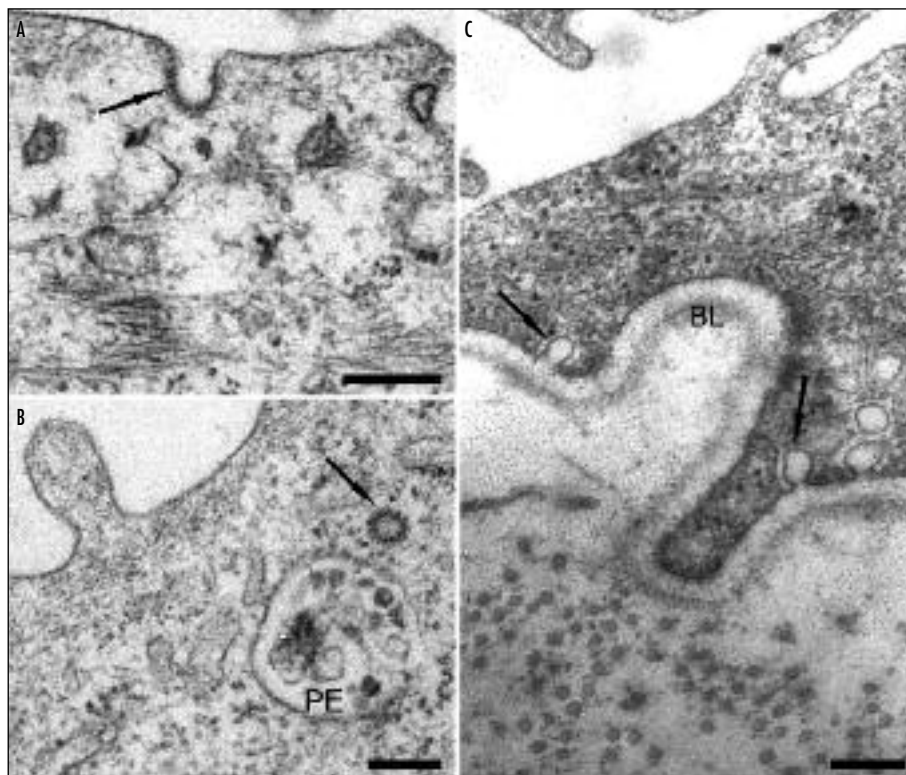
Fagocitozo sproži delec sam, ko z lastnimi molekulami ali opsonini aktivira posebne receptorje fagocitov. Aktivacija povzroči preureditev aktinskih filamentov in nastanek psevdopodijev, ki ob vezavi in aktivaciji novih receptorjev po sistemu zadrge tesno obdajo tujek, dokler se vrhovi teh membranskih izvihkov ne zlijejo in se nastali vezikel – fagosom odcepi od plazmaleme (2, 8, 9). Z zlivanjem in odcepljanjem veziklov membrana fagosoma in njegova vsebina postopoma zoriata, dokler se v končni fazi ne zlijeta z lizosomom, s čimer nastane zrel fagolizosom (8).

## S klatrini posredovana endocitoza

S klatrini posredovana endocitoza je najbolje raziskana vrsta endocitoze. V preteklosti so jo poimenovali kar z receptorji posredova-

na endocitoza ali receptorska endocitoza, ker z vezavo na receptorje omogoča internalizacijo specifičnega tovora, kot so npr. lipoproteini majhne gostote (angl. *low density lipoproteins*, LDL), epidermalni rastni faktor (angl. *epidermal growth factor*, EGF) ali transferin. Z njo pa se med drugim lahko internalizirajo tudi toksini, kot je npr. toksin antraksa. Danes vemo, da specifični receptorji lahko sodelujejo tudi pri drugih vrstah endocitoze, zato se izraz receptorska endocitoza opušča.

Klatrinski vezikli nastanejo iz klatrinskih jamic, ki prekrivajo 0,5–2% celične površine in se nahajajo na specifičnih predelih membrane, bogatih s fosfatidilinozitolfosfati (slika 1, slika 2, slika 3). Jamice na mikrofografijah presevnega elektronskega mikroskopa prepoznamo kot elektronsko goste predele na notranji strani plazmaleme. Sestavljene so iz nakopičenih integralnih membranskih receptorjev, na katere je lahko že vezan tovor za internalizacijo, in iz klatrinskega plašča. Osnovne enote klatrina, zaradi svoje oblike imenovane tudi triskelioni, se na membrani med seboj povežejo v košari podobno strukturo, ki ob tem membrano ukrivi in stabilizira. Premer nastajajočega klatrinskega vezikla je 85–120 nm (10, 11). Nastali vezikel se od membrane odcepi s pomočjo dinamina, GTPaze, ki se s svojo helikalno strukturo ovije okrog



Slika 3. S klatrini posredovana endocitoza (A in B) in s kaveolini posredovana endocitoza (C) na mikrofotografijah presevnega elektronskega mikroskopa. Klatrinska jamaica z elektronsko gostimi klatrini (puščica) na citosolni strani plazmaleme (A). Endocitotski vezikel (puščica), ločen od plazmaleme, a še vedno obdan s klatrinskim plaščem. Pozni endosom (PE) v citoplazmi epitelijske celice v bližini endocitotskega vezikla (B). Številne stekleničasto oblikovane kaveole (puščice) na bazolateralni plazmalemi epitelijskih celic. Bazalna lamina (BL) ločuje epitelij od spodaj ležečega vezivnega tkiva (C). Merila ustrezajo velikosti 200 nm.

vratu vezikla in ga ob hidrolizi gvanozin-5'-trifosfata (GTP) odcepi od plazmaleme (2, 11). S klatrinskim plaščem obdani vezikli se odcepjajo tudi od Golgijevega aparata kot del lizosomske in sekrecijske poti (slika 1).

S klatrini posredovana endocitoza je konstitutivna ali pa jo sproži ustrezen signal. S konstitutivno endocitozo večinoma poteka privzem receptorjev, ki se neprestano internalizirajo in reciklirajo, ob tem pa iz okolja privzemajo makromolekule ali iz obtoka odstranjujejo virusne delce (11). S stimulirano endocitozo se večinoma internalizirajo s signalno molekulo aktivirani receptorji ter se s tem ali odstranijo iz membrane in razgradijo ali reciklirajo, internalizacija pa je lahko tudi nujen korak za pravilno signaliziranje (11, 12).

### **S kaveolini posredovana endocitoza**

Pri s kaveolini posredovani endocitozi poteka internalizacija preko kaveol, majhnih stekleničasto oblikovanih membranskih uvihkov s premerom 50–100 nm, ki so z zunajceličnim prostorom povezani z vratu podobno strukturo (slika 2, slika 3) (13). Pojavljajo se v številnih sesalskih celicah, posebej pogoste pa so v adipocitih in celicah kapilarnega endotela, kjer lahko predstavljajo tudi tretjino celotne površine membrane (2, 13, 14). Kaveole so, podobno kot lipidni rafti, na detergente odporne membranske domene, bogate z glikosfingolipidi, sfingomielinom in holesterolom, med seboj povezanimi in stabiliziranimi z integralnimi membranskimi proteini kaveo-

lini (14). Približno 100–200 molekul kaveolina je potrebnih za oblikovanje enega kaveolinskega vezikla (2). Kaveolin najverjetneje zavira internalizacijo, saj so kaveole sorazmerno statične strukture, njihovo internalizacijo pa lahko sproži vezava ligandov (npr. albumina) na receptorje v kaveolah, kar sprosti inhibicijo (15, 16). Vezikel od membrane odcepi GTPaza dinamin, lahko pa se oblikuje dolge s kaveolinom bogate membranske invaginacije, ki segajo globoko v notranjost celice in so še vedno povezane z zunajceličnim prostorom. Vezikli, ki se odcepijo od membrane, potujejo v notranjost celice v perinuklearno regijo, kjer se zlijejo v endosom, imenovan kaveosom (17). Zadnje raziskave namigujejo, da so lahko tudi kaveosomi povezani z zunajceličnim prostorom, spet druge pa trdijo, da ti membranski predelki kot taki sploh ne obstajajo, pač pa so artefakt eksperimentalno povečane ekspresije kaveolina (18, 19). Kaveosomi naj bi tako bili zgolj endosomi, v katerih naj bi se z namenom razgradnje v lizosomih pojavil prekomerno izraženi kaveolin (20, 21).

Ena od glavnih lastnosti internalizacije s kaveolami je, da se s tem mehanizmom nastali vezikli pogosto ne vključijo v lizosomsko razgradno pot, pač pa jo celica uporablja predvsem za transcitozo molekul, ki morajo na poti skozi celico ostati nedotaknjene in biološko aktivne (2, 13, 14, 18). To izkoriščajo tudi številni patogeni za svojo invazijo (npr. mikobakterije, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*) (14). Pot je zanimiva tudi z vidika dostave zdravilnih učinkovin, ki bi se sicer razgradile v lizosomih.

## Makropinocitoza

Makropinocitoza je vrsta endocitoze, ki omogoča internalizacijo velikih delcev tudi celicam, ki sicer niso sposobne fagocitoze. V primerjavi z drugimi tipi pinocitoze makropinocitozo zaznamuje intenzivno izvihavanje plazmaleme v obliki ploščatih izvihkov – lamelipodijev, skodeličasto oblikovanih krožnih izvihkov in v nekaterih primerih v obliki membranskih mehurčkov (slika 2). Izvihavanje plazmaleme običajno sproži zunanji signal, npr. rastni faktor, pa tudi bakterije, virusi, apoptotska telesa in nekrotske celice, omogoči pa jo prerazporeditev aktinskih fila-







mentov tik pod plazmalemo celice (10). Izvihki oblikujejo z zunajceličnim matriksom napolnjeno jamico, iz katere nastane vezikel makropinosom (6). Ker v tem procesu ne sodelujejo plaščni ali kakšni drugi proteini, ki bi vodili ali stabilizirali nastajajoči vezikel, so makropinosomi zelo heterogeni tako v svoji obliki kot tudi v velikosti (0,5–10 µm v premeru), njihova membrana pa je po strukturi enaka plazmalemi. Ker so tako veliki, celici omogočajo zelo učinkovit, vendar neselektiven privzem zunajceličnih molekul in ionov. Pomembno vlogo imajo pri imunskem odzivu. Makropinocitoza namreč omogoča zajem večje količine antigenov in nato njihovo predstavljanje. Sodeluje tudi pri celični migraciji in odstranjevanju apoptotskih teles, ta mehanizem pa mnogokrat izkoristijo tudi bakterije in virusi za vstop v celico (npr. *Salmonella typhimurium*) (6, 10, 16).

Makropinocitozi podobno vrsto endocitoze, prav tako s številnimi membranskimi izvihki – invadopodiji, izkoriščajo rakave celice. Rakave celice iztegujejo invadopodije v zunajcelični matriks, kjer s pomočjo topnih in transmembranskih metaloproteinaz razgradijo molekule zunajceličnega matriksa. Invadopodiji nato endocitirajo sestavine matriksa, ki se prenesejo do lizosomov. Takšna vrsta endocitoze močno pripomore k hitrejši invaziji rakavih celic (2, 22).

## Od klatrinov in kaveolinov neodvisna endocitoza

Poleg že naštetih, dokaj dobro opisanih endocitotskih poti so poznane še številne poti, o katerih pa vemo manj. Nekatere so od klatrina in kaveolina neodvisne, nekatere so neodvisne tudi od dinamina, pogosto pa so odvisne od holesterola oz. lipidnih raftov (slika 2). Njihove poti se lahko na nekaterih delih tudi prepletajo (2). Tako se lahko podenota B toksina kolere in GPI-vezani proteini, ki se po navadi nahajajo v lipidnih raftih in so na membrano vezani preko glikozilfosfatidilinozitolnih sider, internalizirajo tako z endocitozo preko poti, neodvisne od klatrina, povezane z zgodnjimi endosomi, bogatimi z GPI-vezanimi proteini (angl. *clathrin independent carrier/GPI-AP-enriched early endosomal compartment pathway*, CLIC/GEEC), kot tudi s floti-

Tabela 1. Pregled mehanizmov endocitoze, njihove morfologije in tovora (2, 23–25). LDL – lipoproteini majhne gostote, EGF – epidermalni rastni faktor (angl. epidermal growth factor), GLIC/GEEC – angl. clathrin independent carrier/GPI-AP-enriched early endosomal compartment pathway.

Vrsta endocitoze	Morfologija	Tovor	Vstop patogenov	Slika
S klatrini posredovana endocitoza	vezikularna	receptor protein-kinaza, s proteini G povezani receptorji, transferin, LDL, EGF	toksin antraksa, podenota B šiga toksina, virus gripe tipa A, <i>Listeria monocytogenes</i>	
S kaveolini posredovana endocitoza	vezikularna, tubulovezikularna	GPI-vezani proteini	toksin kolere, mikobakterije, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Plasmodium falciparum</i>	
Fagocitoza	oblike tovora	patogeni, apoptotska telesa, celični fragmenti	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium leprae</i> , brucele, <i>Salmonella enterica</i> , <i>Shigella flexneri</i>	
Makropinocitoza	membranski izvihki	označevalci tekoče faze, receptor protein-kinaza	adenovirus B tipa 3, <i>Salmonella typhimurium</i>	
Endocitoza preko poti CLIC/GEEC	tubularna, obročasta	označevalci tekoče faze, GPI-vezani proteini	toksin kolere	
Od flotilina odvisna endocitoza	vezikularna	protektin CD59, proteoglikani	toksin kolere	

linom ter celo s klatrini in kaveolini posredovano endocitozo (18).

Odkrite so bile še številne druge poti, ki so poimenovane po prisotnosti ali odsotnosti klatrina, kaveolina, adapterskega proteina 2 (angl. *adapter protein 2*, AP2), dinamina, epsina, adenozin-5'-difosfat (ADP) ribozilacijskega faktorja 6 (angl. *ADP-ribosylation factor 6*, ARF6) ali holesterola, vendar so slabo raziskane in v celicah manj pogoste, povezane le z internalizacijo specifičnih membranskih receptorjev (2). Taka je npr. od proteina RhoA odvisna endocitoza, s katero poteka internalizacija receptorja za citokin interleukin-2 (16, 18).

## ENDOCITOTSKE POTI

Endocitotske poti vodijo v nastanek različnih endocitotskih veziklov – endosomov, ki lahko preko kompleksnih interakcij z drugimi celičnimi predelki prinesejo svoj tovor in membranske proteine do različnih lokacij v celici. Vezikle lahko med seboj ločimo po prisotnosti ali odsotnosti določenih zanje značilnih proteinov – markerskih proteinov. Ta

način določevanja pa ni povsem zanesljiv, saj noben od mehanizmov razporejanja proteinov v vezikle ni povsem učinkovit in markerski proteini se tako lahko znajdejo tudi v drugih veziklih in poteh. To je v veliki meri otežilo raziskovanje znotrajceličnih endocitotskih poti, kljub temu pa lahko endocitotsko pot opišemo z naslednjimi organeli s specifičnimi funkcijami (26):

- zgodnji endosom, ki pravzaprav opisuje dva endosomska organela: sortirajoči zgodnji endosom (SE) in reciklirajoči zgodnji endosom (RE),
- pozni endosom ali multivezikularno telo in
- lizosom.

## Sortirajoči zgodnji endosom

Ko se novonastali endocitotski vezikel odcepi od plazmaleme, se zlije z drugimi na novo nastalimi endocitotskimi vezikli in z že obstoječim SE, pri čemer sodelujejo proteini SNARE (angl. *soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*), ki omogočajo specifično zlivanje membran (26). SE se običajno nahajajo na celični periferiji. Sestavlje-

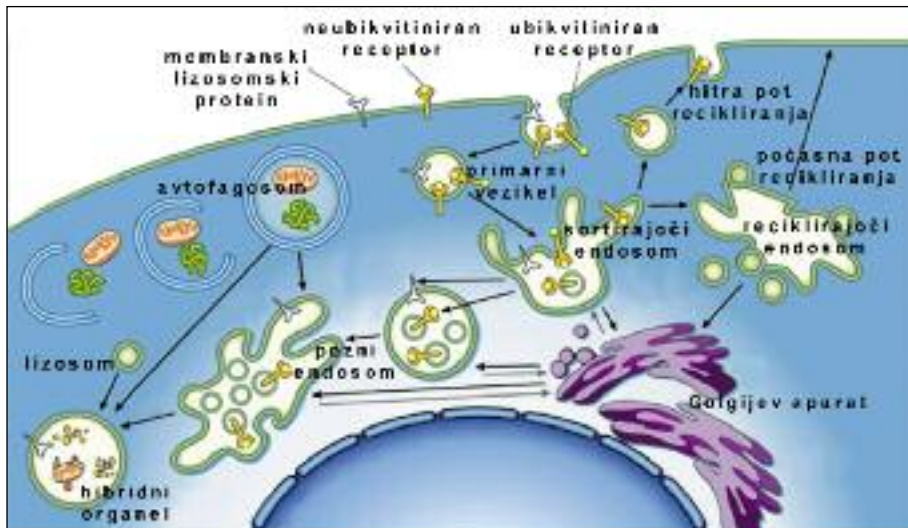
ni so iz vezikla s premerom okoli 400 nm in tubularnih izrastkov s premerom okoli 60 nm, v njihovi svetlini je pH približno 6,0 (27, 28). SE je prvo razvejšče endocitotske poti, kjer se zbirajo vezikli iz različnih endocitotskih poti in se endocitirane molekule usmerjajo na ustrezne lokacije (27). Iz njega se lahko molekule vrnejo na plazmalemo ali pa potujejo naprej v notranost celice bodisi v pozni endosom bodisi v RE (slika 4) (26, 29, 30).

Zaradi sorazmerno nizkega pH, ki povzroči konformacijske spremembe določenih receptorjev, se večina ligandov sprosti v svetlino SE. To je prvi korak v procesu sortiranja, saj omogoča recikliranje receptorjev. Medtem internalizirani tovor in deli membran, namenjeni razgradnji, zorijo v pozni endosom, ne da bi pri tem zapustili svetlino organela (9, 26, 31). Preden se zoreči SE pomakne v osredje celice, se iz njega odstrani večina molekul, namenjenih recikliranju, pri tem pa se reciklira tudi veliko membrane, ki se učinkovito odceplja iz temu namenjenih tubularnih struktur organela (26, 27). Pot recikliranja iz SE direktno na plazmalemo imenujemo hitra pot recikliranja in lahko poteče že nekaj minut po inter-

nalizaciji (31). Endocitirani receptorji, ki jih celica reciklira, imajo posebno sortirajočo domeno, na katero se vežejo specifični proteini in jih vključujejo v reciklirajoče dele membrane. Tako se reciklirajo številni receptorji za privzem makromolekul (27). Proteini, namenjeni v pozni endosom, npr. s specifičnim signalom aktivirani receptorji, pa imajo na citoplazemsko domeno vezan ubikvitin, 76 aminokislinskih ostankov velik protein, ki je splošen signal za razgradnjo proteinov (26, 27). Z njihovo internalizacijo in razgradnjo se signaliziranje prekine, celica pa je do sinteze novih receptorjev neodvisna na specifičen signal – ligand (26). V razgradnjo v poznem endosomu se usmeri tudi večina internaliziranih ligandov, predvsem hranil (30).

### Reciklirajoči zgodnji endosom

Reciklirajoči zgodnji endosom (RE) je dolgoživ nabor tubularnih organelov s premerom okoli 60 nm (slika 4). Proteini, ki se znajdejo v RE, niso namenjeni razgradnji (28). Iz njega molekule potujejo na različne lokacije, večinoma pa se vrnejo na plazmalemo, kar



Slika 4. Znotrajcelično potovanje veziklov (33). Različni membranski proteini se internalizirajo v procesu endocitoze in zberejo v sortirajočem endosomu, od koder glede na svoje lastnosti (ubikvitinirani in neubikvitinirani proteini) potujejo na različne lokacije v celici. Nekateri receptorji, kot so npr. različni receptorji za privzem hranil (neubikvitinirani receptorji), se reciklirajo nazaj na membrano po hitri ali po počasni poti. Ubikvitinirani proteini se sortirajo v pozne endosome, ki se, ko popolnoma dozori, z lizosomi zlijejo v hibridne organele. Na tak način se razgradi tudi vsebina avtofagosomov.



imenujemo počasna pot recikliranja, saj v primerjavi s hitro potjo preko sortirajočega endosoma (v manj kot 5 minutah) potrebuje 10–15 minut (26). Sortiranje in recikliranje sta v RE veliko bolj regulirana kot v SE in pri tem sodeluje večji nabor regulacijskih proteinov, med katerimi ima zelo pomembno vlogo monomerni protein G ARF6, saj rekrutira in interagira s številnimi proteini, ki so potrebni za oblikovanje vezikla, njegovo odcepitev in preoblikovanje aktinskih filamentov (31). Sortiranje večina poteka brez signalnih zaporedij, ta pa so potrebna pri polariziranih celicah, ki specifične proteine usmerjajo najprej v ločena predela RE, nato pa temu ustrezno na apikalno ali bazolateralno plazmalemo (26, 31). RE je močno povezan tudi z biosintezno potjo in razporejanjem novo nastalih proteinov, ki vanj pridejo iz Golgijevega aparata (32).

### **Pozni endosom ali multivezikularno telo**

Pozni endosom, imenovan tudi multivezikularno telo, ima v lumnu številne majhne vezikle, dobro vidne s presevnim elektronskim mikroskopom, in v primerjavi z zgodnjim endosomom že nekoliko bolj kisel pH (pH 5,5–6,0) (9). Intraluminalni vezikli s premerom 40–90 nm nastanejo z odcepljanjem invaginacij endosomske membrane, kar se v manjši meri začne že pri zgodnjih endosomih, z njihovim zorenjem pa se število veziklov povečuje (slika 4) (34). Nastanek teh veziklov je edini način za učinkovito razgradnjo membrane in v njej usidranih ubikvitiniranih proteinov, saj je membrana samega poznega endosoma močno glikozilirana, kar jo zaščiti pred samorazgradnjo. Pri nastanku intraluminalnih veziklov sodelujejo proteini kompleksa ESCRT (angl. *endosomal sorting complex required for transport*), ki oblikujejo vezikel in vanj usmerjajo proteine, namenjene razgradnji (29). Proteini kompleksa ESCRT so citosolni proteini, ki se ob ustreznem signalu, npr. prisotnosti ubikvitiniranega receptorja za EGF v membrani endosoma, vežejo na ubikvitiniran receptor in omogočijo energijsko zahteven proces invaginacije in nato odcepitve tega dela endosomske membrane v notranjost poznega endosoma. V primerjavi z drugimi vezikli v celici, ki nastajajo v ci-

tosol, ti nastajajo iz citosola, zato proteini kompleksa ESCRT, lahko delujejo le iz zunanje strani poznega endosoma, sicer bi se tudi sami vključili v razgradno pot (35). Različni patogeni, med njimi tudi človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV) in virus Ebola, pa izkoriščajo proteine kompleksa ESCRT za izstop iz celice, kar jim omogoča učinkovito nadaljnje razširjanje okužbe (36).

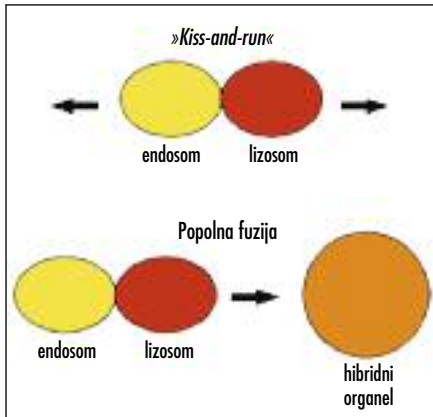
Vezikli v multivezikularnem telesu lahko predstavljajo tudi zalogo transmembranskih receptorjev, ki se lahko izločijo iz celice v obliki eksosomov tako, da se pozni endosom zlije s plazmalemo (7). Tako sproščeni eksosomi se lahko vežejo ali celo zlijejo s sosednjimi celicami ali pa jih te endocitirajo. Predstavljajo torej neke vrste komunikacijo med celicami (37).

Pozni endosom lahko namesto majhnih veziklov vsebuje tudi koncentrične membranske lamele in ga imenujemo multilamelarno telo. Multilamelarna telesa nastajajo z avtofagijo in imajo poleg encimske razgradnje tudi funkcijo shranjevanja in izločanja lipidov (28, 38, 39).

### **Lizosom**

Lizosomi so dinamični, z membrano obdani organeli, ki v premeru merijo 0,2–0,5  $\mu\text{m}$ . Vsebujejo številne hidrolitične encime, ki optimalno delujejo v kislem okolju (pH okoli 4,0–5,0). Kisel pH vzpostavljajo in vzdržujejo od adenosin-5'-trifosfata (ATP) odvisne membranske protonske črpalke s črpanjem protonov ( $\text{H}^+$ ) v svetlino lizosoma. Membrana lizosoma vsebuje tudi številne transportne proteine, ki končne produkte lizosomske razgradnje makromolekul prenesejo v citosol, od koder jih celica izloči ali pa ponovno uporabi. Večina lizosomskih membranskih proteinov je močno glikoziliranih, kar jih varuje pred razgradnjo z lizosomskimi proteazami (34).

Do interakcije poznih endosomov in lizosomov prihaja v perinuklearni regiji celice, kjer so pozni endosomi in lizosomi zbrani okrog organizacijskega centra mikrotubulov. Obstajajo številne hipoteze, kako pride do prenosa endocitiranega tovora iz poznega endosoma v lizosom. Med njimi sta z modeli najbolj podprti hipoteza »*kiss-and-run*« in hipoteza



Slika 5. Hipotezi prenosa tovora iz poznega endosoma v lizosom.

popolnega zlivanja lizosoma z endosomom (slika 5). Pri modelu »kiss-and-run« prihaja do ponavljajočih se kratkotrajnih zlivanj med membranama endosoma in lizosoma, pri čemer se vsebini obeh pomešata. Pri modelu popolnega zlivanja lizosoma z endosomom pa nastane hibridni organel, ki nosi proteinske označevalce obeh organelov (29, 40). Najverjetneje potekata oba tipa fuzije, pri čemer interakcijam tipa »kiss-and-run« sledi popolno zlitje v hibridni organel (40, 41). Nastali hibridni organel je mesto razgradnje endocitiranih molekul, lizosom pa deluje le kot rezervoar hidrolitičnih encimov. Ko se razgradnja zaključi, se sproži recikliranje lizosoma iz membrane hibridnega organela (41).

## ENDOCITOZA IN VSTOP PATOGENOV V CELICE

Čprav lahko makrofagi uspešno zaustavijo patogene s fagocitozo, pa različni virusi in bakterije po endocitotskih poteh vseeno vstopajo v različne tipe celic. Kar 65 % virusov gripe vstopi v celice z endocitozo, posredovano s klatrini, ostali pa z od klatrinov in kavelinov neodvisno endocitozo. Če obe vrsti endocitoze zavremo, ugotovimo, da virusi gripe še vedno lahko okužijo celice, kar pomeni, da lahko ti virusi uporabijo še druge endocitotske poti (2, 42).

Če patogeni ne izstopijo iz endocitotske poti pravočasno, se njihova pot k sreči konča v lizosomih. A tudi to ne velja vedno, saj

lahko nekateri patogeni v membrano lizosoma naredijo pore in iz njega izstopijo, spet drugi izkoristijo endocitotske poti, ki namesto do lizosoma vodijo do Golgijevega aparata ali celo endoplazemskega retikuluma. Podoben mehanizem vstopa izkoristijo tudi nekateri toksini (npr. toksin kolere), s čimer se izogonej razgradnji z lizosomskimi hidrolitičnimi encimi (43).

## ENDOCITOZA IN BOLEZNI

Okvare endocitotskih poti so znane pri različnih oblikah raka, miopatijah ter metaboličnih, duševnih in nevrodegenerativnih boleznih. Večje mutacije v genih ali spremembe v delovanju markerskih proteinov endocitotskih poti, kot sta klatrin in kaveolin-1, pa tudi pomožnih proteinov, kot so AP2, dinamin in epsin, so smrtne v fazi zarodka. Večinoma so vzroki teh boleznih povezani s somatskimi mutacijami, enojnimi nukleotidnimi polimorfizmi, povečanim ali zmanjšanim izražanjem nekaterih pomožnih proteinov ter s spremembami molekul tovora (44, 45). Podrobneje bomo povezavo z endocitozo opisali pri avtosomno recisivni hiperholesterolemiji, Alzheimerjevi bolezni in vulgarnem pemfigusu.

Pri avtosomni recisivni hiperholesterolemiji je v krvi povišana koncentracija LDL (več kot 3 mmol/l), podobno kot pri družinski hiperholesterolemiji, ki se deduje avtosomno dominantno. Za razliko od družinske hiperholesterolemije, kjer je mutiran gen za receptor LDL, je pri avtosomni recisivni hiperholesterolemiji prisotna mutacija gena za pomožni avtosomni recisivni hiperholesterolemični protein (angl. *autosomal recessive hypercholesterolemia protein*, ARH). Zaradi nefunkcionalnosti proteina ARH se receptor LDL ne more povezati s klatrinom in pomožnim proteinom AP2, zaradi česar je zbiranje receptorjev LDL v področju klatrinske jamice in njihova internalizacija onemogočena (46).

Alzheimerjeva bolezen pomeni hujši upad ali izgubo intelektualnih in spominskih sposobnosti. Med biološke označevalce Alzheimerjeve bolezni sodijo amiloidni plaki, katerih številčnost je močno povezana z verjetnostjo za nastanek bolezni (47). Ti plaki nastajajo v amiloidogenem procesu, ki se začne z od flotilina in holesterola odvisno

endocitozo amiloidnega prekursorkega proteina (APP). V reciklirajočem endosomu se APP proteolitčno razgradijo na amiloidne peptide beta ( $A\beta$ ), ki se preko poznega endosoma transportirajo v zunajcelični prostor. Tu se  $A\beta$  združujejo in tvorijo amiloidni plak. Nedavne raziskave so pokazale, da utišanje flotilina z majhno interferenčno RNA onemogoči endocitozo APP v živčnih celicah *in vitro* in tako značilno zmanjša nastanek  $A\beta$  (48). Z inhibicijo endocitoze APP bi tako v prihodnje lahko zmanjšali nastanek  $A\beta$  in posledično tudi amiloidnih plakov. Če so amiloidni plaki že prisotni, pa bi s sprožitvijo endocitoze lahko dosegli, da se endocitirajo in v lizosomih dokončno razgradijo.

Vulgarni pemfigus (lat. *pemphigus vulgaris*) je avtoimunska bolezen, pri kateri se tvorijo protitelesa proti dezmosomskemu proteinu desmogleinu 3 (Dsg3). Vežava protiteles na Dsg3 sproži njegovo endocitozo, zaradi česar se število dezmosomov v epidermisu kože zmanjša. To se izraža v slabšanju povezav med epitelijskimi kožnimi celicami in nastanku intraepitelijskih akantolitičnih mehurjev, ki hitro počijo in se počasi celijo, pri napredovani bolezni pa se koža celo lušči v večjih zaplatah (49).

Ti in številni drugi primeri kažejo, da je poznavanje molekularnih in funkcionalnih mehanizmov endocitoze ključno za razumevanje osnovnih celično-bioloških procesov, procesov nastajanja bolezni in tudi za smotno iskanje novih oblik zdravljenja.

## **ENDOCITOZA IN VNOS TERAPEVTSKIH UČINKOVIN**

Poznavanje lastnosti in zahtev, specifičnih za vsako endocitotsko pot, je omogočilo tudi osnovanje makromolekularnih kompleksov – struktur za tarčni vnos učinkovin. Učinkovino lahko neposredno vežemo na molekulo ali jo vgradimo v nosilni sistem, ki omogoča specifično vezavo na določen tip receptorjev in s tem kopičenje v tarčnem tkivu (50). S tem zmanjšamo nezaželene učinke in tudi povečamo dostavo učinkovine v tarčno tkivo. Z izbiro receptorjev in ligandov, ki jih vežemo na nosilni sistem, pa lahko dosežemo tudi privzem z natančno določeno endocitotsko pot-

jo, kar je lahko ključno za pravilno delovanje učinkovine.

Mehanizem endocitotskega privzema je namreč neposredno povezan z znotrajcelično usodo učinkovine. Nekatere poti, kot je npr. s kaveolini posredovana endocitoza, se izogonejo lizosomski razgradnji, kar se izkorišča pri vrsti zdravil, kjer je pomembno, da so molekule zaščitene pred encimsko razgradnjo v lizosomih. Po drugi strani nekatera druga zdravila za svoje delovanje izkoristijo kislo okolje lizosoma, ki omogoča sproščanje učinkovine v citoplazmo (51).

Ustrezna kombinacija nosilca – vektorja in učinkovine tako omogoča nadzorovano dostavo v endosome in lizosome, kar lahko uporabimo za zdravljenje raka, Alzheimerjeve bolezni in lizosomskih boleznih kopičenja (51–53).

V splošnem imajo različne z receptorji posredovane endocitotske poti prednost pri tarčnem vnosu učinkovin, saj specifični privzem dosežemo z vezavo ustreznega liganda, ki se običajno internalizira z določeno (želeno) potjo. Najbolj je raziskana s klatrini posredovana endocitoza, saj poleg tega da omogoča sistemski privzem s splošno izraženimi receptorji, kot je npr. receptor za transferin, omogoča tudi bolj ciljan privzem preko receptorjev, ki se izražajo le pri določenih celičnih tipih, kot sta npr. receptor za EGF, ki je prekomerno izražen v nekaterih tumorskih celicah, ali receptor za asialoglikoprotein, ki se izraža v hepatocitih. Endocitozo preko transferina uporabljajo tudi za vnos skozi možgansko krvno pregrado v centralni živčni sistem (54). Za internalizacijo s kaveolini posredovano endocitozo se uporabljajo ligandi, kot so albumin, holesterol, folna kislina in vitamin B<sub>6</sub>, med katerimi sta slednja najbolj obetavna za tarčni vnos učinkovin, ki naj se izogonejo lizosomski razgradnji. Nosilni sistemi za kemoterapevtike, ki vstopajo po poti, ki se izogne razgradnji v lizosomu, imajo vezi, odvisne od pH, kar omogoča že njihovo sproščanje v kislem okolju endosoma in nato prehod do jedra celice (51).

Novejši pristopi za vnos protitumorskih učinkovin uporabljajo tudi povečano izražanje določenih receptorjev na rakavih celicah, kot je npr. folatni receptor, ki se intenzivneje izraža kar pri tretjini rakavih obolenj (55).

Iz tega sledi, da lahko s specifično kombinacijo nosilnih sistemov in vezanih molekul dosežemo bolj specifičen vnos v določene tipe celic. V zadnjem času se raziskuje vrsta nosilnih sistemov v obliki nanodelcev za ciljani vnos učinkovin.

## POMEN ENDOCITOZE ZA UPORABO NANODELCEV V MEDICINI

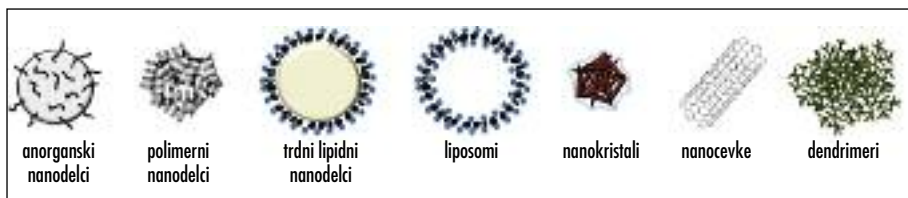
V zadnjih desetletjih se je izjemno povečala uporaba nanodelcev kot nosilnih sistemov za vnos učinkovin. Nanodelci so delci nanometrskih velikosti, ki imajo ravno zaradi svoje majhnosti možnost prehajanja v celice preko različnih poti endocitoze. Poleg tega imajo veliko funkcionalno površino pri sorazmerno majhni masi, na katero lahko z ustrezno površinsko obdelavo vezemo različne vrste molekul, kot so ligandi, protitelesa in oligonukleotidi. Za uporabo v biomedicinske namene morajo imeti nanodelci naslednje lastnosti: dobro definirano velikost, biokompatibilnost ter ustrezne površinske lastnosti, ki omogočajo prehajanje skozi različne biološke pregrade (zunajcelični matriks, epitelije, endotelije) in vstop skozi celično membrano v citosol ali v tarčne organele. Pri sistemskem vnosu nanodelcev intravenozno je tudi ključno, da so prevlečeni s plastjo npr. polietilenglikola, ki jih »skrije« in jih zaščiti pred fagocitozo.

Na področju biomedicine se trenutno razvija vrsta različnih aplikacij nanodelcev za vnos učinkovin, v diagnostiki pa se že uspešno uporabljajo kot kontrastno sredstvo za nuklearno magnetno resonanco (56, 57). Trenutno poteka vrsta predkliničnih in kliničnih raziskav, ki razvijajo različne formulacije zdravil na osnovi nanodelcev kot nosilnih sistemov za zdravljenje raka, kardiovaskularnih boleznih in infektivnih boleznih (57, 58).

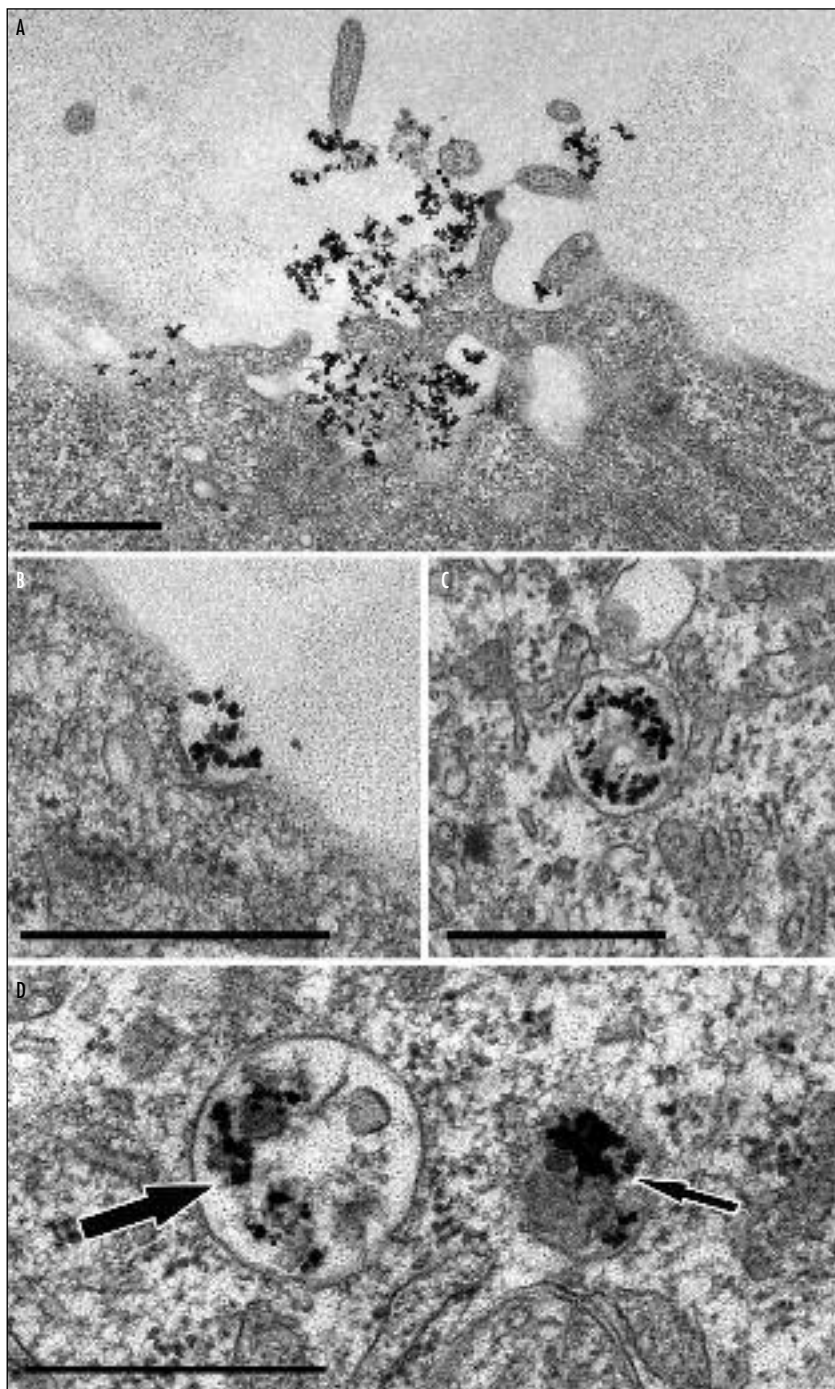
Prednost uporabe nanodelcev je, da omogočajo dostavo učinkovine do tarčnih tkiv, povečajo stabilnost učinkovin in zmanjšajo stranske učinke na neta tarčna tkiva. Vendar pa je trenutno registriranih in v uporabi le nekaj zdravil na njihovi osnovi, npr. Abraxane® – albuminski nanodelci s paklitakselom za zdravljenje metastatskega raka dojke (59). Ena izmed ovir za uveljavitev zdravil v kombinaciji z nanodelci je zahtevno testiranje potencialnih škodljivih učinkov nanodelcev.

Obstaja več vrst različnih nanodelcev, v splošnem pa jih delimo na liposomske, polimerne, neorganske (npr. magnetni nanodelci), dendrimere, nanocevkke, lipidne nanodelce in različne oblike večplastnih nanokapsul (slika 6).

Privzem nanodelcev v celice so raziskovale številne raziskovalne skupine, ki so dokazale, da gre v večini primerov za nadzorovan in aktiven proces endocitoze. Znano je, da je na nivoju celice endocitotska pot privzema nanodelcev odvisna od njihovih fizikalno-kemijskih lastnosti (velikosti, oblike, površinskega naboja, hidrofilnosti ali hidrofobnosti, površinsko vezanih molekul), velik vpliv pa imajo tudi številni fiziološki dejavniki (temperatura, pH, prisotnost seruma in rastnih faktorjev) ter celični tip, saj imajo različne celice različno izražene endocitotske poti (47, 61). Znano je, da zelo majhni nanodelci (manjši od 10 nm) lažje prehajajo skozi biološke pregrade, težava velikih nanodelcev ali agregatov nanodelcev, večjih od 1.000 nm, pa je, da je njihova mobilnost v tkivih slaba. Tako večina biomedicinskih aplikacij uporablja nanodelce s premerom 10–300 nm. Veliki delci oz. njihovi agregati lahko v celico vstopijo le z makropinocitozo ali fagocitozo, ki omogočata nastanek velikih endocitotskih veziklov (tudi do nekaj  $\mu\text{m}$  v premeru). Večina ostalih endocitotskih poti, kot sta s klatrini ali s kaveolini



Slika 6. Prikaz različnih vrst nanodelcev (60).



Slika 7. Kobalt feritni nanodelci, prevlečeni s poliakrilno kislino, vstopajo v epiteljske celice trajne celične linije, izolirane iz ovarija kitajskega hrčka (angl. Chinese Hamster Ovary, CHO), z makropinocitozo (A) in z od klatrina odvisno endocitozo, kot je razvidno iz nanodelcev, prisotnih v klatrinski jamici (B) (63). Po internalizaciji delce najprej najdemo v zgodnjih endosomih (C), ki dozoriijo v pozne endosome (D, velika puščica) in v lizosome (D, majhna puščica). Merila ustrezajo velikosti 0,5  $\mu\text{m}$ .

posredovani, pa ima omejeno velikost vezikla in s tem velikost tovora, ki se lahko internalizira (slika 7). Ker sta ti endocitozi pogosto odvisni od specifičnih receptorjev, se z njima večinoma internalizirajo delci, ki imajo na svoji površini vezane ustrezne ligande, ki so nanje bodisi vezani bodisi so posledica adhezije proteinov iz krvne plazme. S kaveolini posredovano endocitozo so potrdili na primer za s polietilenglikolom prevlečene liposomske nanodelce z vgrajenim doksorubicinom (Doxil®) za zdravljenje metastatskega raka jajčnikov, s klatrini posredovano endocitozo pa so potrdili pri nanodelcih z vezanimi ligandi, kot sta npr. transferin in EGF (50, 62). Kot že omenjeno, je ustrezna izbira endocitotske poti ključna zaradi znotrajcelične usode delcev. Za sistemsko dostavo učinkovin z nanodelci pa je ključno tudi, da se izognemo fagocitozi z ustrezno pripravo površine delcev. Poleg morebitne lizosomske razgradnje na nivoju celice je pomembna tudi dolgoročna usoda delcev v tkivih in na njih vezanih komponent, še posebno, če ti niso biorazgradljivi (npr. magnetni nanodelci). Dolgoročna akumulacija delcev lahko vodi v celični stres, nastanek reaktivnih kisikovih intermediatov, zmanjšano celično preživetje, motnje proliferacije, poškodbe DNA ali celo v celično smrt. Pri vrednotenju nanodelcev moramo zato upoštevati ne le vpliv delcev na posamezne celice, temveč tudi na tkiva in organe.

Pot privzema nanodelcev in njihova znotrajcelična usoda je zapletena kombinacija fizikalno-kemijskih lastnosti nanodelcev in

vrste celično-bioloških in fizioloških dejavnikov v telesu. Vse to odpira številne možnosti za nove sisteme vnosa učinkovin z nanodelci, hkrati pa velika variabilnost nanodelcev in bioloških sistemov za zdaj še otežuje njihovo široko uporabo v medicini.

## ZAKLJUČEK

Vrste internalizacij in znotrajcelične poti endocitotskih organelov, ki sodelujejo v endocitotski poti, so predmet intenzivnega raziskovanja že več desetletij in procesi so v naših očeh postali enostavni in logični. To znanje že več desetletij izkoriščajo za razvoj novih vrst zdravilnih učinkovin, v zadnjem času poteka tudi intenziven razvoj tarčnih zdravil na osnovi nanodelcev. Hiter razvoj molekularnih in mikroskopskih tehnik v zadnjem desetletju nam je ponudil nov pogled na kompleksno regulirane procese endocitoze in pojavila so se nova spoznanja, med njimi so si nekatera tudi nasprotujoča. Pogosto ni jasnih mej med posameznimi procesi in organeli. Raziskave dodatno otežuje homeostaza, s katero lahko celica kompenzira eksperimentalno povzročene spremembe. Tehnike genskega inženirstva so omogočile velik preboj pri spoznavanju proteinov, udeleženih pri različnih procesih, povezanih z endocitozo, a veliko raziskav bo še potrebnih, preden bomo razumeli tudi njihovo kompleksno regulacijo in zapleteno mrežo medsebojnih interakcij. To pa bo navsezadnje omogočilo razvoj še bolj učinkovitih zdravilnih učinkovin.

## LITERATURA

1. Ohno H. Overview: membrane traffic in multicellular systems: more than just a housekeeper. *J Biochem.* 2006; 139 (6): 941-2.
2. Doherty GJ, McMahon HT. Mechanisms of endocytosis. *Annu Rev Biochem.* 2009; 78: 857-902.
3. Cheung AY, de Vries SC. Membrane trafficking: intracellular highways and country roads. *Plant Physiol.* 2008; 147 (4): 1451-3.
4. Evans PR, Owen DJ. Endocytosis and vesicle trafficking. *Curr Opin Struct Biol.* 2002; 12 (6): 814-21.
5. Yu IM, Hughson FM. Tethering Factors as organizers of intracellular vesicular traffic. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2010; 26 (1): 137-56.
6. Mercer J, Helenius A. Virus entry by macropinocytosis. *Nat Cell Biol.* 2009; 11 (5): 510-20.
7. Falguières T, Luyet PP, Gruenberg J. Molecular assemblies and membrane domains in multivesicular endosome dynamics. *Exp Cell Res.* 2009; 315 (9): 1567-73.

8. Aderem A, Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol.* 1999; 17: 593–623.
9. Lee WL, Harrison RE, Grinstein S. Phagocytosis by neutrophils. *Microbes Infect.* 2003; 5 (14): 1299–306.
10. Swanson JA, Watts C. Macropinocytosis. *Trends Cell Biol.* 1995; 5 (11): 424–8.
11. Mousavi SA, Malerød L, Berg T, et al. Clathrin-dependent endocytosis. *Biochem J.* 2004; 377 (Pt 1): 1–16.
12. Murphy JE, Padilla BE, Hasdemir B, et al. Endosomes: a legitimate platform for the signaling train. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106 (42): 17615–22.
13. Gumbleton M, Abulrob AG, Campbell L. Caveolae: an alternative membrane transport compartment. *Pharm Res.* 2000; 17 (9): 1035–48.
14. Shin JS, Abraham SN. Cell biology. Caveolae – not just craters in the cellular landscape. *Science.* 2001; 293 (5534): 1447–8.
15. Thomsen P, Roepstorff K, Stahlhut M, et al. Caveolae are highly immobile plasma membrane microdomains, which are not involved in constitutive endocytic trafficking. *Mol Biol Cell.* 2002; 13 (1): 238–50.
16. Conner SD, Schmid SL. Regulated portals of entry into the cell. *Nature.* 2003; 422 (6927): 37–44.
17. Nichols B. Caveosomes and endocytosis of lipid rafts. *J Cell Sci.* 2003; 116 (23): 4707–14.
18. Sandvig K, Pust S, Skotland T, et al. Clathrin-independent endocytosis: mechanisms and function. *Curr Opin Cell Biol.* 2011; 23 (4): 413–20.
19. Sandvig K, Torgersen ML, Raa HA, et al. Clathrin-independent endocytosis: from nonexisting to an extreme degree of complexity. *Histochem Cell Biol.* 2008; 129 (3): 267–76.
20. Parton RG, Howes MT. Revisiting caveolin trafficking: the end of the caveosome. *J Cell Biol.* 2010; 191 (3): 439–41.
21. Hayer A, Stoeber M, Ritz D, et al. Caveolin-1 is ubiquitinated and targeted to intraluminal vesicles in endolysosomes for degradation. *J Cell Biol.* 2010; 191 (3): 615–29.
22. Buccione R, Orth JD, McNiven MA. Foot and mouth: podosomes, invadopodia and circular dorsal ruffles. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004; 5 (8): 647–57.
23. Mayor S, Pagano RE. Pathways of clathrin-independent endocytosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8 (8): 603–12.
24. Eierhoff T, Stechmann B, Römer W. Pathogen and Toxin Entry – How Pathogens and Toxins Induce and Harness Endocytic Mechanisms. In: Ceresa B, ed. *Molecular Regulation of Endocytosis* [internet]. New York: InTech; 2012 [citirano 2012 Nov 5]. Dosegljivo na: <http://www.intechopen.com/books/statistics/molecular-regulation-of-endocytosis/pathogen-and-toxin-entry-how-pathogens-and-toxins-induce-and-harness-endocytotic-mechanisms>
25. Nonnenmacher M, Weber T. Adeno-associated virus 2 infection requires endocytosis through the CLIC/GEEC pathway. *Cell Host Microbe.* 2011; 10 (6): 563–76.
26. Maxfield FR, McGraw TE. Endocytic recycling. *Nat Rev Mo. Cell Biol.* 2004; 5 (2): 121–32.
27. Jovic M, Sharma M, Rahajeng J, et al. The early endosome: a busy sorting station for proteins at the crossroads. *Histol Histopathol.* 2010; 25 (1): 99–112.
28. Gruenberg J. The endocytic pathway: a mosaic of domains. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001; 2 (10): 721–30.
29. Pryor PR, Luzio JP. Delivery of endocytosed membrane proteins to the lysosome. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1793 (4): 615–24.
30. Johannes L, Lamaze C. Clathrin-dependent or not: is it still the question? *Traffic.* 2002; 3 (7): 443–51.
31. Grant BD, Donaldson JG. Pathways and mechanisms of endocytic recycling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009; 10 (9): 597–608.
32. Perret E, Lakkaraju A, Deborde S, et al. Evolving endosomes: how many varieties and why? *Curr Opin Cell Biol.* 2005; 17 (4): 423–34.
33. Raiborg C, Stenmark H. The ESCRT machinery in endosomal sorting of ubiquitylated membrane proteins. *Nature.* 2009; 458 (7237): 445–52.
34. van Meel E, Klumperman J. Imaging and imagination: understanding the endo-lysosomal system. *Histochem Cell Biol.* 2008; 129 (3): 253–66.
35. Raiborg C, Rusten TE, Stenmark H. Protein sorting into multivesicular endosomes. *Curr Opin Cell Biol.* 2003; 15 (4): 446–55.
36. Martin-Serrano J, Zang T, Bieniasz PD. HIV-1 and Ebola virus encode small peptide motifs that recruit Tsg101 to sites of particle assembly to facilitate egress. *Nat Med.* 2001; 7 (12): 1313–9.
37. Denzer K, Kleijmeer MJ, Heijnen HF, et al. Exosome: from internal vesicle of the multivesicular body to intercellular signaling device. *J Cell Sci.* 2000; 113 (19): 3365–74.
38. Hariri M, Millane G, Guimond MP, et al. Biogenesis of multilamellar bodies via autophagy. *Mol Biol Cell.* 2000; 11 (1): 255–68.
39. Schmitz G, Müller G. Structure and function of lamellar bodies, lipid-protein complexes involved in storage and secretion of cellular lipids. *J Lipid Res.* 1991; 32 (10): 1539–70.
40. Luzio JP, Pryor PR, Bright NA. Lysosomes: fusion and function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8 (8): 622–32.
41. Luzio JP, Rous BA, Bright NA, et al. Lysosome-endosome fusion and lysosome biogenesis. *J Cell Sci.* 2000; 113 (Pt 9): 1515–24.

42. Damke H, Baba T, van der Blik AM, et al. Clathrin-independent pinocytosis is induced in cells overexpressing a temperature-sensitive mutant of dynamin. *J Cell Biol.* 1995; 131 (1): 69–80.
43. Nichols BJ. A distinct class of endosome mediates clathrin-independent endocytosis to the Golgi complex. *Nat Cell Biol.* 2002; 4 (5): 374–8.
44. McMahon HT, Boucrot E. Molecular mechanism and physiological functions of clathrin-mediated endocytosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011; 12 (8): 517–33.
45. Schmid EM, McMahon HT. Integrating molecular and network biology to decode endocytosis. *Nature.* 2007; 448 (7156): 883–8.
46. Garuti R, Jones C, Li WP, et al. The modular adaptor protein autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) promotes low density lipoprotein receptor clustering into clathrin-coated pits. *J Biol Chem.* 2005; 280 (49): 40996–1004.
47. Reiman EM, McKhann GM, Albert MS, et al. Clinical impact of updated diagnostic and research criteria for Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry.* 2011; 72 (12): e37.
48. Schneider A, Rajendran L, Honsho M, et al. Flotillin-dependent clustering of the amyloid precursor protein regulates its endocytosis and amyloidogenic processing in neurons. *J Neurosci.* 2008; 28 (11): 2874–82.
49. Delva E, Jennings JM, Calkins CC, et al. Pemphigus vulgaris IgG-induced desmoglein-3 endocytosis and desmosomal disassembly are mediated by a clathrin- and dynamin-independent mechanism. *J Biol Chem.* 2008; 283 (26): 18303–13.
50. Bareford LM, Swaan PW. Endocytic mechanisms for targeted drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007; 59 (8): 748–58.
51. Bathori G, Cervenak L, Karadi I. Caveolae – an alternative endocytotic pathway for targeted drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2004; 21 (2): 67–95.
52. Castino R, Démoz M, Isidoro C. Destination 'lysosome': a target organelle for tumour cell killing? *J Mol Recognit.* 2003; 16 (5): 337–48.
53. Tate BA, Mathews PM. Targeting the role of the endosome in the pathophysiology of Alzheimer's disease: a strategy for treatment. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2006; 2006 (10): re2.
54. Qian ZM, Li H, Sun H, et al. Targeted drug delivery via the transferrin receptor-mediated endocytosis pathway. *Pharmacol Rev.* 2002; 54 (4): 561–87.
55. Lu Y, Low PS. Folate-mediated delivery of macromolecular anticancer therapeutic agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002; 54 (5): 675–93.
56. Gupta AK, Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials.* 2005; 26 (18): 3995–4021.
57. Godin B, Sakamoto JH, Serda RE, et al. Emerging applications of nanomedicine for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2010; 31 (5): 199–205.
58. Chakraborty C, Sarkar B, Hsu CH, et al. Future prospects of nanoparticles on brain targeted drug delivery. *J Neurooncol.* 2009; 93 (2): 285–6.
59. Cattaneo AG, Gornati R, Sabbioni E, et al. Nanotechnology and human health: risks and benefits. *J Appl Toxicol.* 2010; 30 (8): 730–44.
60. Faraji AH, Wipf P. Nanoparticles in cellular drug delivery. *Bioorg Med Chem.* 2009; 17 (8): 2950–62.
61. Teskač Plajnshek K, Kocbek P, Erdani Kreft M, et al. Mechanisms of cellular uptake of nanoparticles and their effect on drug delivery. *Zdrav Vest.* 2012; 81 (3): 225–35.
62. Sahay G, Kim JO, Kabanov AV, et al. The exploitation of differential endocytic pathways in normal and tumor cells in the selective targeting of nanoparticulate chemotherapeutic agents. *Biomaterials.* 2010; 31 (5): 923–33.
63. Bregar VB, Lojk J, Šuštar V, et al. Visualization of internalization of functionalized cobalt ferrite nanoparticles and their intracellular fate. *Int J Nanomedicine.* 2013; 8: 919–31.



# periferna in centralna nevropatska bolečina

**LYRICA**<sup>®</sup>  
PREGABALIN

## Pogasi žarenje, ki boli.

**LYRICA 25 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg trde kapsule; 20 mg/ml peroralna raztopina**

**Sestava in oblika zdravila:** Ena trda kapsula vsebuje 25 mg, 75 mg, 150 mg ali 300 mg pregabalina. 1 ml raztopine vsebuje 20 mg pregabalina. Ena trda kapsula vsebuje 35 mg, 8,25 mg, 16,50 mg ali 33 mg laktoze monohidrata. 1 ml vsebuje 1,3 mg E218 in 0,163 mg E216. **Indikacije:** Zdravljenje periferne in centralne nevropatske bolečine pri odraslih. Dodatno zdravljenje epilepsije pri odraslih s parcialnimi napadi, s sekundarno generalizacijo ali brez nje. Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe:** 150 do 600 mg na dan v dveh ali treh deljenih odmerkih, peroralno, s hrano ali brez nje. Zdravljenje se lahko začne s 150 mg na dan v dveh ali treh ločenih odmerkih. Glede na bolnikov odziv in prenašanje je mogoče odmerek zvečati: *nevropatska bolečina* - čez 3 do 7 dni na 300 mg na dan in čez nadaljnjih 7 dni na 600 mg na dan; *epilepsija* - čez 1 teden na 300 mg na dan, po dodatnem tednu na 600 mg na dan; *generalizirana anksiozna motnja* - po enem tednu na 300 mg na dan, še en teden zatem na 450 mg na dan. En teden pozneje 600 mg na dan. **Ukinitev pregabalina:** odmerek je priporočljivo zmanjševati postopoma vsaj 1 teden. **Bolniki z okvaro ledvic:** odmerek je treba prilagoditi. **Bolniki z okvaro jeter:** odmerek ni treba prilagoditi. **Pediatrična populacija:** varnost in učinkovitost pri otrocih, starih do 12 let, in pri mladostnikih (12-17 let) nista bili dokazani; podatkov ni na voljo. Starejši: odmerek je treba prilagoditi, če ima bolnik okrnjeno delovanje ledvic.

**Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolniki z diabetesom, ki pri zdravljenju s pregabalinom pridobijo na telesni masi. Preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom. Nežadne poškodbe, povezane z omotico in somnolenco. Izguba zavesti, zmedenost in poslabšanje mentalnih sposobnosti. Izguba, zamegljenost ali druge spremembe ostrine vida, mnoge so bile prehodnega značaja. Primeri odpovedi ledvic. Ukinitev sočasnih antiepileptičnih zdravil in prehod na monoterapijo s pregabalinom. Odtęgnitveni simptomi po prekinitvi zdravljenja. Krči, vključno z epileptičnim statusom in generaliziranimi krči. Kongestivno srčno popuščanje (večinoma se pojavi pri starejših bolnikih s srčnožilnimi boleznimi, ki dobivajo pregabalina za nevropatsko indikacijo). Zvečana incidenca neželenih učinkov pri zdravljenju centralne nevropatske bolečine kot posledice poškodbe hrbtenjače. Možno majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja. Zmanjšano delovanje spodnjega GI trakta ob sočasni uporabi zdravil, ki povzročajo zaprtost. Zloraba zdravila. Možna encefalopatija. Trde kapsule: Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila. Peroralna raztopina: Vsebuje metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat, ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele). **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** Etanol, lorazepam, oksikodon ter zdravila, ki zavirajo osrednji živčni sistem. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Med nosečnostjo se ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno. Pri ženskah v rodnem obdobju je potrebna uporaba učinkovite kontracepcije. Dojenje med uporabo pregabalina ni priporočljivo. Ni kliničnih podatkov o vplivu na plodnost pri ženskah. Vpliva na motiliteto sperme niso ugotovili. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Lahko povzroči omotico in somnolenco. **Neželeni učinki:** Ponavadi blagi do zmerni. Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ): omotica in somnolence. Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zvečanje apetita, evforično razpoloženje, zmedenost, razdražljivost, zmanjšanje libida, dezorientiranost, nespečnost, ataksija, poslabšana koordinacija, tremor, dizartrija, okvara spomina, motena pozornost, parestezije, sedacija, motnje ravnotežja, letargija, glavobol, zamegljen vid, diplopija, vrtoglavica, bruhanje, suha usta, zaprtje, flatulenca, motnje erekcije, nenormalna hoja, občutek pijanosti, utrujenost, periferni edemi, edemi in zvečanje telesne mase. **Način izdajanja:** Prepisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 15.2.2013

**Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,  
51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855  
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 3c, Ljubljana, Tel: 01 52 11 400

Grega Kragelj<sup>1</sup>, Matevž Jan<sup>2</sup>

# Radiofrekvenčna ablacija pri simptomatskem bolniku s pomožno potjo prevajanja – prikaz primera

*Radiofrequency Ablation in a Symptomatic Patient with an Accessory Pathway – a Case Report*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** pomožna pot prevajanja, sindrom Wolff-Parkinson-White, radiofrekvenčna ablacija, preekscitacija, nadprekatna tahikardija

V kratkem kliničnem primeru opisujemo glavne značilnosti prevajanja po pomožni poti. Prikazujemo tipičen primer bolnika, ki je bil zdravljen z radiofrekvenčno ablacijo pomožne poti prevajanja, in opisujemo še nekatere druge terapevtske ukrepe, s katerimi bi lahko pomagali bolnikom.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** accessory pathway, Wolff-Parkinson-White syndrome, radiofrequency ablation, pre-excitation, supraventricular tachycardia

In this short case report we discuss the most prominent features of accessory pathway conduction. We describe a typical patient who has undergone radiofrequency ablation of a hidden accessory pathway and some other therapeutic possibilities that could help patients with the same condition.

---

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

<sup>2</sup> Matevž Jan, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

## UVOD

Wolff, Parkinson in White so leta 1930 opisali nekaj primerov mlajših bolnikov brez strukturnih sprememb srca s kratkim intervalom P-Q, razširjenim QRS-kompleksom in nadprekatno (supraventrikularno) tahikardijo s preddvornim migetanjem ali brez (atrijska fibrilacija, AF) (1). Danes tako kombinacijo znakov imenujemo sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW), katerega incidenca ni natančno znana (ocenjena je na 0,1–0,5%) (2).

V prispevku bomo opisali primer mlajšega fanta, pri katerem so opravili radiofrekvenčno ablacijo pomožne poti prevajanja.

## ŠIRJENJE VZBURJENJA PO SRCU

Pri zdravem posamezniku se vzburjenje širi iz sinoatrialnega vozla v desnem preddvoru (ki ima najvišjo frekvenco proženja impulzov, zato deluje kot srčni spodbujevalnik) prek atrioventrikularnega (AV) vozla, Hisovega snopa in njegovih krakov do Purkinjevih vlaken, ki prenesejo signal do celotnih prekatov. Zakasnitev v AV-vozlju omogoča, da se lahko preddvori skrčijo pred prekati. Pri bolniku s sindromom WPW med preddvori in prekati

obstaja patološka povezava – pomožna (akcesorna) pot, ki jo imenujemo tudi Kentov snop. Vzburjenje se lahko po prizadetem srcu širi tako po normalni poti kot tudi preko pomožne poti (3).

### Glavne značilnosti sindroma Wolff-Parkinson-White

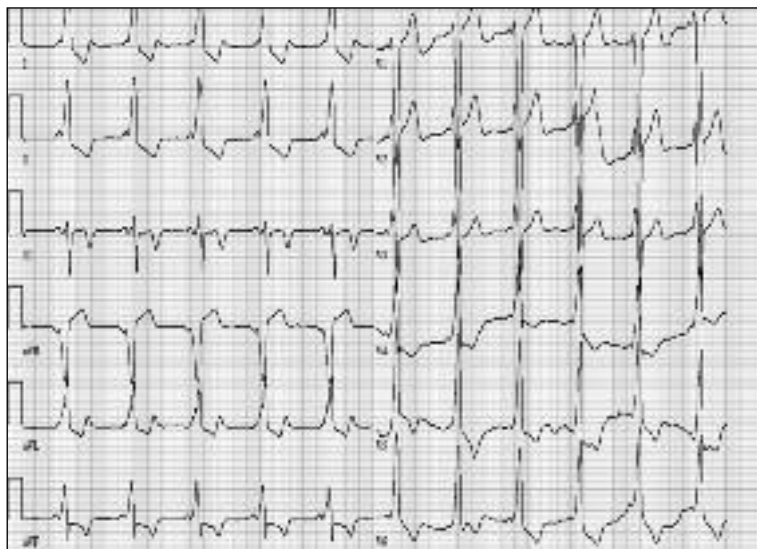
Sindrom WPW pomeni prisotnost tahikardij in naslednjih elektrokardiografskih značilnosti, ki so za boljše predstavo prikazane tudi na sliki 1 (4):

- interval P-Q je lahko skrajšan (krajši od 0,12 s),
- QRS-kompleks je razširjen (daljši od 0,12 s) in
- prisoten je val delta (v nekaterih ali vseh odvodih).

### Tahikardija pri sindromu Wolff-Parkinson-White

Slika električne aktivnosti srca na elektrokardiogramu (in s tem tudi klinična slika bolnika) je odvisna od fizioloških lastnosti pomožne poti prevajanja.

Najpogostejši vzrok nastanka tahikardije je t. i. atrioventrikularna krožeča tahikardija



Slika 1. Glavne značilnosti sindroma Wolff-Parkinson-White. Prikazan je elektrokardiogram, v katerega so zajete vse tri opredeljene točke. Interval P-Q je skrajšan, QRS-kompleks je razširjen in prisoten je val delta.

(angl. *atrioventricular reentry tachycardia*, AVRT), pri kateri vzburjenje nastane v preddvoru in se nato prevede na prekate (5). Prevajanje impulza je preko pomožne poti sicer hitrejše kot prek AV-vozla, vendar ima pomožna pot navadno tudi daljšo refraktarno dobo. Zato je najpogostejši način tvorbe tahikardije prenos vzburjenja po normalni poti prek AV-vozla, ko je pomožna pot še v refraktarni dobi, in nato vračanje vzburjenja po njej v preddvore. Rezultat takega prevajanja je ortodromna tahikardija (torej, po »pravi« poti, gr. *orthos*, pravi in *dromos*, pot, vhod), pri kateri se depolarizacija širi v preddvorno-prekatni smeri prek AV-vozla, v obratni pa preko pomožne poti. V tem primeru so kompleksi QRS ozki (4).

V redkejših primerih, ko je prevajanje po pomožni poti hitrejše kot prek AV-vozla, se vzburjenje širi v preddvorno-prekatni smeri po pomožni poti, nazaj v preddvore pa skozi AV-vozel (t. i. antiodromna tahikardija). V tem primeru so kompleksi QRS široki (5, 6).

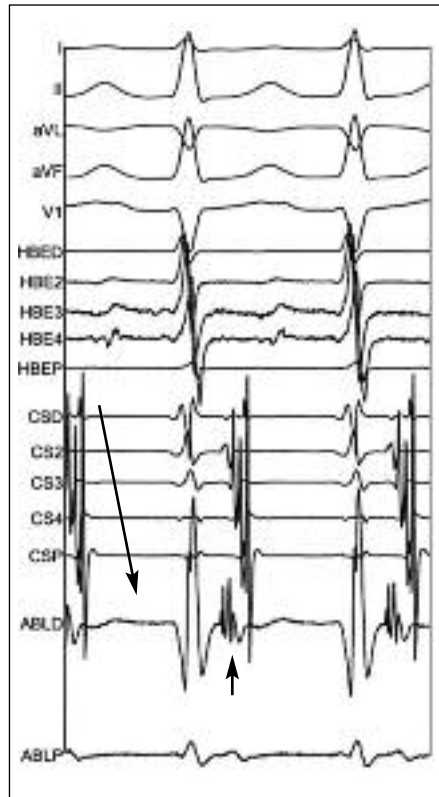
Pri tistih osebah, kjer sindrom WPW spremlja še AF, se kaj lahko zgodi, da frekvenca proženja depolarizacij iz preddvorov dosega tudi 300 proženj/min (ki bi se pri zdravem ne prevedli prek AV-vozla), ti pa se po pomožni poti prenesejo na prekate in povzročijo nastanek tahikardije s širokimi kompleksi QRS, ki daje elektrokardiografski videz prekatne tahikardije (7). Bolniki z AF imajo zelo veliko verjetnost, da frekvenca utripa naraste tudi prek 200 utripov na minuto, tak porast pa lahko spremlja tudi nastanek prekatnega migetanja (ventrikularne fibrilacije, VF). (8).

## PRIKAZ PRIMERA

17-letni fant je bil večkrat obravnavan zaradi paroksizmov tahikardije z ozkimi kompleksi QRS. Zaradi aktivnega športnega udejstvovanja, treningov večkrat tedensko in pogostih napadov supraventrikularne tahikardije (SVT) ob tem so se odločili za elektrofiziološko preiskavo in morebitno radiofrekvenčno ablacijo.

V anamnezi smo izvedeli, da se fant ukvarja s športom, redno tudi trenira, ob tem pa pogosto opaža poraste srčne frekvence tudi do 250 utripov/min, na katere lahko vpliva z manevri po Valsalvi (ob zadrževanju sape se srčna frekvenca zniža). Pove, da so napa-

di moteči, ker onemogočijo nadaljevanje s fizično aktivnostjo. Napadov tahikardije ne spremljajo morebitne težave v smislu dispneje, omotice, vrtoglavice ali bolečin v prsnem košu. Predhodno je imel opravljen holter elektrokardiogram, ki ni zabeležil tahikardnih zagonov, ultrazvok srca in obremenitveno testiranje pa nista pokazala večjih odstopanj.



Slika 2. Zapis znotrajsrčnih električnih signalov med ortodromno preddvorno-prekatno krožečo tahikardijo našega bolnika, zaznanih med elektrofiziološko študijo. Po vstvi od zgoraj navzdol si sledijo odvodi I, II, aVL, aVF in V1. Zapis, označen s HBE, predstavljajo signale Hisovega snopa (angl. His bundle). Vidna je smer pomikanja aktivacije, zabeležena s katetrom v koronarnem sinusu od desnega proti levemu preddvoru (torej od CSP proti CSD). Navadno bi aktivacija potekala po koronarnem sinusu od desnega proti levemu preddvoru (torej od CSP proti CSD). Odvod, označen z ABLD, predstavlja signal, zabeležen na konici distalnega dela ablaacijskega katetra, ki je na mestu uspešne ablacije pomožne poti (v našem primeru na lateralni steni levega atrija). Viden je signal akcesorne poti – kratka puščica.

V elektrokardiogramu ob sprejemu je bil prisoten sinusni ritem s frekvenco 60 utripov na minuto, z intermediarno srčno osjo in znaki preekscitacije v levih prekordialnih odvodih. V statusu ni bilo posebnih najdb.

Opravljen je bila elektrofiziološka preiskava, pri kateri smo ob stimulaciji preddvora in prekata sprožili tahikardijo, pri tem pa opazili lateralno pomožno pot (slika 2). S transseptalno punkcijo smo v levi preddvor napeljali ablacijski kateter in na lateralnem delu mitralnega obroča opravili ablacijo (z energijo 40 W), ki je po 5 sekundah prekinila tahikardijo. Zaradi bolečine smo po 26 sekundah prekinili ablacijo in nato dodali še eno ablacijo s 50 W, ki je trajala 17 sekund. Po ablaciji tahikardija ni bila več izzivna. Fant je bil po opravljenem posegu odpuščen brez težav, predpisan mu je bil Aspirin 100 mg dnevno za dva tedna (zaradi preprečevanja nastanka obstenskih strdkov v področju ablacije) in svetovali smo mu enotedensko izogibanje težjim naporom ali treningom.

## ZDRAVLJENJE SINDROMA WOLFF-PARKINSON-WHITE

Pri bolnikih s sindromom WPW se lahko odločimo za zdravljenje z zdravili, vendar se farmakološka terapija danes, ob možnosti radiofrekvenčne ablacije, vedno redkeje uporablja (9). Radiofrekvenčna ablacija je postala metoda izbora za zdravljenje preekscitacijskega sindroma (10).

### Zdravljenje z zdravili

Pri bolnikih, ki so le redko simptomatski ali jim povišanje srčne frekvence ne povzroča izrazitih subjektivnih težav, se lahko odločimo za zdravljenje z zdravili. Ločiti moramo med farmakološko prekinitevijo akutnega napada SVT in vzdrževalno terapijo. Za prekinitev napada SVT je pogosto uporabljeno zdravilo adenozin (pri hemodinamsko stabilnem bolniku) ali eden izmed blokatorjev beta, redkeje tudi antiaritmik razreda I (propafenon, flekainid, prokainamid) ali III (amiodaron) (11, 12). Kot vzdrževalno terapijo pa v primeru tahikardij z ozkimi kompleksi QRS (ortodromna AVRT) najpogosteje uporabimo blokatorje beta (12–14). Pri bolnikih z vidno preekscitacijo v elektrokardiogramu se zdra-

vilom, ki delujejo na AV-vozel (blokatorji beta, antagonisti kalcijevih kanalov, digoksin), izogibamo, ker lahko v primeru pojava AF ali kakšne druge SVT pospešijo prevod preko pomožne poti. V tem primeru se raje odločimo za zdravljenje z antiaritmiki iz razreda I ali III (14).

### Kardioverzija

Kardioverzija je postopek, pri katerem z uporabo električnega toka poskusimo vzpostaviti ponovno proženje impulzov iz srčnega ritmovnika, sinoatrialnega vozla. Pri kardioverziji namestimo elektrode kardioverterja na bolnika, vendar uporabljamo nižje energije (okoli 60 W) kot pri defibrilaciji in vedno v sinhroniziranem načinu (tako preprečimo udar v refraktarni dobi, ki bi utegnil sprožiti fibrilacijo prekatov) (15). Ta tip zdravljenja je uporaben predvsem takrat, ko je paroksizem tahikardije hemodinamsko pomemben (npr. bolnik je hipotenziven, se mu vrti ali izgubi zavest) in/ali ga ni mogoče prekiniti z adenzinom (16).

### Elektrofiziološka preiskava in radiofrekvenčna ablacija

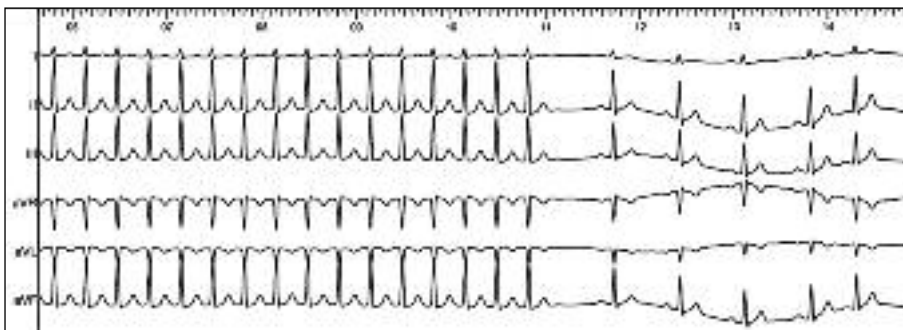
Za uspešno zdravljenje sindroma WPW je potrebna elektrofiziološka preiskava srca, med katero pod nadzorom rentgenskega aparata uvedemo elektrofiziološke katetre v srce (po navadi s pristopom skozi femoralno veno). S pomočjo simulacijskih manevrov izzovemo tahikardijo in nato s pomočjo zapisa znotraj-srčnih električnih signalov poiščemo pomožno pot prevajanja. Če jo uspemo najti, jo lahko z radiofrekvenčno ablacijo v istem posegu prekinemo (17).

Radiofrekvenčna ablacija je postopek, pri katerem za zdravljenje uporabimo toploto, ki nastane zaradi visokofrekvenčnega električnega toka v področju stika med ablacijskim katetrom in tkivom (18–20).

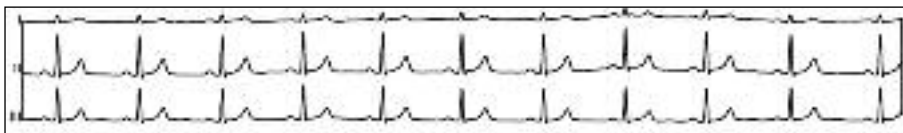
Kot smo pokazali na sliki 2, se je pri našem bolniku lateralna pomožna pot dobro videla na zapisu znotraj-srčnih električnih signalov s konice ablacijskega katetra. Pri bolniku smo lahko sprožili tahikardijo po stimulaciji v prekату (slika 3). Pomožno pot smo prekinili v istem posegu z dvema zaporednima ablacijama (eno izmed ablacij lahko vidimo



Slika 3. Prikaz električne stimulacije pri bolniku. Vidni so stimulatorni artefakti pred kompleksi QRS. Po šesti stimulaciji smo sprožili ekstrasistolo, ki je izzvala tahikardijo z ozkimi QRS-kompleksi.



Slika 4. EKG-zapis med ablacijo pomožne poti. Na levi strani elektrokardiograma je vidna tahikardija z ozkimi QRS-kompleksi. Ob oznaki 11' je bila opravljena ablacija, s katero smo prekinili prevod po pomožni poti in dosegli sinusni ritem.



Slika 5. Elektrokardiogram, ki je bil posnet 30 minut po opravljeni ablaciji. Viden je sinusni ritem srca, brez vidnih znakov preekscitacije, ki bi nakazovali morebitno prisotnost še katere druge pomožne poti. P-valovi so dobro vidni pred QRS-kompleksom, QRS-kompleksi pa so primerno široki.

na sliki 4). Po 30 minutah opazovanja je bil ritem še vedno sinusni, brez znakov preekscitacije (slika 5).

## NENADNA SRČNA SMRT PRI BOLNIKIH S SINDROMOM WOLFF-PARKINSON-WHITE

Zdravniki so pogosto opisovali primere nepojasnjene smrti mladega človeka, pri katerem

ni bilo videti jasnih vzrokov zanjo. Natančna incidenca nenadne srčne smrti v povezavi s sindromom WPW je neznana, vendar so retrogradno ocenili, da je preekscitacija prisotna pri 10,5 % oseb, mlajših od 35 let, ki so umrle nenadne srčne smrti (21). Nekateri avtorji ocenjujejo, da je verjetnost nastanka VF in s tem povezane možnosti za nenadno srčno smrt pri bolnikih z WPW okoli 0,5 % letno (22, 23). Do večine nenadnih srčnih smrti pride med fizično aktivnostjo (21, 24).

Avtorji navajajo verjetnost manjšega tveganja za nastanek usodne VF, če odkrijejo katero od naštetih značilnosti (25):

- intermitentna preekscitacija,
- izguba vzorca preekscitacije na elektrokardiogramu med fizično aktivnostjo in
- popolna zavora prenosa signala ob vnosu zdravil, ki delujejo na pomožne poti (npr. prokainamid).

Vedno bolj pa se uveljavlja prepričanje, da je pri vsakem bolniku s sindromom WPW potrebna elektrofiziološka preiskava za dokaz obstoja pomožne poti, oceno prevodnih lastnosti le-te in v končni fazi tudi ablacija (v anglosaški literaturi t. i. stratifikacija tveganja, angl. *risk stratification*) (26).

### **Ukrepi preprečevanja in zdravljenja nenadne srčne smrti**

Nenadno srčno smrt pri bolnikih s sindromom WPW se da preprečiti s primernim zdravljenjem – naj bo to terapija z zdravili ali radiofrekvenčna ablacija. Če do nenadne srčne smrti vseeno pride, pa je najpomembnejši ukrep čimprejšnje nudenje prve pomoči (27).

### **Patofiziologija nastanka nenadne srčne smrti**

Najpogostejši vzrok nenadne srčne smrti bolnika je VF, do katere pride zaradi visokofrekvenčnega prevoda AF iz preddvorov po pomožni poti v prekate. Bolniki, ki imajo več pomožnih poti ali pomožne poti s krajšo refraktarno dobo, imajo večjo možnost za nastanek usodne VF (22).

### **ZAKLJUČEK**

Opisani bolnik je bil tri mesece po posegu ponovno pregledan pri kardiologu. Sedaj posebnih težav nima, tudi treninge in druge fizične napore prenaša brez težav. Napadi tahikardije se niso ponovili.

Sindrom WPW je v splošni populaciji sicer redek, v populaciji ljudi, ki jih je prizadela nenadna srčna smrt, pa pogost. Opisali smo primer bolnika, pri katerem so se zaradi simptomatske klinične slike odločili za ablacijsko zdravljenje, ki sedaj predstavlja zlati standard terapevtskega ukrepanja.

### **LITERATURA**

1. Wolff L, Parkinson J, White PD. Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *Am Heart J.* 1930; 5 (6): 685–704.
2. Centurion OA, Shimizu A, Isomoto S, et al. Mechanisms for the genesis of paroxysmal atrial fibrillation in the Wolff Parkinson White syndrome: intrinsic atrial muscle vulnerability vs. electrophysiological properties of the accessory pathway. *Europace.* 2008; 10 (3): 294–302.
3. Cohle SD, Sampson BA. The negative autopsy: sudden cardiac death or other? *Cardiovasc Pathol.* 2001; 10 (5): 219–22.
4. Štajer D, Koželj M, Ploj T, et al. Kardiologija. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, et al., eds. *Interna medicina.* Ljubljana: Littera picta; Slovensko medicinsko društvo; 2011. p. 113–348.
5. Pruszkowska-Skrzep P, Lenarczyk A, Pluta S, et al. Radiofrequency catheter ablation in children and adolescents with preexcitation syndrome. *Kardiol Pol.* 2007; 65 (6): 645–51.
6. Hermosura T, Bradshaw WT. Wolff-Parkinson-White syndrome in infants. *Neonatal Netw.* 2010; 29 (4): 215–23.
7. Antunes E, da Silva N, Catarino C, et al. Clinical and electrophysiological characteristics in patients in Wolff-Parkinson-White pattern. *Rev Port Cardiol.* 1993; 12 (4): 333–6.
8. Brembilla-Perrot B, Ghawi R. Electrophysiological characteristics of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J.* 1993; 14 (4): 511–5.
9. Simonian SM, Lotfipour S, Wall C, et al. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation. *Intern Emerg Med.* 2010; 5 (5): 421–6.
10. Pitschner HF, Neuzner J. Catheter ablation in supraventricular tachycardia. *Z Kardiol.* 1996; 85 (Suppl 6): 45–60.
11. Luedtke SA, Kuhn RJ, McCaffrey FM. Pharmacologic management of supraventricular tachycardias in children. Part 1: Wolff-Parkinson-White and atrioventricular nodal reentry. *Ann Pharmacother.* 1997; 31 (10): 1227–43.

12. Ratnasamy C, Rossique-Gonzalez M, Young ML. Pharmacological therapy in children with atrioventricular reentry: which drug? *Curr Pharmaceutical Design*. 2008; 14: 753–61.
13. Pfammatter JP, Bauersfeld U. Safety issues in the treatment of paediatric supraventricular tachycardias. *Drug Saf*. 1998; 18 (5): 345–56.
14. Evans-Murray A. Wolff Parkinson White (WPW) syndrome: what the critical care nurse needs to consider when administering antiarrhythmics. *Aust Crit Care*. 2001; 14 (1): 5–9.
15. Schiebler GL, Adams Jr. P, Anderson RC. The Wolff-Parkinson-White syndrome in infants and children: A Review and Report of 28 Cases. *Pediatrics*. 1959; 24: 585.
16. Narula OS. Wolff-Parkinson-White syndrome. A review. *Circulation*. 1973; 47 (4): 872–87.
17. Milstein S, Sharma AD, Guiraudon GM, et al. An algorithm for the electrocardiographic localization of accessory pathways in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1987; 10 (3 Pt 1): 555–63.
18. Steinbeck G. Should radiofrequency current ablation be performed in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1993; 16 (3 Pt 2): 649–52.
19. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. A Randomized study of Prophylactic Catheter Ablation in Asymptomatic Patients with the Wolff-Parkinson-White Syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 349 (19): 1803–11.
20. Pappone C, Manguso F, Santinelli R, et al. Radiofrequency ablation in children with asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 2004; 351 (12): 1197–205.
21. Sarkozy A, Brugada P. Sudden cardiac death and inherited arrhythmia syndromes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16 (Suppl 1): S8–S20.
22. Pappone C, Radinovic A, Santinelli V. Sudden death and ventricular preexcitation: is it necessary to treat the asymptomatic patients? *Curr Pharm Des*. 2008; 14 (8): 762–5.
23. Walker J, Calkins H, Nazarian S. Evaluation of cardiac arrhythmia among athletes. *Am J Med*. 2010; 123 (12): 1075–81.
24. Brembilla-Perrot B, Holban I, Houriez P, et al. Influence of age on the potential risk of sudden death in asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Pacing Clin Electrophys*. 2001; 24 (10): 1514–8.
25. Wellens HJ, Rodriguez LM, Timmermans C, et al. The asymptomatic patient with the Wolff-Parkinson-White electrocardiogram. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997; 20 (8 Pt 2): 2082–6.
26. Wellens HJ, Braat S, Brugada P, et al. Use of procainamide in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome to disclose a short refractory period of the accessory pathway. *Am J Cardiol*. 1982; 50 (5): 1087–9.
27. John RM, Tedrow UB, Koplán BA, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet*. 2012; 380 (9852): 1520–9.

Prispelo 17. 3. 2013





Grega Kragelj<sup>1</sup>, Maja Rus - Makovec<sup>2</sup>

# Nevrobiološki pomen avtoanamneze bolnika z odvisnostjo od alkohola

*Neurobiological Meaning of Autoanamnesic Data  
from a Patient with Alcohol Addiction*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** alkohol, odvisnost, nevrobiologija, klinična praksa

S hitro napredujočim znanjem in razumevanjem možganske nevrobiologije lahko vedno pogosteje podrobno razlagamo zapletene procese v možganih bolnikov z odvisnostjo. Odvisnost danes ni več tako marginalizirana, kot je bila v preteklosti, veliko prepogosto pa se zgodi, da je slabo prepoznana ali spregledana. Nevrobiologija ponuja možnost obravnave bolnika z odvisnostjo od psihoaktivne snovi s strogo znanstvenega vidika. V prispevku se tako osredotočamo na bolnika s sindromom odvisnosti od alkohola, čigar zgodbo na kratko predstavljamo, nato pa poskušamo bolnikove posamezne dobesedne navedke prevesti s pomočjo »nevrobiološkega slovarja«.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** alcohol, addiction, neurobiology, clinical practice

With the ever changing knowledge of brain neurobiology we are more and more capable of explaining what is going on in the brain of a person with a dependence. Nowadays dependent people are not as frequently marginalised as they were in the past, but all too frequently their state is poorly recognised or missed. Neurobiology gives us the opportunity to see a dependent person from a strictly scientific point of view. In our paper we thus describe a person with alcohol dependence and then try to translate his story with help from a »neurobiological dictionary«.

---

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

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

## RAZKORAK MED BAZIČNO ZNANOSTJO IN VSAKODNEVNO KLINIČNO PRAKSO ZDRAVLJENJA ODVISNOSTI OD ALKOHOLA

Eden od osrednjih vidikov sodobne medicinske znanosti je prenašanje raziskovalnih ugotovitev v klinično prakso; prav pri odvisnosti je razkorak med znanstvenimi dognanji in razširjanjem le-teh v vsakdanjo klinično uporabo posebej velik (1). Zato se oblikujejo posebni projekti med znanstveno in klinično skupnostjo, da bi raziskovalni rezultati dobili tudi aplikativno uporabo. Nevroznanost odvisnosti je eno najbolj dinamičnih področij raziskovanja: kvaliteta in kvantiteta informacij sta tako veliki, da je integriranje vseh izsledkov in teorij v smiseln okvir zelo zahtevna naloga (2). Od začetka zgodnjih 70-ih let sta imeli namreč strokovna skupnost bazične znanosti o odvisnosti od alkohola in strokovna skupnost klinične prakse – zdravljenja odvisnosti od alkohola, malo skupnega. Že leta 1970 so bili objavljeni članki z informacijo, da akutni vnos večine psihotropnih snovi poveča prenos signala prek dopamina v bazalnih ganglijah (3). Ideja, da ima alkoholizem vsaj delno gensko osnovo, je bila v tistem obdobju zelo kontroverzna (4). Strokovnjaki iz klinične prakse so se v tistem obdobju ukvarjali z drugimi težavami: ali gre pri odvisnosti sploh za bolezen ali samo za zgrešen življenjski slog oziroma moralno sporno vedenje in predvsem – ali je odvisne ljudi sploh možno zdraviti. Tako je znameniti psihiater in psihoterapevt Yalom leta 1974 menil, da »alkoholiki niso primerni kandidati za intenzivno ambulantno skupinsko psihoterapijo«; že leta 1977 pa je spremenil svoje stališče in menil, da je tako zdravljenje možno (5, 6). Leta 1971 je bil v okviru Psihiatrične klinike Ljubljana ustanovljen prvi Center za zdravljenje odvisnosti od alkohola v Sloveniji na Škofljici. Lahko rečemo, da smo bili v Sloveniji prav v vrhu svetovnega razvoja klinične prakse odvisnosti od alkohola. Filozofija zdravljenja je slonela na socialno-ekološkem pristopu Vladimirja Hudolina, po katerem sprememb v odvisniškem življenjskem stilu ni mogoče doseči izven bolnikovega bio-socialnega sistema (7). Ta paradigma je še smisel-

na, brez vključevanja izsledkov nevrobioloških raziskav pa pomanjkljiva.

Dolga desetletja smo tudi v psihiatričnem-medicinskem kontekstu definirali odvisnost od alkohola predvsem kot socialno bolezen; na biološke osnove funkcionalnih sprememb v procesu mišljenja in vedenja pa pozornost ni bila usmerjena, saj znanstveni dokazi o nevrobioloških podlagah še niso bili znani (8). Definicija »socialna bolezen« je še vedno točna, saj so pri odvisnosti zares moteni medosebni odnosi, torej gre pri odvisnem človeku za neprilagojeno vedenje, vendar ta definicija ni zadostna. Sodobne definicije odvisnosti vključujejo poleg neprilagojenega vedenja kot osnovno značilnost odvisnosti tudi nevrobiološke spremembe v možganih (9). Nevrobiološki izsledki, ki so postopno začeli vstopati tudi med klinike v vsakodnevni praksi, so bili med drugim povezani z razumevanjem sprememb v frontalnem lobusu zaradi odvisnosti od alkohola. Kar so nekoč imeli za bolnikove odpore, da bi se soočili z objektivno resnico posledic svoje odvisnosti, se je lahko po pridobitvi nevrobioloških informacij izkazalo kot organsko pogojeni kognitivni primanjkljaj (ob abstinenci in stimulaciji iz okolja, kar je značilen proces zdravljenja, so taki primanjkljaji zelo pogostvo reverzibilni zaradi možganske nevroplastičnosti) (10). Taka informacija povsem spremeni pristop k odvisnemu bolniku. Izkaže se, da slednji potrebuje potrpežljivo pozitivno stimulacijo iz okolja, da bo lahko na drugačen način kognitivno procesiral objektivno resničnosti, in ne oznake, da je »oseba tako ali tako v odporih proti zdravljenju in je treba nanj še bolj pritisniti z zahtevami po hitri spremembi«. Prav tako je bilo možno zaradi nevrobioloških dognanj prevesti izraz »moč volje« v smislu, da pri odvisnem človeku ne gre le za šibkost značaja, ampak za nezmožnost aktivacije prefrontalnih prenosov, da bi inhibirali impulze, ki se kažejo kot v iskanje psihotropne snovi orientirano vedenje (11). Devetdeseta leta 20. stoletja so poimenovali desetletje možganov, saj je zaradi razvoja tehnoloških postopkov in opreme prišlo do izrednega napredka nevroznanosti. S slikovnimi študijami je bilo možno identificirati možganske predele, ki se strukturno in funkcionalno spremenijo zaradi odvisnosti. Članek v reviji Science, ki pravi, da je

odvisnost »bolezen možganov, kar je pomembno«, velja za prelomnico: od tedaj naprej je možno reči, da je nevrobiološka osnova odvisnosti splošno znana v strokovnih krogih, vendar je bila pot do uporabe te paradigme v vsakodnevni praksi še dolga (12).

V vsakdanji praksi lahko s pomočjo nevrobioloških ugotovitev tudi brez uporabe slikovnih metod sklepamo na spremembe v nevrotransmisijskem in funkcionalnem dogajanju možganov. Ko pridejo na primer v alkoholološko ambulanto bolniki (žal nekateri kar z avtom, ki ga vozijo sami), in dajejo videz le minimalnega vpliva alkohola, jim poskus na etilometru lahko pokaže blizu 3 g/kg. Nezasvojen človek pod takim vplivom alkohola ne bi mogel voziti avta in delovati skorajda trezno. Umestno je sklepati, da je pri tem človeku prišlo do razvite tolerance, ki so jo nevroznanstveniki poskusili razložiti kot del nevroadaptacije. Ko že dobro zdravljeni bolniki iz lastne izkušnje povedo (saj so oni sami potem, ko so že v stabilni remisiji, najboljši pomočniki stroki s svojo retrogradno razlago subjektivnega doživljanja), da so bili v fazi nezdravljene odvisnosti povsem nemočni pred silovitostjo sle po pitju alkohola (angl. *craving*), je prav tako smiselno sklepati, da je šlo za spremenjeno nevrobiološko stanje, ki se kaže kot izrazito kompulzivno vedenje. Zdravnik med prebiranjem dognanj nevroznanosti lahko razume vedenje odvisnega človeka, žal pa pogosto nima priložnosti za obraten proces – katere dele bolnikove pripovedi je moč razložiti z uporabo nevrobiologije. V prispevku predstavljamo bolnika z odvisnostjo od alkohola, poleg odvisnosti od nikotina najpogostejšo obliko odvisnosti. Bolnikovo pripoved skušamo osvetliti tudi s pomočjo dognanj nevrobiologije (za boljše ilustrativnost smo obdržali slog, ki ga uporablja bolnik).

S prispevkom bomo tako skušali pomagati zdravnikom oblikovati način razmišljanja, ki med seboj poveže klinično sliko bolnikovega delovanja in nevrobiološke informacije o opisanih fenomenih: bolnikove podatke, sporočila, vedenje bomo »prevedli« s slovarjem nevrobiologije. Ob bolnikovih navedbah bomo torej predlagali možno nevrobiološko ozadje. Ne gre torej za znanstveno utemeljitev, ampak za prispevek, ki promovira aplikativnost znanosti, saj si sami znanstveniki tega

tudi želijo. Raziskovalci namreč menijo, da je potrebna večja sprememba pri razumevanju odvisnosti ravno pri nosilcih klinične prakse (13). S tem tipom razmišljanja ne pomagamo samo zdravnikom, da prepoznajo in kategorizirajo bolnikove navedbe v strokovni diskurz in da vzpostavijo realistično, na dokazih sloneče upanje glede učinkovitosti zdravljenja, ampak pomagamo tudi bolniku in njihovim bližnjim ustrezno razumeti naravo te bolezni in zdravljenja le-te. Na Enoti za zdravljenje odvisnosti od alkohola Psihiatrične klinike Ljubljana imajo namreč možnost seznanjanja z osnovnimi sporočili nevrobiologije tudi bolniki in njihovi svojci: v psihoedukaciji zvedo, da obstajajo dejanske biološke ovire v zdravljenju (torej da pri relapsih niso samo sami »krivi«), da pa jih ni možno premostiti brez lastne aktivacije in odrekanja alkoholu.

## KRATKA ZGODBA BOLNIKA

V prispevku skušamo razlagati dobesedne navedke 36-letnega bolnika, ki je bil vključen v terapevtsko obravnavo zaradi sindroma odvisnosti od alkohola. Bolnik je dal pisno soglasje, da se strinja z objavo podatkov o svojem zdravstvenem stanju; podani pa bodo le tisti podatki, ki so pomembni za opis odvisnosti od alkohola. Njegova zgodba z alkoholom se začne že v mladosti, kajti prvič ga je poskusil že okoli svojega desetega leta. Takrat resda le malo, kak požirek, vendar dovolj, da mu je ostal v spominu kot nekaj posebnega.

V otroštvu je bil zelo nemiren. Vedno je bil poln energije, igra sama mu ni bila nikoli dovolj, da bi se popolnoma zamotil. Opisal je kratek dogodek, kako je nekoč po žlebu splezal do vrha petnadstropne stolpnice in se po žlebu na drugi strani stavbe spustil na tla.

Prvič je bil pod vplivom alkohola, ko je bil star 15 let. To je bilo na koncu osnovne šole, točno na dan valeta. Spominja se, da mu je takrat bilo slabo in da je bruhal. V srednji šoli, ki jo je obiskoval izven kraja stalnega prebivališča, je s prijatelji izoblikoval pravi pivski teden – vedeli so, da se pije v ponedeljek zvečer in se nadaljuje v torek zjutraj, da se pije v torek zvečer in nadaljuje v sredo zjutraj, nato pa se v sredo abstiniira. Nato se lahko nadaljuje še s četrtkom, petkom, soboto in

nedeljo. Začel je tudi kaditi. Do svojega dvajsetega leta je imel isto družbo, s katero je pil alkohol bolj zato, da je bil »frajer«.

Pri 22 letih naš bolnik spozna svojo sedanjico ženo, takrat svoje dekle. Uredita si stanovanje v večstanovanjski hiši, on se intenzivno ukvarja s športom, medtem pa še naprej uživa velike količine alkohola. Star 24 let se redno zaposli. Od 26. do 27. leta se odloči za abstinenco od alkohola in cigaret, vendar nismo uspeli ugotoviti, kaj je pravi povod zanjo (bolnik te odločitve ni znal jasno definirati; posredno je bilo možno razumeti, da je čutil potrebo po omejitvi svojih »prevelikih apetitov«). Sedemindvajsetleten ima pred svojo poroko fantovščino, na kateri seveda spet spije preveč alkohola in začne ponovno kaditi (razlaga bi lahko bila, da je bilo v tej čustveno zelo intenzivni situaciji preveč intenzivnih dražljajev, ki so spodbujali k ponovnemu pitju). Od takrat naprej gre z njim le navzdol. Z ženo se odločita za gradnjo hiše, v katero se nato preselita. Eden od obeh otrok ima kronično bolezen. Vsak izmed teh posameznih kriznih dogodkov vpliva na količino alkohola, ki ga zaužije. V času, ko je star 34 let, se mu začnejo tresti roke, tako da mora že zjutraj spiti nekoliko alkoholne pijače, da lahko normalno deluje. Dve leti kasneje je z njim že tako slabo, da se ob pomoči žene odloči za zdravljenje odvisnosti od alkohola.

## ODVISNOST

Sodobni pogledi na odvisnost ali zasvojenost najpogosteje razlagajo odvisnost kot posledico nevroadaptacijskih sprememb v možganskem sistemu nagrajevanja (angl. *reward pathway*) (14). Spremembe na nivoju živčnih prenašalcev (najpogosteje dopamina, opioidov,  $\gamma$ -aminomaslene kisline (angl. *gamma amino butiric acid*, GABA) in glutamata), proženja signalov iz anatomskih struktur, ki so vključene v sistem nagrajevanja, tvorba novih povezav med posameznimi strukturami so le osnovni izmed mehanizmov, ki sodelujejo pri razvoju zasvojenosti (14–17).

### Anatomski pregled možganskega sistema nagrajevanja

Sistem nagrajevanja v možganih ni enoznačno določen. Osrednjo vlogo pri procesira-

nju nagrajevanja in s tem zasvojenosti naj bi imel *nucleus accumbens*, ki prejema številne dražljaje iz prefrontalnega korteksa in ventralnega tegmentuma in jih nato oddaja v limbične dele možganske skorje in v prefrontalni korteks (15, 18). Te strukture tvorijo t. i. mezolimbicni sistem nagrajevanja (19). V sistem nagrajevanja se poleg naštetih jeder in predelov uvršča še *amygdale*, jedro *stria terminalis*, ventralni *pallidum* in druga jedra (16). Samo poznavanje anatomskih struktur pa ne zadošča za ustrezno razlago znakov in simptomov zasvojenosti. Osrednjo vlogo imajo namreč živčni prenašalci (nevrotransmiterji) (20).

### Osnove nevrobiologije odvisnosti od alkohola

Nevrobiologija odvisnosti skuša razlagati odvisnost na podlagi sprememb proženja signalov in delovanja živčnih prenašalcev v osrednjem živčevju (21). Osrednjo vlogo v razvoju odvisnosti ima živčni prenašalec dopamin, ki deluje spodbujevalno (nagrajevalno). Čeprav imajo različne psihotropne snovi različna receptorska prijemališča na ravni mezolimbicnega sistema, jim je skupno to, da se v končni meri poveča izločanje dopamina (22). Drug pomemben sistem, ki posnema delovanje dopamina, je opioidni. Ta se na številnih mestih prepleta z delovanjem dopamina, zaradi česar tudi številni opiatni in njihovi analogi (heroin, metadon) lahko sprožajo signale iz akumbensa (15, 23).

Alkohol je snov, ki jo poznajo vse civilizacije, je lahko dostopna in nadzor nad porabo je težaven. Klinična slika psihičnih in telesnih sprememb je zelo pisana, kar si lahko deloma razlagamo s širokim naborom farmakoloških učinkov alkohola v centralnem živčevju (24). Razlike v klinični sliki lahko opazujemo tudi med stanjem akutne opitosti (pri nižjih odmerkih deluje alkohol spodbujevalno (stimulatorno), pri višjih odmerkih pa zaviralno, inhibitorno), kot pri bolnikih s sindromom odvisnosti od alkohola, pri katerih je že prišlo do sprememb na ravni prenosa informacij v centralnem živčnem sistemu (25).

## DOSTOPNOST ALKOHOLNIH PIJAČ IN ODNOS DRUŽBE DO ALKOHOLA

Alkoholne pijače sodijo med t. i. legalne droge – lahko povzročijo odvisnost, vendar niso zakonsko prepovedane. V Sloveniji njihovo prodajo in promet usmerjajo nekateri zakoni (Zakon o omejevanju porabe alkohola, Zakon o cestnem prometu, Zakon o javnem redu in miru) (26). Vendar pa zakonske omejitve niso dovolj, za zaščito pred odvisnostjo od alkohola je potrebna tudi dovolj stabilna osebnostna oblikovanost, odsotnost genske ranljivosti ter ustrezno zaščitna normativna in vrednostna orientacija okolja, ki je na Slovenskem, žal, proalkoholno usmerjena. Zgovoren je že podatek, da se registrirana poraba alkohola v Sloveniji vrti okoli 91 čistega alkohola na prebivalca, v letu 2009 npr. 9,051 na prebivalca (27). Ta številka seveda ne upošteva vseh alkoholnih pijač, ki so pridelane doma in niso ustrezno prijavljene (kuhanje domačega žganja in podobno), tako da je realna številka lahko še nekoliko višja. Visoko porabo omogoča tudi cena alkoholnih pijač, ki je za najpogosteje uživane vrste alkoholnih pijač dovolj nizka, da omogoča širok krog potrošnikov.

V odnosu ožje družbe, družine, prijateljev in delovnega okolja do alkohola lahko iščemo dejavnike tveganja za razvoj odvisnosti od alkohola (poraba alkohola je seveda višja tam, kjer je okolje do alkohola pozitivno naravnano). Tudi raba alkohola v obdobju odraščanja je močan dejavnik tveganja za razvoj sindroma odvisnosti od alkohola v odrasli dobi (28).

*Moja mama je strogo proti alkoholu. Njen oče in stari oče sta pila, tako da ve, kako izgleda če je nekdo pod gasom. Moj oče ne pije nič – do dve pivni na mesec. Tudi jaz nisem kot otrok nobenega alkohola probal, mogoče malo špricerja, ko smo kej delali.*

Pri gospodu je očitno v družini odnos do alkohola nevtralen ali celo negativno nastrojen; ob tem je v preteklih dveh generacijah moških po materini strani znana družinska zgodba, da sta moška v dveh generacijah imela tak način rabe alkohola, da je veljala za na nek način pretirano. Mati, ki je poznala problematiko pretirane rabe alkohola iz svoje primarne družine, je bila močno proti alkoholu. Retrogradno diagnoze odvisnosti ne moremo

postavljati, je pa možno pri bolniku sklepati na možnost večgeneracijskega prenosa genske ranljivosti v večji meri kot pa na implicitni spomin na vedenjske vzorce in ponavljanje le-teh (starša nista vplivala na promocijo rabe alkohola s svojim vedenjem in normami). Vendar je zgovoren podatek, da se ji ni zdelo, da sin preveč pije (glej v nadaljevanju).

*Prvič sem se zares napil, ko sem šel v Ljubljano v srednjo šolo. S prijatelji smo imeli kar krožek, kako naj poteka pivski teden. Če takrat nisi pil, enostavno nisi bil in. Naši starši so sicer videli, kaj in kako, ampak občutek smo imeli, da mislijo, da dokler ni droge, da je vse kul.*

Gospodova tedanja (in kot bomo videli, tudi kasnejša) referenčna skupina (skupina, katere norme in vrednote nam veliko pomenijo) je očitno usmerjena v proalkoholno vedenje. Če hoče posameznik biti član take skupine, mora seveda tudi sam uživati alkohol. Zanimivo je, da je gospod izkušnjo opitosti imel izven kraja bivanja (morda bi kot razlog lahko navedli tudi manjši nadzor domačih – pomanjkljiva kontrola staršev v času adolescence pa se šteje kot dejavnik tveganja glede rabe alkohola in drugih psihoaktivnih snovi) in da je to bilo v najstniških letih – kot smo omenili, je prekomerno pitje v obdobju odraščanja nevarnostni dejavnik za razvoj odvisnosti od alkohola v odrasli dobi (29). Pomenljiv je tudi zadnji stavek – *»dokler ni droge, je vse kul«*. Očitno družba sprejema alkohol kot psihotropno snov v kulturi (ali morda celo ne ve, da gre za psihotropno snov). Na razvoj odvisnosti od alkohola vplivajo tako genski kot okoljski dejavniki. Izpostavljenost možganov alkoholu med možganskim razvojem, ki se dogaja med adolescenco, poveča tveganje za kasnejšo odvisnost v odrasli dobi (30). Med 40 do 60 % ranljivosti za razvoj odvisnosti je pripisati genskim dejavnikom (31). Adolescenti začnejo z rabo alkohola predvsem na spodbudo okolja, torej zaradi psihosocialnih vplivov. Genski del ranljivosti pa poveča verjetnost, da bodo taki adolescenti bolj vztrajali pri rabi alkohola. Nedavno so bili identificirani mehanizmi, ki se kažejo v dednih spremembah v genski ekspresiji, jih pa povzročajo drugi procesi kot DNA sekvence – epigenetski mehanizmi. Izpostavljenost intenzivni rabi alkohola kot vpliv okolja v adolescenci je najverjetneje vpletena med

drugim v epigenetski del razvoja tolerance, sle po alkoholu, prav tako tudi v intenzivne odtegnitvene simptome, potem ko je odvisnost že polno razvita (32, 33). Te ugotovitve posebej poudarjajo pomen zgodnejše preventive – kako adolescentom pomagati, da se ne bodo izpostavljali vplivu alkohola in s tem še povečevali svoje morebitne ranljivosti za odvisnost.

*Tudi tam, kjer sem doma, je alkohol del folklore. V mojem kraju na pustovanju pač ni nikogar, ki ne bi bil v maskah in ne bi vsaj kakega piva spil.*

Ta navedek podkrepi dosedanje ugotovitve o porabi alkohola v slovenski družbi in o tem, kako je to družbeno sprejemljivo.

*S sodelavci v podjetju smo oblikovali kompletek, tj. malo pivo in travarica, ki ga spijemo, kak dan ne, kak dan ja.*

Z zadnjim navedkom prikažemo še delovno okolje, ki je očitno tudi proalkoholno naravnano.

## DELOVANJE ALKOHOLA NA MOŽGANE V STANJU OPITOSTI

Alkohol je t. i. depresor osrednjega živčevja. Vendar pa se v stanju akutne opitosti večkrat najprej pokaže stanje subjektivne »rasti razpoloženja« – evforije, dviga samozavesti, poguma, občutka moči in sproščenosti (34). Šele ob visokih odmerkih alkohola (ki seveda niso enaki pri vseh ljudeh) se pojavijo tudi splošni depresorski simptomi izgube spomina, zmedenosti, zamračenosti, zaspanosti, utrujenosti in drugi (35). Alkohol v nižjih odmerkih namreč najprej inhibira inhibicijsko nevrottransmisijo (ki je odgovorna za inhibicijo nezaželenega vedenja, pomirjanje impulzivnosti ipd.), kar se kaže z razvrtim vedenjem. Nato z zvišanjem odmerka inhibira tudi ekscitacijsko nevrottransmisijo (glej v nadaljevanju).

S pomočjo nevrobiologije lahko vsaj deloma pojasnimo razliko med obema stanjema. Alkohol je majhna organska molekula, ki v nasprotju z nekaterimi drugimi psihotropnimi snovmi nima specifičnega receptorja, na katerega bi se vezala (torej, ne obstaja specialni, »alkoholni« receptor). Alkohol ima to lastnost, da se nespecifično veže na različne

receptorje živčnih prenašalcev v osrednjem živčevju, tako npr. na receptorje za GABA deluje spodbujevalno, na receptorje za glicin, glutamatne NMDA in kainatne receptorje ter druge pa zaviralno (16, 36). Velika pa možnosti vezave, tudi v povezavi z različno afiniteto alkohola do posameznega receptorja, pa omogoča tudi pestrost klinične slike.

*Prvi pametni občutki, ki se jih spomnem, so bili občutki korajže, jezik se mi je razvzlozil, občutek, da sem sedaj bolj sposoben.*

Alkohol z največjo afiniteto deluje na inhibitorne poti v možganih, ki potekajo iz frontalnega režnja in prefrontalnega korteksa v druge strukture (36, 37). Posledica vezave je prekinitev inhibitornih signalov iz omenjenih regij in pri bolniku se je pojavilo prej opisano evforično stanje (dezinhibicija). Izkušnjo, da je bolnik doživel zmanjšanje tesnobnosti, se pravi anksiolitično delovanje alkohola, je šteti za izrazit ojačevalec motivacije za nadaljnjo rabo alkohola. Ljudje, ki ne doživljajo učinka alkohola kot anksiolitičnega, ampak izkušajo ob uživanju neprijetne učinke alkohola, so manj motivirani za ponovno rabo alkohola.

*Kakšenkrat se mi je zgodilo to, da se nisem mogu spomniti, kako sem kam prišu. Začelo se mi je spat in glava mi je kar padala na prsi. Zanimivo, da se mi to ni nikoli zgodilo po prvem pivu.*

Ob vnosu večjih količin alkohola (kar gospod dobro ponazori s tem, da se to ni nikoli zgodilo po prvi alkoholni pijači) se inhibirajo tudi ekscitatorne poti v možganih in posledica te inhibicije je pojavnost simptomov depresije centralnega živčnega sistema (izguba spomina, občutek zaspanosti in podobno) (38). Pri gospodu je ob opitosti prišlo tudi do t. i. alkoholnih palimpsestov (pogovorno »trganje filma«): zaradi akutne opitosti je bilo moteno delovanje NMDA-receptorjev (prijemališče nevrottransmitterja glutamata), od tod amnestične motnje (39).

Stanje akutne opitosti, v katerem prednjačijo simptomi dezinhibicije, je tudi glavni in najpogostejši vzrok ponovne rabe alkohola. Tukaj se že kažejo učinki možganskega sistema nagrade – občutek posameznika, da je boljše, sposobnejši, bolj sproščen in drugi pozitivni občutki namreč zvečajo število ekscitatornih proženj iz področja ventralnega tegmentuma, kar ima za posledico dvig nivoja dopamina

v akumbensu (40). Obdelava informacij iz akumbensa v amigdalah omogoči še, da si možgani »zapomnijo«, da je stanje blaženosti izzval alkohol in tako počasi lahko sklenemo pot ponovne rabe alkohola (41).

## DELOVANJE ALKOHOLA NA OSREDNJE ŽIVČEVJE OB KRONIČNI IZPOSTAVLJENOSTI ALKOHOLU

Delovanje alkohola na živčni sistem ob akutni opitosti smo že prikazali. Vendar pa se možganska biologija pri kroničnem uživanju alkohola spremeni. Vsa kršna sprememba delovanja živčnih prenašalcev v osrednjem živčevju vpliva na normalno delovanje možganov, zato je potrebna prilagoditev, če naj možgani še naprej normalno delujejo (42).

### Nevroadaptacija

Posamezniki, ki uživajo psihoaktivne snovi (PAS) le občasno, po navadi občutijo normalno aktivacijo nagrajevalne poti – po zaužitju se (lahko prek vmesnih povezav in preklopov) iz akumbensa izloči dopamin in ustvari stanje ugodja (40, 43). Pri ljudeh, ki PAS uživajo kronično oz. so izpostavljeni velikim odmerkom PAS, pa se možganska nevrobiologija prilagodi v procesu nevroadaptacije. Glede na opisano načina prekomernega vnosa PAS ločimo dva mehanizma prilagajanja – toleranco in senzitizacijo. Zvišana toleranca se pogosteje razvije pri dolgotrajnem, dnevnem prekomernemu uživanju alkohola, senzitizacija pa se pogosteje razvije pri tistih, ki dolgotrajno ponavljajo vzorec rabe alkohola z menjavanjem obdobji intenzivnega opijanja z obdobji prekinitev, treznosti.

### Toleranca

Toleranca je izraz, s katerim opisujemo prilagoditev na dolgotrajno rabo PAS. Ob višanju tolerance se v osrednjem živčevju zmanjšata število receptorjev za dopamin in/ali občutljivost receptorjev nanj. Posledica tolerance je potreba po vedno večjem odmerku PAS za doseganje enakega učinka (44). Morda na tem mestu ni odveč poudariti, da pri bolniku, odvisnem od alkohola, toleranca ni le posledica nevrobioloških sprememb, temveč tudi spre-

memb v inducibilnih sistemih razgradnje etanola v jetrih. Ob pogostem uživanju alkohola se namreč v jetrih poveča sinteza encimov mikrosomalnega oksidacijskega sistema (angl. *microsomal ethanol oxidizing system*, MEOS), prek katerega se pospešeno presnavlja etanol (45).

*Najprej sem bil pijan po recimo treh pivih. Potem ko sem pa preveč pil, sem lahko spil že več kot pol litra Jägermaistra dnevno, pa mi ni nič manjkalo.*

Pri gospodu je bil očitno dvig tolerance za alkohol na nivoju nagrajevalnega mezolimbicnega sistema in presnovnih sistemov. Včasih je količina alkohola, ki ga je vnesel s tremi steklenicami piva (6 meric alkohola), zadostovala za simptomatiko opitosti. Kasneje tudi vnos pol litra žgane pijače (skoraj 17 meric alkohola) ni imel »pravega« učinka. Če pozorno spremljamo gospodove besede, vidimo, da sedaj (po terapevtski obravnavi) pove, da je takrat *preveč pil*, vendar se tega ni zavedal (sprejeti misel o prekomerni uporabi PAS je eden izmed mejnikov v psihoterapevtski obravnavi).

*Ob pijači sem se vedno trudil, da se nisem obnašal sporno. Sem dober igravec in sem vedno vse dobro zakril.*

Očitno je kasneje prišlo tudi do adaptacije na ravni vedenja oziroma adaptacije na rabo velikih količin alkohola na ravni motorike, kar se zgodi vzporedno ob razvoju tolerance. Ta adaptacija omogoča dovolj dobro delovanje telesa in obvladovanje fine motorike, tudi če je oseba pod vplivom alkohola.

### Senzitizacija

S pojmom senzitizacija se opisuje stanje pri ljudeh, ki uživajo PAS obdobjno, po daljših premorih, takrat pa na zelo intenziven način; ob tem načinu rabe PAS uživalci izkusijo intenzivnejši psihotropni učinek. To je lahko posledica spremembe delovanja receptorjev za PAS ali sprememba znotrajceličnega signaliziranja, skoraj vedno pa je sprememba prisotna tudi v možganskih sistemih nagrajevanja. Tako se poveča število dopaminskih receptorjev in/ali zviša njihova občutljivost za dopamin. Pri alkoholu smo tako npr. pozorni na to, ali človek pričakuje pozitiven odziv na popiti alkohol oz. ali pomanjkanje tega vodi v večjo porabo alkohola (46). Pri gospodu



pojav senzitivizacije ni bil jasno razviden. Možno je, da je bila prisotna v obdobju začetnega razvoja odvisnosti, ko je tedensko za en dan prekinjal rabo alkohola in so bili verjetno učinki alkohola po tem odmoru intenzivnejši.

*Včasih sem pil zato, ker sem vedel, kako je, če mi manjka alkohol. Strah me je blo tega, da bi se počutil samega in nesposobnega. Poleg tega sem se včasih tako tresu, da sem itak rabu alkohol za normalno funkcioniranje.*

Še pogosteje kot pozitivna senzitivizacija pa je pri bolniku z odvisnostjo od alkohola prisotna negativna senzitivizacija. Zanj je značilno posameznikovo poznavanje odtegnitvenega stanja in pitja alkohola zato, da negativnih simptomov, ki odtegnitveno stanje spremljajo, sploh ne bi bilo (47). Zadnji stavek govori tudi o tem, da je pri gospodu prišlo do popolnega razvoja odvisnosti, kajti na zunaj »normalen« je bil videti le, če je pil alkohol, drugače pa je bil prisoten tremor (ki je objektivni pokazatelj fiziološke odvisnosti od alkohola, sploh če se zmanjša ali izgine ob zaužitju alkoholne pijače; gre za znak prevelike ekscitacije centralnega živčnega sistema zaradi pomanjkanja inhibitornega/depresorskega učinka alkohola) (48).

## ODVISNOST OD ALKOHOLA KOT BOLEZEN

Ko govorimo o odvisnosti od alkohola merimo predvsem na naslednje značilnosti (49):

- Močna želja po PAS ali občutek kompulzije (sle) po zaužitju PAS (angl. *craving*).
- Težave v nadzorovanju vedenja, povezane z uživanjem PAS (težave v nadzorovanju začetka, končevanja uživanja in v nadzoru nad količino zaužite PAS).
- Fiziološko odtegnitveno stanje, ko je prekinjeno ali zmanjšanje uživanja PAS, ki se kaže z značilnim odtegnitvenim sindromom za določeno PAS. Raba iste ali podobne PAS z namenom olajšanja ali izogibanja odtegnitvenega stanja.
- Razvoj tolerance – višji odmerki PAS so potrebni za dosego učinkov, ki so jih v začetku sprožali nižji odmerki (toleranca upade ob okvari jeter).
- Progresivno zanemarjanje drugih ugodij in interesov zaradi rabe PAS, povečan čas, potreben za pridobivanje, uživanje in prebovanje uživanja PAS.

- Nadaljevanje z uživanjem PAS navkljub jasnim škodljivim posledicam (npr. poškodba jeter zaradi uživanja alkohola, depresivno razpoloženje po intenzivnem uživanju PAS, ali s PAS povezane težave v kognitivnem delovanju).

Prve štiri točke so povezane z nevrobiologijo, zadnji dve točki pa opisujeta neprilagojeno vedenje. Za diagnozo sindroma odvisnosti morajo biti v zadnjih 12 mesecih prisotni hkrati najmanj trije znaki od navedenih šestih. Za odvisnost je značilno tudi dejstvo, da se pri odvisni osebi, ki je prekinila obdobje abstinence s ponovnim uživanjem PAS, simptomi odvisnosti znova pojavijo v dosti krajšem času (v tednih, mesecih) kot takrat, ko se je odvisnost šele razvijala. Pri vsakem bolniku lahko s pomočjo preprostih vprašalnikov opredelimo tveganje za obstoj in/ali razvoj sindroma odvisnosti od alkohola. Taka sta npr. vprašalnika AUDIT-C (angl. *Alcohol Use Disorders Identification Test*) – kratak vprašalnik o pitju alkohola, sestavljen iz treh vprašanj, ovrednotenih od 0 do 4 točke, če je skupno število točk višje od 5 za ženske ali 6 za moške, je nakazano škodljivo pitje; drugi je vprašalnik CAGE (angl. *Cut down, Annoyed, Guilt, Eye-opener*) iz štirih vprašanj z odgovori da/ne. Dva odgovora z da že nakazujeta tveganje za razvoj odvisnosti od alkohola (50).

## Sla po psihoaktivni snovi

V sklopu obravnave odvisnika od psihoaktivnih snovi (alkohol, zdravila ali prepovedane droge) imamo pogosto opraviti s slo po psihoaktivni snovi. Osnovo tega pojava je zelo zgodaj opisal že Wikler, ki je opazil, da se pri odvisnih bolnikih močno povečata želja in fiziološka potreba po vnosu snovi, od katere so odvisni, v telo (51). Pri bolniku, odvisnem od alkohola, je ta potreba povezana s slo po alkoholni pijači, ki najbrž vznikne v amigdalah, ki so si, kot smo opisali prej, zapomnile nagrajevalni učinek alkohola. Če ne bi bilo močno pretirane želje po vnosu alkohola in integrirane informacije o pozitivnem učinku alkohola na organizem, ne bi bilo odvisnosti od alkohola (51, 52).

*Začelo se mi je megliti pred očmi. Naenkrat sem pred seboj zagledal pločevinko piva. Videl*

*sem celo kapljice, ki so polzele po pločevinki. Pomislil sem, pa saj je pivo premalo. Bom na Jäger pomislu. Pa je bila pred menoj steklenica Jägermaistra. Lahko bi jo kar prijel.*

Hlepenje je lahko prisotno tako v razvoju odvisnosti (takrat lahko bolnik govori o želji po vrčku piva, o tem, kako si je zapomnil, kaj je imel oblečeno, ko je šel kupit vino ali da ga ni motila reklama na televiziji, ker je bila za znano znamko ruma), še pogosteje (in močnejše) pa je prisotna takrat, ko skušajo abstinirati ali se zdravijo zaradi odvisnosti (53). Takrat je želja po PAS lahko tako močna, da se predstavi kot zelo živa predstava – iluzija, kar se je zgodilo tudi pri gospodu. *Craving* se lahko pojavi iznenada, brez posebnega stimulusa iz okolja, lahko pa je povezan z dogajanjem v okolju (angl. *cues*), npr. opazovanjem reklame za alkoholno pijačo, občutkom žeje, vonjem po alkoholu itn. (54). *Craving* sprožajo tudi intrapsihična stanja, ki se asociirajo z rabo alkohola (npr. občutek praznine, dolga časa, osamljenost, povišana tesnoba). Bolniki ne morejo zavestno vplivati na pojavnost te pretirano izražene želje, vendar je eden izmed smotrov zdravljenja, da posameznik prepozna to željo in pridobi izkušnjo, da jo je sposoben sam obvladati (55).

### **Motorični simptomi odvisnosti od alkohola**

Telo bolnika z odvisnostjo od alkohola je, če želi dokaj smiselno in normalno opravljati vsakodnevne funkcije (natančneje, ustrezno se odzvati na impulze iz motoričnega in prefrontalnega korteksa), primorano prilagoditi se. Kot smo opisali zgoraj, pride do nevrobioloških sprememb na nivoju živčnih prenašalcev, posledica te spremembe pa je močno povečano proženje akcijskih potencialov v osrednjem živčevju. V »normalnih« pogojih, to je, pod vplivom alkohola, zvišana frekvenca akcijskih potencialov omogoča zadosten prenos signala in normalno delovanje. Če je koncentracija alkohola močno znižana (npr. zjutraj), se pokažejo zgbiki, tresenje rok. Mnogi ljudje, ki so odvisni od alkohola, morajo zato že zjutraj popiti nekaj alkohola, da tremor poneha (glej tudi navedek bolnika v odstavku o toleranci) (56).

### **Odtegnitveno stanje (abstinenčna kriza)**

Abstinenčna kriza je stanje, do katerega navadno pride v okviru 6 do 24 ur po zadnji zaužiti alkoholni pijači. Odtegnitev ima lahko pestro klinično sliko, od blagega nihanja razpoloženja, avtonomnih znakov (tahikardije, potenje, povečan krvni tlak, nemir, anksioznost) do alkoholnega bledeža (lat. *delirium tremens*) z grobim tremorjem ali celo konvulzijami, motnjami zaznavanja (tipično vidne halucinacije npr. gomazeči pajki in podobno) in razdražljivostjo (57). Raziskave v zadnjih desetih letih so dale natančnejše odgovore o mehanizmi nastanka znakov odtegnitve. Tako je grob tremor npr. povezan s spremembo delovanja napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov v hipokampusu, avtonomni znaki pa z zvečanjem signalov iz sinjega jedra (lat. *locus coeruleus*) (58). *Delirium tremens* je lahko življenjsko ogrožajoč, zato potrebuje zdravljenje v bolnišnici zaradi nadzora življenjskih funkcij. Poleg tega je treba dodati ustrezno terapijo – najpogosteje benzodiazepine, po potrebi antikonvulzive (včasih odtegnitveno stanje spremlja pravi epileptični napad) in klometiazol (59).

### **BOLNIK IN NJEGOVO OKOLJE V KROGU ZDRAVLJENJA IN ODKRITEGA PRIZNAVANJA BOLEZNI**

V zadnjem delu bomo predstavili še marsikdaj zapostavljeni vidik obravnave, in sicer odnos bolnika in njegovih bližnjih do zdravljenja. Dolgo je znano, da se bolniki, ki imajo doma čvrsto oporo, redneje udeležujejo obravnav pri zdravniku in imajo intenzivnejše zastavljene cilje, ki jih želijo doseči (60). Vendar je obravnava, naj bo to psihoterapevtska ali kombinacija z zdravili ob spremljajočih stanjih tesnobe ali depresije, samo del poti, ki jo mora bolnik prehoditi. To pot lažje prehodi, če ni sam (61).

*Maja sem bil pri svojem zdravniku, hotel sem prenehati sam in s pomočjo družine. Ni šlo.*

Bolniki z odvisnostjo, ki so se že sami zelo resno namenili spremeniti svoje vedenje, si pogosto zapomnijo datum oz. specifičen dogodek, ko so poskusili vnesti zaželeno spre-

membo, to je opustitev pitja (zaradi velikega čustvenega pomena tega dogajanja je verjetno pospešeno/okrepljeno enkodiranje spomina). Bolnikom moramo pogosto dati možnost, da se sami zavejo, da brez podpore in varne okolice (t. i. zaščiteno okolje, kjer je bistveno manj dražljajev k uživanju alkohola) ne bo šlo. Prav o tem nam govorijo naslednja pričevanja, ki jih navajamo.

*Moja žena je itak vse. Najin odnos zelo napreduje.*

*Veliko podporo mi daje ženin brat. Prej se nisva nikoli razumela. Ko sem bil na zdravljenju, me je enkrat prišel pogledat in me je objel in povedal, da bom zmog. To me je tako napolnilo z dobro voljo in energijo za it naprej, da vam ne morem povedat.*

*Tudi kolegi, taki ki jih zelo dolgo nisem vidu, so pristopili in so rekli, da me podpirajo.*

*V društvu, v katerega sem včlanjen, so včasih na proslavah imeli vino in pivo. Danes meni v pomoč postrežejo s sokom.*

Po navadi je za družinsko okolje značilno podpiranje bolnika pri prizadevanjih za spremembo. V posebno pomoč so trenutki z zelo močnim čustvenim nabojem, kot npr. tisti, ki ga navajamo drugega – gre za zблиžanje ob pristnem človeškem doživljanju podpore in upanja, brez alkohola. V zadnjem navedku je poleg tega, da ga podpirajo tudi prijatelji, razvidno še, da so tudi ti opazili spremembo, morda ravno zaradi tega, ker bolnika zelo dolgo niso videli in so ga poznali takrat, ko je bil odvisen od alkohola.

*Med mojimi prijatelji je zelo veliko odvisnikov od alkohola. Z njimi se sedaj ne družim več. Dokler so bili v moji družbi, je bilo zelo težko sploh razmišljati o tem, da ne bi pil ničesar več.*

Že prej smo omenili, da je gospodova takratna referenčna skupina imela nanj negativen vpliv. Gospod je sedaj sam spoznal, kako pomembno je, kateri ljudje ga obkrožajo, kajti le tako je mogel upati na spremembe vedenja, ki bi počasi vodila tudi v spremembe na nivoju možganske nevrobiologije. Pomemb-

no je poudariti, da morajo odvisni ljudje, če želijo abstinerati, dobiti izkušnjo drugih, naravnih možganskih nagrajevalcev. Prijateljski, naklonjeni in ljubeči navezovalni medosebni odnosi so prav tako stimulus za izkušnjo možganske nagrade in gospod si je v toku svojih prizadevanj za abstinenco tudi prislužil tak tip nagrade, kot je razvidno iz zgornjih navedb.

## ZAKLJUČEK

S pričujočim prispevkom smo imeli dva namena. Prvi je ta, da moramo zdravniki obvladovati tak proces komunikacije z zasvojenim bolnikom, da smo na eni strani pozorni na vsebino njegove osebne pripovedi, na drugi strani pa moramo biti sposobni izluščiti iz njegove pripovedi tiste navedbe, ki kažejo na diagnostične znake odvisnosti in klinični potek te duševne motnje. Drugič pa smo vsaj deloma želeli prikazati resnost težav v funkcioniranju, ki zalotijo bolnike s sindromom odvisnosti od alkohola. Žal je to duševno stanje vse pre pogosto neprimerno obravnavano, zapostavljeno ali spregledano. V preteklosti se je dogajalo to, da zdravniki pogosto niso posvečali večje pozornosti bolezenskim znakom odvisnosti od alkohola, ker je bil alkohol tako močno zakoreninjen in sprejemljiv v slovenski kulturi. Morda bomo s časom (in tudi s pomočjo sprememb, ki jih prinaša nevrobiologija v razumevanje odvisnosti) pripravljene sprejeti odvisnost kot kronično bolezen in omogočili bolniku, da hitro prejme ustrezno pomoč.

*Sedaj vem. Razlog si ti. Če boš ti nekaj dal od sebe, te bo tudi okolica sprejela.*

Zaključujemo z bolnikovo mislijo, ki naj predstavlja konstruktivno energijo, vnos upanja v klinični vsakdan. Pričevanja bolnikov (zlasti tistih, ki so že šli skozi, z bolnikovimi besedami »pekel obravnave pr psihiatru, pa ne zaradi njega, ma zaradi mene«) so toliko dragocenejša, ker vzbudijo realistično upanje v moč sprememb.

## LITERATURA

1. Tai B, Straus MM, Liu D, et al. The First Decade of the National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network: bridging the Gap Between Research and Practice to Improve Drug Abuse Treatment. *J Subst Abuse Treat.* 2010; 38 (Suppl 1): S4-S13.
2. Goodman A. Neurobiology of addiction. *Biochem Pharmacol.* 2008; 75 (1): 266-322.
3. Liebman MJ, Butcher LL. Comparative involvement of dopamine and noradrenaline in rate-free self-stimulation in substantia nigra, lateral hypothalamus, and mesencephalic central gray. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1974; 284 (2): 167-94.
4. Goodwin DW. Is alcoholism hereditary? A review and critique. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 25 (6): 545-9.
5. Yalom ID. Group therapy and alcoholism. *Ann N Y Acad Sci.* 1974; 233: 85-103.
6. Brown S, Yalom I. Interactional group therapy with alcoholics. *J Stud Alcohol.* 1977; 38 (3): 426-56.
7. Wolf D. Vladimir Hudolin and his work. Proceedings of the meeting held at 1st Croatian High School in Sušak 1999. Rijeka: Regional center for Alcoholism; 2007.
8. Zihelr S, Čebašek-Travnik Z. Načela zdravljenja odvisnosti od alkohola: slovenski program zdravljenja odvisnosti od alkohola. Ljubljana: Silveco; 1991.
9. Erickson CK. The Science of Addiction. From Neurobiology to Treatment. New York, London: W. W. Norton & Company; 2007.
10. Nestler EJ. From Neurobiology to Treatment: Progress Against Addiction. In: Ries RK, Miller SC, Fiellin DA, Saitz RS, eds. Principles of Addiction Medicine 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer; 2009: p. 39-44.
11. Volkow DN, Fowler SJ. Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex. *Cereb Cortex.* 2000; 10 (3): 318-25.
12. Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science.* 1997; 278 (5335): 45-7.
13. Kenna GA, McGeary JE, Swift RM. Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment. *Am J Health Syst Pharm.* 2004; 61 (21): 2272-9.
14. Cachope R, Mateo Y, Mathur BN, et al. Selective activation of cholinergic interneurons enhances accumbal phasic dopamine release: setting the tone for reward processing. *Cell Rep.* 2012; 2 (1): 33-41.
15. Živin M. Patofiziologija zasvojenosti. In: Ribarič S, Mavrin V, eds. Seminarji iz patološke fiziologije. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo: Littera picta; 2008. p. 227-34.
16. Lobo MK. Lighting up the brain's reward circuitry. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1260: 24-33.
17. Weiss F, Markou A, Lorang MT, et al. Basal extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited access self administration. *Brain Res.* 1992; 593 (2): 314-8.
18. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev.* 1993; 18 (3): 247-91.
19. Funk CK, O'Dell LE, Crawford EF, et al. Corticotropin-releasing factor within the central nucleus of the amygdala mediates enhanced ethanol self-administration in withdrawn, ethanol dependent rats. *J Neurosci.* 2006; 26 (44): 11324-32.
20. The pharmacology of alcohol. In: Ries RK, Fiellin DA, Miller SC, et al, eds. Addiction medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 85-97.
21. Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science.* 1988; 242 (4879): 715-23.
22. George O, Ghosland S, Azar MR, et al. CRF-CRF1 system activation mediates withdrawal induced increases in nicotine self-administration in nicotine-dependent rats. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104 (43): 17198-203.
23. Pfeiffer A, Brant V, Herz A, et al. Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. *Science.* 1986; 233 (4765): 774-6.
24. Rus Makovec M, Čebašek - Travnik Z. Co-occurring mental and somatic diagnoses of alcohol dependent patients in relation to long-term aftercare alcohol abstinence and well-being. *Psychiatr Danub.* 2008; 20 (2): 194-207.
25. Debrunse L, Hurd B, Kiselycznyk C, et al. Probing the Modulation of Acute Ethanol Intoxication by Pharmacological Manipulation of the NMDAR Glycine Co-Agonist Site. *Alcohol Clin Exp Res.* V tisku 2012.
26. Zakon o omejevanju uporabe alkohola. Uradni list Republike Slovenije, 15/2003.
27. Kovše K. Poraba alkohola na prebivalca, 1999-2009, Slovenia, EU-15, EU in EUR-A [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja [citirano 2012 Nov 16]. Dosegljivo na: [http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=12&pi=5&\\_5\\_id=566&\\_5\\_PageIndex=0&\\_5\\_groupId=180&\\_5\\_newsCategory=&\\_5\\_action=ShowNewsFull&pl=12-5.0](http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=12&pi=5&_5_id=566&_5_PageIndex=0&_5_groupId=180&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=12-5.0)
28. Gilpin NW, Karanikaas CA, Richardson HN. Adolescent binge drinking leads to changes in alcohol drinking, anxiety, and amygdalar corticotropin releasing factor cells in adulthood in male rats. *PLoS One.* 2012; 7 (2): 31466.
29. DeVore ER, Ginsburg KR. The protective effects of good parenting on adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2005; 17 (4): 460-5.
30. Saraceno L, Munafò M, Heron J, et al. Genetic and non-genetic influences on the development of co-occurring alcohol problem use and internalizing symptomatology in adolescence: a review. *Addiction.* 2009; 104 (7): 1100-21.
31. Uhl GR. Molecular genetics of substance abuse vulnerability: remarkable recent convergence of genome scan results. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1025: 1-13.

32. Pascual M, Boix J, Felipe V, et al. Repeated alcohol administration during adolescence causes changes in the mesolimbic dopaminergic and glutamatergic systems and promotes alcohol intake in the adult rat. *J Neurochem.* 2009; 108 (4): 920–31.
33. Starkman BG, Sakharkar AJ, Pandey SC. Epigenetics – Beyond the Genome in Alcoholism. *Alcohol Res.* 2012; 34 (3): 325–37.
34. Lloyd B, Matthews S, Livingston M, et al. Alcohol intoxication in the context of major public holidays, sporting and social events: A time-series analysis in Melbourne, Australia, 2000–2009. *Addiction.* V tisku 2012.
35. Baumgartner A, Heyne A, Campos – Barros A, et al. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in chronic alcoholism. II. Deiodinase activities and thyroid hormone concentrations in brain and peripheral tissues of rats chronically exposed to ethanol. *Alcohol Clin Exp Res.* 1994; 18 (2): 295–304.
36. Koob G, Kreek MJ. Stress, dysregulation of drug reward pathways and the transition to drug dependence. *Am J Psychiatry.* 2007; 164 (8): 1149–59.
37. Gilpin NW, Koob GF. Neurobiology of Alcohol Dependence: Focus on Motivational Mechanisms. *Alcohol Res Health.* 2008; 31 (3): 185–95.
38. Razvodovsky YE. Alcohol and suicide in Belarus. *Psychiatr Danub.* 2009; 21 (3): 290–6.
39. Vetreno RP, Hall JM, Savage LM. Alcohol-related amnesia and dementia: animal models have revealed the contributions of different etiological factors on neuropathology, neurochemical dysfunction and cognitive impairment. *Neurobiol Learn Mem.* 2011; 96 (4): 596–608.
40. Luo AH, Tahsill – Fahadan P, Wise RA, et al. Linking context with reward: a functional circuit from hippocampal CA3 to ventral tegmental area. *Science.* 2011; 333 (6040): 353–7.
41. Kolakowska L, Larue – Achagiotis C, Le Magnen J. Effect of amygdaloid lesions on ethanol intake in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1985; 23 (3): 333–8.
42. McCool BA. Ethanol Modulation of synaptic plasticity. *Neuropharmacology.* 2011; 61 (7): 1097–108.
43. Abrahamsen GC, Berman Y, Carr KD. Curve-shift analysis of self-stimulation in food-restricted rats: relationship between daily meat. Plasma corticosteron and reward sensitization. *Brain Res.* 1995; 695 (2): 186–94.
44. He L, Whistler JL. Chronic alcohol consumption in rats produces opioid antinociceptive tolerance through inhibition of mu opioid receptor endocytosis. *PLoS One.* 2011; 6 (5): e19372.
45. Lieber CS. The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role. *Drug Metab Rev.* 2004; 36 (3–4): 511–29.
46. Tarragon E, Balino P, Aragon CM, et al. Ethanol drinkin-in-the-dark facilitates behavioral sensitization to ethanol in C57BL/6J, BALB/cByJ, but not in mu-opioid receptor deficient CXBK mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012; 101 (1): 14–23.
47. Koob GF, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the »dark side« of drug addiction. *Nat Neurosci.* 2005; 8 (11): 1442–4.
48. Grubič Z. Alkoholizem. In: Ribarič S, Mavrin V, eds. Seminarji iz patološke fiziologije. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo: Littera picta; 2008. p. 183–92.
49. Gantar - Štular H. Diagnosticiranje sindroma odvisnosti od alkohola. In: Rus – Makovec M, Čebašek - Travnik Z, eds. Osnove zdravljenja odvisnosti do alkohola. Ljubljana: Psihiatrična klinika Ljubljana; 2004. p. 28–34.
50. Murray M, McMillan C. Problem drinking in Northern Ireland: results of a community survey using the CAGE questionnaire. *Alcohol Alcohol.* 1993; 28 (4): 477–83.
51. Wikler A. Recent progress in research on the neurophysiologic basis of morphine addiction. *Am J Psychiatry.* 1948; 105 (5): 329–38.
52. Kenna GA, Swift RM, Hillemecher T, et al. The relationship of appetitive, reproductive and posterior pituitary hormones to alcoholism and craving in humans. *Neuropsychol Rev.* 2012; 22 (3): 211–28.
53. Edwards S, Koob GF. Neurobiology of dysregulated motivational systems in drug addiction. *Future Neurol.* 2010; 5 (3): 393–401.
54. Vetulani J. Drug addiction. Part II. Neurobiology of addiction. *Pol J Pharmavol.* 2001; 53: 303–17.
55. Statham DJ, Connor JP, Kavanagh DJ, et al. Measuring alcohol craving: development of the Alcohol Craving Experience questionnaire. *Addiction.* 2011; 106 (7): 1230–8.
56. Weiss F, Parsons LH, Schulteis G, et al. Ethanol Self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *J Neurosci.* 1996; 16 (10): 3474–85.
57. Perala J, Kuoppasalmi K, Pirkola S, et al. Alcohol-induced psychotic disorder and delirium in the general population. *Br J Psychiatry.* 2010; 197 (3): 200–6.
58. Murray TD, Berger A. Alcohol withdrawal. *Va Med Q.* 1997; 124 (3): 184–7.
59. Kahn DR, Barnhorst AV, Bourgeois JA. A case of alcohol withdrawal requiring 1,600 mg of lorazepam in 24 hours. *CNS Spectr.* 2009; 14 (7): 385–9.
60. Rus Makovec M. Psihoterapija v procesu zdravljenja odvisnosti od alkohola. In: Rus Makovec M, Čebašek - Travnik Z, eds. Osnove zdravljenja odvisnosti do alkohola. Ljubljana: Psihiatrična klinika Ljubljana; 2004. p. 61–70.
61. Rus Makovec M, Čebašek - Travnik Z. Long term abstinence and well-being of alcohol dependent patients after intensive treatment and aftercare telephone contacts. *Croat Med J.* 2008; 49 (6): 763–71.

Larisa Kragelj<sup>1</sup>

# Zastrupitev s paracetamolom – prikaz primera

*Acetaminophen Intoxication – Case Report*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** paracetamol, zastrupitev, zdravljenje

Prikazujemo primer zastrupitve s paracetamolom, ki je pogosto uporabljano analgetično in antipiretično zdravilo. Zaradi možnosti nakupa brez recepta je tudi zelo lahko dostopno. Ključna je hitra razpoznavna in ustrezno ukrepanje, kajti jetrna poškodba, ki jo inducira paracetamol, se nezdravljena lahko konča smrtno.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** acetaminophen, intoxication, treatment

We present a case of acute acetaminophen intoxication, which is a commonly used analgesic and antipyretic drug. It can be bought over the counter, which makes it widely available. Fast recognition and treatment are mandatory, as acetaminophen poisoning left untreated can result in a life-threatening liver disease.

---

<sup>1</sup> Larisa Kragelj, dr. med., Urgentni kirurški blok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; larisa.kragelj@gmail.com

## UVOD

Paracetamol (v angleško govorečih deželah znan tudi kot acetaminofen) je od začetka uporabe v letu 1955 eno najbolj razširjenih analgetičnih in antipiretičnih sredstev, na voljo v številnih samostojnih in kombiniranih preparatih. V večini držav je dostopen v prosti prodaji (angl. *over the counter*), kar močno olajša dostopnost zdravila za zastrupitve. Te so najpogosteje usmerjene proti samemu sebi (samomorilno) ali nezgodne. V dostopni literaturi nismo zasledili namerne zastrupitve druge osebe s paracetamolom (1).

Pri nas je zastrupitev s paracetamolom nekoliko manj pogosta, saj v nasprotju z večino (zahodnih) držav preparatov ni možno kupiti v samopostrežnih prodajalnah, temveč zgolj v lekarnah in specializiranih trgovinah. V obdobju od januarja 2000 do marca 2013 je tako bilo na Centru za zastrupitve Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani zaradi zastrupitve s paracetamolom obravnavanih 44 bolnikov, pri čemer je šlo v večini primerov za hkratne zastrupitve z več različnimi snovmi (alkohol, antipsihotiki, salicilati itd.).

Nevarnost pri prekomernem zaužitju paracetamola predstavlja dejstvo, da se iz prebavil zelo hitro absorbira, zaradi česar so možnosti za dekontaminacijo omejene. Po drugi strani je na voljo zelo učinkovit protistrup N-acetilcistein (NAC), ki pa ga moramo začeti dajati pravočasno, če želimo preprečiti razvoj jetrne okvare (2).

V kratkem kliničnem primeru bomo predstavili primer bolnice, ki je v samomorilne namene zaužila (pre)visok odmerek paracetamola, vendar bila ustrezno zdravljena, kar je preprečilo najhujše.

## PRIKAZ PRIMERA

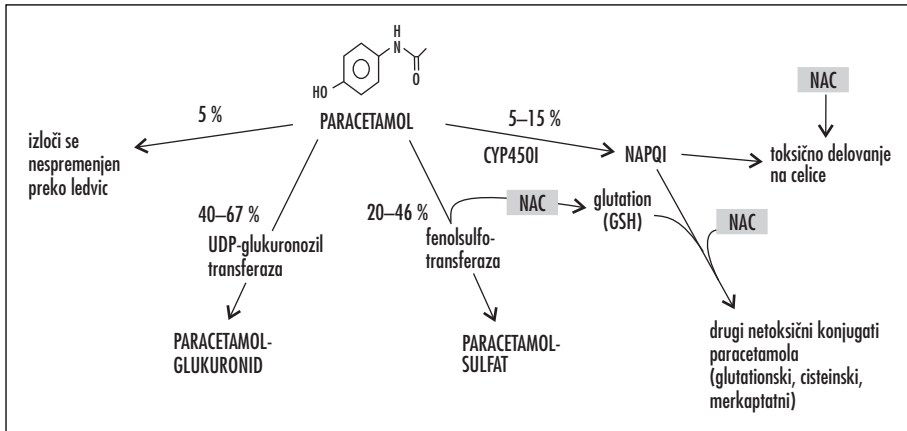
49-letna bolnica je v samomorilne namene zaužila tablete paracetamola (Lekadol®) 500 mg v skupnem odmerku 30 g. Nekoliko kasneje je spontano bruhalo. Po desetih urah je bila sprejeta v lokalno bolnišnico, kjer je ponovno bruhalo. V bolnišnici je prejela infuzijo fiziološke raztopine, zaviralec protonske črpalke in antiemetik ter bila premeščena v Center za zastrupitve Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Doslej je bila sicer zdrava, brez redne terapije, alergije je zanikala.

Bolnica je bila ob sprejemu pri zavesti, pogovorljiva, orientirana v času in prostoru, afebrilna, anikterična, normopnoična. Krvni tlak je meril 110/70 mmHg, frekvenca srčnega utripa 85/min, saturacija, merjena s pulznim oksimetrom, je bila 100%. Zenici sta bili enaki, okrogli in sta primerno odreagirali na osvetlitev. Tilnik bolnice je bil mehak, vratne vene primerno polne. Ritem srca je bil reden, srčna tona sta bila primerno poudarjena. Dihanje je bilo avskultatorno brez posebnosti. Trebuh je bil mehak, palpatorno nakazano boleč v žlički, drugače pa brez tipnih rezistenc. Peristaltika je bila slišna. Ledveni poklep je bil neboleč. Okončine so bile brez posebnih najdb, periferni pulzi so bili dobro tipni.

Ob sprejemu je bila serumska koncentracija paracetamola 34 μmol/l (5,134 mg/l), v laboratorijskih izvidih pa je porast jetrnih encimov nad normalno vrednost že nakazoval začetek okvare jeter (za primerjavo glej tudi sliko 3 in sliko 4 dalje v besedilu).

## PRESNOVA PARACETAMOLA

Najpogostejši način vnosa paracetamola je *per os*, v obliki tablet ali praškov, pri otrocih tudi kot sirup. Paracetamol se zelo dobro absorbira v tankem črevesju (absorpcijo zavirajo hrana, opioidi in antiholinergiki), vrh plazemske koncentracije je dosežen v približno eni uri, absorpcija pa je ne glede na obliko preparata končana v približno štirih urah. 90% absorbirane učinkovine se v metabolizmu prvega prehoda konjugira z glukuronsko kislino ali s sulfatom in izloči skozi ledvice, majhen del se izloči nespremenjen, približno 10% pa se oksidira s citokromi, predvsem s CYP2E1. Posledica te oksidacije je nastanek strupenega metabolita N-acetilparabenzokinonimina (angl. *N-acetyl-p-benzoquinoneimine*, NAPQI), ki pri zaužitju netoksičnih odmerkov reagira s pomočjo glutatona in se nato izloči z urinom v obliki cisteinskih ali merkaptokonjugatov. Razpolovni čas paracetamola je ob netoksičnem odmerku približno 2–3 ure. Po predoziranju se običajni metabolizem netoksične konjugacije lahko zasiti in povzroči nesorazmerno zvišanje koncentracije proste ga NAPQI. Poenostavljena shema metabolizma paracetamola je predstavljena na sliki 1 (3).



Slika 1. Poenostavljena shema presnova paracetamola. Prikazana so možna mesta delovanja N-acetilcisteina. Za podrobnejšo razlago glej razdelka Presnova paracetamola in N-acetilcistein. CYP450 – angl. cytochrome P450, NAPQI – angl. N-acetyl-parabenzoquinoneimine, UDP – uridildifosfat, NAC – N-acetilcistein, GSH – reducirana oblika glutationa.

## TOKSIČNOST PARACETAMOLA

Toksičnost paracetamola je odvisna od velikosti vnesenega odmerka in sposobnosti jetrnih sistemov za razstrupljanje. Toksični odmerek paracetamola je 6–7,5 g, za otroke pa 150–200 mg/kg telesne teže znotraj osmih ur (2, 4).

V taki količini se znatno zniža znotrajcelična koncentracija reduciranega glutationa (GSH), kar onemogoči popolno redukcijo NAPQI in zviša koncentracijo njegove proste oblike. Prosti NAPQI se zelo hitro kovalentno veže in arilira celične beljakovine, kar skupaj s pomanjkanjem GSH onemogoči celične mehanizme borbe z reaktivnimi kisikovimi spojinami in v končni fazi povzroči nekrozo celice. Hepatotoksičnost je najbolj izrazita centrilobularno, saj je to področje jetrnega metabolizma (torej mesta delovanja CYP2E1) (5).

Pri zastrupitvi s paracetamolom pride do tvorbe NAPQI tudi v celicah ledvičnih tubulov, ki so prav tako zelo občutljive na oksidativni stres. Povišana tvorba NAPQI v njih ima za posledico akutno tubulno nekrozo, k nefrotoksičnemu učinku pa še dodatno lahko prispevata dehidracija in morebitni nastanek hepatorenalnega sindroma (6).

Neposredna okvara ostalih organov je redka; večinoma gre za sekundarne učinke ob jetrni odpovedi (večorganska odpoved s pri-

zadetostjo osrednjega živčevja, srčne mišice, trebušne slinavke itd.) (3, 6).

## KLINIČNA SLIKA ZAstrupITVE

Zgodnja prepoznavna in zdravljenje zastrupitve sta ključni za zmanjšanje obolenosti in umrljivosti, vendar je to oteženo zaradi pomanjkanja zgodnjih kliničnih napovednih dejavnikov. Prvi simptomi predoziranja so lahko že posledica poškodbe jeter.

Klinični potek akutne zastrupitve lahko delimo v štiri faze (3):

- nespecifični simptomi,
- začetek okvare jeter,
- polno izražena okvara jeter in
- čas obnove jeter.

### Prva faza

V prvi fazi zastrupitve s paracetamolom še ni prišlo do poškodbe jeter in bolniki so lahko popolnoma asimptomatski. Klinične najdbe so nespecifične in zajemajo slabost, bruhanje, splošno oslabeledost, bledico in potenje. V redkih primerih hudih predoziranj lahko pride do pojava motenj zavesti, metabolne acidoze in celo smrti v odsotnosti znakov in simptomov hepatotoksičnosti, vendar moramo zlasti v takšnih primerih vedno posumiti na kombinirano zastrupitev (npr. zastrupitev s kombinacijo paracetamola in salicilatov) (7).



## Druga faza

Druga faza zastrupitve predstavlja začetek jetrne poškodbe; slednja nastopi pri manj kot 5 % predoziranju s paracetamolom. V statusu lahko pri bolniku najdemo občutljivost pod desnimi rebrnimi lokom zaradi hepatomegalije. Najobčutljivejši pokazatelj jetrne poškodbe je aspartatna aminotransferaza (AST), katere porast se vedno pojavi pred laboratorijsko zaznavno okvaro sintetskih in izločevalnih funkcij jeter (podaljšan protrombinski čas in/ali INR (angl. *international normalised ratio*), porast bilirubina, hipoglikemija, metabolična acidoza). Dvig AST navadno nastopi znotraj 24 ur po zaužitju. Po dogovoru govorimo o hepatotoksičnosti, izzvanjani s paracetamolom, pri vrhu koncentracije AST nad 1.000 IE/l, saj je okvara jeter ob nižji koncentraciji encima le redko klinično pomembna (8, 9).

## Tretja faza

Faza 3 pomeni čas največje hepatotoksičnosti in navadno nastopi 72–96 ur po zaužitju. Kaže se lahko kot fulminantna odpoved jeter z encefalopatijo, koma, ali celo z življenje ogrožajočo krvavitvijo. Koncentracije AST neredko presegajo 10.000 IE/l, seveda pa so za prognozo in obravnavo mnogo pomembnejše vrednosti protrombinskega časa ali INR, glukoze, laktata, kreatinina in pH. Odstopanja v ledvični funkciji so načeloma redka in so odvisna od stopnje jetrne okvare (izjemoma nastopi potreba po hemodializnem zdravljenju). Vrh serumske koncentracije kreatinina tipično nastopi sedmi dan, poraste pa opazamo že 2–5 dni po zaužitju (3).

Seveda lahko v tretji fazi nastopi tudi smrt, navadno 3–5 dni po predoziranju, in sicer kot posledica zapleta(ov) večorganske odpovedi (krvavitve, sindroma dihalne stiske odraslih, sepe, možganskega edema). Celotna stopnja smrtnosti je manj kot 0,5 % vseh zastrupljenih (5).

## Četrta faza

Če bolniki preživijo tretjo fazo zastrupitve s paracetamolom, nastopi četrta faza – okrevanje, med katerim pride do popolne obnove jetrne funkcije. Do sedaj ni znanih primerov kronične okvare jeter po predoziranju paracetamola. Hitrost okrevanja je različna – AST, pH, protrombinski čas, INR in laktat se navad-

no normalizirajo že v sedmih dneh, alaninska transaminaza lahko ostaja povečana nekoliko dlje, kreatinin pa tudi dlje kot en mesec. Seveda se ti časi pri zelo hudih zastrupitvah podaljšajo (3).

Poudariti moramo, da je kljub morebitni blagi klinični sliki ob sprejemu treba zastrupljenca vsaj dva dni klinično nadzirati zaradi sorazmerno poznega razvoja jetrne okvare (10).

## DIAGNOSTIKA

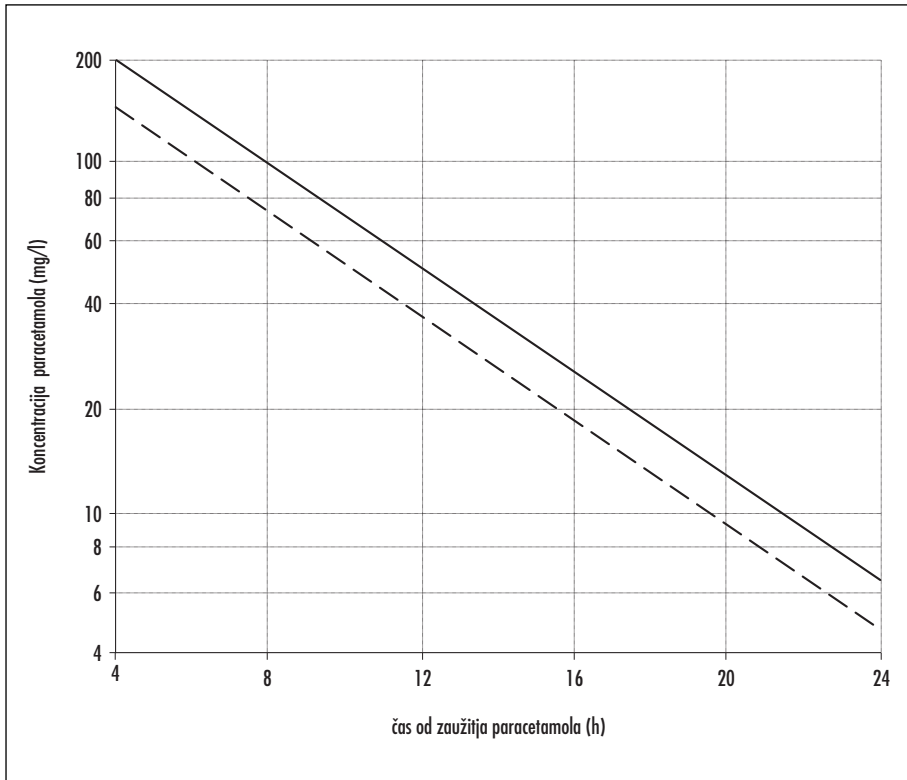
### Anamneza

Najpomembnejši diagnostični korak je natančna anamneza – če je bolnik preveč prizadet za podajanje anamneze, je treba izprašati njegove svojce ali reševalce. Neredko lahko ugotovimo zastrupitev s paracetamolom zaradi praznih ovojnih škatel ob bolniku ali smetnjaku. Pozorni moramo biti tudi na morebitne predhodne poskuse samomora in možnost kombinirane zastrupitve (11).

### Ocena tveganja za toksičnost

Večina primerov akutne izpostavljenosti paracetamolu se konča brez toksičnih učinkov, kljub temu pa je zaradi pogostosti uporabe paracetamol najpogostejši vzrok akutne odpovedi jeter v ZDA, VB in večjem delu Evrope (12). Ker zaenkrat v klinični praksi nimamo na voljo diagnostičnih postopkov, ki bi omogočali oceno tveganja na individualni encimsko-metabolni ravni, se moramo zaneesti na anamnesticne podatke o zaužitju (ki so zlasti pri namernih samozastrupitvah lahko nezanesljivi). Izmerimo tudi koncentracijo paracetamola v krvi, ki jo interpretiramo s pomočjo prilagojenega Rumack-Matthewovega nomograma (13).

Na njem je razvidna zveza med začetno izmerjeno koncentracijo paracetamola ([P]) in časom od zaužitja paracetamola; uporabimo eno samo vrednost [P], ki pa mora biti določena najmanj štiri ure po zaužitju, da je zagotovljena popolna absorpcija. Še večjo občutljivost ima prilagojena linija, t. i. »linija zdravljenja«, ki se začne s [P] 150 mcg/ml po štirih urah od zaužitja. Bolniki, pri katerih je prva izmerjena [P] pod to linijo, imajo le 1–3 % tveganje za razvoj hepatotoksičnosti in ne potrebujejo zdravljenja. Pomembno pa je, da [P] določimo



Slika 2. Nomogram po Rumacku in Matthewu. Na ordinati je prikazana koncentracija paracetamola v mg/l, na abscisi pa čas od zaužitja paracetamola v urah. Polna črta predstavlja osnovno linijo nomograma, tj. koncentracija paracetamola, ki je še toksična ob določenem času; črtkana črta predstavlja linijo zdravljenja – upoštevajmo to linijo še bolj znižamo verjetnost hepatotoksičnosti (13).

čim prej po preteku štirih ur od zaužitja, saj je zdravljenje z antidotom v začetnem obdobju (manj kot 6–8 ur od zaužitja) najučinkovitejše (14).

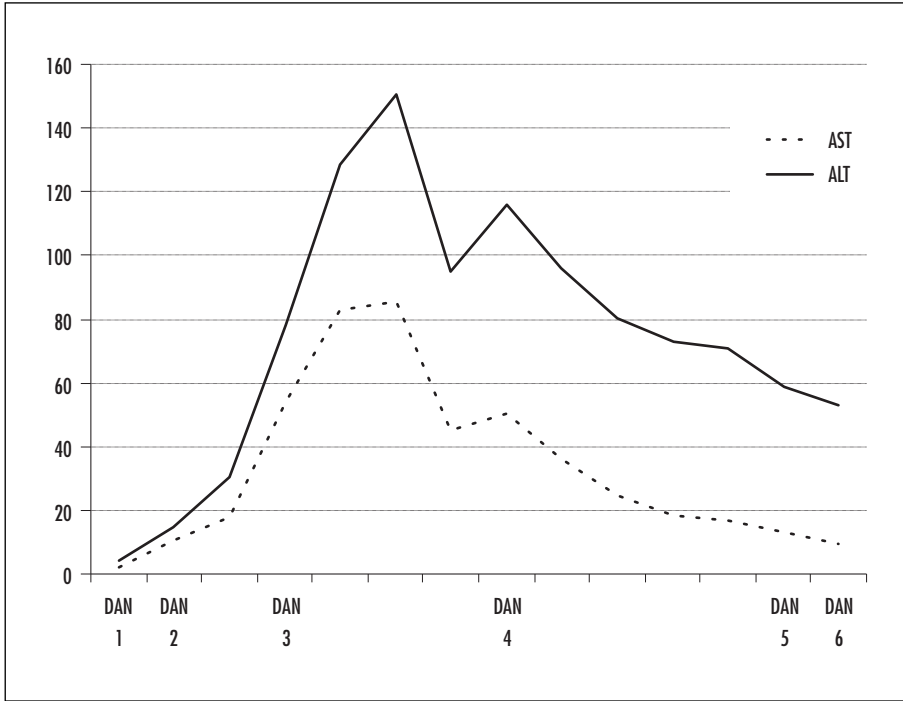
Nomograma ne moremo uporabiti, če je podatek o času zaužitja nezanesljiv, ali če [P] izmerimo pred pretekom štirih ur od zaužitja. Če so že prisotni simptomi ali znaki jetrne okvare, začnemo zdravljenje z NAC ne glede na nomogram (15).

### Začetni testi

Pri bolnikih, ki po predoziranju s paracetamolom nimajo jasno razvidne hepatotoksičnosti, zadošča določitev [P]. Tistim bolnikom, ki imajo višje tveganje na podlagi nomograma, anamneze (ponavljajoče se supratrapevtsko zaužitje) ali pri njih sumimo na začetno hepatotoksičnost, določimo tudi [AST] (3).

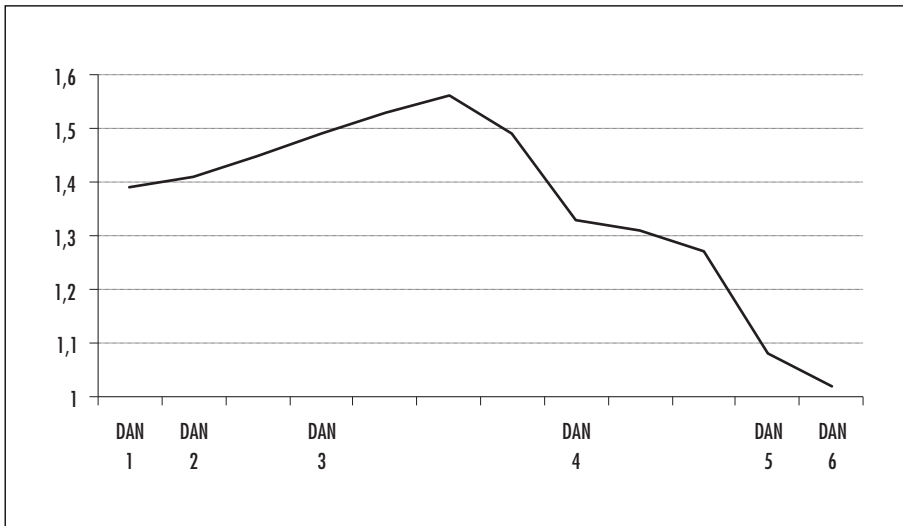
### Nadaljnji testi in spremljanje bolnikov

Če ob začetni meritvi [AST] ni zvečana, za oceno razvoja hepatotoksičnosti zadošča ponavljanje zgoraj navedenih meritev. Če pa je [AST] zvečana, dodatno določimo še protrombinski čas, INR in koncentracijo kreatinina. Ob sumu na začetek odpovedovanja jeter je potrebno natančno klinično (nevrološki status, vitalni znaki, morebitne krvavitve) in laboratorijsko (glukoza, pH, protrombinski čas, INR, kreatinin, laktat, fosfat) spremljanje bolnikov, da lahko pravočasno sprožimo postopke za morebitno transplantacijo jeter. Spremljanje jetrnih testov naše bolnice je prikazano na sliki 3, spremljanje sintetske sposobnosti jeter pa posredno preko merjenja INR, prikazano na sliki 4 (16).



Slika 3. Prikaz spremembe aktivnosti jetrnih encimov alanin aminotransferaze in aspartat aminotransferaze pri naši bolnici. Obe kažeta vrh porasta v začetku četrtega dne (tretja faza zastrupitve s paracetamolom) in postopno upadanje v času okrevanja. Opomba: v tretjem in četrtem dnevu sta bili aktivnosti obeh encimov izmerjeni petkrat. ALT – alanin aminotransferaza, AST – aspartat aminotransferaza.

412



Slika 4. Posredno spremljanje spremembe jetrne funkcije pri naši bolnici z merjenjem INR. Opomba: v drugem dnevu je bil INR izmerjen dvakrat, v tretjem štirikrat in v četrtem dnevu trikrat. INR – angl. international normalised ratio.

## ZDRAVLJENJE

### Dekontaminacija prebavil

Zaradi zelo hitre absorpcije paracetamola iz prebavil izpiranje (lavaža) želodca v večini primerov ne pride v poštev, razen če dobimo bolnika v obravnavo neposredno po zaužitju ali pa je prišlo do hkratnega zaužitja snovi, ki upočasnjujejo absorpcijo. Poleg tega bolniki po zaužitju enkratnega večjega odmerka paracetamola pogosto spontano bruhamo (kar zmanjša količino dostopnega paracetamola v prebavilih) (17).

Uporaba aktivnega oglja je najučinkovitejša znotraj 1–2 ur po zaužitju. Pozorni moramo biti, da ne dajemo hkrati aktivnega oglja in peroralnega NAC, saj je lahko absorpcija slednjega motena (3, 17).

### N-acetilcistein

NAC je antioksidant, ki kot protistrup paracetamola deluje na vsaj treh različnih nivojih:

- NAC lahko nadomesti glutation v reakciji konjugacije NAPQI,
- lahko deluje kot prekursor glutationa ali zveča njegovo sintezo in
- sodeluje tudi v netoksični sulfataciji paracetamola.

V teh vlogah je NAC najučinkovitejši v 6–8 h po zaužitju paracetamola, zato z začetkom zdravljenja ne smemo po nepotrebnem odlašati. NAC pa kot antioksidant lahko deluje tudi ob že izraženi okvari jeter in tako zmanjša stopnjo okvare hepatocitov in poškodbe ostalih organov (18).

### Način uporabe

NAC je pri nas na voljo v peroralni (šumeče tablete Fluimukan®) in intravenski obliki (Fluimucil®) (19). Peroralni začetni odmerek je 140 mg/kg telesne teže, vzdrževalni pa 70 mg/kg telesne teže vsake štiri ure prve tri dni. Intravensko dajemo 150 mg/kg telesne teže v 200 ml 5 % glukoze v 15 minutah, nadaljujemo pa s 50 mg/kg telesne teže v 500 ml 5 % glukoze, ki teče štiri ure, in končamo s 100 mg/kg telesne teže v 1.000 ml 5 % glukoze, ki teče 16 ur. Oba načina administracije sta enako učinkovita; pri intravenski obliki obstaja večja verjetnost nastanka alergične

reakcije, peroralni preparat pa pri več kot 50 % bolnikov povzroči slabost in bruhanje. Intravenski NAC je priporočen za nosečnice, pri že izraženi odpovedi jeter ali pri bolnikih, ki jim je že pred dajanjem NAC slabo oz. bruhamo (20).

Tudi pri bolnikih, pri katerih začnemo zdravljenje z NAC znotraj 8 ur po zaužitju, je pomembno, da zdravljenje z NAC nadaljujemo do zaključenega metabolizma paracetamola (plazemska [P] je pod mejo zaznavne) in izginotja znakov hepatotoksičnosti. V nasprotnem primeru je smiselno zdravljenje nadaljevati tudi daljši čas; protokol prilagajamo potrebam vsakega bolnika posebej (20, 21).

### Podporna terapija

Podporna terapija zajema nadzor slabosti in bruhanja ter skrbno obravnavo jetrne poškodbe, okvare ledvic in ostalih organov. Pri že razviti jetrni odpovedi je ključno preprečevanje in zdravljenje hipoglikemije, ki že sama po sebi kvarno deluje na delovanje vitalnih organov. Če se razvije koagulopatija, se lahko odločimo za zdravljenje z vitaminom K oz. z infuzijami sveže zmrznjene plazme (3, 15).

### Presaditev jeter

Presaditev jeter je potrebna, kadar predoziranje s paracetamolom povzroči fulminantno jetrno odpoved, ki pa je zaradi učinkovitosti ostalih oblik zdravljenja, če jih začnemo dovolj zgodaj, izjemna redkost. Zaradi čedalje večjega napredka tehnik presaditve in novejših imunosupresivnih zdravil je tudi preživetje bolnikov po presaditvi jeter vedno daljše. Pomembna je pravočasna prepoznavna bolnikov z jetrno odpovedjo, ki bi utegnili potrebovati transplantacijo. V ta namen pri znakih jetrne okvare v približno 6-urnem intervalu spremljamo porast transaminaz, teste hemostaze, ledvično funkcijo in stopnjo morebitne encefalopatije (2).

## ZAKLJUČEK

Ker je raven paracetamola v serumu naše bolnice dosegla hepatotoksično območje, je bila zdravljena z antidotom N-acetilcisteinom, sprva v intravenski infuziji, nato peroralno. Po pričakovanju je zaradi visokega odmerka

paracetamola in časovnega zamika do pričetka antidotnega zdravljenja prišlo do znakov akutne jetrne okvare s porastom transaminaz, vendar brez pomembne funkcijske okvare. Laboratorijsko je bil vrh zabeležen približno 84 ur po dejanju, nato je prišlo do upada kazalcev jetrne nekroze, zmanjševanje le-teh pa se je nadaljevalo vse do odpusta. Bolnica je opravila pregled pri psihiatru, ki je predlagal ambulantno nadaljevanje psihiatrične

obravnavne. Bolnica je bila peti dan po sprejemu odpuščena domov.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se asist. Damjanu Grecnu, dr. med., s Centra za zastrupitve Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, za pomoč pri zasnovi članka in pridobivanju podatkov o primeru zastrupitve.

## LITERATURA

- Bradley MP, Nguyen-Van-Tam JS, Pearson JC. »Late presenters« after paracetamol self poisoning. *J Epidemiol Community Health*. 1998; 52 (11): 762–3.
- Šarc L, Jamšek M. Zastrupitve z neopioidnimi analgetiki. *Med Razgl*. 2009; 48 (1–2): 59–64.
- Hendrickson RG. Acetaminophen. In: Nelson L, Lewin N, Howland MA, et al., eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 9th edition. The McGraw-Hill Companies; 2006. p. 483–93.
- Lewis RK, Paloucek FP. Assessment and treatment of acetaminophen overdose. *Clin Pharm*. 1991; 10 (10): 765–74.
- Bessemers JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol*. 2001; 31 (1): 55.
- Blakely P, McDonald BR. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 6 (1): 48.
- Flanagan RJ, Mant TG. Coma and metabolic acidosis early in severe acute paracetamol poisoning. *Hum Toxicol*. 1986; 5 (3): 179.
- Možina M, Jamšek M, Brvar M, et al. Zastrupitve. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, et al, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta, Slovensko medicinsko društvo; 2011. p. 1529–627.
- Singer AJ, Carracio TR, Mofenson HC. The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. *Ann Emerg Med*. 1995; 26 (1): 49.
- Grmec Š. Zastrupitve. In: Grmec Š, ed. *Nujna stanja*, 5th edition. Zdrženje zdravnikov družinske medicine SZD; 2008. p. 311–51.
- Hawton K, Ware C, Mistry H, et al. Paracetamol self-poisoning. Characteristics, prevention and harm reduction. *Br J Psychiatry*. 1996; 168 (1): 43–8.
- Ambre J, Alexander M. Liver toxicity after acetaminophen ingestion. Inadequacy of the dose estimate as an index of risk. *JAMA*. 1977; 238 (6): 500.
- Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975; 55 (6): 871–6.
- Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, et al. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med*. 1981; 141 (3): 380.
- Kozer E, Koren G. Management of paracetamol overdose. Current controversies. *Drug Safety*. 2001; 24 (7): 503–12.
- Prescott LF. Paracetamol overdosage. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs*. 1983; 25 (3): 290.
- Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
- Možina M, Grecn D. Antidoti. *Med Razgl*. 2009; 48 (1–2): 29–38.
- IVZ: Register zdravil RS [internet]; 2013 [citirano 2013 Apr 14]. Dosegljivo na: <http://www.ivz.si/register/>
- Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol*. 2009; 47: 81–8.
- Kanter MZ. Comparison of oral and i.v. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63 (19): 1821–7.

Alenka Biteznik<sup>1</sup>**»Lačen bruhač«**

*V ambulanto pride mama s 16 dni starim novorojenčkom, ki že četrty dan bruha. Bruhanje je eksplozivno in projektilno po vsakem podoju. Izbruhana vsebina ni obarvana z žolčem. Mama pove, da je prve dni bruhal 1–2-krat na dan, danes pa bruha po vsakem obroku. Opaža, da je bruhanje tudi vedno bolj projektilno, tudi do 1 m. Deček se po vsaki epizodi bruhanja obilno doji (»lačen bruhač«, angl. »hungry vomiter«). Pri kliničnem pregledu trebuha zatipamo abdominalno maso, v velikosti olive, ob lateralnem robu desnega rektusa, na sredini med popkom in rebrnim lokom. Po podoju opazimo peristaltične valove želodca, ki se širijo od levega rebrnega loka proti desnemu in navzdol.*

**Vprašanja**

1. Katera bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Na katere diferencialne diagnoze bi pomislili?
3. Zakaj se simptomi stopnjujejo?
4. Problemi ob pozni diagnozi?
5. Katere diagnostične preiskave bi naredili?
6. Kaj pričakujete v izvidu plinske analize arterijske krvi? Katere motnje elektrolitov pričakujete?
7. Kaj pričakujete na UZ trebuha? Kaj na RTG trebuha?
8. Kakšne so možnosti zdravljenja?

Pravilni odgovori so na naslednji strani.

---

<sup>1</sup> Alenka Biteznik, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; a.biteznik@gmail.com

## Odgovori

1. Hipertorofična zožitev pilorusa.
2. Pomislimo na zožitev pilorusa, dvanajstnika (če je v izbruhani vsebini žolč), gastroezofagealni refluks, motnjo vrtenja črevesja, obolenja z zvišanim znotraj lobanjskim tlakom in insuficienco nadledvične žleze.
3. Stopnjuje se hipertrofija krožne mišice sfinktra pilorusa, kar vedno bolj oži pilorični kanal.
4. Ob pozni diagnozi se lahko razvije dehidracija, malnutricija, nenapredovanje, apatija in somnolenca. Ob dehidraciji se lahko razvije sekundarni hiperaldosteronizem (hipernatriemija in še poglobljena hipokaliemija).
5. Laboratorij (plinsko analizo arterijske krvi (PAAK), elektroliti), UZ in RTG trebuha.
6. V izvidu PAAK pričakujemo metabolno alkalozo. Pričakovani elektrolitski motnji sta hipokloremija in hipokaliemija zaradi bruhanja in s tem izgube elektrolitov.
7. Na UZ pregledu trebuha vidimo hipertrofično mišičje pilorusa in podaljšan pilorični kanal. Ob RTG preiskavi je upočasnen prehod kontrasta skozi pilorus (10–15 min, normalno 2 min). Če lahko diagnozo postavimo s kliničnim pregledom in UZ, RTG preiskave običajno ne delamo.
8. Zdravimo v večini primerov kirurško, s piloromiotomijo.

## LITERATURA ZA DODATNI ŠTUDIJ

1. Burja S, Mičetić-Turk D. Obolenja prebavil in nujna stanja v obdobju novorojenčka. Med Razgl. 2012; 51 (1): 1929.
2. Hunter AK, Liacouras CA. Pyloric stenosis and other congenital anomalies of the stomach. In: Kliegman RM, Stanton B, St. Germe J, et al, eds. Nelson Text book of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.

Saša Ilovar<sup>1</sup>

## »Zakaj sem ponosen, da sem zdravnik«



Profesorja Pavla Kornhauserja sem imela priložnost srečati na Zdravniški zbornici v začetku poletja, par mesecev po izidu njegove avtobiografije z dobro premišljenim naslovom »Zakaj sem ponosen, da sem zdravnik«. Med zdravniki je poznan in cenjen, saj se je poleg strokovnega dela kvalitetno ukvarjal tudi z organizacijskim, uredniškim in umetniškim delom. Po izdaji monografije pa bo tako njega kot njegovo delo spoznal še širši krog ljudi.

Profesor Pavle Kornhauser je izjemen zdravnik in zelo zanimiv človek. Podrobnosti iz zasebnega življenja raje zadrži zase, strokovno pot pa s ponosom predstavi ostalim, sploh pa mladim medicincem, ki jim je lahko v marsikaterem pogledu za zgled. V pogovoru mi je omenil, da si želi, da bi se zdravniki dandanes zavedali, da biti zdravnik ne pomeni samo zdraviti ljudi. Zdravniki na vseh stopnjah profesionalnega razvoja ne smemo pozabiti na sodelovanje s celotnim zdravniškim timom

in pacienti. Stalno se moramo izobraževati in truditi za kvaliteto zdravstva, saj na ta način dvigujemo kvaliteto življenja posameznikov in posledično družbe, v kateri živimo.

Njegova avtobiografija je zanimivo čtivo za vsakogar. Kot zapiše avtor sam, je želel »v eni publikaciji objaviti pomembnejše prispevke, ki jih je napisal ob različnih priložnostih /.../ in jih ponuditi bralcem kot odsev nekega časa«. Napisal je knjigo, ki je bralcu ni potrebno začeti brati na začetku in jo prebirati vse do konca, temveč se lahko osredotoči na posamezne prispevke. Tekom prebiranja več kot petsto strani dolge monografije tako lahko spoznamo bogato, a po vsebini zelo raznoliko dejavnost zdravnika pediatra, obenem glasbenika – pianista, aktivista v humanitarnih organizacijah, publicista; skratka vsestransko aktivnega človeka.

Profesor Kornhauser že v prologu poudari, da namen knjige ni avtobiografski prikaz. V začetnem delu navede le nekaj osnovnih podatkov iz svojega življenjepisa, sicer pa v celotni monografiji preko izbranih prispevkov, ki jih je dodelano razporedil ter opremil s spremno besedo, predstavi predvsem široka področja svoje dejavnosti, na katerih je prispeval novosti in »lastne vizije«. Besedilo je bogato opremljeno s slikovnim gradivom, kar bralca vodi k bolj poglobljenemu in celostnemu razumevanju izbranih prispevkov ter popestri vsebino. Knjigi je avtor priložil tudi zgoščenko s skladbama Johanna Sebastiana Bacha in Frederica Chopina z željo, da bi bralcem po prebiranju njegove knjige poleg glasbenega užitka ponudil tudi spokojnost. Tudi z zasnovo publikacije je želel pokazati, kako je vse v veselju v stalni interakciji in med seboj povezano.

Profesor Kornhauser je pediater, zato se tudi glavnina prispevkov v avtobiografiji nanaša na pediatrijo. Kot zagovornik otrokovih pravic je v času svoje profesionalne kariere in tudi po upokojitvi čas posvečal ne samo

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



strokovnemu medicinskemu delovanju, temveč tudi organizaciji in spodbujanju otrokom prijaznega okolja tekom zdravljenja. Kot prvi pediater pri nas se je vključil v »internistično« zdravljenje otroka kirurškega bolnika, dosegel je, da so ob gradnji ljubljanskega kliničnega centra zgradili center za intenzivno terapijo otrok ter se vsa leta svojega delovanja zavzemal za »humanizacijo hospitalizacije« – poskrbel je, da ima vsak otrok v bolnišnici ob sebi lahko svojo mamo. Bil je tudi pobudnik začetka bolnišnične izobraževalne dejavnosti, ki še danes hospitaliziranim otrokom omogoča nadaljevanje s poukom in učenjem tekom bivanja v bolnišnicah.

Profesor Kornhauser je svoje izkušnje vsa leta svojega delovanja in tudi po upokojitvi objavljaj v raznoraznih medijih, tokrat pa jih je zbral in objavil v avtobiografiji z namenom predstaviti širše poslanstvo zdravnika, ki se, kot pravi sam, ne vrti samo okrog medicine in zdravljenja. Čudovito je zapisal svoja razmišljanja in izkušnje kot zdravnik, svetovalec in predavatelj ter urednik knjig, zbornikov in časopisov, ki jih je oblikoval in vodil. Veliko

besed je posvetil tudi glasbi. Bil je eden izmed pobudnikov za ljubiteljsko umetniško dejavnost med ljubljanskimi zdravniki, desetletja je oblikoval in vodil zdravniško glasbeno komorno skupino PRO MEDICO ter tudi pisal glasbene kritike in jih objavljaj v javnih časopisih. Leta 1999 ga je revija Naša žena izbrala za izjemno osebnost leta 1999.

Profesor Kornhauser izrazito poudarja, da je imel v življenju veliko srečo, da je deloval v pravem času in na pravem mestu, da je lahko uresničeval svoje zamisli. Njegovo bogato delovanje, ki ga je opisal in zbral v avtobiografiji, je lahko neprecenljiva popotnica in zgled mladim rodovom zdravnikov. Naj bodo zbrani zapisi velika motivacija vsem mladim zdravnikom v dandanašnjih časih; bodimo ponosni, da smo se odločili za cenjen in odgovoren poklic zdravnika ter se trudimo po svojih najboljših močeh, da z aktivnostjo ter zavzetostjo, kot to še danes počne prof. Kornhauser, medicini vrnemo ugled in ljudem zaupanje. Več kot le kakšen namig najdemo tudi v avtobiografiji profesorja Kornhauserja, ki jo vsekakor priporočam v branje ali vsaj listanje.

# Zdravljenje z rituksimabom vzdržuje remisijo pri bolnikih z ANCA vaskulitisom enako kot konvencionalno imunosupresijsko zdravljenje

*The New England Journal of Medicine, avgust 2013*

Skoraj štiri desetletja je bilo standardno indukcijsko zdravljenje bolnikov s hudim vaskulitisom, povezanim s protitelesi proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov (angl. *antineutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA), kombinacija ciklofosfamida in glukokortikoidov. Rezultati raziskave RAVE (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis), objavljeni leta 2010 (N Engl J Med. 2010; 363: 221–32), so pokazali, da zdravljenje z rituksimabom doseže remisijo prav tako učinkovito kot zdravljenje s ciklofosfamidom. V prvi letošnji avgustovski številki revije The New England Journal of Medicine (N Engl J Med. 2013; 369: 417–27) pa je skupina ameriških raziskovalcev, ki je opravila raziskavo, poročala o izidih med podaljšanim sledenjem, v katerem so vrednotili varnost in učinkovitost zdravljenja ter dejavnike, ki napovedujejo ponovni zagon bolezni.

V letih 2004–2008 so v raziskavo vključili 197 bolnikov s hudim ANCA vaskulitisom: 99 naključnostno izbranih bolnikov so razporedili v skupino, ki je pričela zdravljenje z rituksimabom (375 mg/m<sup>2</sup> enkrat tedensko štiri tedne) in nadaljevala zdravljenje s placebom, preostalih 98 bolnikov pa v skupino, ki je po začetnem zdravljenju s ciklofosfamidom 3–6 mesecev še 12–15 mesecev prejela azatioprin. Zdravljenje je bilo dvojno zaslep-

ljeno, glavno merilo učinkovitosti pa je bil delež bolnikov s popolno remisijo po 6 mesecih sledenja.

Kot so raziskovalci že poročali, so popolno remisijo po šestih mesecih dosegli pri 64 % bolnikov, ki so prejeli rituksimab, in pri 53 % bolnikov, ki so prejeli ciklofosfamid in azatioprin, nadaljevanje sledenja pa je razkrilo, da je bilo v popolni remisiji po 12 oziroma 18 mesecih še 48 % oziroma 39 % bolnikov, ki so prejeli rituksimab, in 39 % oziroma 33 % bolnikov, ki so prejeli ciklofosfamid in azatioprin. Razlika med skupinama je ob vseh časovnih mejnikih zadostila statističnim merilom za nemanjvrednost (klinično enakovrednost) rituksimaba, ni pa zadostila statističnim merilom za večjo učinkovitost od ciklofosfamida in azatioprina. Raziskovalci so poudarili, da med skupinama ob nobenem časovnem mejniku niso zabeležili statistično pomenljive razlike po nobenem od meril učinkovitosti. V podskupini s 101 bolnikom, ki so bili v raziskavo vključeni s ponovnim zagonom bolezni, je bil rituksimab učinkovitejši po 6 in 12 mesecih sledenja, po 18 mesecih sledenja, ko se je pri večini populacija limfocitov B že obnovila, pa med skupinama ni bilo več pomenljive razlike. Pogostnost škodljivih učinkov je bila v obeh skupinah podobna.

## Mehansko predihavanje z zaščito pljuč zmanjša pogostnost zapletov po večji operaciji v trebuhu

*The New England Journal of Medicine, avgust 2013*

Mehansko predihavanje z zaščito pljuč z majhnim dihalnim volumnom in vzdrževanjem pozitivnega tlaka v dihalnih poteh zmanjša umrljivost bolnikov z akutno dihalno stisko in se je uveljavilo kot najboljša praksa tudi v obravnavi drugih kritično bolnih bolnikov. Rezultati raziskave IMPROVE (Intraoperative Protective Ventilation), objavljeni v prvi avgustovski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2013; 369: 428–37), pa utegnejo razširiti uporabo tega pristopa k mehanskemu predihavanju tudi pri bolnikih z večjim tveganjem za dihalne zaplete po načrtovani operaciji v trebuhu.

Raziskava je potekala v sedmih univerzitetnih učnih bolnišnicah v Franciji, kjer so vanjo vključili 400 odraslih bolnikov, starih vsaj 40 let, pri katerih je bil načrtovan večji laparoskopski ali odprt kirurški poseg v trebuhu. Bolniki so bili glede na oceno po ovrednotenem točkovniku (*Ann Intern Med.* 2000; 135: 847–57) pred operacijo bolj ogroženi glede dihalnih zapletov po operaciji. Po metodi naključnega izbora so jih razporedili v skupino,

v kateri so predihavanje med splošno anestezijo opravljali z zaščito pljuč, in v kontrolno skupino, v kateri so predihavanje izvajali z običajnim dihalnim volumnom brez ukrepov za zaščito pljuč. Bolniki so bili stari povprečno nekaj več kot 60 let, približno 60 % je bilo moških; približno 40 % bolnikov so opravili resekcijo trebušne slinavke z dvanajstnikom, nekaj manj kot 25 % resekcijo jeter, približno 20 % pa resekcijo debelega črevesa ali danke.

Večji dihalni zaplet ali zaplet zunaj pljuč je v sedmih dneh po operaciji utrpelo 21 od 200 bolnikov (10,5 %), pri katerih so predihavanje izvajali z zaščito pljuč, in 55 od 200 bolnikov (27,5 %) iz kontrolne skupine (relativno tveganje 0,40; 95 % razpon zaupanja 0,24–0,68). v skupini bolnikov, ki so jih predihavali z zaščito pljuč, so v sedmih dneh po operaciji zabeležili tudi manjšo potrebo po neinvazivnem predihavanju ali intubaciji zaradi akutne odpovedi dihanja (5,0 % proti 17 %), trajanje bolnišničnega zdravljenja je bilo v tej skupini za povprečno 2,45 dni krajše (95 % razpon zaupanja 0,72–4,17).

## HF 2013: srčno popuščanje povezano z večjo razširjenostjo simptomov andropavze

*European Society of Cardiology, maj 2013*

Srčno popuščanje pospeši staranje in je povezano z zgodnejšim pojavom simptomov andropavze, so pokazali izsledki raziskave poljskih in nemških raziskovalcev, predstavljeni na vsakoletnem Evropskem kongresu

o srčnem popuščanju, ki je letos potekal od 25. do 28. maja v Lizboni. Raziskovalci so z vprašalnikom Aging Male Symptoms' Rating Scale (AMS) ocenili prisotnost simptomov andropavze pri 232 moških s kroničnim srčnim

popuščanjem zaradi sistolične okvare (povprečna vrednost iztisnega deleža levega prekata  $30 \pm 8\%$ ), starih 40–80 let, in pri 362 po starosti skladnih preiskovancih brez srčnega popuščanja. Nekaj več kot četrtina bolnikov (29%) je bila glede na težo srčnega popuščanja razvrščena v funkcijski razred III-IV, 17% oziroma 54% pa v razreda I oziroma II po NYHA.

V starostni skupini 40–59 let je bila razširjenost andropavze (ocena vsaj 50 točk po vprašalniku AMS) pri bolnikih s srčnim popuščanjem statistično pomenljivo večja kot pri kontrolnih preiskovancih (28% proti 7%), v starostni skupino 60–80 let pa sta bili razširjenosti andropavze pri bolnikih in kontrolnih preiskovancih statistično enaki (31% proti 40%). Razširjenost andropavze je pri kontrolnih preiskovancih naraščala s starostjo in se je povečala za 3,8-krat z vsakimi 10 leti starosti, pri bolnikih s srčnim popuščanjem pa je bila neodvisna od starosti. Dodatne analize so razkrile, da so bili pri bolnikih s srčnim popuščanjem v starostni skupini 40–59 let

napovedniki prisotnosti andropavze s statističnim pomenom višji razred NYHA, večje število trombocitov v krvi, nizka koncentracija hemoglobina v krvi in nizka koncentracija dehidroepiandrosteron sulfata v serumu. v starostni skupini 60–80 let pri bolnikih s srčnim popuščanjem niso prepoznali nobene statistično pomenljivega napovednika andropavze.

Srčno popuščanje je povezano z zgodnejšim pomanjkanjem anaboličnih hormonov, kar okrne kakovost življenja, so zaključili raziskovalci in dodali, da bi bila pri teh bolnikih umestna tudi endokrinološka obravnava in svetovanje glede simptomov. Ista raziskovalna skupina je v ločenem prispevku tudi pokazala, da pomanjkanje anaboličnih hormonov ni posledica terapevtskih ukrepov, temveč je neposredno povezano z okvaro delovanja srca. v nadaljnjih raziskavah pa bi bilo umestno ugotoviti, ali je mogoče andropavzo tudi pri teh bolnikih mogoče ublažiti z nadomeščanjem androgenov.

## **ACC 2013: velik odmerek rosuvastatina dodatno zmanjša pojavnost nefropatije zaradi kontrastnega sredstva po invazivni obravnavi zaradi akutnega koronarnega sindroma**

*American College of Cardiology, marec 2013*

Zdravljenje z velikim odmerkom rosuvastatina je pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom brez dviga ST-spojnice, pri katerih je bila načrtovana zgodnja invazivna obravnava, zmanjšalo pojavnost akutne okvare delovanja ledvic in izboljšalo klinični izid, je v predavanju na Znanstvenem zasedanju American College of Cardiology v San Franciscu povedala dr. Anna Toso iz bolnišnice Misericordia e Dolce v Pratu (Italija). Predstavila je

rezultate randomizirane kontrolirane raziskave PRATO-ACS (Protective effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome), katere cilj je bil preučiti, ali lahko pleiotropni učinki statinov dodatno prispevajo k zmanjšanju pogostnosti nefropatije zaradi kontrastnega sredstva.

Zvišanje koncentracije kreatinina v serumu za vsaj 44,2  $\mu\text{mol/l}$  (0,5 mg/dl) oziroma za vsaj 25 % glede na izhodiščno vrednost v prvih 72 urah, kar sta bila glavna opazovana dogodka, so zabeležili pri 6,7 % bolnikov, ki so takoj ob sprejemu v koronarno enoto prejeli 40 mg rosuvastatina, in pri 15,1 % bolnikov, ki so namesto rosuvastatina prejeli placebo. Razlika je bila ob oceni razmerja obetov 0,38 in njenem 95 % razponu zaupanja 0,20–0,71 statistično pomenljivo v prid zdravljenju z rosuvastatinom, glede na ta izračun bi en dodaten primer nefropatije zaradi kontrastnega sredstva preprečili z zdravljenjem 12 bolnikov z rosuvastatinom. Zdravljenje z rosuvastatinom je zagotovilo dodatno zaščito ne glede na merila za opredelitev nefropatije zaradi kontrastnega sredstva, zaščitni učinek je bil skladen v vseh v protokolu raziskave opredeljenih podskupinah bolnikov. Dr. Tosova je poudarila, da je bil zaščitni učinek rosuvastatina še posebej izražen pri bolnikih z očistkom kreatinina

manj kot 60 ml/min (8,6 % proti 20,9 %). Pri bolnikih, ki so prejeli rosuvastatin, so zabeležili tudi pomenljivo manjšo pojavnost kliničnih dogodkov v prvih 30 dneh sledenja (3,6 % proti 7,9 %).

Raziskava je sicer zajela 543 bolnikov, ki poprej nikoli niso prejeli statinov. Stari so bili povprečno 66 let (45 % starejših od 70 let, 35 % žensk), pri več kot 90 % je šlo za srčni infarkt brez dviga ST-spojnice, pri ostalih pa za nestabilno angino pektoris. Bolnike, pri katerih je bila načrtovana takojšnja invazivna obravnava z angiografijo z uporabo jodovega kontrastnega sredstva, so po naključnostnem izboru razporedili v skupino, ki je takoj prejela odmerek 40 mg rosuvastatina in nadaljevala zdravljenje z 20 mg rosuvastatina dnevno, in v skupino, ki je namesto rosuvastatina dvojno zaslepljeno prejela placebo. Pri vseh bolnikih so nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva preprečevali z ustrezno hidracijo in odmerjanjem N-acetilcisteina.

## ACC 2013: zaviralec P-selektina inkakumab ublaži okvaro srčne mišice po perkutanem revaskularizacijskem posegu?

*American College of Cardiology, marec 2013*

Okvara srčne mišice kot posledica vnetja in aktivacije trombocitov je neželen učinek perkutanega koronarnega revaskularizacijskega posega. Pomembno vlogo v tem procesu ima celična adhezijska molekula P-selektin, raziskave na živalih so nakazale, da zaviranje aktivnosti P-selektina zavira nekatere temeljne procese, ki so vpleteni v tovrstno okvaro. Prof. Jean-Claude Tardif z Univerze v Montrealu (Kanada) je v predavanju na Znanstvenem zasedanju American College of Cardiology, ki poteka letos od 8. do 11. marca v San Franciscu, predstavil obetavne rezultate manjše raziskave, v kateri so preizkusili učinkovitost monoklon-

skega rekombinantnega zaviralca P-selektina inkakumaba pri bolnikih, ki so jim opravili perkutani revaskularizacijski poseg zaradi srčnega infarkta brez dviga ST-spojnice.

Skupaj 544 bolnikov, pri katerih so srčni infarkt potrdili z merjenjem ravni encimov srčnomišičnega razkroja, so po naključnostnem izboru razporedili v tri skupine, ki so 1–24 ur pred načrtovanim perkutanim posegom prejele intravenski odmerek placeba, 5 mg/kg inkakumaba oziroma 20 mg/kg inkakumaba. Skupine so bile razmeroma dobro uravnovežene glede izhodiščnih demografskih značilnosti (povprečna starost nekaj več kot 60 let,

nekaj manj kot 80 % moških) in razširjenosti dejavnikov tveganja, pa tudi glede značilnosti okvarjenega odseka koronarne arterije. v analizo učinkovitosti so zajeli podatke za 340 bolnikov, ki so jim dejansko opravili perkutani poseg in jim izmerili koncentracijo troponina I ob vseh časovnih mejnikih.

Rezultati so pokazali, da je bilo zdravljenje z večjim odmerkom inklakumaba povezano z mejno statistično pomenljivo manjšim zvišanjem ravni troponina I glede na izhodiščno vrednost v 24 urah kot zdravljenje s placebom (povprečno 19,1 % proti 57,7 %;  $p = 0,05$ ). Med zdravljenjem z manjšim odmerkom inklakumaba in zdravljenjem s placebom po tem glavnem merilu učinkovitosti ni bilo statistično pomenljive razlike (povprečno 55,5 % proti 57,7 %). Razmerja med skupinami so bila podobna tudi v analizi ravni troponina I 16 ur

po posegu, zdravljenje z večjim odmerkom inklakumaba je tudi številsko zmanjšalo površino pod krivuljo ravni troponina I v 24 urah. Med skupinami ni bilo razlik v pojavnosti škodljivih dogodkov.

Dr. Tardif je poudaril, da razlika v prid večjega odmerka inklakumaba po večini meril ni dosegla statističnega pomena oziroma je bila le mejno statistično pomenljiva, vendar skladnost vseh rezultatov kaže, da je s tem zdravlilom mogoče ublažiti okvaro srčne mišice po perkutanem revaskularizacijskem posegu.

Poročilo raziksvi je bilo hkrati s predstavitvijo v San Franciscu objavljeno tudi na spletni strani revije Journal of the American College of Cardiology (J Am Coll Cardiol. 2013; 61: doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.003).

## ACC 2013: prekomerna telesna teža in debelost pri mlajših ženskah povečata nagnjenje k srčnemu infarktu in možganski kapi

*American College of Cardiology, marec 2013*

Mlajše ženske, ki utrpijo srčni infarkt ali možgansko kap, imajo slabšo napoved, zato je pomembno prepoznati dejavnike, ki povečujejo ogroženost za ta dogodka. Skupina danskih raziskovalcev iz bolnišnice Gentofte v Hellerupu je z uporabo nacionalnih registrov ovrednotila povezavo med pojavnostjo teh dveh dogodkov in telesno težo pri sicer zdravih mlajših ženskah.

Iz Danskega registra porodov, je zapisano na plakatu, ki ga je v imenu skupine na Znanstvenem zasedanju American College of Cardiology v San Franciscu predstavila dr. Michelle Dalgas Schmiegelow, so zbrali podatke o 273.097 preiskovankah brez srčno-žilnih bolezni ali okvare delovanja ledvic, ki so rodile v letih 2004–2009. Njihova srednja starost ob vpisu v register je bila 30,4 leta

(razpon med skrajnima četrтинama 27,2–33,8 let). Glede na vrednost indeksa telesne mase pred nosečnostjo so jih po merilih Svetovne zdravstvene organizacije razporedili v štiri standardne skupine: premajhna telesna teža (manj kot 18,5 kg/m<sup>2</sup>), normalna telesna teža (18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>), prekomerna telesna teža (25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) in debelost (30 kg/m<sup>2</sup> in več). v statistični analizi so izračunali tveganje za pojav obeh dogodkov glede na referenčno skupino z normalno telesno težo in ob tem upoštevali vpliv poglavitnih srčno-žilnih dejavnikov tveganja ter nekaterih zapletov nosečnosti.

V srednjem času sledenja 4,5 let so zabeležili 68 primerov srčnega infarkta in 175 primerov ishemične možganske kapi. Izračuni so pokazali, da je bilo tveganje za srčni infarkt

večje tako v skupini s premajhno telesno težo (razmerje tveganj 2,50; 95 % razpon zaupanja 0,97–6,50) kot v skupinah s prekomerno telesno težo (1,68; 0,92–3,06) in debelostjo (2,63; 1,41–4,91), vendar je rezultat le v slednji dosegel statistični pomen. Tveganje za ishemično možgansko kap je bilo v skupinah s prekomerno telesno težo (1,27; 0,87–1,85) in debelostjo (1,89; 1,25–2,84) prav tako večje kot v skupini z normalno telesno težo, preiskovank s premajhno telesno težo pa možganska kap ni ogrožala bolj kot preiskovanke iz referenčne skupine.

Rezultati so po besedah dr. Schmiegelowove opozorilo mlajšim ženskam, da debelost in

nezdrav življenjski slog ogrožata zdravje in da se negativni učinki lahko pokažejo zgodaj v življenju. Ob tem je opozorila, da sta bila tako srčni infarkt (13 primerov na 100.000 oseb-let) kot možganska kap (25,2 primera na 100.000 oseb-let) tudi pri debelih preiskovankah razmeroma redka dogodka, vendarle pa je debelost pomembno povečala tveganje njun pojav neodvisno od poglavitnih dejavnikov in zapletov nosečnosti, kot sta sladkorna bolezen ali preeklampsija. Povezavo med premajhno telesno težo in večjo pojavnostjo srčnega infarkta pa bi bilo umestno zanesljiveje ovrednotiti v dodatnih raziskavah.

## ACC 2013: izguba zob pri bolnikih s koronarno boleznijo srca povezana z večjo izraženostjo dejavnikov tveganja

*American College of Cardiology, marec 2013*

424

Povezavo med boleznijo obzobnih tkiv in pojavom koronarne bolezni srca so (s spremljivim uspehom) iskali v številnih raziskavah, manj pa je znanega o razširjenosti bolezni obzobnih tkiv pri posameznikih z obstoječo koronarno boleznijo srca. Nova spoznanja o tem je prispevala mednarodna skupina raziskovalcev, ki je preučila podatke, zbrane v okviru raziskave STABILITY, v kateri sicer preučujejo učinkovitost zdravljenja z zaviralcem lipoproteinske fosfolipaze A2 (Lp-PLA2) darapladibom. Rezultate je na Znanstvenem zasedanju American College of Cardiology ob plakatu predstavil dr. Ola Vedin iz Univerzitetne bolnišnice v Uppsali (Švedska). Kongres poteka letos od 8. do 11. marca v San Franciscu.

Skupaj 15.828 preiskovancev iz 39 držav, za katere so bili na voljo popolni podatki so razporedili v skupine glede na število preostalih zob (0, 1–14, 15–19, 20–25 in 26–32) oziroma pogostnost krvavitve iz dlesni (nikoli oz. redko, včasih, pogosto in vedno). Štirideset odstotkov preiskovancev je imelo manj kot 15

preostalih zob, 16 % preiskovancev pa je izgubilo vse zobe; o krvavitvi iz dlesni je poročalo 25 % preiskovancev.

Primerjave med skupinami so pokazale, da so z zmanjševanjem števila zob povečevale ravni Lp-PLA2, C-reaktivne beljakovine (izmerjene z občutljivo metodo), LDL-holesterola in glukoze v krvi na tešče, vrednost sistoličnega krvnega tlaka in vrednost obsega pasu. Preiskovanci z manjšim številom zob so imeli pogosteje sladkorno bolezen in so bili pogosteje kadilci. Krvavitev iz dlesni je bila povezana z višjo ravno LDL-holesterola in sistoličnega krvnega tlaka.

Raziskovalci so zaključili, da je izguba zob razmeroma razširjen pojav pri bolnikih s koronarno boleznijo srca in povezana z večjo izraženostjo tako tradicionalnih kot novejših dejavnikov tveganja. v nadaljnjih večjih raziskavah pa bi bilo treba ovrednotiti, ali je glede na izgubo zob oziroma prisotnost in težo bolezni obzobnih tkiv mogoče oceniti stopnjo ogroženosti zaradi srčno-žilnih dogodkov.

# Intravensko odmerjanje paracetamola zmanjša porabo morfija po večji operaciji pri dojenčkih

*The Journal of the American Medical Association, januar 2013*

Blaženje bolečine po večjem kirurškem posegu pri dojenčkih z intravenskim pripravkom paracetamola je zmanjšalo skupni odmerek morfija v 48 urah, je zapisano v poročilu, ki so ga v januarski številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA. 2013; 309: 149–54) objavili raziskovalci z Erazmove univerze v Rotterdamu na Nizozemskem. Predstavili so rezultate klinične raziskave z naključnostno razporeditvijo, ki je v pediatrični intenzivni enoti univerzitetne bolnišnice v letih 2008–2010 zajela 71 otrok, mlajših od enega leta, pri katerih so opravili načrtovano operacijo v trebuhu ali prsnem košu (vendar ne srca).

Vsi otroci so približno 30 minut pred zaključkom operacije prejeli intravenski odmerek morfija, nato pa so jih po naključnostnem izboru razporedili v skupino, v kateri so bolečino blažili z intravenskimi odmerki paracetamola, in v skupino, v kateri so bolečino blažili z intravensko infuzijo morfija. v obeh skupinah so po potrebi za dodatno bla-

ženje bolečine uporabljali morfij v intravenki injekciji in/ali infuziji po sodobnih smernicah.

Srednja vrednost skupnega odmerka morfija v 48 urah po operaciji, kar je bilo glavno merilo učinkovitosti, je bila 121 µg/kg (razpon med skrajnima četrtinama 99–264 µg/kg) v skupini, ki je kot prvo protibolečinsko zdravilo prejela paracetamol, in 357 µg/kg (220–605 µg/kg) v skupini, ki je kot prvo protibolečinsko zdravilo prejela morfij. Razlika je bila statistično pomenljiva, raziskovalci pa so poudarili, da je zdravljenje s paracetamolom zmanjšalo porabo morfija v prvih 48 urah po operaciji za 66%. Zdravljenje s paracetamolom je zmanjšalo porabo morfija tako pri novorojenčkih kot pri ostalih otrocih. Skupni odmerek morfija za dodatno blaženje bolečine, število dodatnih odmerkov morfija in število otrok, ki so potrebovali dodatno zdravljenje z morfijem, je bilo v obeh skupinah podobno, skupini se tudi nista razlikovali glede ocene stopnje bolečine in pogostosti neželenih učinkov protibolečinskega zdravljenja.





# Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti od 1. aprila do 31. julija 2013

## Diplomanti medicine

Bajt Aleksandra	2. 4. 2013	Štern Mariša	17. 6. 2013
Praper Dejan	8. 4. 2013	Kastelic Tina	18. 6. 2013
Oberč Tanja	8. 4. 2013	Ota Sonja	18. 6. 2013
Košir Miha	9. 4. 2013	Vičič Mojca	18. 6. 2013
Kravos Nika Aleksandra	9. 4. 2013	Plut Andrej	18. 6. 2013
Križič Metka	9. 4. 2013	Kočevar Eva	18. 6. 2013
Herga Primož	9. 4. 2013	Goričan Timotej	18. 6. 2013
Gajič Danijel	12. 4. 2013	Krajec Maja	19. 6. 2013
Anzeljc Špela	15. 4. 2013	Natek Neva	19. 6. 2013
Gorenc Mojca	15. 4. 2013	Tomc Ana	19. 6. 2013
Rupnik Veronika	15. 4. 2013	Volovec Mia	19. 6. 2013
Lukin Matej	15. 4. 2013	Brečko Tina	19. 6. 2013
Šivec Igor	17. 4. 2013	Ražem Anej	20. 6. 2013
Šenkinc Aljaž	18. 4. 2013	Trampuž Liana	24. 6. 2013
Komel Jakob	19. 4. 2013	Klepac Petra	27. 6. 2013
Doblekar Silvija	22. 4. 2013	Furlan Tjaša	27. 6. 2013
Bokalič Melita	23. 4. 2013	Požar Ingrid	27. 6. 2013
Golob Katarina	23. 4. 2013	Rojc Danijel	27. 6. 2013
Kunič Tina	24. 4. 2013	Kordiš Peter	1. 7. 2013
Frangelj Sandra	24. 4. 2013	Kavaš Gregor	2. 7. 2013
Kit Vesna	25. 4. 2013	Vogler Jan	2. 7. 2013
Dolinar Matevž	26. 4. 2013	Zorman Anže	3. 7. 2013
Mrak Loredana	30. 4. 2013	Muha Jani	3. 7. 2013
Babnik Andrej	30. 4. 2013	Toplak Janez	8. 7. 2013
Anderle Vanesa	7. 5. 2013	Harej Maja	8. 7. 2013
Jordan Taja	16. 5. 2013	Rajtar Osredkar Simona	8. 7. 2013
Andoljšek Maja	21. 5. 2013	Sedej Žiga	8. 7. 2013
Jurjec Jaroslav	24. 5. 2013	Kajumov Mihail	9. 7. 2013
Krašna Matevž	27. 5. 2013	Zabret Miha	11. 7. 2013
Strel Kosmač Jelena	27. 5. 2013	Drnovšek Jan	11. 7. 2013
Biteznik Alenka	28. 5. 2013	Leban Jerneja	11. 7. 2013
Primožič Jasna	30. 5. 2013	Carli Katja	11. 7. 2013
Finderle Sanjo	4. 6. 2013	Popit Matjaž	12. 7. 2013
Prijatelj Kristina	10. 6. 2013	Mijoč Eta	12. 7. 2013
Jordan Klara	11. 6. 2013	Zabret Urša	18. 7. 2013
Kragelj Grega	11. 6. 2013	Fornazarič Denis	22. 7. 2013
Korošec Rok	11. 6. 2013	Frangelj Ciringer Tadeja	22. 7. 2013
Krušič Žiga	17. 6. 2013		

## Diplomanti dentalne medicine

Črv Janja	5. 4. 2013	Kutin Nika	24. 5. 2013
Huskić Almir	8. 4. 2013	Pretnar Tina	27. 5. 2013
Kopinšek Špela	12. 4. 2013	Hlača Anja	28. 5. 2013
Schmid Hliš Nastja	23. 4. 2013	Nedič Nataša	31. 5. 2013
Vovnik Eneja	26. 4. 2013	Palamar Anita	4. 6. 2013
Vovnik Dolhar Maja	7. 5. 2013	Vrčon Barbara	11. 6. 2013
Hozjan Ana	14. 5. 2013	Popovič Simona	12. 6. 2013
Artač Meta	17. 5. 2013	Knez Ambrožič Mojca	18. 6. 2013
Kupljenik Ana	21. 5. 2013	Zule Mirja	1. 7. 2013

# Navodila sodelavcem Medicinskih razgledov

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

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

## AVTORSTVO

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

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

## ETIČNA NAČELA

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

## TIPKOPIS

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

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

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

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

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

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

**Slike** morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Če so slike priložene v digitalni obliki, naj bodo zadostne kakovosti za tisk. Fotografije iz radioloških posnetkov in diapozitivov naj priskrbi avtor sam. Oddajte originalne slik oziroma fotografije, slik ne skenirajte sami. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

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

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

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

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

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

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

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

Primeri:

• **članek v reviji:**

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

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

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

• **članek v reviji, kjer je avtor organizacija:**

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

• **volumen s suplementom:**

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

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

• **številka s suplementom:**

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

• **posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.):**

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

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

- **knjiga:**

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

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

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

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

- **poglavje v knjigi:**

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

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

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

- **poročila s kongresov:**

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

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

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

- **doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge:**

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

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

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

- **pravne listine in zakoni:**

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

- **internetna stran:**

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

- **članek na internetu:**

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a 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

Jernej Drobež

### Odgovorni urednik

Jan Žmuc

### Tehnični uredniki

Jan Jamšek, Anja Kovač, Sara Mugerli

### Uredniški odbor

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Saša Ilovar,  
Grega Kragelj, Ožbej Kunšič, Urban  
Neudauer, Miha Oražem, Tomaž Rus,  
Saša Štupar, Špela Tevžič, Bogdan Vidmar,  
Dinko Zavrl, Črt Zavrnik, Danaja Žolger

### Lektorji

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja  
Hočevar Gregorič

### Lektorici za angleški jezik

Ksenija Davidovič, Lara Vidmar

### Naslov uredništva

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

**POR: 02014-0050652588**

Pri izdelavi kolofona za drugo številko letnika 2013 je prišlo do neljube napake: na seznamu članov uredniškega odbora manjka Črt Zavrnik. Črtu se v uredništvu iskreno opravičujemo.

### To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo

Biological Abstracts  
Biomedicina Slovenica  
Bowker International  
Chemical Abstract  
Nutritional Abstracts

### Številko so sofinancirali

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

Ožbej Kunšič

---

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

### Copyright © Medicinski razgledi 2013

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



## Medicinski razgledi

Medical Review, Professional and Research Articles

### Editor-in-Chief

Jernej Drobež

### Editor

Jan Žmuc

### Production Editors

Jan Jamšek, Anja Kovač, Sara Mugerli

### Editorial Board

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Saša Ilovar,  
Grega Kragelj, Ožbej Kunšič, Urban  
Neudauer, Miha Oražem, Tomaž Rus,  
Saša Štupar, Špela Tevžič, Bogdan Vidmar,  
Dinko Zavrl, Črt Zavrnik, Danaja Žolger

### Readers for Slovenian

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja  
Hočevcar Gregorič

### Readers for English

Ksenija Davidovič, Lara Vidmar

### Address

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

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

Ožbej Kunšič

---

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 2013

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.



309–431

Pages

Three-dimensional Evaluation of Children's Facial Morphology During the Primary Dentition Phase – Tine Malgaj, Jasmina Primožič, Maja Ovsenik	309
Risk Factors for Bloodstream Infections Associated with Central Vascular Catheters in Critically Ill Children – Nika Beton, Alenka Biteznik, Maja Pavčnik Arnol	317
The Duty to Disclose and Informed Consent – Nina Cek Perhavec	329
New Diagnostic Markers for Sideropenia – Katja Karničnik, Marija Mravljak	345
The Role of Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Care – Kristijan Ivanušič, Jernej Avsenik, Mojca Glušič	353
Juvenile Myoclonic Epilepsy – Martina Vivoda, Bogdan Lorber, David Božidar Vodusek	363
The Role of Endocytic Pathways in Development and Treatment of Disease – Jasna Lojk, Mojca Pavlin, Mateja Erdani Kreft	371
Radiofrequency Ablation in a Symptomatic Patient with an Accessory Pathway – a Case Report – Grega Kragelj, Matevž Jan	387
Neurobiological Meaning of Autoanamnestic Data from a Patient with Alcohol Addiction – Grega Kragelj, Maja Rus – Makovec	395
Acetaminophen Intoxication – Case Report – prikaz primera – Larisa Kragelj	407
Diagnostic Challenges	415
Reports	417
News	419
List of graduated students	427