



medicinski razgledi

Med Razgl | Letnik 51 | Številka 1

Strani

1–131

1	▶ Uvodnik
3	▶ Obravnava otroka z motnjo v razvoju spola – Primož Kotnik, Tadej Battelino
13	▶ Prirojene motnje presnove v obdobju novorojenčka – Silva Burja, Dušica Mičetić - Turk
19	▶ Obolenja prebavil in nujna stanja v obdobju novorojenčka – Silva Burja, Dušica Mičetić - Turk
31	▶ Krči in epilepsije v novorojenčkovem obdobju in zdravljenje – David Neubauer
39	▶ Najpogostejše epilepsije po neonatalnem obdobju – Damjan Osredkar, David Neubauer
51	▶ Obravnava otroka in mladostnika z nizko rastjo – Ciril Kržišnik
63	▶ Hipertenzija pri otrocih – Alojz Gregorič, Nataša Marčun Varda
81	▶ Samomori in samomorilno vedenje pri mladostnikih – Hojka Gregorič Kumperščak
89	▶ Nekrotizirajoči enterokolitis – Maja Pavčnik Arnol, Mojca Grošelj Grenc, Diana Gvardijančič
103	▶ Fizikalni pregled novorojenčka – Darja Paro - Panjan, Borut Bratanič
113	▶ Poročila
117	▶ Novice
127	▶ Seznam diplomantov

Strani

1–131

1	▶ Uvodnik
3	▶ Obravnava otroka z motnjo v razvoju spola – Primož Kotnik, Tadej Battelino
13	▶ Prirojene motnje presnove v obdobju novorojenčka – Silva Burja, Dušica Mičetić - Turk
19	▶ Obolenja prebavil in nujna stanja v obdobju novorojenčka – Silva Burja, Dušica Mičetić - Turk
31	▶ Krči in epilepsije v novorojenčkovem obdobju in zdravljenje – David Neubauer
39	▶ Najpogostejše epilepsije po neonatalnem obdobju – Damjan Osredkar, David Neubauer
51	▶ Obravnava otroka in mladostnika z nizko rastjo – Ciril Kržišnik
63	▶ Hipertenzija pri otrocih – Alojz Gregorič, Nataša Marčun Varda
81	▶ Samomori in samomorilno vedenje pri mladostnikih – Hojka Gregorič Kumperščak
89	▶ Nekrotizirajoči enterokolitis – Maja Pavčnik Arnol, Mojca Grošelj Grenc, Diana Gvardijančič
103	▶ Fizikalni pregled novorojenčka – Darja Paro - Panjan, Borut Bratanič
113	▶ Poročila
117	▶ Novice
127	▶ Seznam diplomantov

Uvodnik

»Torej vi res vse to počnete iz same ljubezni?« me je pred nekaj meseci vprašal urednik knjige, ki bo v kratkem izšla pri Medicinskih razgledih. Vprašanje se je nanašalo na delo, ki ga uredniki Medicinskih razgledov vložimo v urejanje naše strokovne revije, učbenikov, zbornikov, izobraževanja in druge dejavnosti društva.

Naša ekipa je kot živ organizem. Pri nas se vsak dan bere, popravlja, piše, usklajuje, pošilja elektronska sporočila, telefonira, brska po medmrežju, izobražuje; skratka, dela nikoli ne zmanjka. V skupnih prostorih Medicinskih razgledov nikoli ni dolgčas, nikoli prazno. Kdor se oglasi ob nemogoči uri, bo tu zelo verjetno srečal koga, ki že opravlja svoje »razgledovske« dolžnosti.

V statutu našega društva je zapisano, da so lahko uredniki Medicinskih razgledov samo študenti. Po mojem mnenju ravno to našo medicinsko revijo naredi nekoliko drugačno od ostalih. Zakaj?

Pri številnih raziskovalnih projektih se je že izkazalo, da je ekipa najbolj učinkovita takrat, ko pri raziskovanju sodelujejo kolegi različnih starosti: od profesorjev do študentov. Izkušeni raziskovalci zagotovijo izkušnje in

znanje, medtem ko mlajše generacije prispevajo energijo in predvsem veliko časa. Koristi so obojestranske.

Tudi za nas veljajo enaka pravila in tudi pri nas zelo redko zmanjka energije, zagnanosti in veselja do dela, medtem ko se znanje in izkušnje prenašajo s starejših kolegov na mlajše. Čeprav se člani našega društva menjavajo hitreje kot pri drugih organizacijah, in kljub temu da imajo vsi člani ogromno dela s študijem ter kupom popoldanskih aktivnosti, pa Medicinski razgledi uspešno delujejo že dobrih 50 let. Tudi za prihodnost društva se ni bati. Veseli smo, da smo lahko tudi mi del tradicije.

Petra, Grega, Tomaž in Bogdan smo člani uredništva tri leta in pol, Petra še dalj. Medicinske razglede smo vodili eno leto. V tem času smo se srečali s številnimi izzivi, a – le kdo bi pričakoval? –, izzivi so se prelevili v koristne izkušnje, rešeni problemi v lepe spomine in prijazni kolegi v dobre prijatelje.

Sčasoma so se naše prioritete spremenile. Pred nami so še zadnji izpiti, zatem pa življenje, kot ga živijo odrasli. Bomo znali ohraniti tudi nekaj iskric iz študentskih časov? Upam, da bomo.

Vso srečo našim naslednikom!

Primož Kotnik¹, Tadej Battelino²

Obravnavna otroka z motnjo v razvoju spola

Management of Children with Disorders of Sex Development

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: spol, razvoj, genetika, otrok

Motnje v razvoju spola so posledica različnih dednih in okoljskih dejavnikov. Najpogosteje jih odkrijemo neposredno po porodu, pri majhnih otrocih ali mladostnikih. Kažejo se lahko kot nerazvito spolovilo, neujemanje med anatomskimi strukturami notranjega in zunanjega spolovila, anomalije spolnih kromosomov in motnja v razvoju gonad. V prispevku predstavljamo normalen razvoj spola s poudarkom na molekularno-genetskih mehanizmih. Predstavljena je tudi najnovejša nomenklatura motenj razvoja spola, ki ukinja nekatera diskriminatorsna poimenovanja kot npr. transseksualnost. Ena glavnih manifestacij je nerazvito spolovilo. V zaključku je tako predstavljena obravnava otroka z nerazvitim spolovilom, ki služi kot primer celostne obravnave otroka z motnjo v razvoju spola. Zaradi sorazmerne redkosti in kompleksnosti mora v obravnavi oseb s to motnjo vedno sodelovati za to usposobljen multidisciplinarni tim. Zavedati se moramo precejšnje nujnosti stanja, saj so predvsem pri novorojenčkih in malih otrocih mogoči akutni zapleti, kot so elektrolitske motnje in hipoglikemija.

ABSTRACT

KEY WORDS: gender, development, genetics, child

Disorders of sex development are caused by various genetic and environmental factors. Their diagnosis is most frequently made either immediately after birth or in small children and adolescents. These disorders are manifested as ambiguous genitalia, a mismatch between anatomic structures of the internal and external genitals, sex chromosome abnormalities or disorders of gonadal development. The article first discusses normal gender development, with emphasis on molecular and genetic mechanisms. The new nomenclature of disorders of sex development is also presented. One of the most frequent manifestations of these disorders is ambiguous genitalia. Therefore, the final part of the article presents the management of a child with ambiguous genitalia, which serves as an example of complete management of a disorder of sex development. Due to the relative rarity and complexity, a multidisciplinary team of experts must be involved in the management of subjects with this disorder. It is also important to be aware of the relative urgency of these disorders. Furthermore, the course of such disorders may be complicated by acute events, such as electrolyte imbalance and hypoglycemia, especially in newborns and small children.

¹ Asist. dr. Primož Kotnik, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Prof. dr. Tadej Battelino, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tadej.battelino@mf.uni-lj.si

UVOD

Obravnava osebe z motnjo v razvoju spola (MRS) je zahtevna zaradi več dejavnikov. Zanj obstajajo številni genetski in negenetski vzroki. Posamezna motnja ni vedno povezana z enako klinično sliko. Dolgoročni izid posamezne motnje je zaradi različnih dejavnikov, ki vplivajo nanjo pred rojstvom in po njem, težko predvideti. Zdravljenje, tako z zdravili kot kirurško, je trenutno omejeno in nepopolno. MRS so sorazmerno redke; pogostost vseh oblik MRS je ocenjena na 1:4.500 živorojenih otrok. Zaradi vseh naštetih vzrokov je treba v obravnavo čim prej vključiti izkušen multidisciplinarni tim, da bi bil dolgoročni izid čim boljši (1).

Ker je področje kompleksno, smo MRS v prispevku predstavili strukturirano s poudarkom na najpomembnejših značilnostih. Najprej je predstavljena najnovejša nomenklatura MRS, ki diskriminatornih poimenovanj, kot je transseksualnost ipd., ne vsebuje več. Nato povzamemo normalen razvoj spola s poudarkom na molekularno-genetskih mehanizmih. Sledi opis celostne obravnave

otroka z MRS na primeru otroka z motnjo v razvoju spolovila.

NOMENKLATURA MOTENJ RAZVOJA SPOLA

Med MRS uvrščamo naslednje motnje (1):

- nerazvito zunanje spolovilo,
- neujemanje med anatomskimi strukturami notranjega in zunanjega spolovila,
- anomalije spolnih kromosomov in
- motnje v razvoju gonad.

Področje MRS je zelo kompleksno, zato je bilo treba izdelati dobro nomenklaturu. To je pomembno predvsem z vidika analize dolgoročnega izida MRS. V tabeli 1 je predstavljena nedavno narejena nova nomenklatura MRS, ki upošteva nova spoznanja na genetsko-molekularnem področju in ukinja nekatera poimenovanja, kot so transseksualnost, interseksualnost, hermafroditizem, psevdohermafroditizem, ki so bila opredeljena kot diskriminatorna. Cilj nove nomenklaturo je tudi, da bi bila toliko fleksibilna, da bi lahko v prihodnosti vanjo brez težav uvrstili nove oblike MRS (1).

4

Tabela 1. Nomenklatura motenj v razvoju spola. AMH – anti-Müllerjev hormon, LH – luteinizirajoči hormon, MRS – motnja v razvoju spola, StAR – steroidogeni akutni regulatorni protein, SOX9 – SRY-related HMG box-containing-9, SRY – spol določujoča regija na kromosomu Y.

Spolni kromosom MRS	46, XY MRS	46, XX MRS
47, XXY – Klinefelterjev sindrom in variante 46, X – Turnerjev sindrom in variante 46, XX/46, XY – himerizem 45 X/46 XY gonadna disgenезa 46 XX/46 XY gonadna disgenезa	<p>Motnje v razvoju gonade (moda):</p> <ul style="list-style-type: none"> • popolna ali delna disgenезa moda, • regresija moda in • ovotestikularna MRS. <p>Motnje v tvorbi ali delovanju androgenov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • motnja v tvorbi androgenov (mutacije receptorja LH, pomanjkanje 17-hidroksisteroid dehidrogenaze, mutacija StAR, pomanjkanje 5α-reduktaze) in • motnja v delovanju androgenov (delna ali popolna neodzivnost za testosteron, motnja v delovanju AMH ali njegovega receptorja, endokrini motilci). <p>Drugo: sindromske motnje s pridruženimi motnjami v razvoju spolovila (kloakalna ekstrofija, Aarskogov sindrom), hipospadija, kriporhizem, endokrini motilci, sindrom izginjajočega moda.</p>	<p>Motnje v razvoju gonade (jajčnik):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ovotestikularna MRS, • gonadna disgenезa in • testikularna MRS (SRY + duplikacija SOX9 gena). <p>Eksces androgenov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vir je zarodek (pomanjkanje 3β-hidroksisteroid dehidrogenaze, 21-hidroksilaze, 11-hidroksilaze), • fetoplacentarni vir (pomanjkanje aromataze ali oksireduktaze) in • vir je mati (zdravila ali snovi z androgenim učinkom, virilizirajoči tumorji matere). <p>Drugo: sindromske motnje s pridruženimi motnjami v razvoju splovila (kloakalna ekstrofija), agenezija ali hipolazija Müllerjevih vodov, nepravilnosti maternice, atrezija vagine, adhezija labij.</p>

MOLEKULARNO-GENETSKE OSNOVE RAZVOJA SPOLA

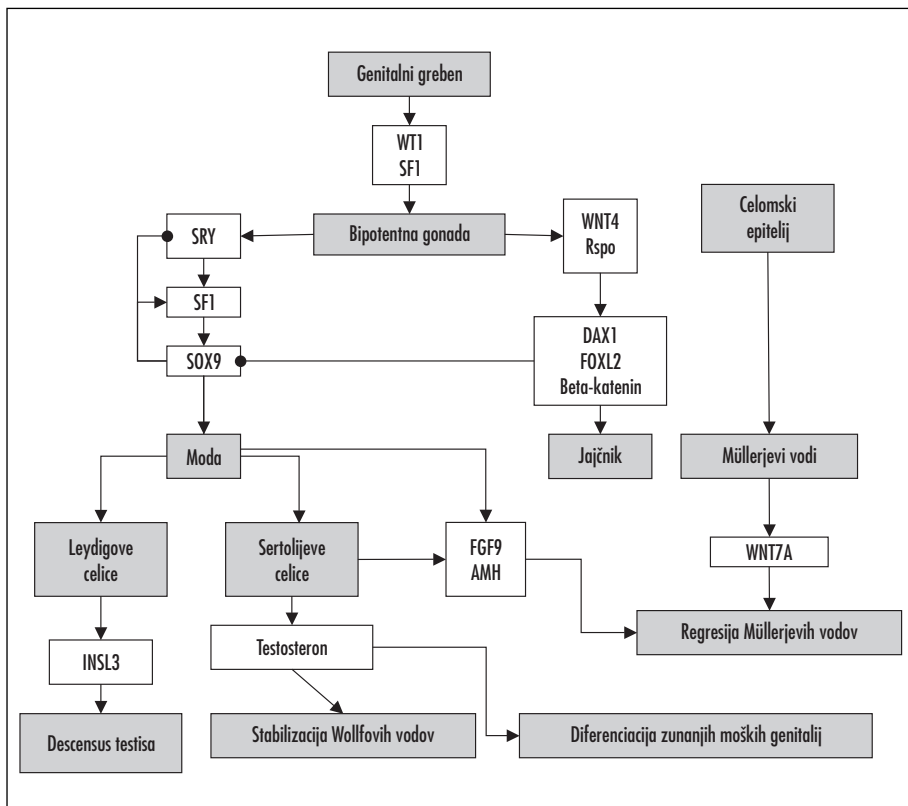
Razvoj spola poteka v dveh stopnjah. V prvi stopnji se bipotentna oz. nediferencirana gonda razvije v moda ali jajčnik. S tem je spol določen (determiniran). V drugi stopnji se razvijejo strukture notranjega in zunanjega spolovila pod vplivom faktorjev, izločenih iz razvijajočih se gonad, nadledvičnic in posteljice. Druga faza je faza razvoja (diferenciacije) spola (2–4).

Razvoj gonad – določitev spola

Kot je prikazano na sliki 1, je za razvoj bipotentne gonade iz genitalnega grebena ključna aktivacija genov *WT1* (angl. *Wilm's tumor suppressor 1*) in *SF1* (angl. *steroidogenic fac-*

tor 1). Oba produkta sta transkripcijska faktorja in vplivata na izražanje številnih faktorjev nižje v kaskadi razvoja gonad, pa tudi drugih organov. Posledica okvare teh dveh genov so ne le anomalije gonad, temveč tudi ledvic in nadledvičnic (5, 6).

Bipotentne gonade se razvijejo v starosti šestih tednov in imajo potencial razvoja v moda ali jajčnik. Prisotnost kromosoma Y, natančneje gena *SRY*, vodi v razvoj moda. *SRY* kodira transkripcijski faktor, ki se izloča iz pre-Sertoljevih celic in pospeši diferenciacijo v Sertoljevo celico. Da bi se to zgodilo, mora biti dosežena kritična vrednost *SRY*, sicer se bipotentna gonada razvija v smeri jajčnika. Na povečano izražanje *SRY* pomembno vpliva *SF1*. *SF1* in *SRY* povečata izražanje *SOX9*



Slika 1. Shema genov, ki sodelujejo v razvoju spola. AMH – anti-Müllerjev hormon, DAX1 – dosage-sensitive sex reversal adrenal hypoplasia congenita critical region on X, FGF9 – fibroblast growth factor 9, FOXL2 – forhead box L2, INSL3 – insulin-like 3 protein, Rspo – RSpodin protein, SF1 – steroidogenic factor 1, SRY – spol določujoča regija na kromosomu Y, SOX9 – SRY-related HMG box-containing-9, WNT4 – wingless-related MMTV integration site 4, WNT7A – Wnt-7a metein, WT1 – Wilm's tumor suppressor 1.

(angl. *SRY-related HMG box-containing-9*). Le-ta je najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na razvoja moda. SOX9 v sklopu pozitivne povratne zanke vpliva na lastno izražanje. Za razvoj moda mora biti raven SOX9 vseskozi visoka. Pospešuje izražanje drugih genov, pomembnih za razvoj mod. Fibroblastni rastni faktor 9 (angl. *fibroblast growth factor 9*, FGF-9) pospešuje izražanje SOX9 in zavira delovanje WNT4 (angl. *wingless-related MMTV integration site 4*), pomembnega dejavnika v razvoju jajčnika. SOX9 pospešuje izražanje AMH (anti-Müllerjev hormon), ki v modih pospešuje razvoj zarodnih in Leydigovih celic. Preko aktivacije prostaglandina D-sintetaze sta pospešena prehod SOX9 v jedro celice in proliferacija Sertolijevih celic. Ob tem SOX9 nasprotuje izražanju genov *WNT4*, *DAX1* (angl. *dosage-sensitive sex reversal adrenal hypoplasia congenita critical region on X*) in *FOXL2* (angl. *forkhead box L2*), ki so pomembni v razvoju jajčnika (2, 4, 7-11).

Razvoj bipotentne gonade v jajčnik ni pasiven dogodek v odsotnosti faktorjev, ki pospešujejo razvoj moda, kot je bilo mišljeno do nedavnega. Osnova je odsotnost kromosoma Y oz. *SRY* v bipotentni gonadi. Če je aktivnost *SRY* nezadostna oz. je izražanje v embriogenezi prepozno ali nezadostno, se bipotentna gonada razvije v jajčnik. Poveča se izražanje betakatenina, ki zavre izražanje *SOX9*. Dodaten pomembni dejavnik, ki zavira izražanje *SOX9*, je transkripcijski faktor *FOXL2*. Ta spodbuja tudi razvoj celic granulose. Tudi jedrni receptor *DAX1* zavira delovanje *SOX9*, ob tem pa ima vlogo tudi pri razvoju mod, saj spodbuja spermatogenezo. Izražanje *DAX1* spodbuja *WNT4*, ki ima vlogo tudi v razvoju nekaterih drugih organov, kot so ledvice, jajcevodi in maternica. Zavira razvoj moškega spola in spermatogenezo ter aktivno spodbuja razvoj jajčnika. R-spondini so nedavno opredeljeni rastni faktorji, ki spodbujajo razvoj jajčnika. Delujejo skupaj z betakateninom, *WNT4* in *FOXL2* ter spodbujajo njihove učinke na razvoj jajčnika (4, 7-10).

Razvoj notranjega in zunanjega spolovila (razvoj spola)

V primerjavi z razvojem gonad, pri katerem se iz ene strukture, tj. bipotentne gonade, razvijejo ali moda ali jajčnik, imajo zarodki

s kariotipom XY in XX zasnovo za razvoj tako ženskih kot moških struktur notranjega spolovila. Pri zarodkih XY se iz Wolffovih struktur razvijejo: nadmodnik, semenovod in seminalne vezikule, Müllerjeve strukture pa izginejo. Pri zarodkih XX se iz Müllerjevih struktur razvijejo jajcevodi, maternica in zgornja tretjina vagine, medtem ko Wolffove strukture izginejo (12).

Sertolijeve celice v modih izločajo AMH. Zaznamo ga v starosti sedmih tednov. AMH se veže na receptor na mezenhimskih celicah Müllerjevih struktur, posledica tega je regresija teh struktur z apoptozo, ki jo inducira matriksna metaloproteinaza 2 (angl. *matrix metalloproteinase 2*, MMP2) (13-15). Leydigove celice v modih izločajo testosteron. Do sredine nosečnosti njihovo delovanje stimulira humani horionski gonadotropin (angl. *human chorionic gonadotropin*, hCG) iz posteljice, v drugi polovici nosečnosti pa se aktivira hipotalamo-hipofizo-gonadna os in izločanje testosterona spodbuja luteinizirajoči hormon (LH). Testosteron stabilizira razvoj Wolffovih struktur pri moškem zarodku. Ob tem na razvoj nadmodnika in semenovodov vplivajo dodatni faktorji, kot so kostni morfogeni proteini (angl. *bone morphogenic proteins*, BMP), gena *HOXA10* in *HOXA11* (angl. *homeobox gen*), rastni diferenciacijski faktor 7 (angl. *growth differentiation factor 7*, GDF7), relaksin, LGR4 (angl. *orphan G-protein-coupled receptor*), PDGFA (angl. *platelet-derived growth factor A*) in njegov receptor (PDGFRA) (12). V zadnjem času je vedno več poročil o vplivu nekodirajoče RNA na razvoj različnih struktur spolovila (16).

Moško zunanje spolovilo je do starosti sedmih tednov spolno nediferencirano. Iz genitalne izbokline, urogenitalne brazde in labioskrotalne gube se razvije zunanje spolovilo. Androgeni po pretvorbi v dihidrotestosteron v tarčnih tkivih povzročijo spajanje urogenitalnih brazd ter nastanek spongioznega korpusa in penilnega dela sečnice. Genitalna izboklina se razvije v kavernozi del penisa, labioskrotalne gube pa tvorijo mošnjo. Penis je prvič viden v starosti 9 tednov, v starosti 14 tednov pa je zunanje spolovilo že povsem maskulinizirano (3, 12).

Pri ženskem zarodku v odsotnosti AMH in testosterona Müllerjeve strukture perzisti-

rajo, Wolffove strukture pa regresirajo (4, 15). Zaradi odsotnosti androgenov pri ženskem zarodku se urogenitalne brazde in labioskrotalne gube razvijajo v male in velike sramne ustnice. Genitalna izboklina tvori klitoris, spodnji del vagine pa nastane iz vaginalne plošče (4, 12).

PSIHOSEKSUALNI RAZVOJ IN ZA SPOL SPECIFIČNA DIFERENCIACIJA MOŽGANOV

Da bi se pravilno odločili o spolu, v katerem bodo starši otroka vzgajali, moramo upoštevati tudi za spol značilen psiho seksualni razvoj. Ta tradicionalno vsebuje tri dele. Spolna identiteta je lastna predstava osebe o tem, ali je moški ali ženska. Spolna vloga opisuje značilnosti osebe, ki so v splošni populaciji spolno dimorfne (npr. preferenca, s kakšno igrarico se otrok igra, fizična agresivnost). Spolna usmerjenost zajema erotično zanimanje osebe za posamezni spol (vedenje, fantaziranje, privlačnost).

Psiho seksualni razvoj je za spol značilen. Pomembno vlogo ima intrauterina izpostavljenost spolnim hormonom, predvsem androgenom, kot tudi neposreden vpliv nekaterih genov na spolnih kromosomih na možganske strukture (17–19). Intrauterina izpostavljenost androgenom (bodisi lastnim, materinim ali zunanjim) v kritičnem obdobju za razvoj možganov vpliva na za moški spol specifično vedenje (20). Nasprotno pa večina študij ne povezuje prenatalne ravni izpostavljenosti androgenom s spolno identiteto in spolno usmerjenostjo (21).

Nezadovoljstvo s spolom je pogostejše pri osebah z MRS kot v splošni populaciji. Pri ženskah s kongenitalno adrenalno hiperplazijo (KAH), ki so v prenatalnem razvoju izpostavljene visokim koncentracijam androgenov, je zadovoljstvo z vzgojo v ženskem spolu na splošno zmanjšano. Verjetnost za spremembo spola je pri njih večja kot v splošni populaciji (22, 23). Podatek o tem, ali je bil plod med nosečnostjo izpostavljen androgenom, je torej eden od pomembnih dejavnikov pri odločitvi o tem, v katerem spolu bomo otroka vzgajali, čeprav je na osnovi kariotipa, molekular-

nogenetskih preiskav in ravni prenatalne izpostavljenosti androgenom mogoče predvideti stopnjo nezadovoljstva s spolom (1).

OBRAVNAVA OTROKA Z MOTNJO V RAZVOJU SPOLA

Ker diagnozo MRS postavimo najpogosteje pri otrocih, bomo v nadaljevanju predstavili smernice za obravnavo otroka z MRS. Predvsem pri novorojenčkih in majhnih otrocih se moramo zavedati sorazmerne nujnosti stanja, hkrati pa jih ne smemo prekomerno obremeniti s preiskavami ali celo prezgodnjim in morda nepotrebnim ali napačnim zdravljenjem.

Pomembno je vedeti, da so predvsem pri novorojenčku oz. majhnem otroku z MRS mogoči pomembni akutni zapleti osnovnega obolenja, kot so elektrolitske motnje ali hipoglikemija. Te zaplete lahko najpogosteje pričakujemo pri deklicah zaradi insuficience nadledvičnice v sklopu klasične oblike KAH, pri dečkih pa zaradi motnje v delovanju 3 β -hidroksisteroid-dehidrogenaze tipa 2, CYP11A1 (angl. *cytochrome P450, family 11, subfamily A, polypeptide 1*) ali StARA (angl. *steroidogenic acute regulatory protein*); kongenitalna lipidna adrenalna hiperplazija (1, 24–26).

MRS je nujno stanje tudi s socialnega vidika. Otroku oz. novorojenčku je treba določiti spol, v katerem ga bodo starši vzgajali. Pomembno pa je, da spola ne določimo, dokler ga ne pregleda tudi za to usposobljen specialist. Zaradi sorazmerne redkosti in kompleksnosti motnje naj bodo otroci z MRS obravnavani v centru, kjer deluje za to izkušen multidisciplinarni tim. Tega sestavljajo pediater-endokrinolog, urolog in ginekolog, ki so specializirani za obravnavo otrok, pediatrični psiholog oz. psihiater, genetik, specializiran medicinski tehnik, socialni delavec in medicinski etik (27). Otrok naj bo v takšnem centru voden dolgoročno.

Anamneza in klinični pregled

Obravnavo otroka z MRS mora biti diskretna. S starši moramo komunicirati odprto in iskreno. Pri vseh odločitvah, ki jih vedno

sprejememo skupaj s starši, pa moramo imeti v ospredju predvsem dobrobit otroka (1, 26).

Pred izvedbo laboratorijskih in slikovnih preiskav sta potrebni natančna in usmerjena anamneza ter klinični pregled. Pomembni so podatki o konsangvinosti staršev in o nepojasnjenih smrtih sorojencev ali bližnjih sorodnikov ob porodu ali neposredno po njem, saj se več oblik MRS deduje recesivno. Z usmerjeno anamnezo je treba pridobiti podatke o odsotnosti pubertete pri bližnjih sorodnikih, o neplodnosti, odsotnosti menstruacij, ginekostiji, operacijah ingvinalne kile pri deklicah, hipospadijah pri dečkih ter seveda o primerih otrok z motnjami v razvoju spolovila.

V nosečniški anamnezi usmerjeno povprašamo o virilizaciji matere pred zanositvijo ali med nosečnostjo. Pomemben je podatek o predhodnih spontanih splavih, izpostavljenosti androgenom, estrogenom ali možnim endokrinim motilcem med nosečnostjo.

Največkrat na MRS pomislimo pri otroku s spolovilom, ki ni značilno za predvideni spol. Spolovilo pregledamo sistematično in opis natančno zabeležimo, saj se videz lahko s časom pri različnih MRS spreminja. Pri pregledu smo pozorni na obarvanost spolovila. Hiperpigmentacija skupaj s prekomerno izgubo telesne teže in splošno slabim stanjem je pomemben kazalec insuficience nadledvičnice. Natančno moramo opisati velikost falične strukture, ki je določena z dorzalno dolžino iztegnjene falične strukture in obsegom glavice. Ob porodu je spodnja meja dolžine penisa 2 cm, zgornja meja dolžine klitoris pa je 1 cm (28). Opredelimo lokacijo izstopa sečnice. Opišemo ali ima otrok eno ali dve perianalni odprtini. Izmerimo anogenitalno razdaljo. Pri deklicah je to dolžina od osrednjega dela anusa do posteriornega dela združitve velikih sramnih ustnic. Pri dečkih je to razdalja od osrednjega dela anusa do mesta, kjer se gladka koža perianalne regije začne gubati in preide v nagubano kožo mošnje. Povečana razdalja pri deklicah je znamenje virilizacije, zmanjšana razdalja pri dečkih pa znamenje suboptimalne androgenizacije. Opredelimo tudi prisotnost in lokacijo ter simetričnost gonad (29).

Za opis androgenizacije zunanega spolovila pri deklicah se največkrat uporabi skala po Praderju (30, 31):

- Prader 1: normalno zunanje žensko spolovilo s klitoromegalijo (izstop vagine in sečnice je normalen);
- Prader 2: delno zlepljenje sramnih ustnic in klitoromegalija (vagina in sečnica se združita pred izstopom v valjasti strukturi, imenovani urogenitalni sinus);
- Prader 3: zlepljenje labioskrotalnih gub do te mere, da obstaja le ena odprtina iz urogenitalnega sinusa, in klitoromegalija (vagina in sečnica se združita pred izstopom v valjasti strukturi, imenovani urogenitalni sinus);
- Prader 4: zlepljenje labioskrotalnih gub do te mere, da je na bazi falične strukture le ena odprtina (vagina in sečnica imata skupno izstopišče na bazi falične strukture);
- Prader 5: popolno virilizirano spolovilo z velikostjo falične strukture, primerno penisu, popolna fuzija labij in odprtina sečevoda na glavici falične strukture (vagina in sečnica imata skupno izstopišče na vrhu falične strukture).

Za opis suboptimalne androgenizacije pri dečkih je uporabna ocena zunanje maskulinizacije. Ocenjevani so prisotnost oz. naslednje značilnosti spolovila: zlepljenost gub mošnje, mikropenis, položaj izstopišča sečnice (normalen, glandularen, penilen, perinealen), položaj gonade (skrotalna, ingvinalna, abdominalna, odsotna). Za opis notranjih spolovil je uporabljana ocena notranje maskulinizacije, pri kateri ocenjujemo prisotnost naslednjih struktur: maternice, jajcevodov, nadmodnika in semenovodov (32).

Ob pregledu spolovila je pomemben tudi natančen pregled drugih delov telesa. Še posebej je treba pozornost posvetiti dismorfni znakom, ki nas opozorijo na možnost sindromskega vzroka MRS (29).

Laboratorijske preiskave

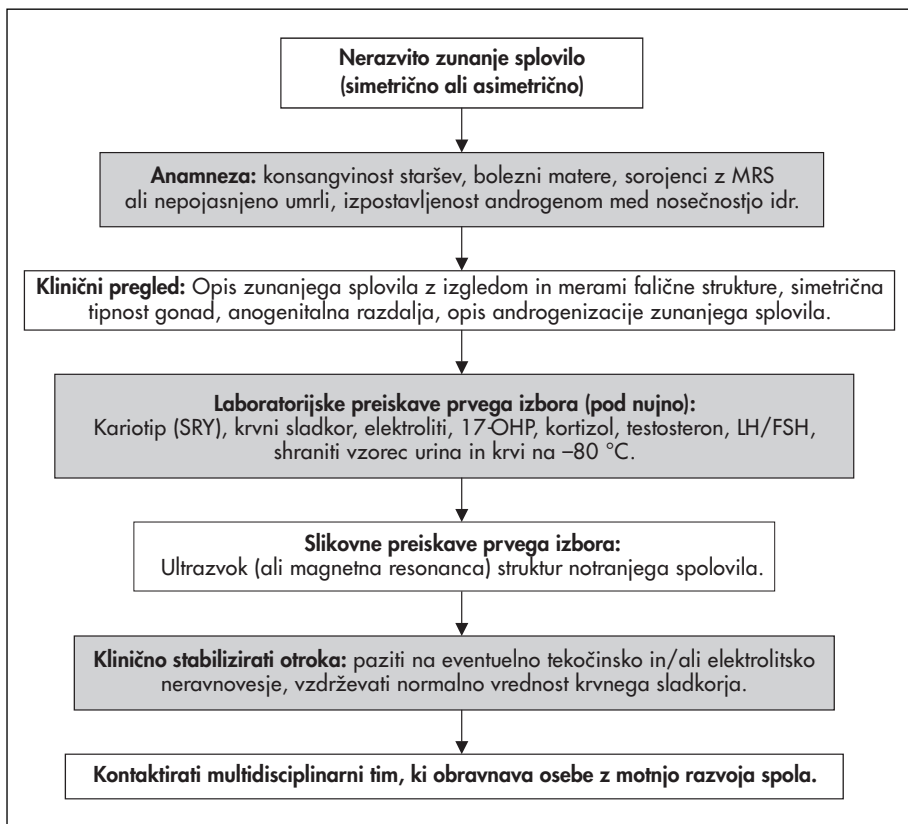
Podrobneje bomo opisali potek preiskav pri otroku z nerazvitim spolovilom. Pri MRS, ki se kažejo na drug način, so opisane preiskave prav tako smiselne, a ne nujno v opisanem zaporedju (slika 2). Na prvem mestu so preiskave, ki nam bodo pomagale opredeliti akutno

ogroženost otrokovega zdravja. Sledijo preiskave, ki jih navadno opravimo v centrih, usposobljenih za obravnavo otrok z MRS.

Najprej moramo opredeliti insuficienco nadledvičnice, ki novorojenčka akutno življenjsko ogroža. Ob značilnih kliničnih simptomih in znakih določimo za starost in spol povišano plazemsko vrednost progesterona 17-OH. Lažno nizke vrednosti progesterona 17-OH pri insuficienci nadledvičnice so redke, so pa lahko povzročene s prenatalnim ali neonatalnim zdravljenjem s kortikosteroidi. Blago povišane vrednosti lahko zasledimo pri nedonošenih novorojenčkih ob odvzemu vzorca pred 36 urami življenja in blagih oblikah KAH (33). Ob progesteronu 17-OH dodatno določimo elektrolite (hiponatriemija, hiperkalemija), vrednost glukoze (hipoglikemija) in kortizola (hipokortizolemija).

Predvsem če gonad ne tipamo, je smiselna določitev AMH. Le-ta je skoraj povsem odsoten pri novorojenih deklicah. Njegova vrednost se nato v prvih 14 dneh življenja blago poviša. Če je vrednost na spodnji meji normale, je smiselna ponovna določitev AMH v t. i. minipuberteti (15.–90. dan življenja) (34).

Opredelitev kariotipa je esencialna za postavitev diagnoze MRS. Z njo določimo t. i. kromosomski spol. Zelo hitro lahko prisotnosti kromosoma Y oz. dela, ki vsebuje SRY, določimo z metodo fluorescentne *in-situ* hibridizacije (angl. *fluorescence in-situ hybridization*, FISH) ali z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR). Naknadno je treba določiti celoten kariotip, saj je mogoča tudi delecija in translokacija SRY, posledica česar je napačna interpretacija analize FISH. Zavedati pa se moramo, da je mogoča tudi razlika med kariotipom, ki ga



Slika 2. Predlog poteka obravnave otroka z motnjo v razvoju spolovila. 17-OHP – 17-hidroksiprogesteron, FSH – folikel stimulirajoči hormon, LH – luteinizirajoči hormon, MRS – motnja v razvoju spola, SRY – spol določujoča regija na kromosomu Y.

določimo v perifernih levkocitih in gonadnem tkivu (1).

Določitev testosterona in njegovih prekurzorjev je smiselna le znotraj prvih 36 ur življenja, ko je njegovo izločanje še stimulirano z materinim hCG, in v minipuberteti, ko se prehodno aktivira hipotalamo-hipofizo-gonadna os. V istem vzorcu lahko določimo tudi vrednosti gonadotropinov LH in folikel stimulirajočega hormona (FSH) (35).

Če v prvem obdobju, 6–36 ur po rojstvu, ne odvzamemo krvi za ustrezne preiskave (lahko jo tudi shranimo, če določitev takrat ni mogoča), lahko kasneje opravimo test hCG, s katerim ugotavljamo sposobnost gonadnega tkiva, da izloča testosteron, ali test adrenokortikotropnega hormona (ACTH), s katerim testiramo funkcijo nadledvičnice (1).

Slikovne preiskave

S slikovnimi preiskavami opredelimo prisotnost in lego notranjih spolovil ter mod. Pri nekaterih oblikah MRS je smiselno opredeliti tudi stanje drugih trebušnih organov, predvsem ledvic.

Najbolj dostopna in, če je preiskovalec izkušen, tudi najbolj povedna je preiskava z ultrazvokom. Med neinvazivnimi slikovnimi preiskavami je vedno bolj v ospredju tudi magnetna resonanca. Kasneje sledijo bolj invazivne preiskave, kot sta genitourtrografija ali cistouretrografija, ki jih navadno opravimo pred načrtovanimi operativnimi posegi (36).

Molekularnogenetske preiskave

Dokončno diagnozo postavimo z molekularno-genetskimi preiskavami. Kompleksnost MRS potrjuje dejstvo, da le pri 20% oseb z MRS ugotovimo specifično molekularno-genetsko diagnozo, ne upoštevajoč tistih, pri katerih diagnozo lahko postavimo na osnovi tipičnega biokemičnega profila (1). Ob klasični metodi, kot je sekvencioniranje gena, za katerega sumimo, da je okvarjen, se vedno bolj uporabljajo novejšje molekularno-genetske metode, ki omogočajo hitrejšo in obsežnejšo diagnostiko, kot so CGH (angl. *Comparative Genomic Hybridisation*), CAS (angl. *Custom Array Sequencing*) in NGS (angl. *Next Generation Sequencing*). Te metode omogočajo hitro analizo velikih količin podatkov, tako na nivoju DNA kot RNA (37).

Odločitev o spolu in dolgoročna obravnava

Odločitev o spolu, v katerem bodo starši otroka vzgajali, sprejmejo starši v sodelovanju z multidisciplinarnim timom. Vloga tima je poskrbeti za celovito obravnavo otroka z MRS in nuditi podporo staršem pri odločitvi (1, 26). Odločitev je odvisna od vzroka MRS, videza zunanje spolovila, kirurških možnosti poprave spolovila, njegove funkcionalnosti, možnosti spontane pubertete, sposobnosti zadovoljivega spolnega življenja, možne plodnosti, pogledov družine in kulturnih posebnosti okolja, v katerem bo otrok živel. Pomemben podatek je tudi izpostavljenost androgenom med prenatalnim razvojem (38, 39).

Pri otrocih z zunanjim in/ali notranjim nerazvitim spolovilom je pomembno, da se zgodaj odločimo o vrsti, številu in zaporedju operativnih posegov (40, 41). Pomemben razmislek ob načrtovanju kirurških posegov velja za možnosti razvoja tumorjev gonad. Največja verjetnost za razvoj tumorja gonad je pri vseh MRS, pri katerih v trebušni votlini ležeče tkivo vsebuje kromosom Y. Največja verjetnost za razvoj tumorja je pri gonadni disgenezi (46XY, 46X/46XY – mešana, delna, popolna). Najpogostejši tumor, ki se razvije iz takšne gonade, je gonadoblastom, ki lahko alterira v agresivnejše oblike, kot sta disgerminom in seminom. Manjša verjetnost za razvoj tumorja je pri sindromu popolne neobčutljivosti za androgene, MRS z ovotestisom in pri Turnerjevem sindromu (pri katerem gonada ne vsebuje kromosoma Y) (42, 43).

Pri odločitvi o spolu otroka je pomemben tudi razmislek o potrebnem zdravljenju z zdravili. Pri MRS, pri katerem je treba puberteto inducirati, začnemo s spolnimi hormoni zdraviti, ko naj bi puberteta naravno nastopila. Z zdravljenjem jo poskušamo čim bolj simulirati, saj želimo doseči čim bolj optimalen razvoj sekundarnih spolnih znakov, pospešitev hitrosti rasti v puberteti, optimalno kopičenje kostnine in ustrezen psihosocialni razvoj (44).

Pomemben del dolgoročne obravnave otroka z MRS je psihološka obravnava. Ko je otrok duševno dovolj razvit, da lahko primerno sodeluje, je treba opredeliti njegovo spolno identiteto (kar je navadno med 18. mesecem in tremi leti). Netipično spolno vedenje je

pogostejše pri otrocih z MRS, kar pa ni kazalec, da je treba otroku določiti drugi spol. Vloga specialista za duševno zdravje je zato izrednega pomena pri nadaljnjem vodenju osebe z MRS in njegove družine skozi vse življenje (1, 26).

Nujno je, da je multidisciplinarni tim dolgoročno povezan z družino otroka z MRS. Tako se med člani tima in otrokom ter starši zgradi nujno zaupanje, hkrati pa omogoča oceno uspešnosti obravnave.

ZAKJUČEK

Posledice MRS so nerazvito spolovilo, neuje-manje med anatomskimi strukturami notranjega in zunanjega spolovila, anomalije spolnih kromosomov in motnja v razvoju gonad.

Največkrat se z MRS srečamo pri novorojenčkih in malih otrocih. Predvsem v tem obdobju je treba najprej opredeliti spremljajočo motnjo v funkciji nadledvičnice, ki je lahko življenje ogrožajoča. Preden otroku določimo spol, moramo v obravnavo vključiti tim strokovnjakov, ki je usposobljen za obravnavo oseb z MRS. Spol, v katerem bodo starši otroka vzgajali, je potrebno določiti hitro, upoštevajoč naravo motnje, možnosti zdravljenja, vpliv na rodnost in zadovoljstvo v spolnem življenju, želje družine in kulturno okolje v katerem bo otrok živel. Odločitev sprejmejo otrokovi starši s podporo tima strokovnjakov. Obravnava mora biti diskretna, komunikacija s starši pa odprta in iskrena. Vse odločitve, ki jih sklenemo pa morajo biti predvsem v dobrobit osebe z MRS.

LITERATURA

1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006; 91 (7): 554–63.
2. Sekido R, Lovell-Badge R. Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature*. 2008; 453 (7197): 930–4.
3. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, et al. 46, XY disorders of sex development (DSD). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70 (2): 173–87.
4. Kousta E, Papathanasiou A, Skordis N. Sex determination and disorders of sex development according to the revised nomenclature and classification in 46, XX individuals. *Hormones (Athens)*. 2010; 9 (3): 218–131.
5. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med*. 2004; 350 (4): 367–78.
6. Parker KL, Rice DA, Lala DS, et al. Steroidogenic factor 1: an essential mediator of endocrine development. *Recent Prog Horm Res*. 2002; 57: 19–36.
7. Lin L, Achermann JC. Steroidogenic factor 1 (SF-1, Ad4BP, NR5A1) and disorders of testis development. *Sex Dev*. 2008; 2 (4–5): 200–9.
8. Yao HH, Matzuk MM, Jorgez CJ, et al. Follistatin operates downstream of Wnt4 in mammalian ovary organogenesis. *Dev Dyn*. 2004; 230 (2): 210–5.
9. Philibert P, Biason-Lauber A, Rouzier R, et al. Identification and functional analysis of a new WNT4 gene mutation among 28 adolescent girls with primary amenorrhea and mullerian duct abnormalities: a French collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 (3): 895–900.
10. Tomizuka K, Horikoshi K, Kitada R, et al. R-spondin1 plays an essential role in ovarian development through positively regulating Wnt-4 signaling. *Hum Mol Genet*. 2008; 17 (9): 1278–91.
11. Sekido R, Lovell-Badge R. Sex determination and SRY: down to a wink and a nudge? *Trends Genet*. 2009; 25 (1): 19–29.
12. Wilhelm D, Koopman P. The makings of maleness: towards an integrated view of male sexual development. *Nat Rev Genet*. 2006; 7 (8): 620–31.
13. Munsterberg A, Lovell-Badge R. Expression of the mouse anti-mullerian hormone gene suggests a role in both male and female sexual differentiation. *Development*. 1991; 113 (2): 613–24.
14. Roberts LM, Visser JA, Ingraham HA. Involvement of a matrix metalloproteinase in MIS-induced cell death during urogenital development. *Development*. 2002; 129 (6): 1487–96.
15. Klattig J, Englert C. The Mullerian duct: recent insights into its development and regression. *Sex Dev*. 2007; 1 (5): 271–8.
16. McFarlane L, Wilhelm D. Non-coding RNAs in mammalian sexual development. *Sex Dev*. 2009; 3 (6): 302–16.

17. De Vries GJ, Rissman EF, Simerly RB, et al. A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. *J Neurosci.* 2002; 22 (20): 9005–14.
18. Skuse DH, James RS, Bishop DV, et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature.* 1997; 387 (6634): 705–8.
19. Arnold AP, Burgoyne PS. Are XX and XY brain cells intrinsically different? *Trends Endocrinol Metab.* 2004; 15 (1): 6–11.
20. Hines M. Sex steroids and human behavior: prenatal androgen exposure and sex-typical play behavior in children. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 1007: 272–82.
21. Hines M. Prenatal testosterone and gender-related behaviour. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155 Suppl 1: S115–S121.
22. Malouf MA, Migeon CJ, Carson KA, et al. Cognitive outcome in adult women affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res.* 2006; 65 (3): 142–50.
23. Wisniewski AB, Migeon CJ, Malouf MA, et al. Psychosexual outcome in women affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Urol.* 2004; 171 (6 Pt 1): 2497–501.
24. Young J, Tardy V, de la Perriere AB, et al. Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010; 71 (1): 14–8.
25. Welzel M, Wustemann N, Simic-Schleicher G, et al. Carboxyl-terminal mutations in 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II cause severe salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (4): 1418–25.
26. Consortium on the management of disorders of sex development. Clinical guidelines for the management of disorders of sex development in childhood [internet]. Whitehouse Station (NJ): Intersex Society of North America; c2006 [citirano 2011 Jun 20]. Dosegljivo na: <http://www.accordalliance.org/dsdguidelines/clinical.pdf>
27. Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. Consequences of the Chicago consensus on disorders of sex development (DSD): current practices in Europe. *Arch Dis Child.* 2010; 95 (8): 618–23.
28. Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr.* 1975; 86 (3): 395–8.
29. Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, et al. Anogenital distance from birth to 2 years: a population study. *Environ Health Perspect.* 2009; 117 (11): 1786–90.
30. Prader A. Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms. *Helv Paediatr Acta.* 1954; 9 (3): 231–48.
31. Rink RC, Adams MC, Misseri R. A new classification for genital ambiguity and urogenital sinus anomalies. *BJU Int.* 2005; 95 (4): 638–42.
32. Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *BJU Int.* 2000; 85 (1): 120–4.
33. Van der Kamp HJ, Wit JM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151 Suppl 3: U71–U75.
34. Plotton I, Gay CL, Bertrand AM, et al. AMH determination is essential for the management of 46, XY DSD patients [izvleček]. *Horm Res.* 2010; 72 Suppl 3: 365.
35. Forest MG, Sizonenko PC, Cathiard AM, et al. Hypophysio-gonadal function in humans during the first year of life. 1. Evidence for testicular activity in early infancy. *J Clin Invest.* 1974; 53 (3): 819–28.
36. Chavhan GB, Parra DA, Oudjhane K, et al. Imaging of ambiguous genitalia: classification and diagnostic approach. *Radiographics.* 2008; 28 (7): 1891–904.
37. Bashamboo A, Ledig S, Wieacker P, et al. New technologies for the identification of novel genetic markers of disorders of sex development (DSD). *Sex Dev.* 2010; 4 (4–5): 213–24.
38. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, et al. Prenatal androgenization affects gender-related behavior but not gender identity in 5–12-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2004; 33 (2): 97–104.
39. Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (3): 1102–6.
40. Creighton SM, Minto CL, Steele SJ. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood. *Lancet.* 2001; 358 (9276): 124–5.
41. Gollu G, Yildiz RV, Bingol-Kologlu M, et al. Ambiguous genitalia: an overview of 17 years' experience. *J Pediatr Surg.* 2007; 42 (5): 840–4.
42. Fallat ME, Donahoe PK. Intersex genetic anomalies with malignant potential. *Curr Opin Pediatr.* 2006; 18 (3): 305–11.
43. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev.* 2006; 27 (5): 468–84.
44. Warne GL, Grover S, Zajac JD. Hormonal therapies for individuals with intersex conditions: protocol for use. *Treat Endocrinol.* 2005; 4 (1): 19–29.

Silva Burja¹, Dušica Mičetić - Turk²

Prirojene motnje presnove v obdobju novorojenčka

Inborn Errors of Metabolism in Neonatal Period

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prirojene motnje presnove, klinična slika v neonatalnem obdobju, diagnostika

Kadar pri akutno in težje obolelem novorojenčku nimamo zanesljive diagnoze, moramo pomisliti tudi na možnost prirojene motnje presnove. Poleg skrbne anamneze in natančnega kliničnega pregleda so za diagnozo potrebni tudi biokemični in molekularno genetični testi. Osnovne diagnostične preiskave krvi (kompletna krvna slika, elektroliti, glukoza, mikroacido-bazno ravnotežje, kreatin-kinaza, trigliceridi, laktat in amoniak) ter urina (glukoza, beljakovine in ketonska telesa) nam dajo prve informacije o vrsti presnovne motnje, kar terja nadaljnjo specifično diagnostiko. Vse metabolične bolezni skupaj zajemajo najmanj 1 % vseh novorojenčkov, kar bi za Slovenijo pomenilo okoli 200 otrok letno. Velika večina otrok s prirojeno presnovno boleznijo ostane neprepoznana. Pravočasna prepoznavna teh bolezni bi lahko v marsikaterem primeru sprožila pravočasno zdravljenje. Normalen rezultat neonatalnega presejanja ne izključuje možnosti prirojene presnovne bolezni, saj z njim odkrivamo le omejeno število teh bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: inborn errors of metabolism, clinical presentation in neonatal period, diagnostics

Inborn errors of metabolism must always be considered in the differential diagnosis of an acutely ill newborn when there is no obvious alternative diagnosis. In addition to a thorough assessment of the medical history and clinical examination of the patient, the diagnosis requires specialised diagnostic testing, including biochemical and molecular tests. The basic diagnostic tests of blood (full blood counts, electrolytes, glucose, acid-base status, creatine kinase, triglycerides, lactate and ammonia), as well as of urine (urine dipstick test for glucose, protein and ketone bodies) will provide a first impression as to whether an inborn error of metabolism may be likely. If such a disorder is suspected, specific metabolic testing should be initiated. Metabolic diseases affect approximately 1% of all newborns in total (i.e. 200 in Slovenia). Most of them remain unrecognised during the neonatal period. A normal result of a screening programme for newborns does not preclude the diagnosis of an inborn error of metabolism, because one can only screen for a limited number of inborn errors of metabolism.

¹ Doc. dr. Silva Burja, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; silva.burja@ukc-mb.si

² Prof. dr. Dušica Mičetić - Turk, dr. med., Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Skupino dednih biokemičnih obolenj, povzročenih s specifično napako v strukturi ali delovanju beljakovinskih molekul, je prvi opisal Garrod leta 1896. Število odkritih in pojasnjenih dednih presnovnih boleznih narašča skladno z razvojem modernih preiskovalnih tehnik (1). Glavna specifičnost dednih boleznih presnove je njihova patogeneza (sprememba gena, ki vodi v spremembo proteina, ta v biokemijsko motnjo, ta pa vodi v razvoj klinične slike) (1). Nekatere motnje metabolizma ne povzročajo kliničnih posebnosti (histidinemija), za druge pa so značilne težke razvojne motnje (fenilketonurija). Večina med njimi se deduje avtosomno recesivno, nekatere so vezane na spol (Hunterjev sindrom, obolenje Lesch-Nyhan, Menkesov sindrom in pomanjkanje ornitin transkarbamilaze) (2).

Kljub temu da so posamezne presnovne bolezni redke, predstavljajo kot skupina pomemben razlog obolevnosti novorojenčkov. Pred rojstvom je plod običajno zaščiten pred bolezenskimi učinki presnovne bolezni z učinkovitim delovanjem posteljice, ki zagotavlja energijo in odstranjuje toksične presnovke. Mnoge presnovne bolezni se razkrijejo šele v prvih dneh po rojstvu. Njihov pojav je največkrat prikrit. Pri novorojenčku z nespecifičnimi simptomi, ki jih ne moremo pojasniti, je treba vedno pomisliti na možnost presnovne bolezni (1, 2).

Nekatere prirojene presnovne bolezni lahko diagnosticiramo klinično še v asimptomatski fazi ali v zgodnji akutni fazi. Najbolje je, če jih odkrijemo še v asimptomatski fazi s postopki presejanja v neonatalnem obdobju (2-5). Pravočasna prepoznavna teh bolezni bi lahko v marsikaterem primeru sprožila pravočasno zdravljenje (1, 2). Presnovna obo-

lenja lahko razložimo s shemo hipotetične biokemične reakcije, kot je prikazana na sliki 1 (1).

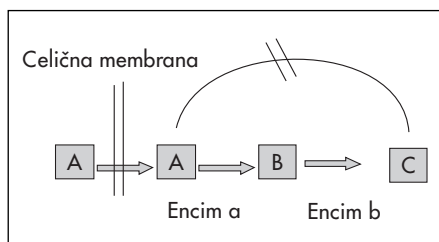
Reakcija je lahko prekinjena na različnih mestih:

- Nesposobnost substance A vstopiti skozi celično membrano v celico (obolenje Hartnup – nesposobnost triptofana vstopiti v celico).
- Pomanjkanje encima a lahko povzroči bolezen zaradi kopičenja prekursorja A, kot se dogaja pri galaktozemiji, kjer se zaradi pomanjkanja encima galaktoza-1-fosfat uridil transferaze kopiči galaktoza-1-fosfat.
- Pomanjkanje encima a je lahko povezano tudi z nastajanjem alternativnih produktov, nastalih iz presnovkov velikih količin predstopnje substance A. Primer je fenilketonurija z nastajanjem velikih količin fenilketonov. Zaradi pomanjkanja encima fenilalanin hidroksilaze, ki pretvarja fenilalanin v tirozin, pride do kopičenja fenilalanina in njegovih presnovkov.
- Pomanjkanje končnih produktov presnove, kot se pojavi pri albinizmu, kjer gre za motnjo v tvorbi melanina (C na sliki 1).
- Pomanjkanje pozitivne povratne kontrole. Do tega pride, ko končni produkt presnove ne izklopi oziroma zavre nastajanja hormona. Takšen primer je adrenalna hiperplazija. Pomanjkanje kortizola zaradi encimskega bloka je vzrok pomanjkljive inhibicije nastajanja adrenokortikotropnega hormona s posledično hiperplazijo nadledvične žleze (2).

Ker v človeškem telesu obstaja veliko število beljakovin z najrazličnejšimi funkcijami, je povsem razumljivo, da so spremembe v njihovih strukturah in delovanju osnova izjemne množičnosti dednih presnovnih bolezni. Ta raznovrstnost se kaže na funkcionalni ravni in v odstopanjih od normale na ravni biokemičnih in drugih preiskav, pa tudi v množici najrazličnejših kliničnih slik.

Dedne bolezni presnove lahko delimo na različne načine:

- glede na vrsto beljakovine z moteno funkcijo ali glede na vrsto metabolizma, ki je patološko spremenjen, npr. motnje presnove maščob, sladkorjev, aminokislin, motnje nastajanja energije v mitohondrijih itd. (tabela 1);



Slika 1. Predstavitev presnovnih poti z negativno vzvratno zanko (2).

Tabela 1. Pomembne motnje presnove novorojenčkov (3). GM-1 – monosialotetrahexosylganglioside, Mb. – Morbus.

Presnova maščob	Presnova ogljikovih hidratov	Presnova aminokislin	Mitochondriopatije	Mukopolisaharidoze
GM-1-gangliozidoza	galaktozemija	fenilketonurija	pomanjkanje karboksilaz	Mb. Hurler
Mb. Gaucher Mb. Wolman	fruktozemija	hiperamoniemija	pomanjkanje kompleksa piruvat dehidrogenaze	Mb. Hunter
motnja v presnovi dolgoveržnih maščobnih kislin		neketotična hiperglicinemija	pomanjkanje citokrom c-oksidge	Mb. Sanfilippo
		mukolipidoze, sialidoza, psevdohurler		oligosaharidoze, manozidoza, fukozidoza

- glede na posledice patoloških procesov presnove – v skupino, kjer je prišlo do zastrupitve zaradi kopičenja presnovkov, in v skupino, kjer je v ospredju pomanjkanje energije vzrok presnovnih motenj (tabela 2).

PREGLED MOTENJ PRESNOVE NOVOROJENČKOV

Med presnovnimi motnjami maščob se omejnata predvsem Mb. Gaucher in Mb. Wolman. Mb. Gaucher označuje pomanjkanje lizosomne glukocerebrozidaze in posledično kopičenje glukocerebrozidov v visceralnih organih. Opisane so tri klinične oblike. Prevladujoči simptomi pri tipu 1: hepatosplenomegalija, anemija, trombocitopenija, spremembe na kosteh. Tip 2 pa označuje hepatosplenomegalija z nevrološkimi simptomi. Tip 3 je podoben tipu 2, le da nevrološki simptomi počasneje napredujejo. Možno je uspešno zdravljenje z manjkajočim encimom.

Pomanjkanje encima kisle lizosomne lipaze je značilno za Mb. Wolman. Klinično se ta motnja v presnovi maščob kaže kot: driske že v obdobju dojenčka, steatoreja, hepatosplenomegalija, nenapredovanje, kalcifikacije v nadledvičnih žlezah. Smrt pogosto nastopi že v prvem življenjskem letu. Med mukopolisaharidozami se najpogosteje omenjajo Mb. Hurler, Mb. Hunter in Mb. Sanfilippo. Mb. Hurler označuje pomanjkanje encima alfa-iduronidaze. V lizosomih različnih tkiv se kopičijo polrazgrajeni mukopolisaharidi. Simptomi Hurlerjeve mukopolisaharidoze so: umska zaostalost, slabovidnost, deformacije okostja, spremembe na srčnih zaklopkah. Za Hunter-

jevo bolezen je značilno pomanjkanje encima iduronat-2 sulfataze. Klinična slika je podobna Hurlerjevi bolezni, le umska zaostalost je blažje oblike in ni očesnih sprememb. Pomanjkanje encimov sulfamidaze, alfa-N-acetilglukozamidaze in acetil-koencim-a A je značilno za Mb. Sanfilippo. V ospredju klinične slike mukopolisaharidoze Sanfilippo so težki nevrološki simptomi: od 3. leta naprej propadanje motorike in govora, agresivno vedenje in kasneje spastična tetrapareza. Presnovne bolezni lahko delimo tudi glede na posledice patoloških procesov presnove – v skupino, kjer je prišlo do intoksikacije zaradi kopičenja presnovkov, in v skupino, kjer je v ospredju pomanjkanje energije vzrok presnovnih motenj (tabela 2) (3). Klinične slike so lahko glede na posledice presnovne motnje izjemno težke, s pojavom simptomov že v prvih tednih po rojstvu, ali pa blage, ko se simptomi pojavljajo kasneje v otroštvu ali šele v odrasli dobi (6, 7).

Tabela 2. Patofiziološka razdelitev motenj presnove (3).

Presnovne motnje zaradi intoksikacije z nakopičenimi presnovki	Presnovne motnje zaradi pomanjkanja energije
galaktozemija	motnje glukoneogeneze
presnovne motnje ureaznega ciklusa	motnje oksidacije maščobnih kislin
fruktozemija	mitochondrijske motnje
tirozinemija	
leucinoza	
organske acidopatije	

Zastrupitve zaradi kopičenja strupenih presnovkov

Do klinične slike akutne ali subakutne zastrupitve v obdobju novorojenčka pride v tistih primerih prirojenih presnovnih bolezni, kjer se kopičijo strupeni presnovki. Klinična slika je povsem podobna tisti pri neonatalni sepsi. Ker je veliko teh motenj presnovne možno zdraviti, je izjemno pomembna zgodnja in pravilna diagnoza. Vodilni laboratorijski rezultati so: metabolična acidoza, hiperamoniemi in ketoza.

Energetski primanjkljaj

Klinična slika obolenja presnove, kjer je zaradi napake pri citoplazmatski in mitohondrijski proizvodnji energije prizadetih veliko organskih sistemov, je raznolika. Opazujemo lahko: konvulzije, kardiomiopatijo, mišično slabost, hepatopatijo, tubulopatijo. Kljub raznolikosti primerov največkrat opazujemo generalizirano hipotonijo (7). Možnost zdravljenja je v tej skupini bistveno manjša (7). Med laboratorijskimi izvidi so v ospredju ketotična in neketotična hipoglikemija in metabolična acidoza.

Strukturne spremembe organov

V skupini prirojenih bolezni, kjer je motena presnova makromolekul, pride tudi do večjih strukturnih sprememb na organih. Opazujemo predvsem displazijo skeleta, dizmorfijo obraza in hepatopatijo (7). Primeri motenj v tej skupini so: lizosomalne bolezni (mukopolisaharidoze, gangliozidoze, sialidoza), prirojena motnja glikoziliranja, peroksisomalne motnje (sindrom Zellweger) in motnje sinteze holesterina (sindrom Smith-Lemli-Opitz).

Laboratorijski izvidi so v tej skupini nespecifični. Za postavljanje diagnoze so potrebne posebne preiskave s področja cimske diagnostike in molekularne genetike (7).

Laboratorijski rezultati

Metabolična acidoza

Znižane vrednosti pH, HCO_3^- in p_aCO_2 in vrednost anionske vrzeli manj kot 20 opozarjajo na možnost prirojene motnje presnove. Zvišane vrednosti anionske vrzeli opazujemo

tudi v primeru prvega pojava sladkorne bolezni tipa 1, motenj glukoneogeneze, organskih acidopatij in pri raznih zastrupitvah (7).

Laktacidoza

Pri vrednostih laktata več kot 2,1 mmol/l v krvi pomislimo na prirojene presnovne bolezni (motnje v oksigenaciji dolgoverižnih maščobnih kislin, organske acidopatije, motnje glukoneogeneze, motnje v presnovi biotina in fosfat dehidrogenaznega kompleksa) ali na napake pri odvzemu krvi.

Hiperamoniemija

Hiperamoniemija vedno pomeni urgentno stanje. Nevrološke posledice so odvisne predvsem od pravočasno začetega zdravljenja in hitrega znižanja koncentracije amoniaka v krvi. Kadar je koncentracija amoniaka v krvi več kot 500 $\mu\text{mol/l}$ in trajanje dlje kot 24 ur, je poleg zdravil (arginin, natrijev benzoat in natrijev fenil acetat) potrebna obravnava v enoti za intenzivno terapijo tudi s hemodializo. Vzroki za hiperamoniemijo so poleg prirojenih presnovnih bolezni (moteno delovanje ureaznega ciklusa, organoacidopatije) lahko tudi razne vrste odpovedi jeter, prekomerna mišična aktivnost (npr. epileptični napad) ali prehodna hiperamoniemija pri še odprtem venoznem duktusu (7).

Hipoglikemija

Pogosto jo opazujemo pri prezgodaj rojenih novorojenčkih ali tistih s prenizko porodno težo za nosečnostno starost in večinoma pomeni prehodni prilagoditveni problem ob nezadostni zalogi glikogena v jetrih. Pri hiperinzulinizmu pride poleg hipoglikemije in povečane potrebe po glukozi do zaviranja razgradnje maščob z znižanjem prostih maščobnih kislin in ketonskih teles ob povišanju trigliceridov. Motnja glukoneogeneze (npr. pomanjkanje fruktoza-1,6-bifosfata) in glikogenoze (npr. tip I in III) vodijo že po krajši odtegnitvi hrane v izrazito hipoglikemijo, laktacidozo in praviloma tudi v ketozo. Pri motnjah oksidacije maščobnih kislin pride po stradanju do hipoketotične hipoglikemije z zvišano koncentracijo maščobnih kislin (7).

Ketoza

Povečana proizvodnja ketonskih teles se fiziološko pojavi po daljšem stradanju, ob okužbah, poškodbah in ob ketogeni prehrani. Med prirojenimi presnovnimi boleznimi pa se ketoza pojavi praviloma v okviru presnovnega iztirjenja glikogenoz, organskih acidopatij, mitohondriopatij in levkinoze. Diferencialno diagnostično je treba misliti tudi na ketoacidozo pri sladkorni bolezni tipa 1. Pri novorojenčku s ketozo je treba obvezno pomisliti na možnost prirojene bolezni presnove (8).

Kako do diagnoze?

Nekatere dedne bolezni že pri prvem pregledu usmerjajo na pravilno diagnozo: npr. novorojenček z dvospolnimi genitalijami, kar opozarja na motnjo v presnovi spolnih hormonov in zahteva tudi zaradi nevarnosti adrenalne krize hitro diagnostiko in po potrebi tudi zdravljenje. V drugo skupino spada tudi tiste dedne presnovne bolezni, ki se tudi z najnatančnejšim kliničnim pregledom izkušenega pediatra ne morejo ugotoviti. Nekatere od njih je mogoče odkriti z neonatalnim presejalnim programom (hipotiroza, fenilketonurija itd). Med tema dvema skupinama pa je tretja – največja, kjer bolezni ni mogoče odkriti s presejanjem, niti je ni možno odkriti s pregledom. Pomembno je, da zdravnik pomisli na te bolezni, kadar pri bolnem novorojenčku izključí posledice pridobljenih vzrokov (okužba, travma ali hipoksija). Tako npr. težko splošno stanje novorojenčka z levkocitozo ali levkopenijo postavlja sum na sepso in je istočasno značilno tudi za organske acidurije, ki jih spremlja hiperamoniemija (1).

Posebno pozornost je zato treba posvetiti družinski anamnezi. Večina teh bolezni se deduje avtosomno recesivno. Pomemben je podatek o konsangviniteti ter nepojasnjenih primerih mrtvorojenosti ali smrti novorojenčkov. Nadalje je pomemben podatek o pojavu bolezenskih znakov v odvisnosti od vrste hranjenja, o prisotnosti značilnega vonja ter prisotnosti dismorfičnih znakov. Peroxisomalna obolenja (npr. sindrom Zellweger) imajo tipične poteze obraza. Katarakte so spremljajoči znaki galaktozemije. Različna narava bolezni presnove se odseva v načinu, s katerim se presnovna motnja klinično predstavi.

Začetna laboratorijska diagnostična ocena

Sem sodijo določitev glukoze, proteinov in ketonov v urinu ter v krvi določitev glukoze, mikroacidobaznega ravnotežja, elektrolitov, jetrnih transaminaz, kreatin-kinaze, trigliceridov, amoniaka in laktata (7).

Osnovne in specifične preiskave presnove

Sem spadajo določitev acilkarnitina in aminokislin v plazmi ter organskih kislin v urinu (7). Pomembno je, da vzorec krvi odvzamemo v fazi akutnega pojava znakov presnovne motnje in organiziramo analizo znotraj nekaj ur. Pomemben je tudi odvzem vzorca ob poslabšanju oziroma iztirjenju presnovnega problema in predvsem pred začetim zdravljenjem. Nadaljnja specifična presnovna diagnostika naj bo usmerjena ciljno, na podlagi kliničnega suma. V vsakem primeru je treba iskati molekularno genetično potrditev biokemične diagnoze (6).

Neonatalni presejalni program

Izvedba presejalnega programa mora biti utemeljena z dejavniki, kot so: bolezen je pomemben zdravstveni problem, ima simptomatsko fazo, zanjo obstaja splošno sprejeto in učinkovito zdravljenje, razvoj bolezni je razumljiv, na razpolago je primerno občutljiv in primerno specifičen test, presejalni program je cenovno učinkovit, testni vzorec se preprosto odvzame in je sprejemljiv za bolnika, obstajajo pripomočki za diagnostiko in zdravljenje, obvezen je sleditveni program. Presejalni program, ki ga uporabljajo v nekaterih delih Evrope, Avstralije in Združenih držav Amerike, vsebuje testiranje na fenilketonurijo, hipotiroidizem, galaktozemijo, kortikalno adrenalno hiperplazijo, cistično fibrozo in pomanjkanje srednje verižne acil-koencim-A dehidrogenaze. V nekaterih evropskih državah trenutno izvajajo še širši neonatalni presejalni program (Švica za 6 presnovnih bolezni, Nemčija za 14 bolezni, Avstrija pa kar za 29 presnovnih bolezni) (6). V Sloveniji zaenkrat v obdobju novorojenčka testiramo le na fenilketonurijo in hipotirozo. Na ta način lahko diagnosticiramo marsikatero prirojeno bolezen presnove že v obdobju novorojenčka. Nekatere od njih se manifestirajo že pred izvedbo presejalnih testov (npr.

galaktozemija, metilmalonska acidurija, napa-
ka v poteku ureaznega ciklusa).

ZDRAVLJENJE

Ko je postavljen sum na presnovno bolezen pri novorojenčku, je obvezen posvet s subspecialistom za zdravljenje presnovnih bolezni. Kadar je sum izrazit in novorojenček v slabem stanju, je treba začeti z obravnavo takoj in otroka premestiti v terciarni klinični center. Novorojenček s presnovno boleznijo pogosto potrebuje hitre in učinkovite ukrepe za stabilizacijo fizioloških funkcij.

Zdravljenje prirojenih bolezni presnove je raznoliko in odvisno od vrste presnovne motnje. Lahko temelji na omejevanju vnosa ali na omejevanju nastajanja substrata, ki je odgovoren za reakcijo, ki ne poteka normalno, na nadomeščanju produkta neke reakcije, ki ne poteka, ali na spodbujanju izločanja toksičnih produktov (s pomočjo zdravil ali dihalize). Nadaljnji postopki zdravljenja so tudi v obliki dajanja encimov, ki primanjkujejo, ali v uporabi kofaktorjev encimov, ki ne deluje-

jo (1). Med novimi oblikami zdravljenja so tudi transplantacije organov in gensko zdravljenje. Ob vsem tem so zelo pomembni razni simptomatski ukrepi in psihosocialna podpora. Pri obravnavi družine z otrokom s prirojeno presnovno boleznijo je izjemno pomembna pravilna genetska seznanitev.

ZAKLJUČEK

Kljub temu da je vsaka presnovna bolezen sama zase relativno redka, vse dedne bolezni presnove skupaj zajemajo najmanj 1 % vseh novorojenčkov, kar bi za Slovenijo pomenilo okoli 200 otrok letno. Velika večina otrok s prirojeno presnovno boleznijo pa še vedno ostane neprepoznana. Tudi v najrazvitejših deželah sveta jih odkrijejo le okoli 20 % (1). To pomeni, da še vedno preveč otrok oboleva in umira zaradi neprepoznanih presnovnih bolezni. Pravočasna diagnoza omogoča velikokrat pravočasno uvedbo učinkovitega zdravljenja. Pri novorojenčku z nespecifičnimi simptomi, ki jih ne moremo pojasniti, je treba vedno pomisliti na možnost presnovne bolezni.

LITERATURA

1. Mardešić D. Pediatrja. Zagreb: Školska knjiga; 2003. p. 129–92.
2. Malcolm IL, Tudehope DI, Sinha S. Gastrointestinal disorders. In: Malcolm IL, Tudehope DI, Sinha SE, eds. Neonatal Medicine. 4th ed. Malden: Blackwell Publishing; 2008. p. 245–58.
3. Queisser-Luft A. Angeborene Stoffwechseldefekte. In: Stopfkuchen H, Queisser, Luft A, et al, eds. Neonatologie – ein Kompendium für Ärzte und Pflegepersonal. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1995. p. 171–7.
4. Chakrapani A, Cleary MA, Wraith JE. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000; 84 (3): F205–10.
5. Hoffman GF, Nyhan WL, Zschocke J, et al. Inherited metabolic diseases – biochemical studies. In: Lippincott, ed. Core handbooks in pediatrics. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2002. p. 95–109.
6. Bodamer O. Angeborene Stoffwechselstörungen. Monatsschr Kinderheilkd. 2010; 158 (10): 987–96.
7. Saudobray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic disease: an introduction. J Inherit Metab Dis. 2006; 29 (2–3): 261–74.
8. Zschocke J, Hoffman GF. Vademecum metabolicum: Diagnose und Therapie erblicher Stoffwechselerkrankungen. 3rd ed. Aufl. Schattauer: Stuttgart; 2004.

Silva Burja¹, Dušica Mičetić - Turk²

Obolenja prebavil in nujna stanja v obdobju novorojenčka

Gastrointestinal Disorders and Emergencies in the Neonatal Age

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolezniness in nepravilnosti prebavil, nujna stanja, novorojenček

V skupini novorojenčkov z običajnimi prebavnimi težavami je tudi pomembna skupina otrok z zelo resnimi obolenji prebavil s kirurškimi diagnozami. Prispevek je osredotočen na tiste, ki jih najpogosteje srečamo v praksi in razpravlja o nekaterih potencialno ogrožajočih prirojenih anomalijah in drugih obolenjih prebavil, ki se pojavijo že v obdobju novorojenčka. Naš namen je bil poglobiti razpravo o tej problematiki s poudarki na pomembnosti hitrega in pravnega ukrepanja v vsakodnevni praksi.

ABSTRACT

KEY WORDS: gastrointestinal disorders, emergencies, newborn

Among a large group of neonates with common gastrointestinal problems is a significant number that have serious surgical diagnoses. This article concentrates on a few of the most common that we encounter in our practice and discusses a few of the potentially devastating congenital anomalies that may appear in neonatal period. Our intent is to give a more in-depth discussion of each of this topics and to have the points we make more easily incorporated into daily practice.

¹ Doc. dr. Silva Burja, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; silva.burja@ukc-mb.si

² Prof. dr. Dušica Mičetić - Turk, dr. med., Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Za rast in razvoj novorojenčka je bistvenega pomena, da lahko pije in prebavi mleko. Večina zdravih novorojenčkov je sposobna normalnega hranjenja, ob katerem tudi normalno napreduje. Na različnih stopnjah hranjenja od sesanja, požiranja, pasaže in prebave ter motilitete v različnih delih prebavne cevi, lahko pride do začasnih prilagoditvenih problemov, ki pa so lahko tudi znak resnejših težav.

Gastroezofagealni refluks (GER), ki se manifestira kot vračanje mleka iz želodca nazaj v požiralnik, čemur sledi, ali tudi ne, bljuvanje ali bruhanje, spada med relativno pogoste fiziološke probleme novorojenčka. Veliko problemov je pri njih vezanih na funkcionalno nezrelost prebavil. Peristaltika je popolna šele pri 36 tednih. Prehod mekonija *in utero* je redek pred 34. tednom. V drugem trimesečju začne zarodek požirati in če prebavila takrat še niso prehodna, se razvija hidramnion (prevelika količina plodovnice) (1). Absorpcija ogljikovih hidratov je povsem odvisna od encimske aktivnosti. Pri nedonošenčku je maltaza prva pomembno aktivna disaharidaza, sledijo pa ji saharaza in laktaza. Zato imamo pred 30. tednom nosečnosti oprava z intoleranco na laktozo. Polna aktivnost disaharidaz pa je značilna šele za 10. mesec starosti (1).

Pri novorojenčku je zaradi pomanjkanja žolčnih soli lahko nepopolna absorpcija maščob, kar je največkrat posledica nezrelosti. Pri novorojenčkih s porodno težo manjšo kot 1.300 g se resorbira le okoli 70% maščob. Določena stopnja pojava maščob v blatu (steatoreje) je torej pri nedonošenčkih normalna. Pri njih se bolje absorbirajo srednje verižne maščobe. Pred 32. tednom nosečnosti je pomanjkljivo tudi izločanje želodčne kisline. Izločanje lipaze iz trebušne slinavke je zadostno pri dnošenem novorojenčku, medtem, ko je tripsina premalo, kar vodi v slabšo prebavo beljakovin (1-3).

V obdobju, ko se še vedno povečuje odstotek nedonošenih novorojenčkov, se vse pogosteje ukvarjamo tudi z motnjami prebave zaradi nekrotizirajočega enterokolitisa, ki je največkrat posledica hipoksičnih in vnetnih sprememb nedozorelih struktur prebavne cevi. Različne vrste prirojnih posebnosti

prebavil ter hipertrofična zožitev pilorusa in dimeljska kila predstavljajo večino razlogov za nujna stanja že v prvem mesecu življenja. Namen prispevka je predstaviti nekaj kliničnih značilnosti teh obolenj v obdobju novorojenčka ter postopke diagnosticiranja in pravočasno uvedenega kirurškega zdravljenja.

PRIROJENE NEPRAVILNOSTI USTNE VOTLINE, POŽIRALNIKA IN DRUGIH DELOV PREBAVIL

Razcepi v ustih in žrelu

Prirojene nepravilnosti ustne votline (razcepljeno nebo, razcep usnice, razcepljeno nebo z razcepom usnice, razne nepravilnosti jezika in žrela) vodijo v težave pri hranjenju, večkrat je dojenje nemogoče in tudi pri hranjenju po steklenički je treba uporabiti posebej oblikovane cuclje. Program obravnave omenjenih prirojnih nepravilnosti relativno hitro po rojstvu opravijo in vodijo postopke zdravljenja na Kliniki za maksilofacialno kirurgijo. V obravnavo teh otrok so poleg kirurgov (za plastično rekonstrukcijo, ortodontov in otorinolaringologov) vključeni tudi govorni terapevti.

Atrezija požiralnika

Kadar se pri novorojenčku kmalu po rojstvu soočimo s težavo pri hranjenju in poglobljanjem dihalne stiske, moramo pomisliti tudi na atrezijo požiralnika, ki se pojavlja v enem primeru na 3.000 novorojenčkov (4, 5). Za atrezijo požiralnika je značilna njegova nepopolna oblika. Pogosto je povezana s fistulo med sapnikom in požiralnikom. Najobčajnejša oblika te nepravilnosti predstavlja slep žep zgornjega dela požiralnika s fistulo med sapnikom in spodnjim delom požiralnika ter predstavlja kar 84% primerov te prirojene nepravilnosti (5, 6).

Čista atrezija brez traheozofagealne fistule je druga po pogostosti. Tretja oblika prirojene nepravilnosti začetnega dela prebavne cevi je t. i. H-tip fistule brez atrezije požiralnika, katero je klinično najtežje diagnosticirati (5, 6). Z atrezijo požiralnika so skoraj v polovici primerov povezane še nepravilnosti drugih organov (srca, drugih delov prebavne cevi – neprehoden anus, stenoza dva-

najstnika in malrotacija, nepravilnosti mišičnokostnega sistema in sečil) (5, 6). Prvi znak ezofagealne atrezije pri plodu je polihidramniji in nezmožnost prikaza zračnega mehurja v želodcu (7).

Ob sumu na atrezijo požiralnika je med klinično simptomatiko v ospredju obilna mehurčasta sekrecija iz ust, kihanje, kašljanje in cianoza. Take težave se stopnjujejo med hranjenjem (7). Pomembno je tudi opazovanje trebuha, ki postane izrazito napet zaradi večje količine zraka v želodcu ob prisotnosti traheoezofagealne fistule.

Če med poskusom uvedbe nazogastrične hranilne sonde naletimo na oviro pri 10–12 cm, je ob sumu na atrezijo požiralnika potrebno posneti tudi rentgenogram prsnega koša v dveh projekcijah in trebuha, s čimer lahko potrdimo položaj uvedene sonde in eventualno prisotnost zraka v želodcu. Istočasno lahko izključimo pomembnejšo prirojeno nepravilnost na srcu in srčnem žilju, pljučih, hrbteničnih vretencih in rebrih. Po postavitvi diagnoze je potrebno novorojenčka takoj ustrezno pripraviti za operativno zdravljenje v klinični ustanovi terciarnega nivoja. Kadar so podani pogoji za zgodnji poseg, je stopnja preživetja 100 % (4–6). Operativno zdravljenje se lahko odloži le pri novorojenčkih z izjemno nizko težo, pljučnico ali drugimi večjimi nepravilnostmi. V času do operacije je potrebna parenteralna prehrana, kontinuirana drenaža vsebine iz zgornjega dela požiralnika, včasih tudi gastrostoma. V tej skupini je preživetje nižje, okoli 80–95 % (4–6).

Zapore in zožitve v prebavilih pod nivojem požiralnika

Oviro prehodnosti prebavne cevi pod nivojem požiralnika povzročijo predvsem: zožitev pilorusa, prirojena atrezija (v področju dvajajstnika, tankega in debelega črevesa ter anusa), zamaški gostega in lepljivega mekonija, prirojena cista ali tumor in Hirschprungovo obolenje. Zožitve prebavil so lahko tudi posledica pritiskov na črevo od zunaj (anularna trebušna slinavka, peritonealne adhezije in trakci, volvulus, inkarcerirana kila) (1). Na popolno ali delno zaporo tankega ali debelega črevesa lahko posumimo pred ali šele po rojstvu. Pogostnost pojava je 1 na 1.000 novorojenčkov. Nanj lahko posumimo ob pove-

čani količini plodovnice in če po rojstvu iz želodčka aspiriramo več kot 25 ml tekočine. Z žolčem obarvano amnijsko tekočino zaradi intrauterinega bruhanja lahko zamenjamo za mekonijsko obarvano plodovnico (1).

Zožitev pilorusa

Ta bolezen je relativno pogosta, s pojavnostjo 1/400–800 živorojenih novorojenčkov (8). Vzrok zožitve je hipertrofija krožne mišice sfinktra pilorusa, ki se celo stopnjuje, kar vedno bolj oži pilorični kanal. Vzrok ni znan. V 15 % primerov je pozitiven podatek iz družinske anamneze o podobnem problemu pri nekaterih družinskih članih iz prejšnjih generacij. Objavljena so tudi razmišljanja o možnosti, da bi pomanjkanje encima dušikov oksid sintaze v nevronih mišične plasti krožne miškulature pilorusa predstavljalo tudi enega od dispoziციjskih faktorjev (9). Dušikov oksid fiziološko deluje kot relaksator gladke miškulature v prebavni cevi, zato bi lahko z njegovim lokalnim pomanjkanjem tudi pojasnili spazem in hipertrofijo gladkih mišičnih vlaken pilorusa (9).

Začetni simptom je bruhanje. Najpogosteje se pojavi med drugim in četrtem tednom, redkeje v prvem tednu in izjemno redko po šestem tednu (10). To bruhanje ima dve značilnosti: je eksplozivno in v izbruhani vsebini ni žolča, lahko pa je primes krvi in sluzi. V začetku novorojenček bruha projektilno 1–2 krat dnevno, kasneje, ko se zožitev pilorusa stopnjuje, je bruhanje pogostejše in vedno bolj eksplozivno.

Takoj po podoju lahko z natančnim opazovanjem peristaltike želodca vidimo kroglasti izboklini, ki potujeta od levega rebrnega loka proti desnemu in navzdol (slika 1). Po bruhanju, ko je želodec prazen, lahko pilorus palpavimo v obliki manjše tumorozne rezistence velikosti olive ob lateralnem robu desnega rektusa, na sredini med popkom in rebnim lokom. Pri novorojenčku je prisoten tudi problem zaprtja, dehidracija, nenapredovanje, apatija in somnolenca, kadar bolezensko stanje predolgo traja.

Laboratorijsko potrdimo metabolno alkalozo, hipokloremijo in hipokaliemijo. Z ultrazvočnim pregledom lahko odkrijemo hipertrofično miškulaturo pilorusa in podaljšan pilorični kanal. Tipičen je tudi rentgenološki



Slika 1. Peristaltični valovi v epigastriju med hranjenjem (14).

izvid. Upočasnen je prehod kontrasta skozi pilorus – pojavi se šele 10–15 minut po zaužitju, medtem, ko kontrast steče preko pilorusa pri zdravem v dveh minutah. Ob jasnem kliničnem sumu in ultrazvočni sliki, tipični za stenozo pilorusa, največkrat rentgenološki pregled ni potreben (1, 11, 12).

Diferencialno diagnostično je treba pomisliti ob bruhanju novorojenčka tudi na zožitve dvanajstnika, kjer pa je izbruhanina primešan žolč in ne tipljemo piloričnega tumorja. V poštev pridejo še obolenja z zvišanim znotrajlobanjskim tlakom, akutna okužba sečil in insuficienca žleze nadledvičnice. Zdravljenje zožitve pilorusa je kirurško, prognoza je dobra (13).

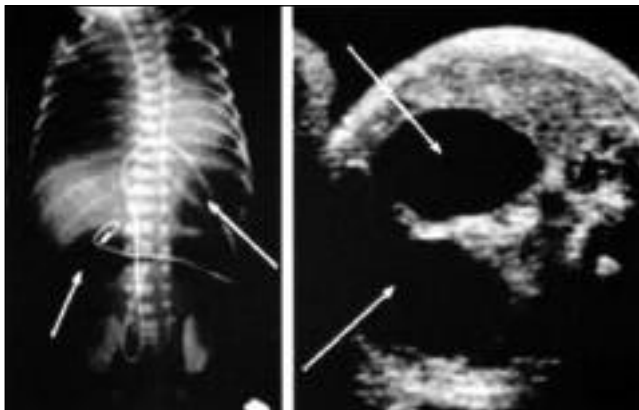
Zapora dvanajstnika

Bruhanje vsebine, obarvane z žolčem, nakazuje zaporo v drugem delu dvanajstnika in terja takojšnjo obravnavo. Le občasno bruhanje z žolčem obarvane vsebine je sumljivo za delno zaporo, ki jo lahko povzroči motnja vrtenja črevesa v razvoju (malrotacija) ali anularna trebušna slinavka. Raztegnitev trebušne stene pri visoki zapori ni izrazita. Vzroki zapore so lahko notranji ali zunanji.

Ultrazvočna preiskava v nosečnosti med 17. in 19. tednom lahko že postavi sum na oviro prehodnosti črevesja, kadar odkrije polihidramnij, ehogeno (močneje ultrazvočno odmevno – belo) črevo in dvojni mehurček (ultrazvočno slabo odmevna vsebina želodca in dvanajstnika – črno) (slika 2 – mehurčka označena s puščicama).

Popolna zapora dvanajstnika povzroči težave pri novorojenčku zelo hitro, pri čemer je glavni klinični znak bruhanje. Če je zapora v drugem delu dvanajstnika, je izbruhanina obarvana z žolčem. Težje je prepoznati samo delno zaporo dvanajstnika, ki jo lahko povzroči malrotacija, kjer opazujemo le občasno bruhanje in normalno odvajanje. Neprehodnost dvanajstnika je lahko posledica notranje zapore ali pritiska od zunaj. Diferencialno diagnostično je pomembna rentgenska slika abdomena, ki pri atreziji dvanajstnika prikaže značilen dvojni mehurček in odsotnost zraka v spodnjem delu prebavil (slika 3).

Majhni mehurčki zraka za drugim delom dvanajstnika nakazujejo nepopolno črevesno zaporo, kar terja diagnostične postopke izklju-



Slika 2. Rentgenska (levo) in ultrazvočna (desno) potrditev atrezije na nivoju dvanajstnika (14).



Slika 3. Rentgenogram trebuha s prikazom zraka v želodcu in dvanaajstniku.

čevanja malrotacije črevesa. Sledi posvet s pediatričnim kirurgom. Včasih je potrebna laparotomija za postavitve diagnoze in učinkovito zdravljenje. Potrebno je prekiniti hranjenje, nastaviti periferni i. v. kanal in vstaviti nazogastrično sondo. Po ureditvi acidobaznega in elektrolitskega stanja je nujna čimprejšnja kirurška obravnava (duodenoduodenostomija). Postoperativno ti novorojenčki običajno potrebujejo daljše obdobje popolne parenteralne prehrane zaradi slabe peristaltične aktivnosti v področju anastomoze. Zgodnejše postopno enteralno hranjenje pospeši prehod hrane skozi področje duodenoduodenostomije (1).

Motnje vrtenja črevesa (malrotatio, volvulus neonatorum)

Motnje vrtenja črevesa so posledice nepopolne pritrditve po vrtenju črevesa v razvoju (med 8. in 10. tednom nosečnosti), potem, ko je črevo ponovno vstopilo nazaj v trebušno votlino iz rumenjakeve vrečke. Te nepravilnosti povzročajo nenormalno gibljivost mezenterija tankega črevesa, v katerem poteka tudi zgornja mezenterična arterija. Posle-

dica je lahko zasuk mezenterija okoli osi in akutna prizadetost prekrvavitve črevesa. Do t. i. volvulusa zaradi posledic napačnega vrtenja in pritrditve črevesa v razvoju, pride v 80% takoj po rojstvu ali celo prej (še v maternici). Ta razvojna napaka je razlog za zaporo črevesa z raztegnitvijo abdominalna, bruhanjem z žolčem obarvane vsebine, bledico in zatipanjem nedoločene mase v trebuhu. Pri novorojenčku lahko hitro pride do razvoja šokovnega stanja.

Rentgenska slika trebuha v pokončnem položaju prikaže značilen dvojni mehurček in viden zrak tudi za dvanaajstnikom. Preiskava s kontrastom prikaže nenavadno obliko dvanaajstnika in subhepatičen položaj cekuma. Z ultrazvokom lahko prikažemo nenavaden položaj arterije in mezenterične vene, kar je močno sumljivo za malrotacijo (1, 11, 12). Operativna terapija je nujna.

Atrezija jejunuma

Polovica vseh atrezij črevesa se nahaja v jejunumu ali ileumu (1). Nastanejo v zelo zgodnjem razvoju ploda. Diagnozo postavimo že prenatalno z ultrazvočnim pregledom. Po



Slika 4. Rentgenogram trebuha novorojenčka z atrezijo tankega črevesa (15).

rojstvu pride do hitrega razvoja raztegnitve trebuha, rentgenska preiskava pa prikaže zanke razširjenega črevesa z nivoji tekočine. Zdravljenje je resekcija atretičnega segmenta. Slika 4 prikazuje razširjenost vijug tankega črevesa, tekočinske nivoje in odsotnost zraka v debelem črevesu.

Atrezija kolona

Manj kot 10 % atrezij črevesa predstavljajo atrezije kolona. Simptomatika se pojavi šele drugi ali tretji dan življenja. Novorojenček 48 ur ali več po rojstvu še ni odvajal blata. Tovrstno atrezijo potrdimo s klizmo s kontrastom in prikažemo mikrokolon (zožen kolon) distalno.

Anorektalne nepravilnosti

Razvojne nepravilnosti anusa in rektuma delimo na visoke rektalne (nad mišico *levator ani*), intermediarne in nizko ležeče analne (pod mišico *levator ani*). Pojavnost anorektalnih nepravilnosti je 1 na 5.000 in je večja pri dečkih. Pri deklicah je pogostejši analni tip s stenotično in ektopično odprtino. To nepravilnost je možno prepoznati že ob prvem pregledu. Nato je potrebno izključiti še druge nepravilnosti različnih organskih sistemov (vertebralne, srčne, traheoesofagealne, renalne in nepravilnosti udov), ki so velikokrat povezane z anorektalnimi (Sindrom VACTERL, V = *vertebral anomalies*, A = *anal atresia*, C = *cardiac defect*, TE = *tracheoesophageal fistula*, R = *renal anomalies*, L = *limb abnormalities*).

Potrebno je opazovati odvajanja blata in urina. Pri deklicah je nujen natančen pregled odprtin izločal in izključiti možnost fistule ter povezave rektuma z urogenitalnim sistemom. Pri dečkih lahko zasledimo mekonij v urinu zaradi rektovezikalne ali rektouretralne fistule.

Rentgensko slikanje hrbtenice, leže z dvignjeno medenico, običajno lahko prikaže, ali je zadostna količina zraka prešla črevo pri starosti enega dne. Zrak kranialno nad pubokocigealno linijo kaže na visoko rektalno nepravilnost, zrak pod njo (kavdalno) pa na nizko rektalno obliko. Če je rentgenogram narejen v položaju z glavo navzdol, je zrak pod pubokocigealno linijo dokaz visoke rektalne nepravilnosti. Plin nad isto črto, pa kaže na



Slika 5. Rentgenološka potrditev visoke rektalne atrezije (slikanje v položaju z glavo navzdol).



Slika 6. Atrezija anusa klinično (6).

analno obliko (slika 5). Atrezijo anusa lahko potrdimo že s kliničnim pregledom (slika 6).

V 25 % primerov anorektalne atrezije lahko z ultrazvočno preiskavo trebuha potrdimo tudi nepravilnosti ledvic. Z mikcijskim uretrocistogramom lahko prikažemo rektovezikalno fistulo ali vezikouretralni refluks. Nepravilnosti rektuma zahtevajo kolostomijo že v neonatalnem obdobju in pri 6. mesecih rektoplastiko. Večkrat ostane kot posledica inkontinenca. Rezultati operativne terapije pri analni atreziji so boljši (1, 12).

FUNKCIONALNE ZAPORE ČREVEŠA

Hirschprungova bolezen (aganglionoza)

Hirschprungova bolezen je posledica odsotnosti ganglijskih celic v Auerbachovem pletežu, kar preprečuje normalno peristaltično aktivnost črevesa. Je najpogostejši vzrok za zaporo debelega črevesa v neonatalnem obdobju (slika 7). Pojavnost tega obolenja je 1 na 5.000 novorojenih. V 20% gre za povezavo z drugimi obolenji (Downov sindrom, sindrom Waardenburg, sindrom centralne hipoventilacije). Deduje se kot poligensko obolenje z 12,5% tveganjem za ponoven pojav znotraj družine (1).

Poznamo dva tipa bolezn:

- Kratek aganglionski segment (85–90%). To je najobičajnejši tip z razmerjem moški : ženske 4 : 1. Običajno sta prizadeta rektum in sigmoid.
- Dolg aganglionski segment (8–10%). Ta oblika je redkejša in razmerje moški : ženske je 1 : 1.

Samo 15% bolnikov s Hirschprungovo boleznijo kaže simptome že v obdobju novorojenčka. Najpogostejša problematika v neonatalnem obdobju je lahko akutna zapora. Otrok bruha, ima napet abdomen, mekonij ne prehaja. Težko je ločiti Hirschprungovo bolezen od sindroma mekonijskega čepa ali cistične fibroze (1).



Slika 7. Zarodkov sonogram črevesa pri Hirschprungovi bolezni (14).

Sindrom mekonijskega čepa

Pojavi se lahko pri novorojenčkih po znotraj materničnem zastoju rasti, ob Hirschprungovi bolezni in mekoniskem ileusu zaradi cistične fibroze. Novorojenček v prvih 24 urah ne odvaja in lahko razvije klinične ter radiološke znake črevesne zapore. Mekonijski čep običajno prehaja spontano ali po rektalnem pregledu oziroma klizmi. Te novorojenčke je potrebno dobro opazovati, da odkrijemo tiste s Hirschprungovo boleznijo.

Mekonijski ileus

Mekonijski ileus je ena od manifestacij cistične fibroze, ki se pojavi že prvi dan življenja. Pri cistični fibrozi je zaradi insuficience trebušne slinavke prebava nepopolna. Zaradi nenormalnih izločkov sluznih žlez je mekonij strjen, žilav in lepljiv. Posledica je lepljenje mekonija na steno črevesa in zapora prebavne cevi. Srednji del ileuma je vpadljivo razširjen in izpolnjen z lepljivo mekonijsko vsebino. V proksimalnem delu ileuma je dilatacija vse manj izražena, a distalni ileum je zožen in izpolnjen s kroglicami izsušenega mekonija. Kolon je majhen in nerazvit t. i. mikrokolon. Intrauterina komplikacija je perforacija črevesja in razvoj sterilnega mekonijskega peritonitisa.

V klinični sliki je vodilni simptom od prvega dne po rojstvu bruhanje temno zelene tekočine. Trebuh je napet, pri opazovanju vidimo razširjene črevesne vijuge in močno peristaltiko. Tretji simptom je zaprtje, novorojenček običajno ne odvaja mekonija ali pa zelo majhno količino zasušenega. Digitorektalni pregled potrdi neobičajno majhen anus in prazen rektum. Pomemben anamnestičen podatek je, da so bili v družini primeri cistične fibroze.

Nativni rentgenski posnetek trebuha vise in leže potrdi številne dilatirane črevesne vijuge. Za diagnozo mekonijskega ileusa je pomembno, da velikost dilatiranih vijug zelo variira in da v njih ni nivojev tekočine. Kadar odkrijemo kalcifikacije po trebušni votlini, je to največkrat znak mekonijskega peritonitisa po intrauterini perforaciji črevesja. Z irigografijo potrdimo mikrokolon, kar je zelo pomembno v diferencialni diagnostiki napram Hirschprungovi bolezni in zožitvam kolona.

V lažjih primerih se poskuša s klizmami z gastrografinom ali acetilcisteinom zmečati ali odstraniti mekonijski zamašek. Gastrografin je hiperozmotičen in pritegne vodo, acetilcistein pa raztaplja mukoproteine. V težjih primerih, ko je trebuh močno napet in če so prisotni tudi znaki perforacije črevesa, je indicirana kirurška terapija (1). Pojavnost cistične fibroze v Evropi je relativno visoka 1/2.000–3.000, kar pomeni, da je najpogostejša recesivno dedna bolezen bele rase. Mekonijski ileus je samo ena izmed kliničnih pojavnosti te bolezni in je njena najzgodnejša oblika (1).

PRIROJENE NEPRAVILNOSTI TREBUŠNE STENE

Omfalokela (*Omphalocele*)

Omfalokela je posledica nenormalnega embrionalnega razvoja med 14. in 18. tednom nosečnosti, ko ne pride do ponovnega vstopa črevesa v trebušno votlino. Pojavnost te prirojene nepravilnosti je 1 na 6.000 rojstev (1). Črevo izven trebušne votline je pokrito s peritonejem in popkovična je na vrhu omfalokela (slika 8). Omfalokela je velikokrat povezana z drugimi nepravilnostmi, predvsem kadar gre za majhen defekt. Največkrat so to nepravilnosti srca, sindrom Beckwith-Wiedemann (označuje ga nekaj kliničnih posebnosti: makroglosija, makrosomija, omfalokela, anomalije ušes, hipoglikemija novorojenčka) ali pa kromosomopatije (trisomija 13, trisomija 18).

Diagnoza se lahko postavi že pred rojstvom z ultrazvočno preiskavo po 14. tednu nosečnosti ob zvišanih vrednostih materinih

alfa fetoproteinov in kromosomski analizi fetusa. Omfalokelo je po rojstvu in do operativnega postopka treba ohraniti toplo in vlažno. Vstavimo nazogastrično sondo ter nastavimo periferni i. v. kanal za parenteralno prehrano. Operativna korekcija se priporoča hitro po rojstvu (1).

Gastroshiza (*Gastroshisis*)

Gastroshiza je izbočenje vsebine trebuha skozi defekt v trebušni steni, običajno desno od popkovične. Ker je ne pokriva peritonej, lebdi prosto znotraj amnijskega prostora. Po rojstvu so črevesne vijuge videti poškodovane, na nekaterih mestih so adhezije, posledične zožitve in zažetja s posledicami. Pri plodu večkrat opazujemo istočasni znotrajmaternični zastoj rasti. Ponavadi ni povezave z drugimi nepravilnostmi.

Po rojstvu je zelo pomembno ohraniti črevo toplo in vlažno do operacije. Ob manjšem defektu bo možna hitra kirurška korekcija. Novorojenček ima po posegu večkrat težje respiratorne probleme in potrebuje dalj časa umetno predihavanje pljuč ter zaradi podaljšane disfunkcije črevesa dolgotrajno parenteralno prehrano (1, 12).

PRIDOBLENA PREBAVNA BOLEZEN NOVOROJENČKOV

Nekrotizantni enterokolitis

Nekrotizantni enterokolitis (NEC) je najpomembnejša pridobljena črevesna bolezen novorojenčka. Za omenjeno bolezen so značilne vnetne spremembe z ulceracijami in včasih tudi s perforacijo črevesa. Najpogosteje



Slika 8. Prirojena omfalokela (15).



Slika 9. Prirojena gastroshiza (15).

prizadene končni del ileuma ali sigmoidni del kolona. Rentgenološka potrditev zraka v steni črevesa pomeni potrditev diagnoze.

Bolezen se najpogosteje pojavlja pri nedonošenčkih z zelo nizko porodno težo. V obdobju novorojenčka predstavlja NEC najpogostejši razlog za nujen kirurški poseg. Pojavnost bolezni je 0,5 na 100 rojstev oziroma od tri do pet na 100 nedonošenih živorojenih z nizko porodno težo (15). Če se NEC pojavi pri donošnem novorojenčku, je treba ob tem pomisliti na možne vzroke črevesne pomanjkljive prekrvavitve (ishemije), kot so prirojene srčne hibe, perinatalno dušenje (asfiksija), Hirschprungova bolezen. Umrljivost je visoka (25–30%), višja je v skupini z nosečnostno starostjo manj kot 28 tednov. V 25–50 % primerov preživeli so potrebno tudi kirurško zdravljenje (15).

Najpomembnejši predisponirajoči faktorji za NEC so: poškodba črevesne mukoze, parenteralno hranjenje in okužba. Poškodba črevesne mukoze je posledica slabe prekrvavitve v primerih, kot so asfiksija, odprt Botalijev vod, policitemija, težak znotrajmaternični zastoj rasti (telesna teža manj kot 1.500 g), nedonošenost (90 % primerov z NEC je iz skupine nedonošenih z gestacijsko starostjo 30–32 tednov), venozni ali arterijski umbilikalni kateter, cianotična srčna hiba, zaplet Hirschprungove bolezni (15–19). Novorojenčki, ki so dojeni, od tri do desetkrat manj pogosto razvijejo NEC v primerjavi s skupino hranjenih s prilagojenim mlekom (16–19). Žensko mleko vsebuje imunoglobuline (IgA in IgG), ki sprožijo kolonizacijo prebavil novorojenčka z bifidogeno floro, ta pa zavira kolonizacijo s patogenimi bakterijami. Hiperozmolarni obroki prilagojene mlečne formule lahko sprožijo okvaro mukoze. Tudi v primerih prehitrega povečevanje volumna pri enteralnem hranjenju je NEC pogostejši.

Pomanjkljiva prekrvavitve črevesa in bakterijska kolonizacija vzpodbujata mediatorje vnetja, ki nato preko številnih kaskad vodijo do različnih stopenj koagulacijske in ishemične nekroze črevesa (20, 21). Prosti radikali, ki se sproščajo pri vnetnih reakcijah po ishemiji in reperfuziji, prispevajo k tkivni nekrozi s poškodbo celičnih membran. Difuzija prostih radikalov in posledice delovanja mikroorganizmov v črevesu se kažejo v značilni intestinalni pnevmatozi, kar lahko z rentgenogra-

mom potrdimo v 90 % primerov (15, 20). Posledice nekroze črevesne stene so perforacija, peritonitis in septikemija. Povečana nagnjenost nedonošenčkov k razvoju NEC-a je povezana s številnimi faktorji, kot so nerazvitost črevesne mukoze, pomanjkljiva obrambna sposobnost in stopnjevanje prosvetne odgovor (21).

Zgodnji klinični znaki NEC-a so pogosto nespecifični (neaktivnost, apnoične pavze, z žolčem obarvan aspirat želodčka, abnormna termoregulacija). Znaki napredujočega NEC-a so raztegnitev trebuha, sluz in kri v blatu, cirkulatorni kolaps. V težkih primerih so pogoste apnoične pavze, bradikardija, šok, oligurija in metabolna acidoza.

Možni zapleti NEC-a so diseminirana intravaskularna koagulacija, septikemija v 33 % primerov, perforacija črevesa z lokaliziranim abscesom ali peritonitisom, zapora črevesa, gangrenozno črevo, laktozna intoleranca in malabsorpcija, ponovitev težav po vzpostavitvi oralnega hranjenja in intrahepatična holestaza. Za potrditev diagnoze je potreben rentgenogram trebuha v pravilnem položaju za prikaz črevesa in potrditev eventualne pnevmatoze prebavil, zraka v področju portalne vene, pnevmoperitoneja ali tekočinskih ravni in proste tekočine peritonealno. Slika 10 prikazuje penasto vsebino



Slika 10. Rentgenogram trebuha novorojenčka z nekrotiziranim enterokolitisom.

črevesa in dvojno obrobo črevesne stene (puščica), kar potrjuje prisotnost zraka v njej.

Kompletna in diferencialna krvna slika pokaže patološke spremembe števila levkocitov, toksične granulacije nevtrofilcev in trombocitopenijo. Mikrobiološke preiskave najpogosteje potrdijo okužbo s klostridiji, klebsiello in z rotavirusom. Ob prvih znakih nezmožnosti prebave mleka je treba prekiniti hranjenje in za 10 dni uvesti parenteralno prehrano. Priporočena je uvedba širokospektralne antibiotične terapije in ustrezno zdravljenje ob znakih koagulopatije. Indikacije za kirurško intervencijo so prost zrak v peritonealni votlini in napredovanje klinične problematike med postopkom konzervativne obravnave (15).

KRVAVITVE IZ REKTUMA

Najdba krvi in sluzi v blatu novorojenčka je dokaj pogosta. Pomembno je ločiti med svežo in staro krvjo in ali je pomešana v blatu ali prisotna samo na njegovi površini. Opazovati je treba tudi druge simptome, kot so raztegnitev trebuha, bolečine in zaprtje.

Možni razlogi za pojav krvi v blatu so zaužitje materine krvi (ob porodu ali pri dojenju), rektalna ali analna fisura, NEC, alergični proktokolitis, malrotacija in invaginacija, Meckelov divertikel, gastroenterokolitis, rektalni polip, hemoragično obolenje novorojenčka. Pri ocenjevanju vzrokov so zelo pomembni anamnestični podatki in izvid kliničnega pregleda ter Aptov test, ki loči med zarodkovo in materino krvjo. Rentgenogram trebuha lahko potrdi NEC ali postavi sum na moteno vrtenje prebavne cevi. Bakteriološke in virološke preiskave so potrebne za izključitev gastroenterokolitisa. Z radioizotopsko preiskavo s tehnejem je možno prikazati ektopično gastrično mukozo pri krvavečem Meckelovem divertiklu. Hemoragično obolenje novorojenčka zdravimo z vitaminom K. Največkrat pojav krvave sluzi v blatu izzveni sam od sebe, ne da bi odkrili vzrok (1).

GASTROEZOFAGEALNI REFLUKS

GER je po definiciji vračanje mleka iz želodca nazaj v požiralnik, čemur sledi, ali tudi ne,

bljuvanje ali bruhanje. Je normalen fiziološki proces, ki se tudi pri zdravih novorojenčkih pojavlja večkrat dnevno v postprandialnem času, traja manj kot tri minute in največkrat ne sproži nobenih dodatnih simptomov (22). Preslaba peristaltika požiralnika, slabost tonusa spodnjega sfinktra požiralnika, preširoka odprtina za požiralnik v trebušni preponi in neprimeren položaj želodca s preširokim želodčno-požiralniškim kotom so možni razlogi za nepopolno zapiranje kardije, kar omogoča vsebini želodca, da neovirano zateka nazaj v požiralnik. Osnovni razlog za občasno zatekanje mleka nazaj v požiralnik je nedokončano dozorevanje delovanja želodčno-požiralniške povezave (23, 25).

Glavni simptom je atonično bljuvanje, ki ni spremljano z naprežanjem, praviloma po podoju, ko novorojenčka namestimo v horizontalni položaj. V izbljuvani vsebini ni patoloških primesi. Pogostnost fiziološkega GER-a je v skupini dojenih in s formulo hranjenih podobna, le da je trajanje refluksne epizode (ugotovljeno s pH-metrijo v požiralniku) pri dojenih krajše (26). V skupini otrok z alergijo na kravje mlečne beljakovine je GER pogost problem. V zanimivi študiji avtorji sporočajo, da so s 14-dnevno dieto brez kravjih mlečnih beljakovin signifikantno zmanjšali problematiko bljuvanja, ki pa se je ponovila po ponovni uvedbi kravje mlečne beljakovine (27).

Pri novorojenčku z GER-om je prisotna nevarnost aspiracije izbljuvane vsebine želodca v dihalne poti. Natančna poučitev staršev, vodenje in podpora so zelo pomembni za normalno napredovanje zdravega novorojenčka s problematiko fiziološkega GER-a. Če problematika GER-a predolgo traja in se ne obravnava pravilno, lahko prav tako pride do dehidracije in podhranjenosti.

V diagnostiki je več možnosti: rentgenska ocena pasaže požiralnika, ezofagogastroskopijska, scintigrafija s kontrastom, manometrija in pH-metrija požiralnika. Najobčutljivejši in najbolj specifični metodi sta: rentgenski pregled požiralnika s kontrastom in 24-urna pH-metrija požiralnika. Namesto rentgenske preiskave neonatologi raje uporabimo ultrazvočni pregled, ki pa žal da le podatke o zatekanju vsebine iz želodca v požiralnik med samim pregledom. S pomočjo 24-urne pH-me-

trije s pH-senzorjem v požiralniku je možno natančno zabeležiti vse prodore kisle vsebine v požiralnik v merjenem obdobju. V diferencialno diagnostičnem postopku je pomembno izključiti prisotnost hiatalne kile, katere prisotnost je indikacija za kirurško zdravljenje.

Zdravljenje GER-a je praviloma konservativno: po hranjenju sedeč položaj, zgotovitve obroka, dojenje, pogostejši in manjši obroki. Po hranjenju priporočamo otroka previdno položiti v posteljo z dvignjenim vzglavjem v desnem bočnem položaju za 1 uro (pospešeno praznjenje želodca) nakar se priporoča otroka položiti v levi bočni položaj, v katerem je zatekanja v požiralnik manj (28). Odsvetujemo previjanje otroka po jedi in pred spanjem.

Med konzervativnimi ukrepi je pomembno tudi izogibanje predpisovanju zdravil, ki znižujejo tonus mišic prebavne cevi (kofein ali teofilin) (23). Kadar vsebina želodca zaradi večmesečnega retrogradnega zatekanja nazaj v požiralnik in višje povzroči vnetje požiralnika, obstruktivne apnee, aspiracijo v pljuča, težave pri požiranju ali slab razvoj otroka govorimo o gastroezofagealni reflukсни bolezni (GERB) (15, 22–24, 29), kar pa več ne sodi med probleme novorojenčka.

DIMELJSKA KILA

Dimeljska kila predstavlja pojav črevesne vijuge na anatomsko nenavadnem mestu – pod kožo. Črevesna vijuga prodre najprej skozi preponska vrata (notranji preponski obroček), nato pa prodira po preponskem kanalu pod kožo in včasih tudi v mošnjo. Preponske kile se pojavljajo pri 2 % donošenih in pri 30 % nedonošenih novorojenčkov (15). Razmerje pojavnosti dečki : deklice je 4 : 1. Pri dečkih se 60 % kil pojavi desno, 30 % levo in 10 % obojestransko. Obojestranske kile so pogostejše pri nedonošenih deklicah (15).

Processus vaginalis je peritonealni divertikel, ki v 3. mesecu nosečnosti potuje skozi



Slika 11. Desnostranska ingvino skrotalna kila (13).

notranji ingvinalni obroček. V 7. mesecu nosečnosti potuje iz znotraj trebušnega položaja v mošnjo. Ta *processus* navadno obliterira nekoliko pred rojstvom. Kadar ne obliterira, lahko pride do komunikacije s tekočino v peritonealni votlini (hidrokela) ali z abdominalno vsebino (kila), ki se pojavi tudi v skrotumu. Kilna vreča lahko vsebuje črevo, pri deklicah tudi ovarij. Kadar se kilna zanka zagozdi, lahko pride do razvoja zapore ali zadržanja črevesa (15). Kilo največkrat prvi opazijo starši kot oteklino v dimljah ali razširitev v mošnjo (slika 11).

V večini primerov novorojenček sprva nima nobenih težav. Po pretiranem napenjanju in joku se kila močno poveča, lahko se tudi zagozdi. Če pride do črevesne zapore, novorojenček bruha vsebino obarvano z žolčem, nastopijo težave pri odvajanju, trebuh se raztegne. Lahko pride do črevesne nekroze in nekroze testisa. Zdravljenje je kirurško. Zagozdena (inkarcerirana) kila zahteva kirurško zdravljenje takoj, ne glede na starost.

ZAKLJUČEK

Med relativno velikim številom novorojenčkov z običajnimi prebavnimi težavami so vedno tudi primeri, ki zahtevajo hitro diagnostično obravnavo in velikokrat tudi nujno kirurško zdravljenje.

LITERATURA

1. Malcolm IL, Tudehope DI, Sinha S. Gastrointestinal disorders. In: Malcolm IL, Tudehope DI, Sinha S, eds. *Essential neonatal medicine*. 4th ed. Oxford: Blackwell publishing; 2008. p. 245-58.
2. Weaver LT. Digestive system development and failure. In: Wilkinson AR, Tam PKH, eds. *Seminars in neonatology - necrotizing enterocolitis*. London: WB Saunders; 1997. p. 221-30.
3. Bates MD, Balistreri WF. The gastrointestinal tract: development of the human digestive system. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal - perinatal medicine: disease of the fetus and infant*. 7th ed. St. Louis: Mosby; 2002. p. 1255-63.
4. Spitz L. Esophageal atresia: past, present and future. *J Pediatr Surg*. 1996; 31 (1): 19-25.
5. Poenaru D, Laberge JM, Nelson IR, et al. A new prognostic classification for oesophageal atresia. *Surgery*. 1993; 113 (4): 426-32.
6. Rokitansky A, Kolankaya A, Bichler B, et al. Analysis of 309 cases of oesophageal atresia for associated congenital malformations. *Am J Perinatol*. 1994; 11 (2): 123-8.
7. Vijayarghavan SB. Antenatal diagnosis of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *J Ultrasound Med*. 1996; 15 (5): 417-9.
8. Mardešić D. *Pediatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2003. p. 803-31.
9. Chung E, Curtis D, Chen G, et al. Genetic evidence for the neuronal nitric oxide synthase gene (NOS1) as a susceptibility locus for infantile pyloric stenosis. *Am J Hum Genet*. 1996; 58 (2): 363-70.
10. Haahr P, Nielsen JP. Infantile hypertrophic pyloric stenosis. A 25 year study from the county of Viborg. *Ugeskr Laeger*. 2000; 162 (24): 3456-9.
11. Inge TH, Carmeci C, Ohara LJ, et al. Outcome of Nissen fundoplication using intraoperative manometry in children. *J Pediatr Surg*. 1998; 33 (11): 1614-7.
12. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006; 130 (5): 1519-26.
13. Nanthakumar NN, Fusunyan RD, Sanderson I, et al. Inflammation in the developing human intestine: a possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97 (11): 6043-8.
14. Ryckmann FC, Flake AW, Balistreri WF. Upper gastrointestinal disorders. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal - Perinatal Medicine*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 2002. p. 1263-76.
15. Milner RDG, Herber SM. *A Colour Atlas of the Newborn*. London: Wolfe Medical Publications Ltd; 1984. p. 60-79.
16. Hernanz-Schulman M. Infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Radiology*. 2003; 227 (2): 319-31.
17. Ryckman FC. Selected anomalies and intestinal obstruction. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal-perinatal medicine*. St. Louis: Mosby; 2002. p. 1276-98.
18. Pilu G, Nicolaides KH. *Diagnosis of fetal abnormalities: The 18-23 week scan*. New York: Parthenon Pub Group; 1999.
19. Chowdhury MM, Pierro A. Gastrointestinal problems in newborn. In: Guandalini S, ed. *Textbook of pediatric gastroenterology and nutrition*. London and New York: Taylor & Francis; 2004. p. 579-93.
20. McDonnell M, Wilkinson A. Necrotizing enterocolitis - perinatal approach to prevention, early diagnosis and management. *Seminars in Neonatology*. 1997; 2 (4): 291-6.
21. Bury RG, Tudehope DI. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birth weight or preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2006: (1) CD 000405.
22. Vandenoop Y, Rudolph C, Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49 (4): 498-547.
23. Semeniuk J, Kaczmarek M. Gastroesophageal reflux in children. Clinical aspects with special respect to food hypersensitivity. *Adv Med Sci*. 2006; 51: 327-35.
24. Ford HR, Sorrells DL, Knisely AS. Inflammatory cytokines, nitric oxide, and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 1996; 5 (3): 155-9.
25. Lucus A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*. 1990; 336 (8730): 1519-23.
26. Reyes AL, Cash AJ, Green SH, et al. Gastroesophageal reflux in children with cerebral palsy. *Child Care Health Dev*. 1993; 19 (2): 109-18.
27. Barack M, Lahav S, Mimouni FB, et al. The prevalence of regurgitations in the first two days of life in human milk and formula fed term infants. *Breastfeed Med*. 2006; 1 (3): 168-71.
28. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systemic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003; 88 (1): F11-4.
29. Van Wijk MP, Benninga MA, Dent J, et al. Effect of body position changes on postprandial gastroesophageal reflux and gastric emptying in the healthy premature neonate. *J Pediatr*. 2007; 151 (6): 585-90.

David Neubauer¹

Krči in epilepsije v novorojenčkovem obdobju in zdravljenje

Seizures and Epilepsies in Newborn and Respective Treatment

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: novorojenček, trdovratni krči, novorojenčkovi epileptični sindromi, epileptični status, monitoring možganskih funkcij, zdravljenje, lidokain

Avtor v članku poudari, kateri so najpogostejši sodobni klinični in funkcijski diagnostični pristopi k ugotavljanju krčev v novorojenčkovem obdobju in predstavi štiri epilepsije, ki se lahko že pojavljajo v tem zgodnjem obdobju. Navaja najpogosteje uporabljana sodobna zdravila in tista, ki so bila v literaturi najpogosteje omenjena kot najuspešnejša v primerih, ko krčev nika- kor ne uspemo ustaviti. Za prekinjanje trdovratnega epileptičnega statusa v novorojenčko- vem obdobju opozori na nova priporočila, ki zagovarjajo predvsem pogostejšo uporabo lidokaina in benzodiazepinov v novorojenčkovem obdobju, zlasti na oddelkih za intenzivno zdravljenje, kjer je v primerih, če bi se pojavili morebitni zapleti, hitro dosegljiva tudi umetna ventilacija. Na koncu pa navede tudi nekaj novejših protiepileptičnih zdravil, za katera pa še nimamo dovolj kliničnih študij, ki bi potrjevale njihovo uspešnost.

ABSTRACT

KEY WORDS: newborn, refractory seizures, epileptic syndromes in newborn, status epilepticus, cerebral function monitoring, treatment, lidocaine

The author emphasizes the most frequently used clinical and functional contemporary approaches in diagnostics of neonatal seizures and presents all four newborn epilepsies which can already occur also in during this period. It includes all the drugs used and those mentioned in the current literature as successful remedies for refractory seizures. The lidocaine as well as benzodiazepine use is recommended during newborn period for the intractable status epilepticus especially on the neonatal intensive care units where ventilatory support for possible complications is easily obtainable. At the end also some of the newer antiepileptic drugs are mentioned as possible treatment for neonatal seizures, however there are not enough clinical studies yet.

¹ Prof. dr. David Neubauer, dr. med., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; david.neubauer@mf.uni-lj.si

UVOD

Krči so pri novorojenčku najpogostejši nevrološki simptom. Pomembno je, da se pri tem zavedamo, da je električna aktivnost, ki sproža klinične napade, pogosto razlog nekega temeljnega vzročnega dejavnika, kot so hude hipoksično-ishemične okvare možganov, okužbe, možganske nepravilnosti in presnovne motnje – vrojene ali prehodne (1). Večina krčev v novorojenčkovem obdobju je priložnostnih (simptomatskih) in niso epilepsija. Pojavljajo se pogosteje kot kadar koli kasneje v življenju s frekvenco 2–3/1.000 pri donošenih in 10–15/1.000 pri nedonošenih otrocih (2). Ronen je opravil populacijsko raziskavo na Novi Fundlandiji v Kanadi, kjer je z obsežnim vprašalnikom vključil vse neonatalne enote in porodnišnice na tem področju in dobil naslednje pogostnosti: celotna pogostnost je bila 2,6/1.000 živorojenih, od tega 2,0 za donošene, 11,1 za nedonošene in kar 13,5 za novorojenčke s porodno težo pod 2.500 g. Krči, ki so trajali dlje kot 30 minut, so bili prisotni pri 5 % vseh novorojenčkov s krči, neonatalna smrtnost zaradi krčev pa je bila 9 % (3).

Vzroki za nastanek krčev so različni. Nastanejo predvsem zaradi strukturnih, funkcijskih in presnovnih okvar in motenj v nezrelah, razvijajočih se možganih. Najpogostejši vzroki so hipoksično-ishemična encefalopatija, možganska krvavitev ter različne okužbe možganov in pripadajočih možganskih open. Klinični oddelek za neonatologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani je referenčni center za trdovratne oblike novorojenčkovih krčev v Sloveniji. Tako Paro - Panjanova v svoji študiji iz leta 1997 navaja, da so bili pri 61 novorojenčkov s krči ugotovljeni naslednji vzroki (po padajočem vrstnem redu pogostnosti): hipoksija, hipokalcemija, možganska krvavitev in malformacije osrednjega živčevja (4). Ronen na navaja hipoksično-ishemično encefalopatijo v 40 %, okužbe v 20 % in motnje presnove v 19 % (3). Podobne številke navajajo tudi Tekgul in soavtorji, ki ob 7 % smrtnosti zaradi neonatalnih krčev ugotavljajo vzroke v hipoksiji v 40 %, v 35 % je bila vzrok žariščna ishemija ali krvavitev, motnja v razvoju možganov v 5 %, presnovna motnja v 4 %, okužba v 3 %, 12 % pa je bilo nepojasnjenih (5). Še danes ni povsem jasno, ali lahko krči sami sprožijo okvaro

v nezrelem osrednjem živčevju, vemo pa, da dolgotrajno pomanjkanje kisika ali dolgotrajni epileptični status (ES) povzročita okvaro nevronov. Le-ta je posledica prekomernega sproščanja vzdražnostnih aminokislin, ki se vežejo na ionske receptorje in povzročijo prevelik vstop kalcijevih ionov ter celično smrt (6). Izid krčev je slab, še zlasti pri novorojenčkih, ki so imeli po petih minutah oceno po Apgarjevi pod sedem, pri tistih, pri katerih se krči pojavijo zgodaj, in tistih, pri katerih trajajo dlje od trideset minut (7). Zanimivi so tudi zaključki dublinske kolaborativne študije, s katero so ugotovili normalen izid pri tistih novorojenčkih, ki so bili po tednu življenja sposobni več kot polovico obroka zaužiti po steklenički, medtem ko so bili tisti, ki so še po dveh tednih življenja potrebovali hranjenje po sondi, hudo prizadeti in so imeli kasneje v življenju oviranosti (8). Združena skupina etioloških dejavnikov je ob perinatalni hipoksiji z dodatnimi zapleti (predvsem dolgotrajnimi krči) statistično značilno povezana s slabim izidom glede epilepsije, nevrološke okvare in umsko-gibalne manjrazvitosti (4, 5). Zato v zadnjem času ponovno poudarjajo pomen metod za dolgotrajno (kontinuirano) spremljanje možganske električne aktivnosti, ki omogoča boljše možnosti zgodnje analize učinkovitosti protiepileptičnih zdravil in oceno neonatalne nevrološke okvare (9, 10).

KLINIČNE OBLIKE KRČEV IN EPILEPSIJE PRI NOVOROJENČKIH

Klinično se krči v novorojenčkovem obdobju kažejo kot klonični, mioklonični ali tonični krči, pogosto pa so subklinični oz. prikriti (11). Najslabši končni izid imajo tonični krči, najpogostejši pa so po navadi večžariščni klonični krči, medtem ko Ronen ugotavlja, da imajo klonični in tonični krči ter spazmi stodstotno korelacijo v posnetku elektroencefalograma (EEG) (3, 4). Komisija za razvrščanje in terminologijo Mednarodne lige proti epilepsiji (angl. *International League Against Epilepsy*, ILAE) pa razvršča krče v novorojenčkovem obdobju kot neopredeljene epilepsije z generaliziranimi in žariščnimi napadi krčev (12). V novorojenčkovo obdobje sodijo tudi štirje sindromi, in sicer dva benigna

(benigni idiopatski in družinski novorojenčkovi krči) in dva maligna (zgodnja dojenčkova epileptična encefalopatija – Ohtahara in zgodnja dojenčkova mioklonična encefalopatija). Slednja sodita tudi med t. i. »starostno pogojene epileptične encefalopatije«, saj se zlasti sindrom Ohtahara pogosto spremeni v Westov sindrom (infantilni spazmi) in končno v Lennox-Gastautov sindrom. Watanabe in sodelavci so v 25-letnem obdobju opisali 75 novorojenčkov, ki so iz novorojenčkovih krčev v naslednjih najmanj treh letih razvili pravo epilepsijo (13). Iz te skupine je kar 84 % otrok imelo zgolj žariščne napade, 10 % jih je imelo generalizirane napade, ostali pa oboje.

Med benigne oblike sodijo neonatalni krči, ki se lahko pojavljajo v določenih družinah (angl. *benign familial neonatal convulsion*, BFNC) ali pa so idiopatski (angl. *benign idiopathic neonatal convulsions* BINC). Kljub uvrščanju med generalizirane epilepsije po veljavni klasifikaciji se BFNC in BINC v veliki večini primerov pojavljata z žariščnimi napadi (kar 23/24 otrok) (14). Sindrom benignih družinskih neonatalnih konvulzij BFNC se deduje avtosomno dominantno. Tonični ali klonični krči se pričnejo pojavljati okrog tretjega dne starosti in spontano prenehajo do prvega meseca starosti. Izvidi laboratorijskih in slikovnih preiskav so normalni, prav tako otrokovo klinično in nevrološko stanje med napadi. Interiktični elektroencefalografski zapis je normalen pri 50–70 % otrok, v 25 % pa se pojavlja vzorec »theta pointu alternant«. Otroci se razvijajo večinoma normalno, v 10–15 % pa se kasneje pojavi epilepsija. Poleg klinične slike je za diagnozo pri 60–70 % družin značilna mutacija v *KCNQ2* ali *KCNQ3* (dolgi ročici dvajsetega in osmega kromosoma), ki kodirata zapis delovanja kalijevih kanalčkov. Sindrom benignih idiopatskih neonatalnih konvulzij ostaja etiološko za zdaj še nepojasnen. Konvulzije se pojavijo okoli petega dne starosti in prenehajo do šestega tedna. Izvidi laboratorijskih in slikovnih preiskav so v normalnih mejah, prav tako otrokovo klinično stanje med napadi. Tudi pri tem sindromu je prognoza dobra (14).

Zgodnja mioklonična encefalopatija (angl. *early myoclonic encephalopathy*, EME) je redek epileptični sindrom, za katerega so značilni eratični mioklonični zgbki, ki se pričnejo zgo-

daj, praktično vselej že v neonatalnem obdobju, včasih celo že v prvih urah življenja. Mioklonični zgbki lahko zajamejo zelo omejen del obraza ali okončin. So značilno pogosti, včasih praktično kontinuirani in se po navadi eratično in asinhrono selijo iz enega dela telesa na drugega, vztrajajo pa lahko tudi v spanju. Že ob pričetku mioklonizmov ali pa kmalu zatem se lahko pojavijo tudi masivni generalizirani mioklonus, ki sinhrono zajame vse okončine ali aksialno mišičje, in žariščni, običajno motorični, napadi. Kasneje v poteku bolezni lahko pride tudi do pojava infantilnih spazmov, redkeje pa do toničnih napadov (15). Potek EME je težek in nevrološki status novorojenčka je pri vseh že ob rojstvu ali pa najkasneje ob kliničnem pričetku napadov hudo abnormen. Večina prizadetih otrok je hipotonih in slabo odzivnih z izrazitim razvojnim zaostankom. Smrtnost je velika, saj približno polovica prizadetih dojenčkov umre pred dopolnjenim letom starosti, preživeli pa ostanejo v kroničnem vegetativnem stanju ali imajo hud razvojni zaostanek z vztrajanjem predvsem žariščnih napadov, medtem ko eratični mioklonus običajno izzveni po nekaj tednih oz. mesecih.

Vzroka EME kljub številnim preiskavam pogosto ne odkrijemo. Po navadi najprej izključujemo morebitno metabolno motnjo, saj se EME včasih lahko pojavlja kot posledica prirojene napake presnove, predvsem neketotične hiperglicinemije (15). Opisani so bili tudi primeri EME v vzročni povezavi s prirosko, D-glicerično in metilmalonsko acidemijo ter hiperamonemijo zaradi pomanjkanja karbamoilfosfat-sintetaze (16). EME se sorazmerno pogosto javlja tudi v nekaterih družinah, kar nakazuje možnost avtosomno recesivnega načina dedovanja. Med vzroki EME pa se redkeje omenjajo različne možganske malformacije.

Zdravljenje je v prvi vrsti simptomatsko, usmerjeno proti specifični presnovni motnji, če je le-ta prisotna. Sicer pa so vsa protiepileptična zdravila in hormonsko zdravljenje s kortikosteroidi in adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) sorazmerno slabo učinkovita.

Zgodnja infantilna epileptična encefalopatija (angl. *early infantile epileptic encephalopathy*, EIEE) ali sindrom Ohtahara je drugi

primer epileptične encefalopatije z zgodnjim pričetkom v novorojenčkovem obdobju oz. v prvih nekaj mesecih življenja, v katerih so glavna oblika napadov tonični spazmi. Tonični spazmi so izrazito pogosti in se po navadi javljajo v gručah, redkeje intermitentno. Prisotni so tako v budnosti kot v spanju. Pri približno tretjini novorojenčkov se javljajo tudi druge vrste epileptičnih napadov, predvsem žariščni motorični napadi, hemikonvulzije in generalizirani napadi, redki pa so mioklonični napadi (17). Podobno kot pri EME je tudi zdravljenje EIEE v glavnem neuspešno. Pogosto uporabimo kortikosteroidno terapijo, ki pa je manj učinkovita kot npr. pri zdravljenju infantilnih spazmov. Od protiepileptičnih zdravil so v nekaterih primerih delno učinkoviti klonazepam, nitrazepam, valproat in zonisamid. Opisani so tudi primeri zdravljenja s ketogeno dieto ali kirurško zdravljenje.

Seveda pa tudi v novorojenčkovem obdobju velja pravilo, da »ni vse epilepsija, kar se stresa«. Nikdar namreč ne smemo novorojenčkovih krčev zamenjati s fiziološkim benignim mioklonusom novorojenčkov v spanju (18, 19). Za takšno ločevanje sta potrebna predvsem dobra anamneza in prepoznavna tega benignega sindroma, zelo je priporočljiv tudi video posnetek tovrstnega stresanja v spanju.

FUNKCIJSKA DIAGNOSTIKA

Med funkcijskimi diagnostičnimi metodami se poleg standardnega EEG najpogosteje uporablja video EEG, ker lahko na tak način lažje opredelimo vrsto napadov in jih ustrezno razvrstimo (20). Zlasti na oddelkih za intenzivno nego, kjer dolgotrajni ali prikriti oz. prezrti krči pri hudo bolnih novorojenčkih niso nobena redkost, se že dolgo s pridom uporablja neprekinjeno spremljanje možganskih funkcij (angl. *cerebral function monitoring*, CFM) tako v raziskovalne kot v klinične namene (9, 21, 22). Zlasti zgodnji posnetek v prvih nekaj urah po sprejemu na intenzivni oddelk (ko je praktično in tehnično standardno elektroencefalografsko snemanje težko izvedljivo) ima zelo visoko napovedno veljavnost za kasnejši izid (10, 23). Zelo uporaben je tudi pri nedonošenčkih, pri katerih so sicer potrebne mnoge izkušnje iz neonatalne encefalografije (24–27). Za dolgoročno napo-

vedovanje izida nekateri avtorji priporočajo serijske digitalne posnetke EEG, in sicer vsaj enkrat tedensko v novorojenčkovem obdobju, kasneje pa enkrat mesečno (28). Serijski posnetki EEG pa nimajo zgolj diagnostične in prognostične vrednosti, ampak lahko s takšnim sledenjem ugotovimo tudi čas in način nastanka možganske okvare (29).

ZDRAVLJENJE

Najprimernejše je vzročno zdravljenje, saj je večina krčev v novorojenčkovem obdobju simptomatskih (povezanih s specifičnim dogajanjem, situacijskih), zato nekateri standardni učbeniki ob prvem pojavu krčev še vedno priporočajo najprej intravensko dajanje glukoze, nato kalcija, nato poskus s piridoksinom (vitaminom B₆) in šele na koncu protiepileptična zdravila (11). Od piridoksina odvisna epilepsija in piridoksinfosfat-oksidadno pomanjkanje sta resda redki bolezenski stanji, vendar je hitra diagnoza nujna, da se čim prej začne z ustreznim zdravljenjem. Pred nedavnim smo dobili tudi biokemične in genetske diagnostične pokazatelje, vendar rezultati niso takoj dostopni, zato je treba začeti z zdravljenjem takoj (30). Dajanje piridoksina (po navadi 100 mg intravensko) in/ali piridoksal-5'-fosfata (po navadi 50 mg oralno v dveh ali treh odmerkih) sta še vedno metodi izbora za zdravljenje novorojenčkov, za katere sumimo, da imajo lahko taki stanji (krči, ki odgovorijo na folinično kislino, so enaki od piridoksina odvisni epilepsiji in odgovorijo na piridoksin) in da tako postavimo preliminarno diagnozo (31). Po piridoksinem poskusu pa večina avtorjev še vedno soglaša, da je treba najprej poskusiti s fenobarbitonom, čeprav so nekateri tudi drugačnega mnenja (32–35). Večina jih priporoča začetni odmerek 15–20 mg/kg telesne teže (vzdrževalni odmerek pa okoli 5 mg/kg/dan v dveh ali enem samem odmerku dnevno). Pri trdovratnih krčih pa danes mnogi priporočajo poskus z odmerkom celo 30–40 mg/kg telesne teže (35, 36). Nekateri sicer kot drugo zdravilo za zaustavitev ES tako v novorojenčkovem obdobju kot tudi kasneje v življenju priporočajo fenitoin, vendar je nedavna multicentrična evropska raziskava pokazala, da je taka praksa prisotna le še v Nemčiji, povsod dru-

god po Evropi pa je na drugem mestu že midazolam (32, 37). Najpogosteje uporabljen začetni odmerek fenitoina je 15–20 mg/kg (vzdrževalni odmerek 2–4 mg/kg/dan), paziti pa je treba, da hitrost intravenskega dajanja ne preseže 0,5 mg/kg na minuto, ker lahko sicer nastopijo srčne disritmije (11). V Sloveniji je na voljo fosfenitoin-natrij (sicer kot neregistrirano zdravilo), ki ne povzroča nezaželenih stranskih učinkov na srčni ritem, zato ga lahko dajemo varno in brez spremljanja srčnega ritma. Po novih priporočilih se sedaj vse pogosteje kot drugo zdravilo uporabljajo benzodiazepini (32, 38). V Evropi je daleč na vodilnem mestu midazolam, ki ga dajemo v začetnem odmerku 0,05 mg/kg, temu pa sledi kontinuirana infuzija v odmerku 0,15 mg/kg/uro do najvišjega dovoljenega odmerka 0,2 mg/kg/uro. Diazepam so včasih v tem obdobju odsvetovali, sedaj pa ga priporočajo tudi pri novorojenčkih, in sicer v začetnem odmerku 0,1–0,5 mg/kg nato pa v stalni infuziji s hitrostjo 0,05–0,3 mg/kg/uro (32). Isti avtorji priporočajo še klonazepam ali lorazepam v odmerku 0,1 mg/kg takoj, nato pa 0,01 mg/kg v od treh do petih odmerkih dnevno. Ameriški avtorji v neonatalnem obdobju kot sredstvo drugega izbora raje uporabljajo lorazepam, in sicer v odmerku 0,05 mg/kg, ki ga postopoma višajo do skupnega odmerka 0,15 mg/kg (39–41). Tako lorazepam kot midazolam pa sta vedno popularnejša tudi za prekinjanje epileptičnega statusa pri večjih otrocih, predvsem zato, ker ju lahko uporabimo bukalno in intranazalno (42). Nekateri evropski avtorji navajajo tudi odlične rezultate (brez nezaželenih stranskih učinkov) z intravenskim dajanjem lidokaina (32, 38, 43). Večina jih uporablja začetni odmerek 2 mg/kg, ki mu sledi vzdrževalni odmerek v infuziji – 6 mg/kg/h za šest ur, nato 4 mg/kg za 12 ur in nato 2 mg/kg za 12 ur (vedno se preneha dajati po tridesetih urah). Čeprav nihče od navedenih avtorjev ni opazal nezaželenih stranskih učinkov na srčni ritem ali na krvni tlak, vendarle vsi svetujejo odmerke prikriti tako, da ostanejo vsebnosti lidokaina v serumu med 3 in 6 mg/l. Eksperimentalne raziskave na podganah so pokazale tudi zelo dober učinek topiramata na kognitivne funkcije in zmanjšanje umske prizadetosti ter prizadetosti spomina zaradi

ponavljajočih se krčev (44). Tudi levetiracetam sam ali v kombinaciji ima kar nekaj potencialnih prednosti in je pokazal odličen varnostni profil v nekaterih eksperimentalnih študijah, v nedavni klinični študiji pa se je izkazal kot odlično zdravilo, saj je zmanjšal število neonatalnih krčev za več kot 50 % pri 35 % novorojenčkov, povsem pa prekinil napade pri sedmih od 23 novorojenčkov (45, 46). Pred nedavnim so preizkusili tudi zaviralce transporterjev za natrij, kalij in klor, tako v živalskih poskusih kot tudi klinično. Eno od teh zdravil, in sicer bumetanid (ki je podoben diuretiku furosemidu), se je izkazalo kot dobro dopolnilno zdravilo ob fenobarbitonu (47). Prav na koncu velja omeniti še dodatek deksametazona, ki ga nekateri priporočajo pri vseh ES ne glede na starostno obdobje, dokončnih sodb ali dvojno slepih študij s tem v zvezi pa še ni. Začetni odmerek deksametazona je po navadi 0,5 mg/kg, temu pa sledi dnevno dajanje deksametazona v enakem dnevnem odmerku, razdeljenem na vsakih šest ur.

ZAKLJUČEK

Krči so v novorojenčkovem obdobju razmeroma pogost pojav, zlasti na neonatalnih intenzivnih oddelkih in na oddelkih za posebno nego. Redkeje se pojavlja ES v novorojenčkovem obdobju, je pa toliko bolj nevaren, ker lahko dolgotrajni krči trajno poškodujejo nezrele in ranljive možgane. Zato je treba ES čim prej prekiniti in poskusiti z vsemi zgoraj navedenimi zdravili, vrstni red izbora zdravil pa je odvisen od samega stanja novorojenčka, njegove ogroženosti in možnosti uporabe umetne ventilacije, predvsem pa od izkušenj, ki jih ima neonatolog, nevrolog ali zdravnik intenzivne medicine s posameznim zdravilom. Še vedno pa se mnenja glede tega, katere novorojenčke je treba dolgotrajno zdraviti, kakšen naj bo dnevni odmerek in kdaj naj se zdravilo ukine, precej razhajajo. Trajanje zdravljenja namreč ni povezano z morebitno kasnejšo umsko in/ali gibalno manjrazvitostjo ali pojavom epilepsije. Vselej pa se moramo zavedati, da imajo vsa zdravila številne stranske učinke, še zlasti na razvijajoče se novorojenčkove možgane. Večino zdravil, ki so opisana zgoraj, uporabljamo tudi na neonatalnem oddelku in v enoti intenzivne terapije v Ljubljani.

LITERATURA

1. Glass HC, Glidden D, Jeremy RY, et al. Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in infants at risk for hypoxic ischemic brain injury. *J Pediatr.* 2009; 155 (3): 318–23.
2. Clancy RR. Summary proceedings from the Neurology Group on neonatal seizures. *Pediatrics.* 2006; 117 (3 Pt 2): S23–7.
3. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr.* 1999; 134 (1): 71–5.
4. Paro-Panjan D. Potek in prognoza krčev v novorojenčkovem obdobju [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 1997.
5. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006; 117 (4): 1270–80.
6. Lombroso CT. Neonatal seizures: a clinician's overview. *Brain Dev.* 1996; 18 (1): 1–28.
7. Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. Neonatal seizures: I. Correlation of prenatal and perinatal events with outcome. *Pediatrics.* 1982; 70 (2): 165–76.
8. Curtis PD, Matthews TG, Clarke TA, et al. Neonatal seizures: the Dublin Collaborative Study. *Arch Dis Child.* 1988; 63 (9): 1065–8.
9. Eyre JA, Oozar RC, Wilkinson AR. Continuous electroencephalographic recording to detect seizures in paralyzed newborn. *Br Med J.* 1983; 286 (6370): 1017–8.
10. Toet MC, van Rooij LG, de Vries LS. The use of amplitude-integrated electroencephalography for assessing neonatal neurologic injury. *Clin Perinatol.* 2008; 35 (4): 665–78.
11. Neubauer D. Krči v novorojenčkovem obdobju. *Slov Pediatr.* 1994; 1: 56–60.
12. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Revised classification of epilepsies, epileptic syndromes and related disorders. *Epilepsia.* 1989; 30 (4): 389–99.
13. Watanabe K, Miura K, Natsume J, et al. Epilepsies of neonatal onset: seizure type and evolution. *Dev Med Child Neurol.* 1999; 41 (5): 318–22.
14. Plouin P, Anderson VE. Benign familial and non-familial neonatal seizures. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al, eds. *Epileptic syndromes in infancy childhood and adolescence.* 3rd ed. London: John Libbey; 2002. p. 3–13.
15. Aicardi J. Early myoclonic encephalopathy (neonatal myoclonic encephalopathy). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 2nd ed. London: John Libbey & Co Ltd; 1992. p. 13–23.
16. Lombroso CT. Early myoclonic encephalopathy, early epileptic encephalopathy, and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions. *J Clin Neurophysiol.* 1990; 7 (3): 380–408.
17. Ohtahara S, Ishida T, Oka E, et al. On the specific age-dependent epileptic syndromes: the early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. *No To Hattatsu.* 1976; 8: 270–80.
18. Paro-Panjan D, Neubauer D. Benigni mioklonus v spanju pri novorojenčkih. *Med Razgl.* 1999; 38 (2): 281–4.
19. Paro-Panjan D, Neubauer D. Benign neonatal sleep myoclonus: experience from study of 38 infants. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008; 12 (1): 14–8.
20. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology.* 1987; 37 (12): 1837–44.
21. Archbald F, Verma UL, Tejani NA. Cerebral function monitor in the neonate. II: Birth asphyxia. *Dev Med Child Neurol.* 1984; 26 (2): 162–8.
22. Al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, et al. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics.* 1999; 103 (6 Pt 1): 1263–71.
23. Azzopardi D, Guarino I, Brayshaw C, et al. Prediction of neurological outcome after birth asphyxia from early continuous two-channel electroencephalography. *Early Hum Dev.* 1999; 55 (2): 113–23.
24. Hellström-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW. Cerebral function monitoring during the first week of life in extremely small low birthweight infants. *Neuropediatrics.* 1991; 22 (1): 27–32.
25. Neubauer D. Normalen elektroencefalogram novorojenčka. *Med Razgl.* 1998; 37 Suppl 4: 26–8.
26. Žgur T. Patološki elektroencefalograf pri novorojenčku. *Med Razgl.* 1998; 37 Suppl 4: 29–34.
27. Shah DK, de Vries LS, Hellström-Westas L, et al. Amplitude-integrated electroencephalography in the newborn: a valuable tool. *Pediatrics* 2008; 122 (4): 863–5.
28. Watanabe K, Hayakawa F, Okumura A. Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain Dev.* 1999; 21 (6): 361–72.
29. Watanabe K, Hayakawa F, Kuno K. Timing of brain injury in periventricular leucomalacia (PVL) studied with serial neonatal EEGs. *Pediatr Neurol.* 1992; 8: 354–5.
30. Plecko B, Hikel C, Korenke GC, et al. Pilocarpic acid as a diagnostic marker of pyridoxine-dependent epilepsy. *Neuropediatrics.* 2005; 36 (3): 200–5.
31. Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB, et al. Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52 (7): e133–42.

32. Vento M, De Vries LS, Alberola A, et al. Approach to seizures in the neonatal period: A European perspective. *Acta Paediatr.* 2010; 99 (4): 497-501.
33. Levene M. The clinical conundrum of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86 (2): F75-7.
34. Rennie J, Boylan G. Treatment of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92 (2): F148-50.
35. Boylan GB, Pressler RM, Rennie JM, et al. Outcome of electroclinical, electrographic, and clinical seizures in the newborn infant. *Dev Med Child Neurol.* 1999; 41 (12): 819-25.
36. Barr PA, Buettiker VE, Antony JH. Efficacy of lamotrigine in refractory neonatal seizures. *Pediatr Neurol.* 1999; 20 (2): 161-3.
37. Sicca F, Contaldo A, Rey E, et al. Phenytoin administration in the newborn and infant. *Brain Dev.* 2000; 22 (1): 35-40.
38. Van Rooij LGM, Toet MC, Van Huffelen AC, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2010; 125 (2): e358-66.
39. Sankar R, Painter MJ. Neonatal seizures: after all these years we still love what doesn't work. *Neurology.* 2005; 64 (5): 776-7.
40. Maytal J, Novak GK, King KC. Lorazepam in the treatment of refractory neonatal seizures. *J Child Neurol.* 1991; 6 (4): 319-23.
41. Bartha A, Shen J, Katz KH. Neonatal seizures: multicenter variability in current treatment practices. *Pediatr Neurol.* 2007; 37 (2): 85-90.
42. Lagae L. Clinical practice: The treatment of acute convulsive seizures in children. *Eur J Pediatr.* 2011; 70 (4): 413-8.
43. Shany E, Benzaqen O, Waternberg N. Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the treatment of intractable neonatal seizures. *J Child Neurol.* 2007; 22 (3): 255-9.
44. Noh MR, Kim SK, Sun W, et al. Neuroprotective effect of topiramate on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Exp Neurol.* 2006; 201 (2): 470-8.
45. Kim J, Kondratyev A, Gale K. Antiepileptic drug induced neuronal cell death in the immature brain: effects of carbamazepine, topiramate, and levetiracetam as monotherapy versus polytherapy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 323 (1): 165-73.
46. Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Monk HM, et al. Levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol.* 2011; 26 (4): 465-70.
47. Dzahl VI, Brumback AC, Staley KJ. Bumetanide enhances phenobarbital efficacy in a neonatal seizure model. *Ann Neurol.* 2008; 63 (2): 222-35.

Prispelo 11. 10. 2010

Damjan Osredkar¹, David Neubauer²

Najpogostejše epilepsije po neonatalnem obdobju

Common Epilepsies in the Postneonatal Period

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: epileptični napad, epilepsija, epileptični sindrom, otrok, elektroencefalografija

V Sloveniji ima približno 2.500 otrok epilepsijo. O epilepsiji govorimo, kadar se neizzivani epileptični napadi ponavljajo. Etiologija in naravni potek epilepsij sta različna. Prognozično lahko razdelimo epilepsije v štiri večje skupine (benigne, farmakosenzitivne, farmakoodvisne in farmakorezistentne epilepsije). Najpogosteje jih zdravimo s protiepileptičnimi zdravili. Zgoden odgovor na protiepileptična zdravila je dober prognozični kazalnik remisije, ne glede na etiologijo. Opredelitev epileptičnega sindroma je pomembna pri odločanju glede dodatnih diagnostičnih preiskav, izbiri protiepileptičnih zdravil in drugih terapevtskih ukrepov, s prognozičnega vidika. Razpoznan epileptični sindrom včasih družini prizadetega otroka omogoča genetsko svetovanje.

ABSTRACT

KEY WORDS: seizure, epilepsy, epileptic syndrome, child, electroencephalography

Approximately 2,500 children in Slovenia have epilepsy. Epilepsy is diagnosed when unprovoked seizures recur. The etiologies and natural courses of epilepsies are variable. Prognostically, epilepsies are divided into four major groups (benign, pharmacosensitive, pharmacodependent and pharmacoresistant). Epilepsies are most commonly treated with antiepileptic drugs. Prompt response to antiepileptic drugs is a good prognostic sign for remission, regardless of the etiology. Defining the epileptic syndrome is important for deciding what diagnostic tests are needed and for choosing the right antiepileptic drugs and other therapeutic means, as well as from the prognostic point of view. A recognized epileptic syndrome can be helpful for the patient's family because it allows for genetic counselling.

¹ Doc. dr. Damjan Osredkar, dr. med., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; damjan.osredkar@kclj.si

² Prof. dr. David Neubauer, dr. med., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

UVOD

Epileptični napad je klinični izraz nenormalne, pretirane in sinhronne aktivnosti nevronov, ki običajno ležijo v sivi možganovini možganske skorje. Ta nenormalna paroksizmalna aktivnost je prehodna in ponavadi spontano preneha v nekaj sekundah do minutah (1). O epilepsiji govorimo, kadar se neizzvani epileptični napadi ponavljajo. Vzroki epilepsij pri otrocih so zelo raznoliki, prav tako so lahko zelo različne tudi klinične slike.

Epileptične napade opisujemo s standardno terminologijo. Kjer je to mogoče, jih klasificiramo v različne vrste epilepsij in sindromov, saj na ta način lahko bolje usmerimo preiskave in zdravljenje, poleg tega pa lahko tudi natančneje napovemo kasnejši razvojno-nevrološki izid (2). Epilepsija je lahko v osnovi generalizirana – vsi epileptični napadi in spremembe na elektroencefalogramu (EEG) so generalizirane, ali žariščna – klinične in EEG-spremembe kažejo na možnost žariščnega izvora (3). Ta delitev ni vedno enostavna ali očitna. Idiopatske epilepsije niso povezane s strukturnimi spremembami v možganih, temveč s kompleksno genetsko predispozicijo ali, redkeje, kot posledica mutacije enega samega gena. Simptomatske epilepsije so posledica možganske okvare, ki pa je vedno ne moremo odkriti s slikovnimi preiskavami možganov. Izraz kriptogena epilepsija pomeni epilepsijo, za katero menimo, da je simptomatska, vendar tega s preiskavami ne moremo dokazati.

EPIDEMIOLOGIJA

Na svetu ima epilepsijo približno 10,5 milijona otrok, mlajših od 15 let. To predstavlja 25 % vseh bolnikov z epilepsijo. Populacijske študije ocenjujejo, da je letna pogostnost epilepsije, ki se začne v otroškem obdobju, med 61–124/100.000 v državah v razvoju in 41–50/100.000 prebivalcev v razvitih državah. Pogostnost z leti pada, s 150/100.000 v prvem letu življenja na 45–50/100.000 po devetem letu starosti (4). V Evropi in Severni Ameriki je razširjenost epilepsije v otroškem obdobju 3,6–6,5/1.000 (4). V Sloveniji ima epilepsijo približno 2.500 otrok od skupno 20.000 bolnikov z epilepsijo (5). Pri več kot polovici bol-

nikov z epilepsijo se je ta pojavila pred 18. letom starosti (6).

Pogostost pojavljanja posameznih oblik epileptičnih napadov, epilepsij in epileptičnih sindromov ni povsem raziskana. Najpogostejši sindrom, ki ga spremljajo epileptični napadi, so vročinski krči, ki prizadenejo 2–4 % vseh otrok v starosti med 3 meseci in 5 leti, vendar vročinskih krčev običajno ne štejemo med »prave« epilepsije (7). Med epilepsijami v otroškem obdobju so najpogostejše simptomatske žariščne epilepsije (približno 40 % vseh epilepsij pri otrocih), ki jim sledijo benigna Rolandična epilepsija (ali epilepsija otroškega obdobja s centrotemporalnimi trni; 8–23 %), absence (7–12 %), infantilni spazmi (3,9–9 %), sindrom Lennox-Gastaut (2,9 %), mioklonično-astatična epilepsija (2 %) in druge (8–12).

VZROKI

Molekularnogenetske in slikovne raziskave so v zadnjih letih veliko prispevale k razumevanju vzrokov in patofizioloških mehanizmov epilepsij v otroški dobi. Kljub temu pa lahko natančno opredelimo etiologijo le v 25–40 % primerov in zato velik del epilepsij ostaja etiolško nepojasnjen (13).

Za podroben pregled odkritih genov, ki so povezani z epilepsijami, svetujemo branje članka Guerrini ter Poduri in Lowenstein (14, 15). Mutacije posameznih genov lahko povzročijo nastanek epilepsije, vendar so epileptični napadi pri isti mutaciji lahko fenotipsko različni, kot so tudi fenotipsko podobni napadi lahko posledica različnih genotipov. Fenotipska raznolikost je lahko posledica modificirajočih genov, polimorfizmov, ki določajo fenotipsko ekspresijo, ali dejavnikov iz okolja. Vendar pa večina idiopatskih epilepsij ni posledica mutacije enega samega gena, zaradi česar je pojavljanje le-teh pri več članih iste družine redko, običajnejši so sporadični primeri (14). Sorojenci prizadetih otrok imajo 4–10 % tveganje za pojav idiopatske epilepsije (16).

Tudi kromosomske nepravilnosti so pomemben vzrok za epilepsije v otroškem obdobju, zato je preiskava kariotipa pri otrocih pomembna (17). Med najpogostejše sindrome, ki so povezani z epilepsijo, sodita, npr. sindrom Angelman (sindrom »vesele lutke« –

pri teh bolnikih se pojavlja epileptični status mioklonizmov ali absenc) in obročasti kromosom 20 (pojavljajo se dolgotrajni napadi neodzivnosti, ki se ne odzivajo dobro na antikonvulzivno zdravljenje).

Malformacije možganske skorje so razlog za vsaj 40 % trdovratnih epilepsij v otroškem obdobju (18). Nekatere malformacije so povezane z mutacijami posameznih genov, npr. nekatere oblike lizencefalij (nepopolne razbrazdanosti možganske skorje; npr. mutacija v genu *ARX*) ali tuberozna skleroza (prisotnost t. i. kortikalnih tuberos; mutacija v genih *TSC1* ali *TSC2*) (19). Staršem otrok s tovrstnimi težavami je na razpolago genetsko svetovanje.

Med druge oblike malformacij, ki jih pogosto spremlja epilepsija, sodijo hemimegalencefalija (ena od možganskih polobel je povečana in strukturno spremenjena), žariščna kortikalna displazija (motena organiziranost možganske skorje po plasteh), periventrikularna nodularna hiperplazija (subependimarno so prisotni otoki sive možganovine), subkortikalna pasasta heterotopija (pas sive možganovine, ki leži v centralni beli možganovini), agirija in pahigirija (odsotnost oziroma zmanjšano število možganskih vijug), polimikrogirija (drobne možganske vijuge in zadebelitve skorje), shizencefalija (eno- ali obojestransko razcepljena možganska hemisfera), sindrom Sturge-Weber (venski hemangiomi leptomening, ki je v 90 % povezan z ipsilateralnim nevusom flammeusom na koži) in drugi (20–22).

Cerebralna paraliza je prav tako pogosto povezana z epilepsijo, saj ima 50 % bolnikov s tetra- ali hemiplegijo in 26 % bolnikov s spastično diplegijo ali diskinetično obliko cerebralne paralize epileptične napade (23). Pri več kot 15 % bolnikov se pojavijo infantilni spazmi (23). Le 12,9 % bolnikov doseže remisijo dveh ali več let (24). Otroci s cerebralno paralizo in epilepsijo imajo nižji inteligenčni kvocient in več težav s spominom kot otroci s cerebralno paralizo brez epilepsije, tudi če je pri slednjih lezija večja kot pri prvih (25).

Hipokampusna skleroza, skleroza Ammonovega roga in mezialna temporalna skleroza so entitete, pri katerih pride do glioze in izgube nevronov v določenih delih možganov. Zaradi spremenjenih nevronske mreže v teh

predelih so epileptični napadi pogosti. V redkih primerih so lahko dolgotrajni vročinski krči razlog za mezialno temporalno sklerozo in posledično epilepsijo senčnega režnja (26).

Okužbe osrednjega živčevja so prav tako možen vzrok epilepsije (14). Pri 35 % bolnikov z bakterijskim meningitisom se bodo pojavili akutni simptomatski krči, a le 5,4 % bolnikov bo kasneje imelo kot posledico epilepsijo (27). Tudi poškodba glave je lahko razlog za pojav akutnih potravmatskih krčev ali, predvsem pri hujših poškodbah, kasnejše epilepsije (28). Epilepsijo lahko povzročijo tudi možganski tumorji, presnovne motnje in drugi redkejši vzroki (29, 30).

NARAVNI POTEK

Ko otroci doživijo prvi generaliziran ali žariščen tonično-kloničen epileptični napad brez jasnega sprožilnega dejavnika, je skupno tveganje za ponovitev epileptičnega napada v prvih osmih letih 42 %, vendar se le 3 % ponovnih epileptičnih napadov zgodi več kot 5 let po prvem dogodku (31). Kazalci višjega tveganja ponovnega napada so: nakazan simptomatski vzrok epileptičnega napada, nenormalen posnetek EEG, epileptični napad, ki se pojavi v spanju, anamnestični podatek o vročinskih krčih in postiktična pareza (31).

Približno 64 % otrok, ki je doživelo epileptični napad, bo v odrasli dobi v remisiji (vsaj pet let brez napadov) (32). Od teh jih bo le 16 % še prejemale protiepileptična zdravila (PEZ). Približno 75 % bolnikov vseh starosti doseže remisijo z uporabo PEZ, toda poizkusi, da bi takšno zdravljenje po treh letih ukinili, pri 25 % bolnikov vodijo v relaps (33). Pogostost relapsov se zelo razlikuje za različne vrste epilepsij: 0 % pri benigni rolandični epilepsiji, 12 % pri absencah v otroštvu, 29 % pri žariščnih simptomatskih epilepsijah in 80 % za juvenilno mioklonično epilepsijo (14).

PROGNOZA

Večino otrok z epilepsijo lahko razvrstimo v štiri večje prognostične skupine (34). V prvo skupino sodijo benigne epilepsije (približno 20–30 %), na primer benigna rolandična epilepsija, pri katerih se trajna remisija pojavi po nekaj letih in pri kateri se v nekaterih pri-

merih lahko celo ognemo zdravljenju s PEZ. V drugo skupino sodijo epilepsije, ki se dobro odzovejo na PEZ (farmakosenzitivne epilepsije, približno 30%). Sem sodijo npr. absence, ki se pojavijo v otroškem obdobju, pri katerih je običajno sorazmerno enostavno s PEZ doseči odsotnost epileptičnih napadov. Trajno remisijo dosežemo po ukinitvi PEZ po nekaj letih zdravljenja.

V tretjo skupino sodijo od PEZ odvisne epilepsije (farmakoodvisne epilepsije, približno 20%), pri katerih s PEZ dosežemo odsotnost epileptičnih napadov, vendar pa kljub temu ne pride do trajne remisije brez uporabe PEZ. Sem sodijo, npr. juvenilna mioklonična epilepsija in veliko simptomatskih žariščnih epilepsij. Kadar bolniki prenehajo z jemanjem PEZ, pride do ponovnega pojava epileptičnih napadov, zato morajo jemati PEZ praviloma vse življenje.

V četrto skupino sodijo trdovratne epilepsije (tudi farmakorezistentne ali refraktorne epilepsije, približno 13–17%), ki se na PEZ ne odzivajo dobro (35). V Sloveniji ima trdovratno obliko epilepsije približno 25–30% odraslih bolnikov, medtem ko natančnega podatka za otroke nimamo (5). Prognoza bolnikov s trdovratno epilepsijo je običajno slaba.

Čeprav je mogoče benigne in večino farmakosenzitivnih epilepsij razpoznati že kmalu po pričetku pojavljanja epileptičnih napadov, je pri drugih oblikah otroških epilepsij pogosto mogoče govoriti o farmakosenzitivnosti, farmakoodvisnosti ali farmakorezistentnosti le retrospektivno (14). Kljub temu pa lahko neodzivnost epilepsije na PEZ včasih napovemo že zgodaj, če ne dobimo pričakovanega odziva na ustrezne prve terapevtske ukrepe (36).

Zgoden odgovor na PEZ (75–100% zmanjšanje pogostosti epileptičnih napadov v prvih treh mesecih po pričetku zdravljenja) je dober prognostični kazalnik remisije, ne glede na vzrok (32). Pri idiopatskih in domnevno simptomatskih epilepsijah je remisija trikrat verjetnejša kot pri simptomatskih oblikah (32).

DIAGNOSTICIRANJE

V dveh tretjinah primerov lahko epilepsijo razvrstimo v specifičen epileptičen sindrom relativno zgodaj, običajno po tem, ko vzamemo natančno anamnezo, pregledamo otroka

in njegovo zdravstveno dokumentacijo, posnamemo EEG in, kadar je to potrebno, opravimo slikovno preiskavo možganov (11, 37). Pri približno 30% ostalih bolnikov pridemo do bolj specifične opredelitve epilepsije v naslednjih dveh letih (10).

Podrobna anamneza je ključnega pomena v diagnostičnem procesu. Pomemben je opis dogajanja pred epileptičnim napadom, med njim in po njem, kar imenujemo tudi semiologija epileptičnega napada. Posebne pomena je podroben opis prvih iktičnih manifestacij, saj lahko potencialno kaže na anatomske izvor napada.

Poleg tega so pomembni tudi podatki o otrokovem razvoju, jemanju PEZ, možnih sprožilnih dejavnikih, heteroanamnestični podatki o prisotnosti epilepsij v družini in videozapisi epileptičnih napadov, ki jih starši posnamejo sami. Natančen nevrološki pregled otroka je sestavni del diagnostičnega procesa in mora vsebovati tudi pregled kože, oči in meritev obsega glave. Mednarodna liga proti epilepsiji (angl. *International League Against Epilepsy*, ILAE) je predlagala diagnostično shemo ter uporabo standardiziranih terminov in konceptov za opis posameznih bolnikov (3).

Postavitev diagnoze epilepsije je včasih otežena zaradi prekrivanja kliničnih znakov s številnimi neepileptičnimi paroksizmalnimi dogodki, kot so refleksni anoksični napadi, zamolkovanje (afektni napadi), kardiogena sinkopa, gastrozofagealni refluks, psihogeni psevdoepileptični napadi, paroksizmalne diskinezije (na primer distonični in horeoatetotični napadi), benigni infantilni mioklonus, gratifikacijski vzorec obnašanja, migrena, nočne more in nočna grozavost.

S preiskavo EEG lahko odkrijemo epileptiformno možgansko električno aktivnost, vendar je osnova za postavitev diagnoze epilepsije klinična slika, saj lahko spremembe na posnetku EEG vidimo tudi pri 5–8% zdravih otrok (38). Video EEG-snemanje je zlati standard, pomembne informacije pa nam dajo tudi kardiogram, respirogram, elektromiogram, elektrookulogram, poizkus s poglobljenim dihanjem in svetlobnim draženjem ter poleg snemanja v budnosti tudi snemanje v spanju. Pogosto je za natančno opredelitev epileptičnih napadov potrebno dolgotrajno video

EEG-snemanje oziroma telemetrija, saj imamo na tak način več možnosti, da posamezno epileptični/e napad/e. Normalen posnetek EEG ne izključuje prisotnosti epilepsije, če je klinična slika zelo sumljiva zanj, saj lahko izvira epileptiformna aktivnost tudi iz globljih delov možganskih struktur, ki jih s površinskimi elektrodami, nameščenimi na skalp, ne moremo zaznati.

Slikovne preiskave, tako strukturne (predvsem magnetnoresonančno (MR) slikanje možganov) kot funkcionalne (MR-spektroskopija, funkcionalna MR-preiskava, pozitronska emisijska tomografija), imajo pomembno vlogo pri obravnavi bolnika z epilepsijo. S pomočjo slikovnih preiskav lahko ugotovimo etiološki vzrok epilepsije, hkrati pa lahko natančneje opredelimo obliko epilepsije in usmerimo terapevtske ukrepe. Vloga računalniške tomografije (angl. *computered tomography*, CT) je omejena predvsem na urgentno obravnavo, kadar MR-preiskava ni takoj dostopna in kadar iščemo kalcinacije v možganih, ki jih z MR-preiskavo težje zaznamo.

Otroci z epilepsijo imajo lahko številne pridružene težave, kot so zastajanje v razvoju, težave v šoli, težave z gibanjem, psihiatrična obolenja itd. Obravnava otroka s hujšo obliko epilepsije mora biti tako timska: glede na potrebe so v tim vključeni nevrolog, izkušen na področju epilepsij v otroškem obdobju, nevrofiziolog, nevrolog, nevrokirurg, psihiater, nevropsiholog, klinični farmakolog, specializirani nevrofiziološki asistenti, socialni delavec, specialni pedagog in rehabilitacijski svetovalec.

EPILEPTIČNI SINDROMI

Epileptični sindrom je skupek simptomov in znakov, ki določajo specifično epileptično stanje. Epileptični sindromi se klasificirajo glede na vrsto epileptičnih napadov, čas in okoliščine pojavljanja napadov, starost ob prvem napadu, EEG-nenormalnosti, spremljajoče klinične znake in slikovne preiskave možganov (3, 14). ILAE je izdelala klasifikacijski sistem, ki olajša prepoznavo epileptičnih sindromov in jih razvršča po tem, v katerem starostnem obdobju se pojavijo prvi epileptični napadi (2). Epileptični sindromi se pojavijo v specifičnih fazah razvoja možganov, ne glede na etiologijo napadov.

Pri encefalopatskih sindromih lahko pogosto spremljamo prehajanje enega epileptičnega sindroma v drugega z dozorevanjem možganov otroka. Velik del otrok s sindromom Ohtahara bo npr. kasneje imelo sindrom West in še kasneje sindrom Lennox-Gastaut, vendar trenutno ne poznamo nevrobiološkega razloga za takšno napredovanje (39). Opredelitev epileptičnega sindroma je pomembna pri odločanju glede dodatnih diagnostičnih preiskav, izbiri PEZ in drugih terapevtskih ukrepov, s prognostičnega vidika in ker razpoznan epileptični sindrom včasih družini prizadetega otroka omogoča genetsko svetovanje.

OSNOVNA NAČELA ZDRAVLJENJA

Za zdravljenje epilepsij imamo na razpolago številna PEZ, ki imajo različna prijemališča in tako različni spekter delovanja, vendar za mnoga natančnega mehanizma delovanja ne poznamo. Zdravila načeloma delujejo na različne kanale (npr. natrijevi, kalijevi kanali), receptorje (npr. za γ -aminomasleno kislino (angl. *gamma aminobutyric acid*, GABA) ali glutamat), transporterje (npr. GABA transporter) itd. ter s tem spremenijo prag za vzdražnost živčnih celic. Poznavanje osnovnega mehanizma in spektra delovanja PEZ, njihovih stranskih učinkov in predvsem prava sindromska diagnoza so glavna vodila pri odločanju glede najustreznejšega zdravljenja (14). Pogosto je izbira pravega PEZ še posebej težavna pri otrocih, saj je podatkov randomiziranih raziskav malo ali pa jih je težko vrednotiti, poleg tega pa mnoga PEZ niso registrirana za uporabo pri otrocih.

Odločitev, kdaj pričeti s PEZ, ni vedno lahka. Če je le mogoče, poizkusimo epilepsijo zdraviti z enim samim PEZ. Kadar PEZ prvega izbora za določeno obliko epilepsije ne deluje, poizkusimo z drugimi. Nema lokrat pa je za uspešno preprečevanje potrebna kombinacija PEZ, vendar je treba paziti, saj obstaja tveganje, da se napadi poslabšajo pri jemanju velikega števila PEZ (40). Z novejšimi PEZ imamo manj izkušenj kot s starejšimi, vendar imajo pogosto manj stranskih učinkov. Tudi cilji zdravljenja so za različne oblike epilepsij različni. Za epilepsije, pri katerih praviloma

dosežemo odsotnost epileptičnih napadov, želimo to doseči, če je le mogoče, z enim samim PEZ in brez stranskih učinkov. PEZ naj bi poleg tega bil še nezahteven za jemanje in poceni. Pri težkih oblikah epilepsij je pogosto razumen cilj že zmanjšanje števila epileptičnih napadov in izboljšana kvaliteta življenja otroka z epilepsijo.

Kdaj s protiepileptičnim zdravljenjem zaključiti, je odvisno od številnih dejavnikov, praviloma pa želimo, da je otrok vsaj dve leti v remisiji (41). Pri trdovratnih epilepsijah lahko včasih zmanjšamo število epileptičnih napadov s ketogeno dieto – prehrano, bogato z maščobami, s čimer v telesu vzdržujemo ketozo, podobno kot ob stradanju. Nekaterim otrokom s trdovratno epilepsijo lahko pomagamo s kirurškim zdravljenjem (42).

Kljub temu da so vročinski krči najpogostejša oblika epileptičnih napadov v otroškem obdobju, saj prizadanejo 2–4% vseh otrok v starosti med 3 meseci in 5 leti, jih v tem besedilu avtorji ne bomo natančneje opisovali,

saj je o njih precej objavljenega tudi v slovenski strokovni literaturi (7, 43, 44). Prav tako so izpuščeni sindromi, ki se lahko pričnejo pojavljati že v obdobju novorojenčka, saj so opisani v članku Krči in epilepsije v novorojenčkovem obdobju in zdravljenje epileptičnega statusa pri otrocih. Opisali pa bomo simptomatske žariščne epilepsije, ki so druga najpogostejša oblika epilepsij pri otrocih (glej odstavek o epidemiologiji), benigno rolandično epilepsijo, absence in nekaj najhujših epileptičnih sindromov v otroškem obdobju. Za pregled epileptičnih sindromov, razvrščenih po starostnih obdobjih, v katerih se pojavljajo, glej tabelo 1.

ŽARIŠČNE EPILEPSIJE

Simptomatske žariščne epilepsije

Simptomatske žariščne epilepsije delimo po semiologiji napadov glede na možganski reženj, iz katerega epileptični napadi izvirajo. Pomembna je predvsem prva manifestacija

Tabela 1. Epileptični sindromi, razvrščeni po starostnih obdobjih, v katerih se pojavljajo (45).

Obdobje novorojenčka	<ul style="list-style-type: none"> • benigni idiopatski krči novorojenčka • benigni famillarni krči novorojenčka in dojenčka • zgodnja dojenčkova epileptična ecefalopatija: sindrom Ohtahara • zgodnja mioklonična epileptična ecefalopatija
Obdobje dojenčka/malčka	<ul style="list-style-type: none"> • infantilni spazmi – sindrom West • mioklonična epilepsija dojenčka • huda mioklonična epilepsija dojenčka – sindrom Dravet • mioklonična ecefalopatija neprogresivnih bolezni
Predmladostniško obdobje	<ul style="list-style-type: none"> • benigna otroška epilepsija s centrotemporalnimi trni – rolandična epilepsija • benigna otroška epilepsija zatilnega režnja z zgodnjim pričetkom – vrste Panayiotopoulos • otroška epilepsija zatilnega režnja s poznim pričetkom – vrste Gastaut • mioklonično-astatična epilepsija • sindrom Lennox-Gastaut • epileptična ecefalopatija z neprekinjenim kompleksom trn-val v sponju (vključno s sindromom Landau-Kleffner) • otroške absence • avtosomno dominantna nočna epilepsija čelnega režnja • famillarne epilepsije senčnega režnja • generalizirane epilepsije z vročinskimi krči plus
Mladostniško obdobje	<ul style="list-style-type: none"> • juvenilne absence • juvenilna mioklonična epilepsija
Stanja, ki so manj jasno vezana na starostno obdobje	<ul style="list-style-type: none"> • sindrom Rasmussen • progresivne mioklonične epilepsije

epileptičnega napada, saj ta kaže na mesto izvora. Epileptogeno žarišče je sicer lahko povezano v mrežo, ki povezuje več možganskih režnjev. Časovni potek dogodkov je vezan z mestom izvora in področji širjenja izbruha epileptiformne možganske aktivnosti. Zavest je ob žariščnem epileptičnem napadu lahko motena (takrat govorimo o kompleksnem žariščnem epileptičnem napadu) ali pa ne (preprost žariščen epileptični napad), vendar odsotnost zavesti sama po sebi ne kaže na mesto izvora (14). Postiktična zaspanost je pri teh napadih pogosta. Včasih si s preiskavama EEG ali MR-možganov ne moremo pomagati glede lokalizacije mesta izvora, čeprav sta ti dve preiskavi sicer velikega pomena pri iskanju tovrstnih sprememb.

Pri epilepsiji mezialnega dela senčnega režnja je najpogosteje prisotna skleroza hipokampus, ki jo lahko prikažemo s preiskavo MR-možganov (46). Epileptični napadi se običajno pričnejo pojavljati od 5. do 10. leta. Začnejo se z nenavadnim občutkom v epigastriju, ki mu sledi strah, avtomatizmi v področju ust (cmokljanje, zvečenje, požiranje), motena zavest s strmenjem in postiktična zmedenost (47). Kadar je vpletena dominantna polobla (običajno leva), je prisotna tudi afazija. Pri manjših otrocih se lahko napad kaže le kot borbene gibanje (hipomotorični napadi) (48). Motnje spomina so pogoste. Pogosto so take epilepsije farmakorezistentne, kirurško zdravljenje pa je lahko uspešno pri 80 % bolnikov (47).

Pri epilepsiji čelnega režnja so napadi običajno kratki (do nekaj deset sekund) in povezani s spanjem. Med napadom se bolniki nenadoma zbudijo, odprejo oči in delujejo prestrašeno, zavest je lahko motena. Pogosto so pridruženi tudi motorični fenomeni, ki se običajno kažejo kot asimetrična, tonična drža ali avtomatizmi (49). S semiološkega vidika so napadi pri posameznem bolniku zelo stereotipni. Pri budnem otroku se lahko epilepsija čelnega režnja kaže kot nenaden padeč oziroma izguba tonusa.

Simptomatsko epilepsijo zatilnega režnja je pri otrocih pogosto težko odkriti, saj širjenje napada lahko zabiše prvotne znake. Zanj so značilne vidne halucinacije, ki so vezane predvsem na periferni del vidnega polja, pogosto pa se pojavi tudi deviacija pogleda v stran.

Kirurško zdravljenje je lahko uspešno (50). Najuspešnejša PEZ za zdravljenje simptomatskih žariščnih epileptičnih napadov so okskarbamazepin, karbamazepin, topiramid, lamotrigin, fenitoin in valproat (51).

Benigna rolandična epilepsija

Idiopatske žariščne epilepsije so najpogostejši epileptični sindromi v otroškem obdobju. Med njimi je najpogostejša benigna rolandična epilepsija ali benigna epilepsija otroškega obdobja s centro-temporalnimi trni (14). Zanj je značilno, da se napadi pojavijo v starosti med 3. in 13. letom, remisija se pojavi v mladostniškem obdobju, prognoza pa je odlična. Napadi se značilno pojavijo v prve pol ure po uspanju in prebudijo otroka iz spanja. Prisoten je lateraliziran krč obraza, otrok pogosto ne more govoriti (anartrija) ali pa se oglašča z neartikuliranimi glasovi, se slini, vendar ob tem zavest ni vedno motena. Včasih ima težave tudi z gibanjem ipsilateralne zgornje okončine.

Na posnetku EEG vidimo bifazne centro-temporalne trne, ki se v spanju lahko pojavljajo obojestransko. Število epileptičnih napadov je lahko zelo različno, velikokrat pa se je jemanju PEZ mogoče ogniti, za kar se odločimo, če so napadi redki in če se javljajo le v spanju (52). Pri benigni rolandični epilepsiji napadi namreč ob vstopu v adolescenco pogosto spontano prenehajo.

Sindrom Panayiotopoulos

Sindrom Panayiotopoulos je epileptični sindrom, ki sodi med benigne epilepsije otroškega obdobja z zatilnimi trni. Pojavlja se v povprečni starosti 5 let, v razponu od 1. do 14. leta. Zanj so značilni predvsem znaki motenega delovanja avtonomnega živčevja (53). Bruhanje se pojavi pri 70–85 % epileptičnih napadov, med druge pogoste znake pa spadajo bledica, mioza, inkontinenca, kašljanje, pretirano slinjenje, tahikardija in motnje vida. S trajanjem epileptičnega napada se pogosto pojavi motnja zavesti s strmenjem ter odklonom glave in oči v stran. Epileptični napadi se pogosto pojavljajo ponoči. Pri 75 % bolnikov lahko v interiktičnem EEG-posnetku vidimo zatilne trne. Prognoza je običajno dobra. Zaradi prekrivajočih se kliničnih znakov je sim-

drom Panayiotopoulos včasih težko ločiti od sinkope, encefalitisa, migrene ali gastroenteritisa.

GENERALIZIRANE EPILEPSIJE

Absence

Absence so pogosta oblika generaliziranih epileptičnih napadov pri otrocih in se kot prevladujoča oblika epileptičnih napadov pojavljajo v sklopu različnih epileptičnih sindromov, ki imajo precej različne klinične slike in prognoze. Med idiopatske generalizirane epilepsije z absencami sodijo otroška in juvenilna epilepsija z absencami ter juvenilna mioklonična epilepsija. Pri teh epileptičnih sindromih se pojavljajo t. i. tipične absence, ki jih na EEG spremljajo generalizirani izbruhi kompleksov trn-počasen val s frekvenco 3 Hz.

Atipične absence se lahko pojavljajo pri simptomatskih ali domnevno simptomatskih generaliziranih epilepsijah (npr. pri sindromu Lennox-Gastaut; glej spodaj). Na EEG se pojavljajo kompleksi trn-počasen val s frekvenco 1,5–2,5 Hz ter hitra aktivnost, pogosto pa so izbruhi epileptiformne aktivnosti asimetrični. Atipične absence pogosto spremlja tudi izguba aksialnega mišičnega tonusa in s tem povezani padci glave ali padci po tleh.

Otroška epilepsija z absencami se običajno pojavi med 5. in 7. letom in se pogosto pojavlja pri več družinskih članih, kar govori v prid genetski etiologiji. Med napadi se otroci za kratek čas zastrmijo, njihova aktivnost v tem času zastane, se ne odzivajo in se dogodka po koncu ne spomnijo. Pojavi se lahko na stotine napadov na dan v obliki zastrmitev, ki običajno trajajo do 10 sekund, sproži pa jih lahko poglobljeno dihanje. Do odrasle dobe otroške absence izzvenijo v 90 %, zgođen ali pozen pojav (< 4 ali > 9 let), neodzivnost na PEZ in fotosenzitivnost pa so povezani z manj ugodnim izidom (14).

Juvenilna epilepsija z absencami se najpogosteje pojavi med 10. in 12. letom in je pogosto povezana s prebujanjem, ko je napadov največ. Pri 80 % bolnikov se pojavijo tudi generalizirani tonično-klonični napadi, ki jih lahko spodbudi pomanjkanje spanja, pri približno 50 % pa je prisotna tudi fotosenzitivnost (54). Kljub temu, da se juvenilna epilepsija z absencami običajno odlično odzove

na zdravljenje s PEZ (celo v nizkih odmerkih), pa je pogostost relapsa po ukinitvi zdravljenja zelo velika (> 90 %).

Etosukcimid in valproat sta oba približno enako učinkovita za zdravljenje absenc, vendar ima etosukcimid manj stranskih učinkov (55).

Infantilni spazmi - sindrom West

Infantilni spazmi se običajno pojavijo v starosti med 4. in 8. mesecem, ko se možgani še intenzivno razvijajo (56). Infantilni spazmi so kratkotrajni (0,5–2 sekundi) epileptični napadi, ki se običajno pojavljajo v nekajminutnih serijah. So relativno stereotipni pri posameznem bolniku, po obliki pa so lahko fleksijski, ekstenzijski ali mešani. Za razliko od miokloničnih zgibkov trajajo nekoliko dlje časa, vendar ne tako dolgo kot tonični epileptični napadi (57). Infantilnim spazmom so lahko pridružene tudi avtonomne in žariščne komponente, kot so premori v dihanju ali obrat oči. Večina otrok z infantilnimi spazmi ima kognitivni in razvojni zaostanek, pri čemer ima 70 % bolnikov prisoten razvojni zaostanek že pred pojavom infantilnih spazmov (38).

Etiologija infantilnih spazmov je zelo raznolika in jo sestavljajo malformacije skorje, hipoksično-ishemična encefalopatija, poškodbe glave, prirojene napake presnove, meningitis/encefalitis, kromosomske nepravilnosti (še posebej trisomija 21) in tuberozna skleroza (58, 59).

Najpogostejši vzorec EEG, povezan z infantilnimi spazmi, je hipsaritmija – izrazito kaotična, visokonapetostna in počasna možganska električna aktivnost, z nacepljenim večžariščnim pojavljanjem trnov (60). Hipsaritmčni vzorec predstavlja širjenje epileptiformne aktivnosti preko več možganskih predelov v času, ko imajo možgani slabo razvite inhibitorne mreže. Hipsaritmčni vzorec na posnetku EEG, ki je prisoten več kot tri tedne, je slab prognostični kazalec (61). Hipsaritmčni vzorec je lahko odsoten pri hudih možganskih lezijah, kot sta tuberozna skleroza in lizencefalija.

Prognoza infantilnih spazmov je bolj odvisna od etiološkega vzroka kot od zdravljenja, vendar pa hiter pričetek zdravljenja po začetku napadov lahko ugodno vpliva na prognozo.

Slabi prognostični kazalniki so pojav infantilnih spazmov pred 3. mesecem starosti, predhodni epileptični napadi in relaps po začetnem dobrem odzivu na zdravljenje, medtem ko so ugodni kazalci normalen MR-možganov, prisotnost značilne hipsaritnije in ugoden odziv na zdravljenje (14).

Najuspešnejši sta zdravljenji z vigabatrinom ali adrenokortikotropnim hormonom. Hormonsko zdravljenje je učinkovitejše pri prekinjanju epileptičnih napadov kot vigabatrin, vendar dolgoročni učinek ni jasen (62). Prav tako ima vlogo pri zdravljenju infantilnih spazmov ketogena dieta (63).

Huda mioklonična epilepsija dojenčka - sindrom Dravet

Huda mioklonična epilepsija dojenčka ali sindrom Dravet se pojavi pri dojenčkih, ki se normalno ali celo nadpovprečno hitro razvijajo (39). Dolgotrajni, generalizirani ali unilateralni žariščni tonično-klonični napadi se običajno pojavijo v prvem letu življenja. Spremlja jih povišana telesna temperatura, zato ima večina teh bolnikov sprva diagnozo kompleksnih vročinskih krčev. V družini teh bolnikov so vročinski krči pogosti, saj jih najdemo v približno 30% primerov (64). Pri približno 60% bolnikov je prisotna mutacija v genu *SCN1A*, ki je povezana z okvaro natrijevega kanalčka (65). Epileptične napade lahko včasih sproži rahlo povišana telesna temperatura, kot se to zgodi pri kopanju v vroči kopeli ali pri fizičnem naporu. Kasneje se pričnejo pojavljati epileptični napadi tudi v afebrilnem stanju z miokloničnimi in žariščnimi napadi ter atipičnimi absencami.

Pri teh bolnikih je posnetek EEG sprva normalen. Z razvojem številnih vrst napadov se spremeni tudi posnetek EEG, saj se pojavijo večžariščne spremembe in generalizirani multipli trni, trni in počasni valovi. Z razvojem teh oblik epileptičnih napadov in sprememb na posnetku EEG se ustavi razvoj bolnika ali pride celo do regresije v razvoju (39). Bolniki imajo po drugem letu starosti pogosto težave zaradi hiperkinetičnosti in z učenjem. Nenormalne nevrološke znake, npr. znake, povezane s kortikospinalno progno, najdemo pri 80% bolnikov (66).

Epizode epileptičnega statusa so pogoste in farmakološko zdravljenje je velikokrat neu-

činkovito. Najučinkovitejše je zdravljenje s fenobarbitonom, valproatom, benzodiazepini in topiramatom, medtem ko lahko zdravljenje s karbamazepinom, fenitoinom ali z lamotriginom napade poslabša (14).

Sindrom Lennox-Gastaut

Sindrom Lennox-Gastaut je epileptična encefalopatija, ki se običajno pojavi med 3. in 6. letom starosti, a se lahko redkeje pojavi tudi med 1. in 8. letom starosti (39). Za pojav sindroma Lennox-Gastaut je več razlogov, kot so hipoksija, poškodba, malformacija, okužba ali tuberozna skleroza. Približno 40% bolnikov je imelo predhodno infantilne spazme (38). Pojavljajo se različne vrste epileptičnih napadov, kot so tonični, atonični, atipične absence, mioklonični in generalizirani tonično-klonični napadi. Pri sindromu Lennox-Gastaut je pogosto prisoten tudi kognitivni upad, še posebej pri bolnikih, ki imajo pogoste napade in ponavljajoče se epileptične statuse. V teh primerih je epilepsija napredujoča. Kognitivni upad je hujši pri otrocih z zgodnjim pojavom napadov (67).

Na tipičnem posnetku EEG so prisotni počasni, generalizirani kompleksni trn-val s frekvenco 1,5–2,5 Hz, ki so poudarjeni v dremežu in spanju (67). Na posnetku so pogosto prisotni tudi visokofrekventni (10–20 Hz) multipli trni, ki spremljajo tonične napade in se pojavljajo predvsem v spanju.

Optimalnega zdravljenja sindroma Lennox-Gastaut ne poznamo, priporočljivo pa je pričeti s širokospektralnimi PEZ, kakršni so valproat ali benzodiazepini (ali kombinacija obojih) (14). Ketogena dieta in stimulacija vagusnega živca sta lahko v nekaterih primerih koristna terapevtska ukrepa (68).

Mioklonično-astatična epilepsija Doose

Mioklonično-astatična epilepsija Doose je sindrom idiopatske generalizirane epilepsije, ki se običajno pojavi med 1. in 5. letom starosti, pogosteje pri dečkih kot pri deklicah v razmerju 2:1 (69). Običajno se pri teh otrocih sprva pojavijo generalizirani tonično-klonični epileptični napadi, ki so lahko povezani s povišano telesno temperaturo. Kasneje se pojavijo mioklonični in mioklonično-astatični epilep-

tični napadi, ki se kažejo s kinkanjem, klecanjem in padci med hojo (69).

Sprva bolniki rastejo in se razvijajo normalno, postopoma pa se pričnejo pojavljati motnje izvedbenih sposobnosti, težave s pozornostjo in koncentracijo, hiperaktivnost in impulzivnost. Prognoza je različna, saj nekateri bolniki dosežejo stanje popolne remisije, vsaj ena tretjina bolnikov pa razvije sindrom Lennox-Gastaut. Pojav nočnih toničnih napadov je povezan s slabšo prognozo (69).

Posnetek EEG običajno pokaže generalizirane, neredne multiple trne in trne ter izbruhe počasne aktivnosti s frekvenco 2–3 Hz brez žariščnega poudarka. V osnovni bioelektrični možganski aktivnosti prevladujejo ritmi s frekvenco 4–7 Hz.

Prepoznavanje epileptičnih sindromov ni lahka naloga, še posebej težko pa je ločevanje med mioklonično-astatično epilepsijo in sindromom Lennox-Gastaut. Na splošno velja, da je razvoj pred pojavom mioklonično-astatične epilepsije normalen, bolezen pa ni povezana z nevrološkimi izpadi ali nevro-metabolnimi oziroma nevrodegenerativnimi boleznimi. Mioklonično-astatična epilepsija je le redko povezana z žariščnimi ali toničnimi epileptičnimi napadi. Posnetek EEG običajno kaže generalizirane spremembe brez žariščnih napravnosti, v osnovni možganski aktivnosti pa ponavadi najdemo ritme, ki so normalni za starost (39). Zdravili prvega izbo-

ra sta valproat in etosukcimid, pogosto ju dajemo sočasno (70).

Progressivne mioklonične epilepsije

Progressivne mioklonične epilepsije so skupina redkih bolezni, pri katerih so v ospredju napredujoče nevrološke težave in regresija v razvoju. Večina progresivnih miokloničnih epilepsij je povezanih z genetskim vzrokom (71). Sprva se pri tej obliki epilepsij pogosto pojavljajo tonično-klonični napadi ob povišani telesni temperaturi. Kasneje se razvijejo različne oblike epileptičnih napadov, od žariščnih do generaliziranih, miokloničnih, generalizirano tonično-klonični in atonično-tonični napadi ter atipične absence (39).

Zaradi tega je pri teh bolnikih pogosto sprva težko ločiti, ali gre za mioklonično-astatično epilepsijo, sindrom Lennox-Gastaut, sindrom Dravet ali progresivno mioklonično epilepsijo. Vendar pa je pri teh otrocih mioklonus pogosto fragmentaren, večžariščen in se pogosto sproži z določeno držo ali zunanjim dražljajem, kot so svetloba, dotik ali zvok. Poleg trdovratne epilepsije se pri progresivnih miokloničnih epilepsijah pojavljajo izguba vida, ataksija in izpadi, povezani s kortikospinalno progno, ter kognitivni izpadi (39). Posnetek EEG značilno pokaže upočasnjeno možgansko električno aktivnost, generalizirane epileptiformne izbruhe različnih oblik in fotosenzitivnost (64).

LITERATURA

1. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol.* 2001; 49 (5): 659–64.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989; 30 (4): 389–99.
3. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2001; 42 (6): 796–803.
4. Forsgren L. Incidence and prevalence. In: Wallace SJ, Farrell K, eds. *Epilepsy in children.* 2nd ed. London: Arnold; 2004. p. 21–5.
5. Lorber B, Krajnc N, Ravnik IM, et al. Mnogi obrazi epilepsije. In: *Liga proti epilepsiji Slovenije.* Ljubljana: European Epilepsy Day; 2011.
6. Ravnik IM. Kratek stik v možganih. *Naša lekarna.* 2006; 1 (6): 38–42.
7. Wallace SJ. Febrile seizures. In: Wallace SJ, Farrell K, eds. *Epilepsy in children.* 2nd ed. London: Arnold; 2004. p. 123–30.
8. Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology.* 2003; 60 (2): 186–90.

9. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, et al. Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol.* 1998; 18 (1): 46–50.
10. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis?: A reassessment 2 years after initial diagnosis. *Epilepsia.* 2000; 41 (10): 1269–75.
11. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia.* 1999; 40 (4): 445–52.
12. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, et al. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res.* 1999; 36 (1): 15–29.
13. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002; 8 (3): 171–81.
14. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet.* 2006; 367 (9509): 499–524.
15. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics-past, present, and future. *Curr Opin Genet Dev.* V tisku 2011.
16. Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE, et al. The risks of seizure disorders among relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology.* 1982; 32 (2): 174–9.
17. Singh R, Gardner RJ, Crossland KM, et al. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia.* 2002; 43 (2): 127–40.
18. Kuzniecky R, Murro A, King D, et al. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology.* 1993; 43 (4): 681–7.
19. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology.* 2005; 65 (12): 1873–87.
20. Rener-Primec Z, Kopač Š, Neubauer D, et al. Infantilni spazmi – vloga kortikalnih lezij, nove možnosti diagnostike in zdravljenje. *Slov pediatr.* 1997; 5: 17–20.
21. Gleeson JG. Classical lissencephaly and double cortex (subcortical band heterotopia): LIS1 and doublecortin. *Curr Opin Neurol.* 2000; 13 (2): 121–5.
22. Arzimanoglou AA, Andermann F, Aicardi J, et al. Sturge-Weber syndrome: indications and results of surgery in 20 patients. *Neurology.* 2000; 55 (10): 1472–9.
23. Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997; 39 (10): 659–63.
24. Delgado MR, Riela AR, Mills J, et al. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. *Pediatrics.* 1996; 97 (2): 192–7.
25. Vargha-Khadem F, Isaacs E, van der Werf S, et al. Development of intelligence and memory in children with hemiplegic cerebral palsy. The deleterious consequences of early seizures. *Brain.* 1992; 115 (Pt 1): 315–29.
26. Van Landingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, et al. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol.* 1998; 43 (4): 413–26.
27. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, et al. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med.* 1990; 323 (24): 1651–7.
28. Lorber B. Epileptični napadi po poškodbi glave in popoškodbena epilepsija. In: Komadina R, Smrkolj V, Pavlovčič V, eds. Zbornik izbranih predavanj Simpozija o poškodbah otroškega skeleta in poškodbah nevrokraniuma in možganov; 2009 Mar 13–14; Portorož. Celje: Splošna bolnišnica Celje; c2009. p. 263–5.
29. Prayson RA. Tumours arising in the setting of paediatric chronic epilepsy. *Pathology.* 2010; 42 (5): 426–31.
30. Wolf NI, Garcia-Cazorla A, Hoffmann GF. Epilepsy and inborn errors of metabolism in children. *J Inher Metab Dis.* 2009; 32 (5): 609–17.
31. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics.* 1996; 98 (2 Pt 1): 216–25.
32. Sillanpaa M. Long-term outcome of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2000; 2 (2): 79–88.
33. Schmidt D, Gram L. A practical guide to when (and how) to withdraw antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Drugs.* 1996; 52 (6): 870–4.
34. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia.* 1993; 34 (6): 1007–16.
35. Ravnik IM. Trdovratne epilepsije pri otrocih in mladostnikih. *Med Razgl.* 1998; 37 (4): 141–6.
36. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; 342 (5): 314–9.
37. King MA, Newton MR, Jackson GD, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet.* 1998; 352 (9133): 1007–11.
38. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
39. Zupanc ML. Clinical evaluation and diagnosis of severe epilepsy syndromes of early childhood. *J Child Neurol.* 2009; 24 Suppl 8: 6–14.
40. Guerrini R, Arzimanoglou A, Brouwer O. Rationale for treating epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2002; 4 Suppl 2: 9–21.

41. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001 (3): CD001902.
42. Tretnjak V, Ravnik IM, Krajnc N. Kirurško zdravljenje epilepsij z začetkom v otroškem obdobju. *Slov Pediatr.* 2010; 17 Suppl 1: 214–8.
43. Neubauer D. Vročina, vročinski krči in bakteriemija. *JAMA.* 2002; 10 (5): 295–6.
44. Bregant T. Vročinski krči. *Slov Pediatr.* 2009; 16 (1): 4–10.
45. Muthugovindan D, Hartman AL. Pediatric epilepsy syndromes. *Neurologist.* 2010; 16 (4): 223–37.
46. Harvey AS, Berkovic SF, Wrennall JA, et al. Temporal lobe epilepsy in childhood: clinical, EEG, and neuroimaging findings and syndrome classification in a cohort with new-onset seizures. *Neurology.* 1997; 49 (4): 960–8.
47. Mohamed A, Wyllie E, Ruggieri P, et al. Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery. *Neurology.* 2001; 56 (12): 1643–9.
48. Hamer HM, Wyllie E, Luders HO, et al. Symptomatology of epileptic seizures in the first three years of life. *Epilepsia.* 1999; 40 (7): 837–44.
49. Vigeveno F, Fusco L. Hypnic tonic postural seizures in healthy children provide evidence for a partial epileptic syndrome of frontal lobe origin. *Epilepsia.* 1993; 34 (1): 110–9.
50. Tandon N, Alexopoulos AV, Warbel A, et al. Occipital epilepsy: spatial categorization and surgical management. *J Neurosurg.* 2009; 110 (2): 306–18.
51. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006; 47 (7): 1094–120.
52. Ambrosetto G, Tassinari CA. Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes: is it necessary? *Epilepsia.* 1990; 31 (6): 802–5.
53. Covanis A. Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. *Pediatrics.* 2006; 118 (4): e1237–43.
54. Lu Y, Waltz S, Stenzel K, et al. Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disord.* 2008; 10 (2): 136–43.
55. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010; 362 (9): 790–9.
56. Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. *Epilepsy Res.* 2006; 70 Suppl 1: 58–67.
57. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia.* 1983; 24 (2): 135–58.
58. Ohtahara S, Yamatogi Y. Severe encephalopathic epilepsy in infants: West syndrome. In: Pellock JM, Dodson WE, Bourgeois BFD, eds. *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy.* New York: Demos Medical Publishing; 2001. p. 177–91.
59. Primec ZR, Kopač Š, Neubauer D. Epidemiologic features of infantile spasms in Slovenia. *Epilepsia.* 2002; 43 (2): 183–7.
60. Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia.* 2004; 45 (11): 1416–28.
61. Primec ZR, Stare J, Neubauer D. The risk of lower mental outcome in infantile spasms increases after three weeks of hypsarrhythmia duration. *Epilepsia.* 2006; 47 (12): 2202–5.
62. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 (4): CD001770.
63. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, et al. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics.* 2002; 109 (5): 780–3.
64. Wheless JW. Managing severe epilepsy syndromes of early childhood. *J Child Neurol.* 2009; 24 Suppl 8: 24–32.
65. Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B, et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology.* 2003; 60 (12): 1961–7.
66. Guerrini R, Aicardi J. Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol.* 2003; 20 (6): 449–61.
67. Dulac O, N'Guyen T. The Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia.* 1993; 34 Suppl 7: 7–17.
68. Trevathan E. Infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol.* 2002; 17 Suppl 2: 9–22.
69. Doose H. Myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsy Res Suppl.* 1992; 6: 163–8.
70. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics.* 2002; 33 (3): 122–32.
71. Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: a review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol.* 2005; 4 (4): 239–48.

Ciril Kržišnik¹

Obravnavo otroka in mladostnika z nizko rastjo

Management of Short Stature in Children and Adolescents

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: otroci, mladostniki, nizka rast, etiologija, obravnavo

V prispevku je predstavljena normalna rast otrok in mladostnikov ter glavni vzroki za nizko rast. Navedeni so diagnostični postopki pri opredelitvi nizke rasti in možnosti zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: children, adolescents, short stature, etiology, management

This paper presents normal growth of children and adolescents and the etiology of short stature. Diagnostic approach to short stature and the possibilities of therapy are discussed.

¹ Prof. dr. Ciril Kržišnik, dr. med., višji svetnik, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; ciril.krzisnik@mf.uni-lj.si

UVOD

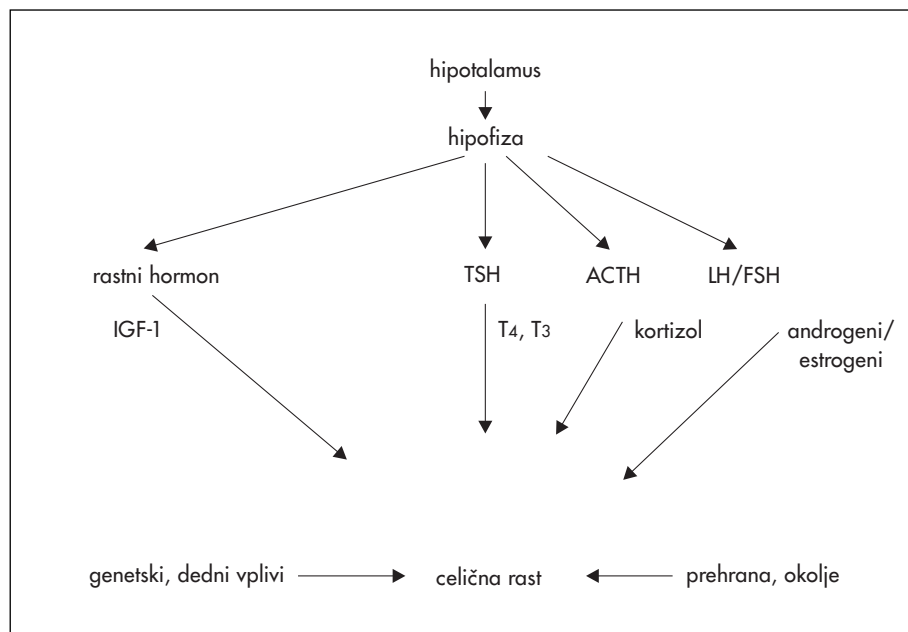
Somatska rast je posledica hiperplazije in hipertrofije celic ter povečanja medceličnine. To je rast v ožjem smislu. Kvalitativne spremembe, kot so razvoj funkcije celic, tkiv in organov, indukcija encimskih aktivnosti celičnih receptorjev in regulacijskih mehanizmov, sodijo v razvoj organizma. Rast in razvoj sta med seboj tesno povezana in odvisna. Poleg somatske rasti obstajajo tudi druge dimenzije rasti, kot so intelektualna, emocionalna, socialna in kulturna. Rast in razvoj otroka sta najboljša kazalca zdravstvenega stanja in blagostanja posameznega otroka, pa tudi populacije, kateri pripada.

Za normalno rast je potrebna ustrežna, uravnotežena prehrana, ki omogoča ustrezno energijo in snovi, potrebne za biosintezo novih celic in njihovih produktov. Rast je rezultat interakcije dednih dejavnikov, prehrane, nevroendokrine in endokrine sekrecije, regulacije tkivnega odgovora in presnovnih procesov v organizmu, na katere tudi izdatno vpliva okolje (slika 1).

MERJENJE RASTI

Rast otroka se najpogosteje opredeljuje z merjenjem dolžine oz. višine, teže, obsega glave in debeline kožnih gub (na določenih delih telesa). Določa se tudi z oceno razvoja zob in kosti. Pri meritvi otrok določene starosti, višina in teža dokaj variirata, najpogostejša pa je srednja vrednost (mediana ali aritmetična sredina oz. 50. percentil (P50)). Kadar je distribucija podatkov simetrična (normalna, Gaussova krivulja), kot npr. pri višini in teži, tedaj jo lahko izražamo s standardnimi deviacijami (SD) ali percentili (P). Tako P50 opredeljuje, da je polovica merjenih parametrov nad to vrednostjo in druga polovica pod njo. Približno 95% podatkov meritev je med -2 SD in $+2$ SD. Prvi percentil P1 ustreza -3 SD, P3 je približno -2 SD in P97 približno $+2$ SD. Višino in težo otrok primerjamo z ustreznimi meritvami skupine zdravih otrok po možnosti iz iste populacije. Po sklepu »Razširjenega strokovnega kolegija za pediatrijo pri Ministrstvu za zdravje« se v Sloveniji od leta 2011 uporabljajo rastle krivulje UK-WHO 0-20let, ki so osnovane na podatkih Svetovne zdrav-

52



Slika 1. Vplivi na rast. Prirejeno po Hintzu (1). ACTH – adrenokortikotropni hormon, FSH – folikel stimulirajoči hormon, IGF-1 – inzulinu podoben rastni faktor 1, LH – luteinizirajoči hormon, T_3 – trijodtironin, T_4 – tiroksin, TSH – tirotropin.

tvne organizacije in Britanskih referenčnih krivulj (2–5). Te krivulje bodo uporabljane, dokler ne bomo pripravili lastnih, slovenskih ravnstnih krivulj.

Centilne krivulje so pomembne pri dolgoročnem spremljanju otrokove višine in teže v razvojnem obdobju. Vsak odstop pod 3. oziroma 5. ali nad 97. oz. 95. percentilom pa je razlog za opredelitev vzroka pojava nizke ali visoke rasti.

HITROST RASTI

Hitrost rasti se s starostjo spreminja in je odvisna od spola. V prvih šestih mesecih zrastejo dečki 17 cm, deklice 16 cm, v naslednjih šestih mesecih pa je rast pri obeh spolih enaka – 8 cm. Med prvim in drugim letom zrastejo otroci približno 12 cm, v tretjem 8 cm in kasneje do pubertete 5–6 cm letno. Prirastek pod 4 cm ali manj je nezadosten pri obeh spolih. V puberteti, ki se pojavi pri dečkih med 9. in 14. letom in pri deklicah med 8. in 13. letom zrastejo deklice približno 25 cm, dečki pa 28 cm. Višja končna višina pri fantih kot dekletih je posledica kasnejše pubertete in s tem daljše rasti (6).

TELESNI PROPORCI

Pri opredelitvi motenj rasti je pomembna analiza telesnih proporcev. Rutinsko se tako meri sedna višina (zgornji telesni segment), razdalja simfize do tal (spodnji telesni segment) in razpon rok. Koristna je tudi meritev obsega lobanje. Primernost telesnih proporcev lahko ocenimo glede na standarde, ki so prilagojeni otrokovi starosti in spolu. Tako je npr. sredina oddaljenosti med temenom in peto pri novorojenčku v predelu popka, konec pubertete pa v predelu simfize. Tako imajo npr. bolniki z motnjami v rasti hrustanca in kosti ter dolgotrajnim hipotiroidizmom sorazmerno kratke okončine, kar se kaže s povečanim razmerjem med dolžino zgornjega in spodnjega dela telesa. Otroci, ki so nizke rasti zaradi pomanjkanja ravnstnega hormona, intrauterine zahiranosti, družinske ali konstitucionalne nizke rasti ali psihosocialne deprivacije, imajo normalne telesne proporce.

Telesni proporcii so normalni tudi pri konstitucionalni visoki rasti ali povečanem

izločanju ravnstnega hormona. Dolge okončine s povečanim razponom rok ter zmanjšanim razmerjem zgornjega in spodnjega segmenta telesa so značilne npr. za visoko rast pri hipogonadizmu in Marfanovem sindromu.

DOLOČITEV KOSTNE STAROSTI

Ocena dozorevanja kostnih epifiz ali »kostna starost« je koristna pri opredelitvi motenj rasti. Kostno starost določimo tako, da rentgensko slikamo otrokovo levo zapestje in primerjamo osifikacijska jedra na posnetku s standardi, ki sta jih razvila Bayley in Pinneau ter so objavljeni v atlasu Greulich in Pyla (7, 8).

Na dozorevanje kosti vplivajo poleg genetskih dejavnikov tudi hormoni. Inzulin, ščitnični hormoni, ravnstni hormoni in spolni hormoni delujejo pospeševalno, kortizol pa zaviralno. Kostno dozorevanje je upočasnjeno pri nizki rasti zaradi endokrinih vzrokov in tudi pri konstitucionalni nizki rasti, psihosocialni deprivaciji in intrauterini zahiranosti. Normalno je pri genetski oz. družinski nizki rasti, pospešeno pa pri prezgodnjem spolnem dozorevanju ali virilizaciji oz. feminizaciji.

Kostna starost, ki kaže na odprtost epifiznih ravnstnih špranj je koristna pri oceni nadaljnje možnosti rasti. Tako je mogoče predvideti približno končno tarčno višino z analizo trenutne višine preiskovanca, njegove kronološke in kostne starosti, upoštevati pa je treba tudi višino staršev.

Tarčna višina za deklice v cm = [višina očeta v cm - 13 + (višina matere v cm)] / 2 ± 6 cm.

Tarčna višina za dečke v cm = [višina očeta v cm + (višina matere v cm + 13)] / 2 ± 7,5 cm.

Ocene pričakovane končne višine imajo velik standardni odklon in so dokaj nezanesljive pri motnjah rasti, kar jim zmanjšuje praktično klinično pomembnost (1).

OBRAVNAVA OTROK Z NIZKO RASTJO

Pri obravnavi otroka z nizko rastjo je potrebna natančna družinska anamneza s podatki o telesni višini staršev, sorojencev in tudi širšega sorodstva. Pomembni so podatki o nosečnosti, porodu, oceni vitalnosti otroka po Apgarjevi, porodni teži in dolžini, psihomotoričnem razvoju ter krivulji rasti.

Pri natančnem kliničnem pregledu otroka je pomembno ugotoviti morebitne odstopne od normale, morebitni dismorfizem in oceniti telesne proporce. Če je otrokova telesna višina pod dvema SD ali je letni prirastek manjši od štirih centimetrov, je potrebna analiza kostne starosti. Če kostna starost zaostaja dve SD ali več za kronološko starostjo otroka, je potrebna analiza ščitničnih hormonov, ravnega hormona ter v določenih primerih tudi drugih žlez in organov ter organskih sistemov, katerih disfunkcije lahko negativno vplivajo na rast. Včasih je potrebna dodatna kromosomska oz. genetska in presnovna diagnostika. Diferencialna diagnostika nizke rasti je zelo široka. Pregled pogostih vzrokov nizke rasti je prikazan v tabeli 1.

Družinska - genetska nizka rast

To je najpogostejši vzrok za nizko rast. Višina otroka je nižja od povprečja in je največkrat skladna s povprečno višino staršev, ki so nižje rasti. Letni prirastek teh otrok je nekoliko manjši od povprečja, tako da je telesna višina pod 5. percentilom za starost. Kostna starost odgovarja kronološki, puberteta nastopa pravočasno. Izvidi laboratorijskih preiskav so normalni.

Konstitucionalna nizka rast

To je drugi najpogostejši vzrok nizke rasti in je pravzaprav normalna varianta rasti in nekoliko kasnejše pubertete. Poleg nizke rasti je retardirana tudi kostna starost, vsi laboratorijski izvidi so v mejah normale, puberteta se lahko pojavi pogosto tudi po 15. letu, končna višina pa je normalna. Pri tej varianti nizke rasti ni potrebno nikakršno ukrepanje, pomemben pa je pogovor in pravilna informacija o vzorcu rasti in kasnejšega spolnega dozorevanja, tako s starši kot otroki, zlasti z dečki.

Primordialna nizka rast

Ta skupina je zelo heterogena. Zanje je značilno, da obstaja že intrauterino zavrtta rast, ki se kaže v majhni porodni dolžini in teži. Intrauterino zavrtta rast je lahko posledica različnih okvar placente, intrauterinih infekcij, toksičnih vplivov na plod, npr. zaradi kajenja, uživanja alkohola in drugih substanc med

Tabela 1. Vzroki nizke rasti. Mb. – Morbus.

Nepatološka nizka rast
družinska – genetska nizka rast konstitucionalna nizka rast
Patološka nizka rast
Primordialna nizka rast: <ul style="list-style-type: none"> • intrauterina zahiranost • genetski sindromi <ul style="list-style-type: none"> – Silver-Russellov sindrom – sindrom po Cornelij de Lange – Aarskog-Scottov sindrom – Seckelov sindrom – Hutchinson-Gilfordov sindrom – Cockaynov sindrom • kromosomopatije <ul style="list-style-type: none"> – Turnerjev sindrom – sindrom po Jacqueline Noonan – Mb. Down – trisomija 21 – Edwardsov sindrom – trisomija 18 – Patauov sindrom – trisomija 13
Presnovne in kostne bolezni: <ul style="list-style-type: none"> • glikogeneze • mukopolisaharidoze • kostne displazije <ul style="list-style-type: none"> – ahondroplazija – osteogenesis imperfecta
Kronične bolezni: <ul style="list-style-type: none"> • pljučne bolezni • srčne bolezni • ledvične bolezni • boleznj prebavil • boleznj hematopoetskega sistema
Zastoj rasti zaradi čustvene prikrajšanosti
Motnje endokrinega sistema <ul style="list-style-type: none"> • hipofizna nanosomija • insenzitivnost na rastni hormon - Laronov sindrom • idiopatska nizka rast • hipotiroza • Cushingov sindrom • prezgodnja puberteta • kongenitalna adrenalna hiperplazija

nosečnostjo in raznih dismorfčnih sindromov:

• Intrauterina zahiranost

Otroci, ki so majhni in lahki za gestacijsko starost (angl. *small for date*), večinoma dohitijo vrstnike do drugega leta starosti zaradi pospešene rasti (angl. *catch up growth*), 10–15% pa jih ostane tudi kasneje manjših od vrstni-

kov. Ti otroci imajo pogosto, ko odrastejo hiperlipidemijo, hipertenzijo, debelost in diabetes tipa 2 – t. i. metabolični sindrom ali sindrom X.

- **Silver-Russellov sindrom**

Ta sindrom, ki sodi med dismorfične sindrome sta prva opisala Silver leta 1953 in Russell leta 1954. Značilen je dismorfen trikoten obraz (slika 2). Obseg glave je normalen, čeprav deluje hidrocefalna zaradi majhnega telesa in udov. Včasih je prisotna asimetrija telesa, kamptodaktilija (zraščanje prstov) ali klinodaktilija (manjši, ukrivljen mezinec). Mogoče je tudi pomanjkanje ravnega hormona. Pospešenega prirastka pri tem sindromu ni, končna višina je manjša od -3 SD. Vzrok za sindrom je maternalna uniparentalna disomija kromosoma 7, ko otrok prejme dve kopiji tega kromosoma od matere (9–11).

- **Sindrom po Corneliji de Lange**

Bolezen je prva opisala nizozemska pediatrija Cornelia de Lange leta 1933. Zaradi zelo nizke rasti se sindrom imenuje tudi amster-

damska pritlikavost. Bolezen je posledica motene tvorbe kohezina zaradi mutacij genov *NIPBL*, *SMC1A* in *SMC3*, ki so locirani na 5. kromosomu, kromosomu X in 10. kromosomu (12, 13). Za sindrom so značilni izrazito nizka porodna teža in dolžina ter nizka rast, razvojni zaostanek, diskranija, močne obrvi, ki so v sredini zraščene, dolge trepalnice, nizko locirana ušesa, motnje vida, sluha, klinodaktilija in prekomerna poraščenost (slika 3). Pogost je gastroezofagealni refluks in kasneje vedenjski problemi ter agresivnost. Posebnega zdravljenja ni, potrebna je timska pomoč zdravstvenega osebja pri težavah, ki se pri bolnikih pojavljajo.

- **Aarskog-Scottov sindrom**

Deden je tudi sindrom Aarskog-Scottov oz. facioidigitogenitalni sindrom, ki sta ga opisala Aarskog leta 1970 in Scott leta 1971. Za sindrom so značilni: nizka rast, okrogel obraz, hipertelorizem, antimongoloidna lega oči, spuščene veke, štrleče nosnice, majhne dlani in stopala, kratki prsti – brahidaktilija, vdrt prsni koš in kožna guba okrog spolovila (slika 4).



Slika 2. Tipičen videz otroka s Silver-Russellovim sindromom.



Slika 3. Tipičen videz triletne deklice s sindromom po Corneliji de Lange.



Slika 4. Značilen videz pri triletnih bratih dvojčkih z Aarskog-Scottovim sindromom.



Slika 6. Enoletna deklica z značilnostmi Turnerjevega sindroma: nizka rast, vratna guba (ptorigij), širok ščitast prsni koš.

56

Sindrom je vezan na X kromosom in je posledica mutacije gena *FGDY1* na kraku p11.21 kromosoma X (14–16).

• Seckelov sindrom

V to skupino sodi tudi Seckelov sindrom, ki se deduje avtosomsko recesivno in je posledica genskega defekta v predelu kromosomov 3 in 18. Za sindrom je značilen izrazit intrauterini zastoj v rasti in kasneje mikrocefalija, ozek obraz s kljunastim nosom, antimongoloidna lega oči, manjša mandibula in duševna manjrazvitost (slika 5) (17–19).



Slika 5. Značilen videz deklice s Seckel sindromom.

Izrazito nizka rast je značilna tudi za zelo redke sindrome pospešenega staranja, med katere sodita Hutchinson-Gilfordov sindrom progerije in Cockaynov sindrom in še nekateri drugi sindromi. Pri večini dismorfičnih sindromov je zastoj v rasti izrazit, kostna starost in spolni razvoj pa ustrežata kronološki starosti.

Najpogostejše kromosomske anomalije, ki so povezane z nizko rastjo so: sindrom Turner (45 XO), sindrom po Jacqueline Noonan, Mb Down – trisomija 21, Patauov sindrom – trisomija 13 in Edwardsov sindrom – trisomija 18. Medtem ko so klinični znaki tipičnega Turnerjevega sindroma z nizko rastjo, edemi stopal, pterigijem – kožno gubo na vratu – lahko prepoznavni, so mozaične variante sindroma npr. 45XO/46XX in nekatere druge zaradi neznačilnih znakov lahko spregledane (slika 6). Pri deklicah, ki zaostajajo v rasti in imajo vsaj nekaj znakov gonadne disgenetze, je nujna analiza kariotipa.

Presnovne in kostne bolezni

Glikogenoze so presnovne bolezni, ki so posledica pomanjkanja encimov, ki sodelujejo pri



Slika 7. Otrok z mukopolisaharidozo. Poleg nizke rasti je očita deformacija hrbtenice in prsnega koša.

razgradnji in sintezi glikogena. Znanih je devet vrst bolezni, ki se klinično razlikujejo in so povezane s prekomernim kopičenjem glikogena v jetrih, mišicah in vseh telesnih strukturah. Rast je izrazito znižana pri tipu 1, ki nastane zaradi pomanjkanja encima glukoze-6-fosfataze, tipu 4 zaradi pomanjkanja encima amilo-1,4-1,6-transglukozidaze in tipu 9, pri katerem manjka encim fosforil-beta-kinaza (20).

Mukopolisaharidoze so redke lizosomske bolezni, pri katerih se zaradi pomanjkanja določenih encimov, najpogosteje iduronidaz, v lizosomih oz. v vseh telesnih strukturah progresivno kopičijo glukozaaminoglikani, kar povzroči značilno klinično sliko z grobimi potezami obraza, deformacijo kosti, sklepov, okvaro srca, povečanjem jeter, vranice, izgubo sluha, lahko tudi motnjavami v roženici in zastojem v rasti (slika 7) (21, 22).

Kostne displazije so klinično in genetsko heterogena skupina, za katero je značilna neproporcionalno znižana rast. Najpogostejša je ahondroplazija, ki je posledica mutacije gena, ki določa receptor 3 fibroblastnega rastnega dejavnika (angl. *fibroblast growth fac-*



Slika 8. Otrok s hondrodistrofijo. Vidne so kratke okončine in makrokranija.

tor receptor 3, FGFR3), kar povzroči moteno tvorbo hrustanca. Posledica je izrazito kratka rast okončin. Rast trupa je primerna, glava deluje makrocefalno, medenične kosti so spremenjene (slika 8). Povprečna višina odraslih moških je 131 cm, žensk pa 123 cm (23).

Osteogenesis imperfecta

Osteogenesis imperfecta je posledica neustrežne tvorbe kolagena tipa I, ki nastane zaradi zamenjave glicina z drugimi aminokisljinami v trojni vijačni strukturi kolagena. Posledično nastane povečana lomljivost okostja, ohlapni hiperekstenzibilni sklepi, hipotonija mišic, deformacija hrbtenice, v določenih primerih tudi modre sklere, prevodna naglušnost in nizka rast. Obstaja osem tipov bolezni. Najpogostejši vzrok je mutacija genov *COL 1A1* in *COL 1A2*. Zdravljenje z bisfosfonati je v večini primerov dokaj uspešno in zmanjša število zlomov kosti (24, 25).

Nizka rast zaradi kroničnih bolezni

Nizka rast se pojavlja tudi pri:

- pljučnih boleznih s kronično pljučno insuficienco, npr. cistični fibrozi, astmi;
- srčnih boleznih s hipoksemijo;
- ledvičnih boleznih, zlasti s kronično renalno insuficienco;
- boleznih prebavil z bruhanjem, enterokolitisom, malabsorbcijo in okvaro jeter;
- boleznih hematopatskega sistema, predvsem hemolitični anemiji.

Nizka rast je v teh primerih povezana z nezadostnim vnosom hranil, mineralov, oligoelementov, kronično acidozo, hipoksijo in

rezistenco na delovanje anaboličnih hormonov ter nezadostno tvorbo rastijskih dejavnikov v prizadetih organih. Nezadostne rasti zaradi pomanjkanja hrane – malnutricije v naših predelih praktično ni, v državah v razvoju pa je pogosta.

Kronične bolezni so lahko povezane s številnimi psihološkimi dejavniki pri odnosu starši – otrok, kar lahko povzroči moteno izločanje in delovanje anaboličnih hormonov ter zastoj v rasti. Podobno se lahko dogaja pri čustvenih motnjah, čustveni prikrajšanosti, depresiji in nervozni anoreksiji, kar sodi v t. i. zastoj v rasti zaradi čustvene prikrajšanosti.

Endokrini vzroki za nizko rast

Nizka rast je lahko posledica pomanjkanja rastijskega hormona, ščitničnih in spolnih hormonov ter povečanega izločanja glukokortikoidov.

Pomanjkanje rastijskega hormona – hipofizna nanosomija

Mogoče je izolirano pomanjkanje rastijskega hormona, pogostejše pa je hkratno pomanjkanje rastijskega hormona, tireotropina in gonadotropinov, redkeje tudi prolaktina in adrenokortikotropina. Vzroki pomanjkanja rastijskega hormona so različni in številni. Možni vzrok so razvojni defekti hipotalamo-hipofiznega področja, septooptična displazija, perinatalna travma, hipoksija, krvavitev in infiltrativni procesi, npr. pri histiocitozi, sarkoidozi, tumorjih (zlasti kraniofaringeomu), in številni drugi vzroki, kot so obsevanje, infekti (citomegalija, toksoplazmoza).

Mogoči so tudi genetski vzroki. Gen za rastijski hormon je lociran na dolgi ročici kromosoma 17 in njegova delecija povzroči nezadostno sekrecijo rastijskega hormona ter izrazit zastoj v rasti. Mutacija prepisnih dejavnikov Pit 1 in Prop1 povzroči motnje v embrionalnem razvoju adenohipofize ter nezadostno izločanje rastijskega hormona, tireotropina, prolaktina in gonadotropinov, torej panhipopituitarizem (slika 9). Pri Laronovem sindromu imajo otroci značilno klinično sliko hipofizne nanosomije zaradi okvare receptorja za rastijski hormon in nezadostne tvorbe inzulina podobnega rastijskega dejavnika 1 (angl. *insulin-like growth factor*, IGF-1), med-

tem ko so vrednosti rastijskega hormona normalne ali celo zvišane (slika 10) (26–28).

Klinična slika

Otroci s pomanjkanjem rastijskega hormona imajo tipičen videz: okrogel, lutkast obraz, štrleče čelo, sedlast nos, visok glas, nerazvito, majhno mandibulo, denticija je navadno iregularna. Prisotno je centripetalno kopičenje maščevja, spolovilo je manj razvito (mikropenis), dlani in stopala so majhna – akromikrija. Kmalu po rojstvu se pogosto pojavlja hipoglikemija.

Diagnoza hipofizne nanosomije je osnovana na nizki serumski vrednosti rastijskega hormona, ki ne poraste dovolj ob stimulaciji z argininom in/ali levodopo (pod 10 µg/ml). Rastijski hormon pospeši rast preko rastijskega dejavnika IGF-1 in vezalnega proteina za rastijski hormon (angl. *growth hormone-binding protein*, GHBP), ki predstavlja zunajcelični del receptorja za rastijski hormon. Vrednosti IGF-1 nad –1 SD za starost izključujejo pomanjkanje rastijskega hormona, medtem ko vrednosti IGF-1 in vezalnega proteina za inzulinu podobnega rastijskega dejavnika 3 (angl. *insulin-like growth factor-binding protein-3*, IGFBP-3), ki predstavlja najpomembnejšo komponento GHBP, pod –2 SD kažejo na motnjo v izločanju ali delovanju rastijskega hormona (1).

Hipofizno nanosomijo uspešno zdravimo s subkutano aplikacijo z genetskim inženiriranjem sintetiziranega rastijskega hormona v večernem času v odmerku 0,034 mg/kg dnevno do konca rasti, v manjšem odmerku zaradi ugodnih presnovnih učinkov pa tudi kasneje oz. v odrasli dobi (29). Sprva so bili bolniki zdravljeni z rastijskim hormonom pridobljenim iz hipofiz umrlih, vendar je bilo leta 1985 zaradi pojave Creutzfeldt-Jakobove bolezni tovrstno zdravljenje ukinjeno in se od tedaj uporablja samo sintetični rastijski hormon. Na Pediatrični kliniki v Ljubljani smo otroke s hipofizno nanosomijo pričeli zdraviti leta 1968, zdravljenje je bilo uspešno s končno socialno sprejemljivo višino, zapletov ni bilo (30, 31).

Idiopatska nizka rast

Pri tej vrsti nizke rasti imajo otroci normalno porodno težo in dolžino, normalno izločanje rastijskega hormona in zmanjšan letni prirastek tako, da je telesna višina pod 2 SD.

Skupina je heterogena, ugotovili so mutacije, delecije in duplikacije nekaterih genov, kar ima negativen vpliv na rast. Pri nekaterih otrocih te skupine je bil dosežen pozitiven učinek na rast pri terapiji z ravnim hormonom (32, 33). Zdravljenje nizke rasti z ravnim hormonom je uspešno tudi pri otrocih s Turnerjevim sindromom, kronično ledvično insuficienco in pri intrauterini zavrti rasti, če otroci nimajo pospešene rasti v prvih dveh letih življenja (34–36). Zdravljenje hormonske insenzitivnosti – Laronovega sindroma je mogoče in uspešno s sintetskim IGF-1 (37). Nizko rast pri hipotirozi npr. pri prirojeni okvari ščitnice zaradi aplazije, hipoplazije, dishomogenoze ali ektoipije žleze in pridobljeni npr. zaradi autoimunega tiroiditisa je mogoče uspešno zdraviti z nadomestnim tiroksinskim zdravljenjem (slika 11).

Rast je zavrtja tudi pri Cushingovem sindromu zaradi povečanega izločanja glukokortikoidov npr. zaradi adenoma hipofize, ki prekomerno izloča adrenokortikotropni hormon (ACTH), ali tumorja nadledvične žleze (slika 12). Enaki znaki se pojavijo tudi pri



Slika 10. Štiriletni bolnik z Laronovim sindromom. Poleg nizke rasti so očitni okrogel, luskast obraz, relativna makrokranija, sedlast nos, centripetalno kopičenje maščevja, mikropenis, majhne dlani in stopala – akromikrija.



Slika 9. Sedemnajstletni bolnik s panhipopituitarizmom. Poleg nizke rasti je očitna odsotnost sekundarnih spolnih znakov.

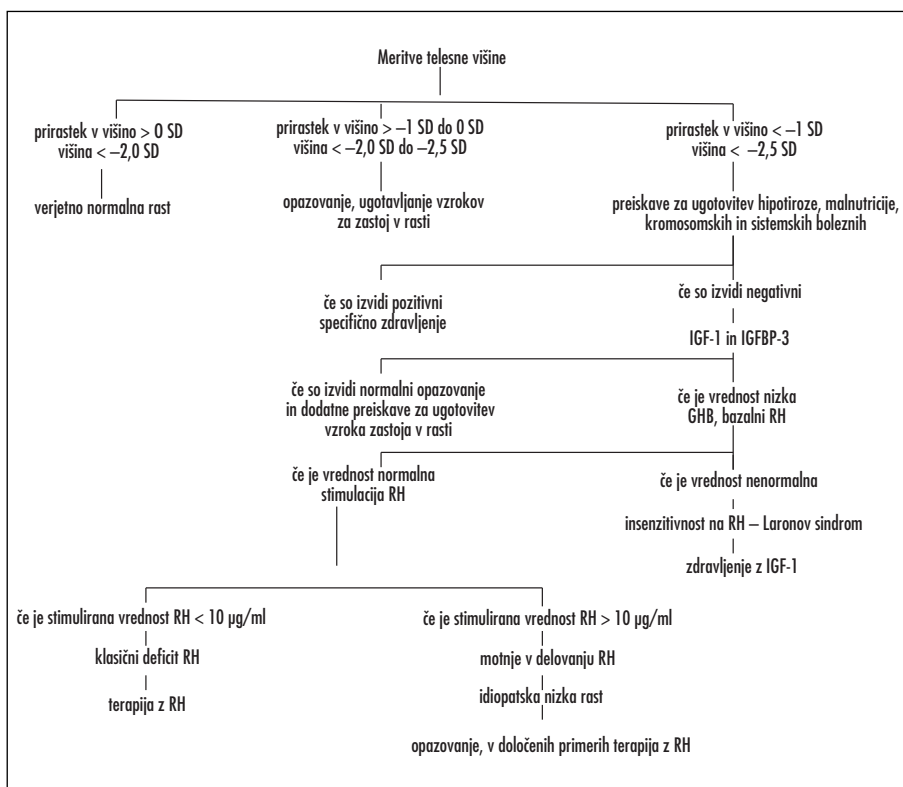


Slika 11. Šestletni deček z nizko rastjo in centripetalno debelostjo zaradi hipotiroze, ki je posledica ektoipične ščitnice.



Slika 12. Tipičen videz osemletnega otroka s Cushingovo boleznijo zaradi adenoma hipofize, ki prekomerno izloča adrenokortikotropni hormon. Otrok je nizke rasti, ima lunast obraz, centripetalno kopičenje maščevja in strije.

60



Slika 13. Diagnostični algoritem pri obravnavi nizke rasti (1). GHB – vezalni protein za rasti hormon, IGF-1 – inzulinu podobni rasti dejavnik 1, IGFBP-3 – vezalni protein za inzulinu podobni rasti dejavnik 3, RH – rasti hormon, SD – standardna deviacija.

zdravljenju s kortikosteroidi v prekomernih odmerkih.

Pri prezgodnjem spolnem dozorevanju zaradi prezgodnje pubertete ali prekomerne izločanja androgenov pri kongenitalni adrenalni hiperplaziji je sprva rast pospešena, vendar se epifizne špranje prezgodaj zaprejo in je končna višina bistveno manjša od tarčne. Z zdravljenjem prezgodnje pubertete s sintetičnimi analogi pobudnih dejavnikov za gonadotropine in ustrezno nadomestno terapijo pri kongenitalni adrenalni hiperplaziji dosežemo povečanje končne telesne višine.

ZAKLJUČEK

Nizka rast je pri otrocih in mladostnikih dokaj pogosta. Pomembno je, da nizko rast čim prej opredelimo in ugotovimo morebitne bolezenske vzroke za zastoj v rasti ter ustrezno ukrepamo. Algoritem pri diagnostični obravnavi nizke rasti je predstavljen na sliki 13. Opredelitev in sledenje nepatološki nizki rasti lahko izvajajo pediatri in šolski zdravniki na primarni oz. sekundarni ravni, medtem ko obravnava patološke nizke rasti sodi v delokrog pediatrov endokrinologov na terciarni ravni.

LITERATURA

1. Hintz RL. Management of disorders of size. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001. p. 124–30.
2. WHO Multicentre Growth Study Group. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Study. *Acta Paediatr. Suppl.* 2006; 450: 57–66.
3. De Onis M, Onyango A, Borgi E, et al. WHO Multicentre Growth Study Group. WHO child growth standards. WHO Geneva. 2006; 1–312.
4. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med.* 1998; 17 (4): 407–29.
5. Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, et al. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child.* 1995; 73 (1): 17–27.
6. Levin DA. Growth and development. In: Marcandante KJ, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson essentials of pediatrics*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 15–6.
7. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Stanford, CA: Stanford University Press; 1959.
8. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr.* 1952; 40 (4): 423–41.
9. Russel A. A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 examples). *Proc R Soc Med.* 1954; 47 (12): 1040–4.
10. Silver HK, Kiyasu W, George J, et al. Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins. *Pediatrics.* 1953; 12 (4): 368–76.
11. Bartholdi D, Krajewska-Walasek M, Ounap K, et al. Epigenetic mutations of the imprinted IGF2-H19 domain in Silver-Russell syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. *J Med Genet.* 2009; 46 (3): 192–7.
12. De Lange C. Sur un type nouveau de degenerescence (typus Amstelodamensis) *Arh Med Enfants.* 1933; 36: 713–19.
13. Liu J, Krantz ID. Bushy syndrome, cohesin and beyond. *Clin Genet.* 2009; 76 (4): 303–14.
14. Aarskog D. A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies. *J Pediatr.* 1970; 77 (5): 856–61.
15. Scott CI. Unusual facies, joint hypermobility, genital anomaly and short stature: a new dysmorphic syndrome. *Birth Defect Orig Artic Ser.* 1971; 7 (6): 240–6.
16. Orrico A, Galli L, Cavaliere ML, et al. Phenotypic and molecular characterisation of the Aarskog-Scott syndrome: a survey of the clinical variability in light of FGD1 mutation analysis in 46 patients. *Eur J Hum Genet.* 2004; 12 (1): 16–23.
17. Seckel H PG. *Bird-headed Dwarfs: Studies in Developmental Anthropology Including Human Proportions*. Springfield, III.: Charles C Thomas (pub.); 1960.
18. Harper RG, Orti E, Baker RK. Bird-headed dwarfs (Seckel's syndrome). A familial pattern of developmental, dental, skeletal, genital and central nervous system anomalies. *J Pediatr.* 1976; 70 (5): 799–804.

19. Harsha Vardhan BG, Muthu MS, Saraswathi K, et al. Bird-headed dwarf of Seckel. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2007; 25 Suppl: S8-9.
20. Hick J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol.* 2011; 35 (5): 183-96.
21. Wraith JE. The Mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child.* 1995; 72 (3): 263-7.
22. Neufeld E, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver C, Beadetr A, Sly W, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.
23. Richette P, Bardin T, Stheneur C. Achondroplasia: From genotype to phenotype. *Joint Bone Spine.* 2007; 75 (2): 125-30.
24. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2004; 363 (9418): 1377-85.
25. Gautieri A, Uzel S, Vesentini S, et al. Molecular and mesoscale disease mechanisms of osteogenesis imperfecta. *Biophysical Journal.* 2009; 97 (3): 857-65.
26. Mehta A, Hindmarsh PC, Mehta H, et al. Congenital hypopituitarism: clinical, molecular and neuroradiological correlates. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71 (3): 376-82.
27. Mullis PE. Genetics of GHRH, GHRH-receptor, GH and GH-receptor: its impact on pharmacogenetics. *Best Pract Res Endocrinol Metab.* 2011; 25 (1): 25-41.
28. Pfäffle R, Klammt J. Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Endocrinol Metab.* 2011; 25 (1): 43-60.
29. Saggese G, Ranke MB, Saenger P, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. *Horm Res.* 1998; 50 (6): 320-40.
30. Kržišnik C. 24 years of growth hormone treatment in Slovenia. *Zdrav Vestn.* 1994; 63 (Suppl 1): I-3-I-6.
31. Kržišnik C, Battelino T, Žerjav - Tanšek M, et al. 30 let zdravljenja hipofizne nanosomije. *Slov Pediatr.* 1998; 5 (Suppl 2): 60-2.
32. Wit JM. Definition and subcategorization of idiopathic short stature: between consensus and controversy. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76 Suppl 3: 3-6.
33. Deodati A, Peschiaroli E, Cianfarani S. Review of growth hormone randomized controlled trials in children with idiopathic short stature. *Hom Res Paediatr.* 2011; 76 Suppl 3: 40-2.
34. Farber RS, Kerrigan JR. The multiple indications for growth hormone treatment of pediatric patients. *Pediatr Ann.* 2006; 35 (12): 926-32.
35. Takeda A, Cooper K, Bird A, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010; 14 (42): 1-209.
36. Richmond E, Rogol AD. Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. *Endocr Dev.* 2010; 18: 92-108.
37. Ranke MB, Savage MO, Chatelain PG, et al. Long-term treatment of growth hormone insensitivity syndrome with IGF-1. *Horm Res.* 1999; 51 (3): 128-34.

Prispelo 13. 1. 2012

Alojz Gregorič¹, Nataša Marčun Varda²

Hipertenzija pri otrocih

Hypertension in Children

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: otroci, hipertenzija, srčnožilne bolezni, tarčni organi, priporočila

Pomen hipertenzije je v tem, da je eden najvažnejših dejavnikov tveganja za razvoj aterosklerotičnih srčnožilnih bolezni, ki so še vedno glavni vzrok za umrljivost v razvitem in ponekod tudi nerazvitem svetu. Ker ima esencialna hipertenzija svoje korenine že v otroški dobi, je z njenim preprečevanjem, odkrivanjem, spremljanjem in zdravljenjem treba začeti že pri otrocih in mladostnikih. V članku navajamo, da je opredelitev hipertenzije pri otrocih drugačna kot pri odraslih in da je prevalenca zvišanega krvnega tlaka mnogo nižja v otroški kot v odrasli dobi. Pri majhnih otrocih opravimo več preiskav za opredelitev etiologije hipertenzije, pri mladostnikih in odraslih bolnikih pa prej posumimo na esencialno hipertenzijo in se za dodatno diagnostiko etiologije lahko odločimo šele pri neodzivnosti na terapijo. Pri majhnih otrocih je hipertenzija najpogosteje sekundarna. Posebnega pomena je tudi pri otrocih ocenjevanje prizadetosti tarčnih organov (srca, krvnih žil, ledvic), ki vodi preko različnih stopenj do nastanka aterosklerotičnih srčnožilnih bolezni. Farmakološko zdravljenje v pediatriji je osnovano na redkih raziskavah, izkušnjah posameznih centrov, dnevni klinični praksi in preučevanju odmerkov za otroke iz podatkov za odrasle. Preprečevanje in odkrivanje hipertenzije ni samo naloga zdravstvene službe, ampak tudi države in civilne družbe. Evropsko združenje za hipertenzijo je leta 2009 izdalo posebna priporočila za obravnavo hipertenzije pri otrocih. Trudimo se, da bi ta priporočila, na katerih je osnovan tudi naš članek, sprejeli tudi v Sloveniji.

ABSTRACT

KEY WORDS: children, hypertension, cardiovascular disease, target organs, recommendations

The importance of hypertension lies in the fact that it represents one of the most significant risk factors for the development of atherosclerotic cardiovascular disease, which is still the main cause of mortality in developed countries as well as in some parts of underdeveloped world. Since essential hypertension has its roots in childhood, its prevention, diagnosis, monitoring and treatment also need to be initiated in children and adolescents. This paper defines hypertension in children somewhat differently from adult hypertension and the prevalence of high blood pressure is much lower in childhood than in the adult age. In young children, more detailed examination and testing are needed to determine the etiology of hypertension. In adolescents and adults, on the other hand, essential hypertension is suspected sooner and additional diagnostics is performed only in the case of resistance to therapy. In young children, hypertension is most often secondary. Assessment of the level of target organ damage (heart, blood vessels, kidneys) in children, which through different stages leads to the development of atherosclerotic cardiovascular disease, is also of special importance. Pharmaco-

¹ Prof. dr. Alojz Gregorič, dr. med., Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; alojz.gregoric@ukc-mb.si

² Doc. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med., Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

logical treatment of pediatric patients is based on rare studies, experience of individual centres and daily clinical practice, and it is also supported by the study of pediatric dosages with respect to adult data. It is not only the objective of health care services to prevent and diagnose hypertension, but also of the state and civil society. In 2009, the European Society for Hypertension issued special recommendations for the treatment of hypertension in children. We are trying to adopt these recommendations in Slovenia as well, and they have also served as the basis for this paper.

UVOD

Pomen hipertenzije kot enega glavnih dejavnikov tveganja za razvoj aterosklerotičnih srčnožilnih bolezni pri odraslih je znan že desetletja (1). Raziskovanje pomena hipertenzije pri otrocih in mladostnikih se je začelo pozneje in sega v sedemdeseta leta prejšnjega stoletja (2). Sorazmerno zgodaj so se temu raziskovanju pridružili tudi slovenski pediatri (3). Smernice Evropskega združenja za hipertenzijo in Evropskega združenja za kardiologijo iz leta 2003 in 2007 ter ponovna ocenitev teh smernic leta 2009 ne vsebujejo poglavja, ki bi obravnavalo hipertenzijo pri otrocih in mladostnikih (4–6). Zaradi tega je Evropsko združenje za hipertenzijo leta 2009 objavilo priporočila za obravnavo zvišanega krvnega tlaka (KT) – sila, ki jo izvaja kri na enoto žilne stene – pri otrocih in mladostnikih (7). Ta dokument je nastal pozneje kot ustrezna ameriška priporočila in naj bi veljal v Evropi do izdaje novih smernic (2, 8, 9). Predlagamo, da dokument sprejmemo tudi v Sloveniji (kakor je bilo to narejeno za Slovenske smernice o hipertenziji za odrasle) (10). Dodajamo, da naš pregledni članek o hipertenziji pri otrocih temelji na omenjenih evropskih priporočilih (7).

Na koncu tega kratkega uvoda je treba omeniti, da obstajajo med hipertenzijo pri otrocih in hipertenzijo pri odraslih pomembne razlike. Vseh ne moremo naštet. Predvsem je pri odraslih prevalenca hipertenzije bistveno večja kot pri otrocih. Aterosklerotičnih srčnožilnih bolezni in posledične umrljivosti pri otrocih praktično ne poznamo, ugotovljamo lahko le prisotnost označevalcev prizadetosti tarčnih organov (srca, krvnih žil, ledvic). Zaradi tega smernice za obravnavo hipertenzije

zije pri odraslih temeljijo na mnogo večjem številu dobro zastavljenih raziskav o odkrivanju, vrednotenju, spremljanju in zdravljenju hipertenzije, kot je to narejeno oziroma mogoče pri otrocih in mladostnikih. Mimo tega je definicija pediatrične hipertenzije povsem drugačna od tiste, ki velja za odrasle. Odmerki antihipertenzijskih zdravil pri otrocih se prepogosto preračunavajo iz odmerkov za odrasle in nekatere vzroke za sekundarno hipertenzijo najdemo samo v otroški populaciji (7). Poudariti pa moramo, da je v medicinski strokovni javnosti sprejeto dejstvo, da ima esencialna hipertenzija pri odraslih svoje korenine v otroški dobi (11). To pomeni, da bodo verjetno otroci z zvišanim KT postali hipertenzivni v odrasli dobi (12). Vidimo torej, da igra (zvišan) KT veliko vlogo v nacionalni obolevnosti in umrljivosti.

OPREDELITEV HIPERTENZIJE

Opredelitev hipertenzije pri odraslih temelji na približno ocenjeni višini povprečnega KT, nad katero se pomembno poveča tveganje za bolezenske srčnožilne dogodke in smrt. Ta dogovorjena višina sistoličnega krvnega tlaka (SKT) je ≤ 140 mmHg ali diastoličnega krvnega tlaka (DKT) ≤ 90 mmHg (4, 5, 11).

Opredelitev hipertenzije pri otrocih in mladostnikih je osnovana na dejstvu, da KT pri tej populaciji raste s starostjo in velikostjo (teža, višina) telesa. Pri otrocih in mladostnikih torej ne moremo opredeliti hipertenzije z eno samo vrednostjo KT, kot je to pri odraslih (140/90 mmHg), ampak izražamo višino KT v percentilih glede na starost, spol in višino (2). Do sedaj je bilo objavljenih kar nekaj študij, ki za različne populacije otrok navajajo

Tabela 1. *Opredelitev normalnega krvnega tlaka in hipertenzije pri otrocih (7). KT – krvni tlak, perc. – percentil.*

KT, hipertenzija	Percentili sistoličnega KT in/ali diastoličnega KT
normalen KT	< 90. perc.
visoko normalen KT	≥ 90. do < 95. perc. ≥ 120/80, tudi če je pod 90. perc. pri mladostnikih
hipertenzija prve stopnje	95. perc. do 99. perc. + 5 mmHg
hipertenzija druge stopnje	> 99. perc. + 5 mmHg

njihove percentilne vrednosti KT. Poleg ameriških in evropskih omenjamo tudi kitajske normalne oziroma referenčne vrednosti KT (2, 8, 9, 13–17). Primerjava med temi študijami ni vedno mogoča, saj so avtorji uporabljali različne načine merjenja KT (avskultacijska oziroma oscilometrična metoda) pri različno starih populacijah, ki pa so se razlikovale tudi glede na etnično pripadnost. Pri oscilometrični metodi posebna oscilometrična naprava izračuna KT iz oscilacij tlaka, kot jih zazna v manšeti, ki je ovita okoli uda. S to metodo se določa povprečni KT neposredno od točke največje oscilacije. SKT in DKT se ne merita neposredno, ampak se izračunata po posebnem algoritmu, ki je osnovan na razmerju med oscilacijami.

Smernice Evropskega združenja za hipertenzijo za obravnavo zvišanega KT pri otrocih iz leta 2009 priporočajo, da do nadaljnje ga tudi v Evropi pri otrocih uporabljamo ameriške percentile vrednosti KT, objavljene leta 2004 (7, 9). Za zdaj menimo, da so te vrednosti referenčne, saj so bile narejene na podlagi meritev KT pri več kot 70.000 otrocih v starosti 1–17 let. Uporabljali so avskultacijsko metodo merjenja KT, pa tudi drugi podatki iz te študije so takšni, da se vrednosti KT najbolj približujejo dejanskim.

Po teh merilih je normalni KT pri otrocih opredeljen kot SKT in DKT, ki je manjši (nižji) kot 90. percentil za starost, spol in višino. O hipertenziji pa govorimo, kadar je SKT in/ali DKT trajno na 95. percentilu ali več, izmerjen pa mora biti najmanj ob treh različnih priložnostih z avskultacijsko metodo. Otroke, ki imajo povprečni SKT ali DKT na 90. percentilu ali več, vendar manj kot na 95. percentilu, opredeljujemo kot otroke z viso-

ko normalnim KT (7). Nekateri avtorji poimenujejo visoko normalni KT tudi prehipertenzija (11). Menimo, da imajo mladostniki s KT 120/80 mmHg ali več, tudi če je ta vrednost manjša od 90. percentila, visoko normalen KT.

Stopnjo hipertenzije pri otrocih opredeljujemo na naslednji način: hipertenzija prve stopnje je definirana kot KT od 95. do 99. percentila + 5 mmHg, hipertenzija druge stopnje pa kot KT, ki je večji od 99. percentila + 5 mmHg (tabela 1) (7). V tabeli 2 in 3 so prikazane percentilne vrednosti KT za dečke in deklice glede na starost in percentile njihove višine (7).

MERJENJE KRVNEGA TLAKA

Razlikujemo: merjenje KT v ordinaciji, merjenje KT na domu in neinvazivno 24-urno merjenje KT (ambulantno merjenje KT).

Merjenje krvnega tlaka v ordinaciji (klinično merjenje)

Gre za merjenje KT v ordinaciji oziroma ob bolniški postelji. Ta način merjenja je referenčen, saj na njem temelji današnje znanje o hipertenziji. Kot smo že omenili, postavimo diagnozo hipertenzija (zaradi velike spremenljivosti KT) na osnovi več kliničnih merjenj KT ob različnih priložnostih v daljšem časovnem obdobju (vsaj dve meritvi ob vsakem obisku ob vsaj treh pregledih s presledki nekaj dni ali tednov). Pri tem morajo meritve potekati z naslonjeno nadlaktjo in v mirnem okolju z ustrezno manšeto (širina manšete naj bo 40% in dolžina 80–100% obsega nadlakti). Uporabljamo manšete (širina × dolžina): 4 × 8 cm, 6 × 12 cm, 9 × 18 cm in 10 × 24 cm. Manšeta in

Tabela 2. Krvni tlak (v mmHg) pri dečkih glede na starost (v letih) in percentili njihove višine (7). KT – krvni tlak, perc. – percentil.

Starost	Perc. KT	Sistolčni KT glede na perc. višine					Diastolični KT glede na perc. višine								
		5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
1	90.	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95.	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99.	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	90.	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95.	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99.	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	90.	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95.	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99.	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	90.	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95.	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99.	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	90.	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95.	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99.	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	90.	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95.	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99.	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	90.	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95.	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99.	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	90.	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95.	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99.	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88

9	90.	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95.	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99.	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	90.	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95.	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99.	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	90.	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95.	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99.	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	90.	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95.	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99.	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	90.	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95.	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99.	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	90.	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95.	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99.	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	90.	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95.	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99.	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	90.	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95.	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99.	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	90.	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95.	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99.	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Tabela 3. Krvni tlak (v mmHg) pri deklicah glede na starost (v letih) in percentili njihove višine (7). KT – krvni tlak, perc. – percentil.

Starost	Perc. KT	Sistolični KT glede na perc. višine					Diastolični KT glede na perc. višine								
		5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
1	90.	97	97	98	100	101	102	103	102	53	53	54	55	55	56
	95.	100	101	102	104	105	106	107	106	57	57	58	59	59	60
	99.	108	108	109	111	112	113	114	113	64	64	65	66	67	67
2	90.	98	99	100	101	103	104	105	104	58	58	59	60	61	61
	95.	102	103	104	105	107	108	109	108	61	62	63	64	65	65
	99.	109	110	111	112	114	115	116	115	69	69	70	71	72	72
3	90.	100	100	102	103	104	106	106	106	61	62	63	64	64	65
	95.	104	104	105	107	108	109	110	109	65	66	67	68	68	69
	99.	111	111	113	114	115	116	117	116	73	73	74	75	76	76
4	90.	101	102	103	104	106	107	108	107	64	64	66	67	67	68
	95.	105	106	107	108	110	111	112	111	68	68	70	71	71	72
	99.	112	113	114	115	117	118	119	118	76	76	77	78	79	79
5	90.	103	103	105	106	107	109	109	109	66	67	68	69	70	70
	95.	107	107	108	110	111	112	113	113	70	71	72	73	73	74
	99.	114	114	116	117	118	120	120	120	78	78	79	80	81	81
6	90.	104	105	106	108	109	110	111	110	68	68	70	70	71	72
	95.	108	109	110	111	113	114	115	115	72	72	74	74	75	76
	99.	115	116	117	119	120	121	122	122	80	80	81	82	83	83
7	90.	106	107	108	109	111	112	113	113	69	70	71	72	72	73
	95.	110	111	112	113	115	116	116	116	73	74	75	76	76	77
	99.	117	118	119	120	122	123	124	124	81	81	82	83	84	84
8	90.	108	109	110	111	113	114	114	114	71	71	72	73	74	74
	95.	112	112	114	115	116	118	118	118	75	75	76	77	78	78
	99.	119	120	121	122	123	125	125	125	82	82	83	84	85	86

9	90.	110	110	112	113	114	116	116	116	72	72	72	73	74	74	75	75
	95.	114	114	115	117	118	119	119	120	76	76	76	77	78	78	79	79
	99.	121	121	123	124	125	127	127	127	83	83	84	84	85	85	86	87
10	90.	112	112	114	115	116	118	118	118	73	73	73	74	75	75	76	76
	95.	116	116	117	119	120	121	122	122	77	77	77	78	79	79	80	80
	99.	123	123	125	126	127	129	129	129	84	84	85	86	86	86	87	88
11	90.	114	114	116	117	118	119	120	120	74	74	74	75	76	76	77	77
	95.	118	118	119	121	122	123	124	124	78	78	78	79	80	80	81	81
	99.	125	125	126	128	129	130	131	131	85	85	86	87	87	87	88	89
12	90.	116	116	117	119	120	121	122	122	75	75	75	76	77	77	78	78
	95.	119	120	121	123	124	125	126	126	79	79	79	80	81	81	82	82
	99.	127	127	128	130	131	132	133	133	86	86	87	88	88	88	89	90
13	90.	117	118	119	121	122	123	124	124	76	76	76	77	78	78	79	79
	95.	121	122	123	124	126	127	128	128	80	80	80	81	82	82	83	83
	99.	128	129	130	132	133	134	135	135	87	87	88	89	89	90	91	91
14	90.	119	120	121	122	124	125	125	125	77	77	77	78	79	79	80	80
	95.	123	123	125	126	127	129	129	129	81	81	81	82	83	83	84	84
	99.	130	131	132	133	135	136	136	136	88	88	89	90	90	91	91	92
15	90.	120	121	122	123	125	126	127	127	78	78	78	79	80	80	81	81
	95.	124	125	126	127	129	130	131	131	82	82	82	83	84	84	85	85
	99.	131	132	133	134	136	137	138	138	89	89	90	91	91	92	93	93
16	90.	121	122	123	124	126	127	128	128	78	78	79	80	81	81	81	82
	95.	125	126	127	128	130	131	132	132	82	82	83	84	85	85	86	86
	99.	132	133	134	135	137	138	139	139	90	90	90	91	92	93	93	93
17	90.	122	122	123	125	126	127	128	128	78	79	79	80	81	81	81	82
	95.	125	126	127	129	130	131	132	132	82	83	83	84	85	85	86	86
	99.	133	133	134	136	137	138	139	139	90	90	91	91	92	93	93	93

merilnik morata biti v višini srca ne glede na položaj preiskovanca (sede, leže ali stoje). Treba je izmeriti tudi pulz (po drugi meritvi sede).

Priporočena metoda merjenja je avskultacijska, kot SKT jemljemo prvi Korotkovov ton, kot DKT pa peti Korotkovov ton. Če uporabljamo oscilometrično metodo, pri kateri se KT ne meri neposredno, ampak se izračunava po posebnem algoritmu, se mora hipertenzija potrditi z avskultacijsko metodo. Oscilo-

metrične vrednosti KT so višje od avskultacijskih. Posebej je treba poudariti, da je treba merilnike KT redno vzdrževati in umerjati.

Načeloma naj bi otrokom od tretjega leta starosti dalje enkrat letno izmerili KT. Mlajšim od treh let pa se mora KT obvezno izmeriti, če gre za dojenčke v neonatalnih intenzivnih enotah ali za otroke s srčnimi in ledvičnimi boleznimi ter za otroke z zvišanim intrakranialnim tlakom. Treba je biti tudi pozoren na zdravila, ki zvišujejo KT (2, 4, 7–10).

Tabela 4. Doma izmerjene vrednosti sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v percentilih za dečke in deklice glede na njihovo višino (v cm) (20). Perc. – percentil, N – število otrok.

Višina (cm)	Dečki			Deklice		
	N	50. perc.	95. perc.	N	50. perc.	95. perc.
120–129	23	105/64	119/76	36	101/64	119/74
130–139	51	108/64	121/77	51	103/64	120/76
140–149	39	110/65	125/77	61	105/65	122/77
150–159	41	112/65	126/78	71	108/66	123/77
160–169	45	115/65	128/78	148	110/66	124/78
170–179	91	117/66	132/78	46	112/66	125/79
180–189	57	121/67	134/79	7	114/67	128/80

Tabela 5. Ambulantni sistolični in diastolični krvni tlak (v mmHg) podnevi in ponoči za dečke in deklice v percentilih (75., 90., 95.) glede na telesno višino (23). NP – ni podatka.

Višina (cm)	Dečki						Deklice					
	Dan			Noč			Dan			Noč		
	75.	90.	95.	75.	90.	95.	75.	90.	95.	75.	90.	95.
120	116/77	122/80	125/82	99/58	103/61	106/63	114/77	118/80	120/82	99/60	103/63	106/65
125	117/76	122/80	125/82	100/58	105/61	108/63	115/77	119/80	121/82	100/60	104/63	107/66
130	117/76	122/80	126/82	101/59	106/62	110/64	116/76	120/80	122/82	101/59	106/63	108/65
135	117/76	123/80	126/82	102/59	108/63	111/65	116/76	120/80	123/82	102/59	107/63	108/66
140	118/76	123/80	126/82	104/60	109/63	113/65	117/76	121/80	124/82	103/59	108/63	110/66
145	119/76	124/79	127/81	105/60	111/64	114/66	118/76	123/80	125/82	103/59	109/63	112/66
150	120/76	125/79	128/81	106/60	112/64	116/66	119/76	124/80	127/82	104/59	110/63	113/66
155	122/76	127/79	130/81	107/60	113/64	117/66	121/76	125/80	128/82	106/59	111/63	114/66
160	124/76	129/79	133/81	108/60	114/64	118/66	122/76	126/80	129/82	106/59	111/63	114/66
165	126/76	132/80	135/82	110/60	116/64	119/66	123/77	127/80	130/82	107/59	112/63	114/66
170	128/77	134/80	138/82	112/61	117/64	121/66	124/77	128/80	131/82	108/61	112/67	115/71
175	130/77	136/80	140/83	113/61	119/64	121/66	125/78	129/81	131/82	109/59	113/63	115/66
180	132/77	138/81	142/83	115/61	120/64	124/66	NP	NP	NP	NP	NP	NP
185	134/78	140/81	144/84	116/61	122/64	125/66	NP	NP	NP	NP	NP	NP

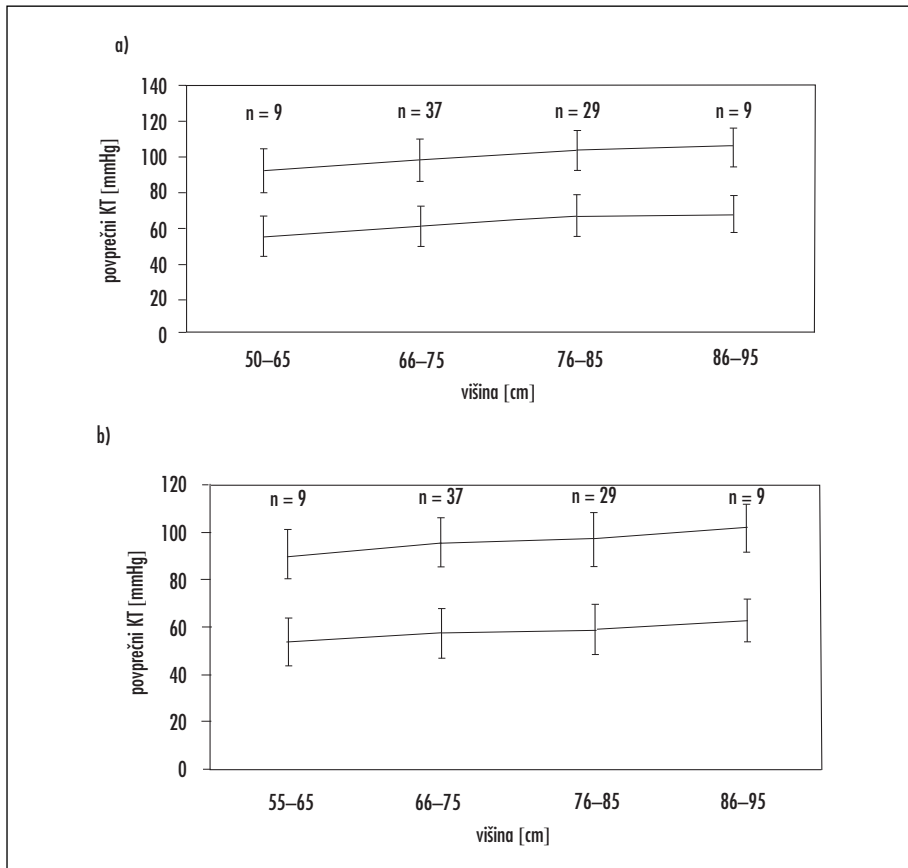
Merjenje krvnega tlaka na domu

Merjenje KT na domu je, seveda če je pravilno izvedeno, pomoč kliničnemu merjenju. Priporoča se, da se doma KT beleži vsaj 6–7 dni (18). Doma izmerjene vrednosti KT pri otrocih so nižje kot povprečni dnevni ambulantni KT (19). Vrednosti doma izmerjenega KT so prikazane v tabeli 4 (20).

Neinvazivno 24-urno merjenje krvnega tlaka (ambulantno merjenje krvnega tlaka)

Ta metoda merjenja KT je metoda izbire za natančno določitev vrednosti in gibanja KT podnevi in ponoči (preiskovanec nosi meril-

nik 24 ur na sebi). Na ta način dobimo podatke o povprečju celodnevnega, dnevnega in nočnega KT. Ambulantno merjenje bolje napoveduje srčnožilno tveganje kot drugi načini merjenja KT (9, 10). Pri opredeljevanju, sledenju in zdravljenju hipertenzije je postala danes ta vrsta merjenja KT nepogrešljiva in jo imamo za zlati standard. Poseben pomen ima tudi pri kliničnih raziskavah. S pomočjo ambulantnega merjenja KT lahko ugotavljamo med drugim fiziološki padec KT ponoči (angl. *dipping*) oziroma stanje, ko tega padca ni (angl. *nondipping*) (21). Odkrijemo lahko tudi hipertenzijo belega plašča (hipertenzija v ordinaciji, ne pa zunaj nje) in prikrito hipertenzijo (hipertenzije ni v ordinaciji, prisotna pa je zunaj nje) (22).



Slika 1. a) Povprečni ± standardna deviacija sistoličnega in diastoličnega dnevnega krvnega tlaka glede na višino pri zdravih dojenčkih in malih otrocih. b) Povprečni ± standardna deviacija sistoličnega in diastoličnega nočnega krvnega tlaka glede na višino pri zdravih dojenčkih in malih otrocih (24). KT – krvni tlak, n – število otrok v določeni višinski skupini.

Pri odraslih so v ambulantni in doma izmerjene vrednosti KT nekoliko nižje od kliničnih, pri otrocih pa je situacija obrnjena, kar gre verjetno na račun velike telesne aktivnosti otrok (7). Ambulantne vrednosti KT za večje otroke so zabeležene v tabeli 5 (23). Za dojenčke in male otroke so na sliki 1 (tudi v tujini uporabljene slovenske norme) (24).

DIAGNOSTIKA HIPERTENZIJE

Ločimo esencialno (primarno) hipertenzijo (vzrok hipertenzije ni znan) in sekundarno hipertenzijo, pri kateri je vzrok za zvišan KT znan. Pri ugotavljanju vzrokov za hipertenzijo se držimo stopenjske diagnostike (tabela 6, tabela 7). V tem procesu sta posebnega pomena

Tabela 6. Vzroki za hipertenzijo pri otrocih glede na njihovo starost (25).

Starost	Vzroki za hipertenzijo
prvo leto	stenoza ledvične arterije (fibromuskularna displazija, tromboza zaradi kateterizacije umbilikalne arterije), avtosomno recesivna (dominantna) policistična ledvična bolezen, tromboza ledvične vene, zdravila (kortikosteroidi), nevroblastom, zvišan intrakranialni tlak, koarktacija aorte, Wilmsov tumor
1–5 let	stenoza ledvične arterije, sindrom srednje aorte, glomerulonefritis, tromboza ledvične vene, feokromocitom, nevroblastom, cistična ledvična bolezen, zdravila (kortikosteroidi), monogenska hipertenzija (npr. Liddlov sindrom), Wilmsov tumor
5–10 let	refluksna nefropatija, glomerulonefritis, cistična ledvična bolezen, stenoza ledvične arterije, sindrom srednje aorte, endokrini tumorji (Cushingov sindrom, Connov sindrom, feokromocitom, nevroblastom), Wilmsov tumor, druge parenhimske ledvične bolezni, esencialna hipertenzija, debelost
10–20 let	debelost, esencialna hipertenzija, refluksna nefropatija, glomerulonefritis, stenoza ledvične arterije, endokrini tumorji, monogenska hipertenzija, nosečnost, zdravila, alkohol, mamila, oralni kontraceptivi

Tabela 7. Stopenjska diagnostika pri pediatrični hipertenziji (7, 25, 26). RTG – rentgenogram, TSH – tirotropin, T_3 – trijodironin, T_4 – tiroksin.

Stopnja	Preiskave
prva stopnja (vsi hipertenzivni otroci)	hemogram, serumski elektroliti, sečnina, kreatinin, glukoza, lipidi, urin, mikroalbumin v urinu, urinokultura, ultrazvok sečil, RTG prsnega koša, EKG, ehokardiografija, pregled očesnega ozadja
druga stopnja (dodatna diagnostika)	plazemska aktivnost renina, aldosteron v plazmi, kateholamini v urinu in plazmi, dinamična scintigrafija ledvic, preiskava ščitnice (TSH, T_3 , T_4)
tretja stopnja (zahtevnejša diagnostika glede na rezultate prve in druge stopnje)	barvni Doppler, računalniška tomografija, magnetna resonanca, ledvična angiografija, določanje renina v ledvičnih venah, mikcijski cistogram, ledvična biopsija, scintigrafija z ^{123}I -metajod-benzil-gvanidinom, endokrinološke preiskave (kortizol v plazmi in urinu), genetske preiskave (Liddlov sindrom), toksikološke preiskave

Tabela 8. Najvažnejši anamnestični podatki pri diagnostiki pediatrične hipertenzije (7, 25).

Družinska anamneza	hipertenzija, srčnožilne bolezni, nenadna smrt, sladkorna bolezen, dislipidemija, debelost, dedne bolezni (policistična ledvična bolezen, feokromocitom, nevrofibromatoza) itd.
Perinatalna anamneza	porodna teža in dolžina, gestacijska starost, oligohidramniji, anoksija, kateterizacija umbilikalne arterije
Prejšnje bolezni	hipertenzija, ledvične, srčne, endokrine, nevrološke bolezni, sindromi (von Hippel-Lindauov, Turnerjev, Williamsov, Marfanov, Cushingov, nevrofibromatoza) itd.
Simptomi in znaki	nizka rast, dizurija, edemi, palpitanje, virilizacija, glavobol, epistaksa, vrtoглаvica, pareza obraznega živca, smrčanje
Drugo	telesna aktivnost, prehranjevanje, kajenje, uživanje alkohola, zdravila (antihipertenzivi, steroidi, kontraceptivi, antidepresivi), nosečnost, socialni podatki (šola) itd.

ustrezna anamneza in vestno opravljen klinični pregled otroka (tabela 8). Ta naj bi zajel vse organe in naj bi med drugim zabeležil tudi telesno težo in višino, periferne pulze, KT na vseh štirih okončinah, šume na srcu, trebuhu, vratu itd.

GENETSKE PREISKAVE

V zadnjih letih pridobivajo genetske preiskave vedno večji pomen tudi v vsakodnevni klinični praksi. Na tem mestu omenjamo monogeneske hipertenzije, ki nastanejo zaradi okvare enega samega gena. Za vse te bolezni je značilno, da imajo zelo povečano reabsorpcijo natrija v ledvičnih tubulih in nizko aktivnost renina v plazmi. Imenujemo jih tudi »hipertenzije z nizkim reninom«. Čeprav gre za zelo redke bolezni, jih zaradi njihove zanimive etiopatogeneze nekaj navajamo: Gordonov sindrom, Liddlov sindrom, *apparent mineralocorticoid excess*, aldosteronizem, ozdravljiv za glukokortikoidi, in kongenitalna adrenalna hiperplazija. Za vse našete monogeneske hipertenzije, z izjemo Gordonovega sindroma, je klinično pomembno, da jih označuje hipokaliemija (25, 27).

V primerjavi z monogenetskimi hipertenzijami je esencialna hipertenzija poligeneska kompleksna multifaktorska bolezen, pri kateri igrajo veliko vlogo tudi dejavniki okolja. Večina genov (ki delujejo tudi drug na drugega), odgovornih za nastanek esencialne hipertenzije, še ni odkrita (28, 29). Treba je dodati, da je ob odsotnosti tipične klinične slike diagnostika za določitev hipertenzije tem obsežnejša, čim manjši je otrok (tabela 6, tabela 7).

OČENJEVANJE OŠKODOVANOSTI TARČNIH ORGANOV

Kot smo že omenili, je pomen hipertenzije predvsem v tem, da predstavlja enega glavnih dejavnikov tveganja za razvoj aterosklerotičnih srčnožilnih bolezni (možganska kap in srčni infarkt) oziroma za razvoj oškodovanosti (prizadetosti) tarčnih organov (srca, krvnih žil, ledvic). Oškodovanost tarčnih organov vodi preko različnih stopenj do nastanka aterosklerotičnih srčnožilnih bolezni. Ocenjevanje stopnje oškodovanosti tarčnih organov je pomembno za preprečevanje, spremljanje

in zdravljenje hipertenzije. Prav tako nam je v pomoč pri ocenjevanju trajanja hipertenzije pri otroku in pogosto pri odločitvi o pomembnosti hipertenzije in pričetku medikamentnega zdravljenja.

Prizadetost srca ocenjujemo najbolje tako, da s pomočjo ultrazvoka srca (ehokardiografije) ugotavljamo, ali ima otrok hipertrofijo levega prekata ali ne. Hipertrofijo računamo po Devereuxovi enačbi in jo izražamo v g/m (2, 7, 30). Ultrazvočno ugotavljamo tudi diastolično disfunkcijo levega prekata, ki predstavlja pomembno merilo prizadetosti srca in je lahko predstopnja srčnega popuščanja.

S pomočjo ultrazvoka določamo tudi zgodnje patološke spremembe na ožilju. Izmerimo debelino intime medije na karotidnih ali femoralnih arterijah in jo primerjamo z normalnimi vrednostmi (31). Omenjena debelina je povečana pri otrocih z družinsko hiperholesterolemijo oziroma z debelostjo ali hipertenzijo (32). Prizadetost ožilja ocenjujemo tudi z določanjem raztegljivosti (elastičnosti) arterij oziroma njenega nasprotja – arterijske togosti (okorelosti) (4). Ta metoda pa se v pediatrični klinični praksi še ni dovolj uveljavila. Nasprotno pa spada pregled očesnega ozadja (fundoskopija) v rutinski pregled otroka s hipertenzijo, posebej če sumimo na hipertenzivno encefalopatijo ali maligno hipertenzijo. Pri lažjih oblikah hipertenzije fundoskopija pri otrocih nima takega pomena, ker ugotavljamo na arteriolah mrežnice le lažje spremembe (33).

Ledvice so pomemben tarčni organ. Njihovo oškodovanost ocenjujemo z določanjem glomerulne filtracije (GFR), ki je merilo za ledvično funkcijo in z ugotavljanjem mikroalbumina v urinu (določanje mikroalbuminurije) (4). GFR računamo po Schwartzovi formuli:

$$GFR = \frac{k \cdot h}{s \cdot \text{kreatinin}} \quad (1)$$

kjer je GFR glomerulna filtracija v ml/min/1,73 m², h telesna višina v cm, k koeficient, ki je odvisen od starosti (nedonošenčki k=0,33; novorojenčki k=0,45; otroci 2–12 let k=0,55; dekleta 13–18 let k=0,55; fantje 13–18 let k=0,70) in s-kreatinin vrednost serumskega kreatinina v μmol/l.

Stalno znižanje GFR nakazuje ledvično okvaro (7). Mikroalbuminurija (30–300 mg/dan) je označevalec ledvične (in žilne) prizadetosti, proteinurija (> 300 mg/dan) pa nakazuje hujšo ledvično parenhimsko okvaro (34). Naj omenimo, da je ledvična prizadetost zaradi hipertenzije pri otrocih v primerjavi z odraslimi bistveno redkejša, saj je pri odraslih prevalenca hipertenzije mnogo višja kot pri otrocih, pa tudi čas trajanja hipertenzije pri odraslih je običajno daljši.

PREPREČEVANJE HIPERTENZIJE

Danes se ocenjuje, da je pri otrocih in mladostnikih prevalenca hipertenzije nekaj več kot 3% in da enak odstotek ugotovimo za pediatrično prehipertenzijo (visoko normalen KT) (11). Pri tem je treba poudariti, da pri mladostnikih (ne pa pri majhnih otrocih) približno 90% hipertenzije odpade na esencialno hipertenzijo in da je torej sekundarne hipertenzije pri mladostnikih mnogo manj, kot se je še pred leti mislilo (3, 35). Pri preprečevanju esencialne hipertenzije oziroma pri zniževanju zvišanega KT se držimo veljavnih priporočil, in sicer (7, 9):

- ker sta prevelika telesna teža in debelost glavna krivca, da se je KT pri otrocih v zadnjih desetletjih zvišal, je potrebno, da se pri njih indeks telesne mase vzdržuje pod 85. percentilom. Priporočila se hujšanje 1–2 kg na mesec. Prehrana naj ne vsebuje preveč sladkorja (sladkih pijač), nasičenih maščob in soli. Vsebuje naj zelenjavo, sadje in žitarice. Posebna pozornost velja za trebušno debelost (merimo jo z obsegom pasu) (36). Na tem mestu je treba omeniti metabolični sindrom, ki je skupek dejavnikov tveganja metaboličnega izvora in predstavlja izrazito povečano dolgoročno tveganje za razvoj aterosklerotičnih srčno-žilnih bolezni in sladkorne bolezni tipa 2. Za diagnozo metaboličnega sindroma pri otrocih mora obstajati debelost in še dva od štirih dejavnikov tveganja (zvišani trigliceridi, znižan HDL-holesterol (angl. *high density lipoprotein*, HDL), zvišan KT, zvišana glukoza v krvi);
- otroci naj bi bili telesno aktivni na svežem zraku vsaj 40 minut od tri-do pet-krat na teden in naj ne bi za televizorjem ali računalnikom sedeli več kot dve uri dnevno;

- ker nizka porodna teža in zavrta rast otroka po rojstvu pospešujeta srčnožilne bolezni pri odraslih, se priporoča zdrav življenjski slog tudi pri nosečnicah oziroma materah (prepoved kajenja in alkohola, pospeševanje dojenja od šest do deset mesecev itd.) (37). Priporočen vnos soli za mlajše otroke je 1,2 g/dan, za starejše otroke 1,5 g/dan in za odrasle 2,4 g/dan;
- za zdrav življenjski slog se morajo zavzemati v družinah, vrtcih, šolah, medijih in na ustreznih ministrstvih.

ZDRAVLJENJE HIPERTENZIJE

Otroke s sekundarno hipertenzijo zdravimo tako, da zdravimo osnovno bolezen, ki povzroča zvišan KT. Pri otrocih z esencialno hipertenzijo najprej preverimo, ali je zvišan KT posledica debelosti, prevelikega vnosa soli oziroma premajhne telesne aktivnosti. Če je odgovor pritrdilen, pričnemo z nefarmakološkim zdravljenjem. To zajema priporočila, ki so zapisana v poglavju Preprečevanje hipertenzije.

Nefarmakološko zdravljenje je treba uvesti pri vseh otrocih s prehipertenzijo (visoko normalnim KT) ali hipertenzijo. S to terapijo nadaljujemo tudi takrat, ko smo pri hipertenzivnem otroku začeli uvajati farmakološko (medikamentno) zdravljenje.

Zdravljenje z zdravili je potrebno pri bolnikih, ki imajo simptomatsko ali sekundarno hipertenzijo oziroma zaradi hipertenzije oškodovane tarčne organe. Tudi sladkorna bolezen tipa 1 in 2 zahteva farmakološko zdravljenje. KT moramo znižati pod 90. percentil glede na starost, spol in višino. Če pa gre za bolnika s kronično ledvično boleznijo brez proteinurije, znižamo KT pod 75. percentil (pod 50. percentil, če obstaja proteinurija) (7, 25, 35). Pri hipertenzivnih odraslih s sladkorno boleznijo oziroma srčnožilno ali ledvično boleznijo je treba KT znižati pod 130/80 mmHg in pod 120/75 mm/Hg, če je dodatno prisotna še proteinurija (4).

Odločanje glede začetka medikamentnega antihipertenzijskega zdravljenja mora biti pri otrocih individualno in dobro je treba pretehtati, ali ne bo dolgotrajno zdravljenje morda prineslo več škode kot koristi.

Do pred kratkim ni bilo antihipertenzivskih zdravil, ki bi imela licenco za uporabo

v pediatriji. Šele nedavno je na pobudo stroke in politike v Združenih državah Amerike (ZDA) in Evropi farmacevtska industrija začela izdelovati antihipertenzijska zdravila, ki so uradno potrjena za predpisovanje pri otrocih. Tako so trenutno vsa priporočila za farmakološko zdravljenje hipertenzije v pediatriji osnovana na nekaterih raziskavah, ki jih je denarno podprla farmacevtska industrija, na izkušnjah posameznih centrov, dnevni klinični praksi in preračunavanju odmerkov za otroke iz podatkov za odrasle.

Priporočila za farmakološko zdravljenje

S farmakološkim zdravljenjem začnemo tako, da uvedemo eno samo zdravilo v nizkem odmerku. Na ta način se izognemo hitremu padcu KT. Če nam ne uspe v 4–8 tednih dovolj znižati KT, odmerek zvišamo. Če tudi s tem ukrepom ne pride do zaželenega padca KT ali pa če se pojavijo stranski učinki zdravil, je priporočljivo dodati zdravilo iz druge

skupine antihipertenzijskih zdravil (ki ima drugačen način delovanja). V klinični praksi uporabljamo danes naslednja antihipertenzijska zdravila, ki jih lahko razporedimo po prvih črkah abecede:

- A: inhibitorji angiotenzin-konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme-inhibitor*, ACE-I) in blokatorji angiotenzinskih receptorjev (angl. *angiotensin receptor blockers*, ARB),
- B: blokatorji beta (betaadrenergični blokatorji),
- C: blokatorji kalcijevih kanalčkov (angl. *calcium channel blocker*, CCB),
- D: diuretiki.

Mlajši ljudje se na splošno bolje odzivajo na blokatorje reninskega sistema (zdravila A in B), starejši in temnopolta populacija pa bolje na zdravila skupine C in D. V tabeli 9 so prikazani priporočeni začetni odmerki najpogostejše uporabljenih antihipertenzijskih zdravil pri otrocih (7). Nikoli ne smemo prekoračiti najvišjega priporočenega odmerka za odrasle.

Tabela 9. Priporočeni začetni odmerki najpogostejše uporabljenih antihipertenzijskih zdravil pri otrocih (7). e. d. – enkrat dnevno, d. d. – dvakrat dnevno, t. d. – trikrat dnevno.

Skupina	Zdravilo	Odmerek	Presledek
zaviralci angiotenzinske konvertaze	kaptopril	0,3–0,5 mg/kg/dan	d. d.–t. d.
	enalapril	0,08–0,60 mg/kg/dan	e. d.
	fozinopril	0,1–0,6 mg/kg/dan	e. d.
	lizinopril	0,0–0,60 mg/kg/dan	e. d.
	ramipril*	2,5–6 mg/dan	e. d.
blokatorji angiotenzinskih receptorjev	kondesartan	0,16–0,50 mg/kg/dan	e. d.
	irbesartan*	75–150 mg/dan	e. d.
	losartan	0,75–1,44 mg/kg/dan	e. d.
	valsartan	2 mg/kg/dan	e. d.
betaadrenergični blokatorji	atenolol	0,5–1,0 mg/dan	e. d.–d. d.
	metoprolol	0,5–1,0 mg/kg/dan	e. d.
	propranolol	1,0 mg/kg/dan	d. d.–t. d.
blokatorji kalcijevih kanalčkov	amlodipin	0,06–0,3 mg/kg/dan	e. d.
	felodipin*	2,5 mg/dan	e. d.
	nifedipin	0,25–0,50 mg/kg/dan	e. d.–d. d.
diuretiki	amilorid	0,4–0,6 mg/kg/dan	e. d.
	klortalidon	0,3 mg/kg/dan	e. d.
	furozemid	0,5–2,0 mg/kg/odmerek	e. d.–d. d.
	hidroklortiazid	0,5–1,0 mg/kg/dan	e. d.
	spironolakton	1,0 mg/kg/dan	e. d.–d. d.

* – na razpalogo ni odmerka glede na težo.

Tabela 10. Bolezni, pri katerih se priporočajo samo določene skupine antihipertenzivskih zdravil (s kontraindikacijami) (7).

Skupina antihipertenzivov	Priporočeno	Kontraindicirano
zaviralci angiotenzinske konvertaze	kronična ledvična odpoved sladkorna bolezen srčna odpoved	obojestranska stenoza ledvične arterije stenoza ledvične arterije v solitarni ledvici hiperkaliemija nosečnost
blokatorji angiotenzinskih receptorjev	kronična ledvična bolezen sladkorna bolezen srčna odpoved	obojestranska stenoza ledvične arterije stenoza ledvične arterije v solitarni ledvici hiperkaliemija nosečnost
betaadrenergični blokatorji	koarktacija aorte srčna odpoved	bronhialna astma
blokatorji kalcijevih kanalčkov	stanje po transplantaciji	srčna odpoved
diuretiki, ki varčujejo s kalijem	hiperaldosteronizem	kronična ledvična odpoved
diuretiki zanke	kronična ledvična odpoved srčna odpoved	
intravenski vazodilatatorji	nujna hipertenzivna stanja	

Pri dajanju dveh zdravil kombiniramo zdravila A ali B s C ali D. Če uvedemo trotirno terapijo, uporabimo zdravila A in C in D ali B in C in D. Tovarniško kombinirane odmerke antihipertenzivov v pediatriji uporabljamo redkeje. Redkeje uporabljamo tudi antihipertenzive, kot so neposredni vazodilatatorji, centralno delujoča zdravila in antagonisti receptorjev alfa₁. Treba je dodati, da vsa antihipertenzivska zdravila približno do enake mere znižujejo KT, za posamezne bolezni pa se vseeno priporočajo le določena zdravila (tabela 10) (38).

Antihipertenzivska zdravila A (ACE-I in ARB) imajo še dodatno antiproteinurčni in renoprotektivni učinek, kar se priporoča pri zdravljenju kronične ledvične bolezni, diabetične nefropatije in metaboličnega sindroma (5, 7, 25, 35).

Na koncu tega poglavja omenjamo značilne in najpogostejše stranske učinke glavnih antihipertenzivskih zdravil:

- zaviralci angiotenzinske konvertaze: hiperglikemija, dvig dušičnih retentov, kašelj, angioedem, nevtropenija in anemija. Ta zdravila imajo teratogeni učinek in so v nosečnosti kontraindicirana, na kar morajo biti mladostnice posebej opozorjene. Če mladostnica, ki dobiva zaviralec

angiotenzinske konvertaze načrtuje nosečnost, zamenjamo omenjeni antihipertenziv z drugim, običajno z metildopo (centralni spodbujevalec adrenergičnih receptorjev alfa₂). Zaviralci angiotenzinske konvertaze so kontraindicirani tudi pri obojestranski stenozni ledvičnih arterij in pri stenozni ledvične arterije v solitarni ledvici;

- blokatorji angiotenzinskih receptorjev: glede stranskih učinkov in kontraindikacij velja enako kot pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze;
- betaadrenergični blokatorji: bradikardija, bronhospazem, slabša odzivnost na inzulin, zvišanje trigliceridov in znižanje HDL-holesterola v serumu. Teh zdravil ne predpisujemo bolnikom z astmo, sladkorno boleznijo in motnjami srčnega ritma; športnikom zmanjšujejo njihovo telesno zmogljivost;
- blokatorji kalcijevih kanalčkov: glavobol, zardevanje, tahikardija, vrtoglavica, otekle goleni;
- diuretiki: glede na to, na kateri ravni nefrona pride do zavore reabsorpcije natrija, povzročajo diuretiki hipokaliemijo, hipomagnezijo in hiperkalcemijo. Povzročajo pa tudi hiperglikemijo in hiperlipidemijo.

Tabela 11. Antihipertenzivna zdravila za hipertenzivno krizo (7). IVB – intravenski bolus (velik enkratni odmerek), IVI – intravenska infuzija, O – skozi usta, ZAK – zaviralec angiotenzinske konvertaze.

Zdravilo	Skupina	Način dajanja	Odmerki	Začetek delovanja
natrijev nitroprusid	neposredni vazodilatator	IVI	0,5–8 µg/kg/min	v nekaj sekundah
labetalol	blokatorja alfa in beta	IVI	0,25–3 mg/kg/h	5–10 minut
nikardipin	kalcijev antagonist	IVI	1–3 µg/kg/min	v nekaj minutah
klonidin	centralni antagonist alfa	IVB	2–6 µg/kg/odmerek	10 minut
esmolol	blokator beta	IVI	100–500 µg/kg/min	v nekaj sekundah
enalapriat	ZAK	IVB	0,05–0,1 mg/kg/odmerek	15 minut
furozemid	diuretik zanke	IVB	0,5–5 mg/kg/odmerek	v nekaj minutah
nifedipin	kalcijev antagonist	O	0,25 mg/kg/odmerek	20–30 minut
kaptopril	ZAK	O	0,1–0,2 mg/kg/odmerek	10–20 minut
minoksidil	neposredni vazodilatator	O	0,1–0,2 mg/kg/odmerek	5–10 minut

Hipertenzivna kriza (nujna hipertenzivna stanja)

Hipertenzivna kriza je življenje ogrožajoče stanje, ki je povezano z akutno hudo hipertenzijo. Huda hipertenzija je definirana kot hipertenzija druge stopnje, ki jo spremljajo hudi simptomi in znaki. Delimo jo na zelo nujno hipertenzivno stanje (angl. *emergency*) in na nujno hipertenzivno stanje (angl. *urgency*). Prvo je opredeljeno kot huda hipertenzija, ki jo spremlja akutna prizadetost tarčnih organov (možganov, ledvic, srca). Oškodovanost možganov se lahko kaže kot hipertenzivna encefalopatija, ki nastane zaradi odpovedi avtoregulacije možganskega krvnega obtoka in vodi v hipoperfuzijo možganov. Znaki oziroma simptomi so krči, nezavest, zmedenost, glavobol, motnje vida itd. Raziskava z magnetno resonanco pokaže značilne znake posteriorne levkoencefalopatije – vazogenega edema, do katerega pride zaradi prehoda tekočine v intersticij (predvsem v belo možganovino okcipitalnih in parietalnih režnjev). Pri tej obliki hipertenzivne krize lahko pride tudi do ledvične in srčne odpovedi. Zaradi povedanega morajo biti otroci z zelo nujnim hipertenzivnim stanjem sprejeti v enoto za intenzivno terapijo, kjer lahko hudo zvišan KT spremljajo in znižujejo.

Nujno hipertenzivno stanje definiramo kot hudo hipertenzijo, pri kateri ni prišlo do akutne disfunkcije tarčnih organov, ampak jo spremljajo lažji simptomi (slabost, bruhanje, glavobol). Pri nepravilnem zdravljenju lahko preide nujno hipertenzivno stanje v zelo nujnega, kar pripelje do že opisanih zapletov.

Poudarek pravnega zdravljenja hipertenzivne krize je na takojšnjem znižanju KT, kar zmanjša ali prepreči oškodovanost tarčnih organov. Pri tem pa je treba posebej poudariti, da zniževanje KT ne sme potekati prehitro, da ne pride do hipoperfuzije življenjsko pomembnih organov, predvsem možganov. V prvih 8–12 urah znižamo KT za 25 % načrtovanega znižanja KT, naslednje 25 % znižanja sledi v 8–12 urah. V nadaljnjih 24 urah pa postopno zmanjšujemo KT še za preostalih 50%. Pri tem moramo ves čas meriti KT najboljše intraarterialno, lahko pa tudi v presledkih nekaj minut oscilometrično ali z običajno klinično metodo. Priporočljivo je imeti pripravljen drug delujoč intravenski kanal, da po njem takoj steče fiziološka raztopina, če smo po intravenski poti preveč znižali KT. Intravenska infuzija je varnejša kot intravenska injekcija. Za zdravljenje zelo nujnega hipertenzivnega stanja se najpogosteje uporabljata natrijev nitroprusid ali labetalol, za zdravljenje nujnega hipertenzivnega stanja pa lahko dajemo tudi peroralna zdravila (tabela 11).

Če nam je uspelo premagati hipertenzivno krizo, začne otrok dobivati običajne peroralne antihipertenzive. Paziti pa moramo, da nenadoma ne prekinemo zdravljenja z betaadrenergičnimi blokatorji ali klonidinom, kar lahko povzroči ponovno hudo hipertenzijo (7, 25, 39–41).

Odporna hipertenzija

Treba je omeniti še zdravljenje odporne (rezistentne) hipertenzije. Ta je opredeljena kot

hipertenzija, pri kateri ne moremo znižati KT do zaželenih vrednosti, čeprav bolnik dobiva tri ali več zdravil in se drži tudi zdravega sloga življenja. V takšnem primeru moramo pomisliti predvsem na spregledano sekundarno hipertenzijo, pa tudi na to, da se otrok ne drži navodil (dodatno zvišana telesna teža, prekomeren vnos soli, ne prejema zdravil itd.) (42).

Vsekakor pa moramo pri otrocih s hipertenzijo KT spremljati načeloma celo življenje. Prav tako traja zdravljenje hipertenzivnih z redkimi izjemami (npr. ozdravljena sekundarna hipertenzija) vse življenjsko obdobje. Zelo redki so primeri, ko lahko medikamentno zdravljenje esencialne hipertenzije za vedno prekinemo.

Dodatno zdravljenje

Če ima otrok poleg hipertenzije še neko drugo bolezen, jo seveda ustrezno zdravimo. Vedno pa je pri zdravljenju hipertenzije treba upoštevati še druge dejavnike tveganja za razvoj srčnožilnih bolezni. K diagnostiki hipertenzije spada tako tudi določanje lipoproteinov v serumu. Če so ti zvišani (dejavnik tveganja za razvoj aterosklerotičnih srčnožilnih bolezni), priporočamo dieto z malo holesterola (manj kot 200 mg dnevno) in z malo nasičenih maščobnih kislin, obogateno z vlakninami. Povečano telesno aktivnost priporočamo pri znižanem HDL-holesterolu in zvišanih trigliceridih. Pri slednjih lahko predpišemo tudi fibrate.

Statine (pravastatin) lahko dajemo otrokom od dopolnjenega 8. leta naprej in to v primeru, če imajo zvišan LDL-holesterol (angl. *low density lipoprotein*, LDL) (4,94 mmol/l in več). Statine pa lahko predpišemo tudi pri nižjih vrednostih LDL-holesterola: pri 4,16 mmol/l in več, če gre za obremenilno družinsko anamnezo ali debelost, hipertenzijo ali kajenje, in pri 3,38 mmol/l ali več pri otroku s sladkorno boleznijo (43, 44).

Pri tem je treba posebej poudariti, da sta v zadnjih desetletjih povečana telesna teža in debelost pri otrocih v večini evropskih držav strmo narasli in da je njuna prevalenca ponekod do 30%. Debeli otroci postanejo pogosto debeli odrasli. Debelost je postala eden glavnih zdravstvenih problemov današnjega sveta, saj pomembno ogroža srčnožilno in psihoso-

cialno zdravje ljudi, njeno preprečevanje in zdravljenje pa je zelo zapleteno (45, 46).

Na koncu je treba omeniti še priporočila Ameriške akademije za pediatrijo o športnem udejstvovanju otrok in mladostnikov, ki imajo hipertenzijo. Priporočila na kratko povzamemo (42):

- Zdrav življenjski slog je priporočljiv za športnike z zvišanim in normalnim KT.
- Športniki s prehipertenzijo lahko normalno trenirajo in tekmujejo. Vsakih 6 mesecev pa jim moramo izmeriti KT. Opozarjati jih moramo na spremembo življenjskega sloga.
- Športnikov s hipertenzijo prve stopnje, ki nimajo okvare tarčnih organov ali spremljajoče bolezni srca, ne omejujemo pri njihovih športnih aktivnostih. Ponovno pa jim moramo izmeriti KT čez teden ali dva, da potrdimo hipertenzijo. Če je ta potrjena pri naslednjih pregledih ali če so prizadeti tarčni organi oziroma če smo ugotovili spremljajoče bolezni srca ali simptome zvišanega KT, moramo športnika napotiti k ustreznemu pediatričnemu subspecialistu.
- Športnikom s hipertenzijo druge stopnje, ki nimajo okvare tarčnih organov ali spremljajoče bolezni srca, prepovemo statično športno aktivnost, dokler se jim KT ne normalizira (življenjski slog, zdravila). Če nimajo simptomov, jih napotimo k ustreznemu pediatričnemu specialistu v roku enega tedna, če jih imajo, pa takoj.
- Če ima športnik s hipertenzijo še neko drugo srčnožilno bolezen, se pri omejevanju telesne aktivnosti običajno oziram na tip in težo te bolezni.
- Športnike je treba seznaniti s tem, kakšen vpliv imajo določene snovi na zvišanje KT (zdravila, kofein, tobak, alkohol, droge). Posebej je treba poudariti, da se hipertenzivnim športnikom za zniževanje KT ne sme predpisovati diuretikov in blokatorjev beta.
- Tudi športniki s hipertenzijo morajo paziti, da ne zaužijejo s hrano prevelikih količin soli. Ob rehidraciji pa morajo vseeno dobiti dovolj soli, da se zagotovi ustrezna retencija in razporeditev vode v telesu.
- Posebno pozornost je treba posvetiti debelim športnikom in športnikom s poškodbo hrbtne mozga. Ti so še posebej nagnjeni k hipertenziji.

ZAKLJUČEK

Hipertenzija je eden glavnih dejavnikov tveganja za razvoj aterosklerotičnih srčnožilnih bolezni, ki so še vedno najvažnejši vzrok za umrljivost v razvitem in ponekod tudi v nerazvitem svetu. Esencialna hipertenzija ima svoje začetke v otroški dobi. Zaradi tega je njeno preprečevanje, odkrivanje in zdravljenje veli-

kega pomena in to ni samo naloga zdravstvene službe, temveč tudi civilne družbe in države (individualni in populacijski pristop). Evropsko združenje za hipertenzijo je izdalo priporočila za obravnavo hipertenzije posebej za odrasle in pozneje (leta 2009) še za otroke in mladostnike. Prizadevamo si, da bi ta priporočila za otroke, na katerih je osnovan tudi naš članek, sprejeli tudi v Sloveniji.

LITERATURA

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289 (19): 2560-72.
2. Blumenthal S, Epps RP, Heavenrich R, et al. Report of the task force on blood pressure control in children. *Pediatrics*. 1977; 59 (5 Suppl 2): 797-820.
3. Gregorič A, Oberiter V, Schmidt I, et al. Hypertension in Slovene schoolchildren population. *Clin Exp Hypertens A*. 1986; 8 (4-5): 571-6.
4. European society of hypertension-European society of cardiology guidelines committee. 2003 European society of hypertension and European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21 (6): 1011-53.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25 (6): 1105-87.
6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document. *J Hypertens*. 2009; 27 (11): 2121-58.
7. Lurbe E, Cifkova R, Kennedy Cruickshank J, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European society of hypertension. *J Hypertens*. 2009; 27 (9): 1719-42.
8. National heart, lung, and blood institute, Bethesda, Maryland. Report of the second task force on blood pressure control in children-1987. Task force on blood pressure control in children. *Pediatrics*. 1987; 79 (1): 1-25.
9. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114 (2 Suppl, 4th Report): 555-76.
10. Acceto R, Brguljan Hitij J, Dobovišek J, et al. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. *Zdrav Vestn*. 2008; 77 (5): 349-63.
11. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25 (7): 1219-24.
12. Nelson MJ, Ragland DR, Syme SL. Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressure levels. *Am J Epidemiol*. 1992; 136 (6): 633-45.
13. de Man SA, André JL, Bachmann HJ, et al. Blood pressure in childhood: pooled findings of six european studies. *J Hypertens*. 1991; 9 (2): 109-14.
14. Menghetti E, Viridis R, Strombi M, et al. Blood pressure in childhood and adolescents: the Italian normal standards. Study Group on Hypertension of the Italian Society of Pediatrics. *J Hypertens*. 1999; 17 (10): 1363-72.
15. Jackson LV, Thalange NK, Cole TJ. Blood pressure centiles for Great Britain. *Arch Dis Child*. 2007; 92 (14): 298-303.
16. Munkhaugen J, Lydersen S, Wideroe T-E, et al. Blood pressure reference values in adolescents: methodological aspects and suggestion for northern european tables based on the North trondelag health study II. *J Hypertens*. 2008; 26 (10): 1912-8.
17. Sung RY, Choi KC, So HK, et al. Oscillometrically measured blood pressure in Hong Kong Chinese children and associations with anthropometric parameters. *J Hypertens*. 2008; 26 (4): 678-84.
18. Stergiou GS, Christodoulakis G, Giovvas P, et al. Home blood pressure monitoring in children: how many measurements are needed? *Am J Hypertens*. 2008; 21 (6): 633-8.
19. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European society of hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second international consensus conference on home blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2008; 26 (8): 1505-26.

20. Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC, et al. Home blood pressure normalcy in children and adolescents: the Arsa-keion school study. *J Hypertens.* 2007; 25 (7): 1375–9.
21. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and nondippers. *Lancet.* 1988; 2 (8607): 397.
22. Lurbe E, Parati G. Out-of-office blood pressure measurement in children and adolescent. *J Hypertens.* 2008; 26 (8): 1536–9.
23. Wühl E, Witte K, Soergel M, et al. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens.* 2002; 20 (10): 1995–2007.
24. Marčun-Varda N, Gregorič A. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring in infants and toddlers. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20 (6): 798–802.
25. Rees L, Webb NJA, Brogan PA. *Pediatric nephrology.* 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2007.
26. Marčun Varda N, Gregorič A. A diagnostic approach for the child with hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20 (4): 499–506.
27. Williams SS. Advances in genetic hypertension. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19 (2): 192–8.
28. Zhang K, Weder AB, Eskin E, et al. Genome-wide case/control studies in hypertension: only the »tip of the iceberg«. *J Hypertens.* 2010; 28 (6): 1115–23.
29. Portmann RJ, Sorof JM, Ingelfinger JR. *Pediatric hypertension.* 1st ed. Totowa – New Jersey: Humana Press; 2004.
30. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assesment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986; 57 (6): 450–8.
31. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens.* 2005; 23 (9): 1707–15.
32. Sorof JM, Alexandrov AV, Garami Z, et al. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18 (10): 1020–4.
33. Gregorič A, Gračner B, Jurinec Vajda S. 10 – bis 12 – jährige Verlaufskontrolle des Augenhintergrunds bei Kindern und Jugendlichen mit essentieller Hypertonie. *Nieren – Hochdruckkr.* 1998; 27 (7): 345–9.
34. Rademacher ER, Sinaiko AR. Albuminuria in children. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009; 18 (3): 246–51.
35. Webb N, Postlethwaite R. *Clinical Paediatric Nephrology.* 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2003.
36. Torrance B, McGuire KA, Lewanczuk R, et al. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag.* 2007; 3 (1): 139–49.
37. Barker DJ, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.* 1989; 298 (6673): 564–7.
38. Simonetti G, Rizzi M, Donadini R, et al. Effects of antihypertensive drugs on blood pressure and proteinuria in chilhood. *J Hypertens.* 2007; 25 (12): 2370–6.
39. Flynn JT, Tullus K. Severe hypertension in children and adolescents: pathophysiology and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24 (6): 1101–12.
40. Adelman RD, Coppo R, Dillon MJ. The emergency management of severe hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14 (5): 422–7.
41. Patel HP, Mitsnefes M. Advances in the pathogenesis and management of hypertensive crisis. *Curr Opin Pediatr.* 2005; 17 (2): 210–4.
42. American Academy of Pediatrics. Council on Sports Medicine and Fitness. Policy statement – athletic participation by children and adolescents who have systemic hypertension. *Pediatrics.* 2010; 125 (6): 1287–94.
43. Daniels SR, Greer FR. Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in children. *Pediatrics.* 2008; 122 (1): 198–208.
44. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and life style recommendations revision 2006: a scientific statement from the American heart association nutrition committee. *Circulation.* 2006; 114 (1): 82–96.
45. Jackson-Leach R, Lobstein T. Estimated burden of pediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 1. The increase in the prevalence of child obesity in Europe is itself increasing. *Int J Pediatr Obes.* 2006; 1 (1): 26–32.
46. Júlíusson PB, Eide GE, Roelants M, et al. Overweight and obesity in Norwegian children: prevalence and socio-demographic risk factors. *Acta Paediatr.* 2010; 99 (6): 900–5.

Hojka Gregorič Kumperščak¹

Samomori in samomorilno vedenje pri mladostnikih

Adolescent Suicides and Suicidal Behaviour

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: samomor, samomorilno vedenje, mladostniki, duševne bolezni, dejavniki tveganja

Slovenija, žal, zaseda prva mesta po samomorilnem količniku v Evropi in tudi v svetu. Med mladostniki beležimo 15–20 samomorov na leto. Samomori so izjemno redki med otroki. Med mladostniki gre večinoma za impulzivno odločitev za samomor, lahko pa najdemo v ozadju samomora tudi resno psihopatologijo ali duševno motnjo. Če gre v ozadju samomora za duševno motnjo, so to najpogosteje depresija, vedenjska motnja, škodljivo uživanje ali zloraba psihoaktivnih snovi, vključno z alkoholom, in osebnostne motnje. Drugače je pri samomorilnem vedenju, ki večinoma ni posledica izolirane duševne motnje, akutne travmatske izkušnje ali subjektivno pomembne izgube, ampak seštevek neugodnega razvojnega procesa, pri katerem je prišlo do kopičenja neugodnih dejavnikov na različnih področjih. Pri ocenjevanju stopnje tveganja nekega samomorilnega vedenja je treba poznati vse posebnosti razvojnega obdobja. Pri mladostniku občasna samomorilna razmišljanja sama po sebi še ne pomenijo visokega samomorilnega tveganja, saj so v tem obdobju dokaj pogosta. Seveda je drugače, če jih spremljata dodatna psihopatologija in psihiatrična simptomatika ter če mladostniku predstavljajo edini način rešitve iz krize. Prav nasprotno je pri otrocih, pri katerih je treba vsako samomorilno razmišljanje obravnavati kot visoko tvegano. Hospitalizacija je indicirana po poskusu samomora, pri katerem smo ocenili visoko tveganje, torej kadar je bil način samomora drugačen, kot je zaužitje tablet ali površinsko »rezanje«, kadar gre za moški spol, kadar imamo podatke o prejšnjih poskusih samomora, če so še vedno prisotne samomorilne in/ali depresivne misli ali psihotični simptomi ter kadar gre za posledice škodljivega uživanja ali zlorabe psihoaktivnih snovi. Preprečevanje samomorilnega vedenja bi moralo biti prednostna naloga vrste različnih služb, tako zdravstvenih kot socialnih in šolskih ter vseh, ki imajo možnost in dolžnost vplivanja na duševno zdravje v družbi in družini.

ABSTRACT

KEY WORDS: suicide, suicidal behaviour, adolescents, psychiatric disorders, risk factors

Slovenia, unfortunately, ranks top in the European and world suicide rates. In the group of children and adolescents under the age of 18 years, there are 15–20 suicides a year. Suicides are extremely rare in childhood. In the majority of adolescents who committed suicide the decision was impulsive, although one could also find an undiagnosed and/or untreated psychiatric disorder in the background of suicide. In such cases the most common psychiatric disorders were depression, conduct disorder, drug abuse/dependence and personality disorders. Suicidal behaviour, on the other hand, is commonly not a consequence of an isolated

¹ Doc. dr. Hojka Gregorič Kumperščak, dr. med., Odsek za otroško in mladostniško psihiatrijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; hojka.kumpercak@ukc-mb.si

mental disorder, acute traumatic experience or subjectively perceived important loss, but rather a result of dysfunctional developmental process where unfavourable factors have been accumulating in various areas. To assess the level of suicide risk, one should be familiar with developmental specifics. Occasional thoughts of suicide in an adolescent do not represent a high suicide risk. In fact, suicidal ideation and thinking are quite common in this age group. If, however, they are accompanied with other psychopathology or psychiatric symptomatology or if for an adolescent the suicide seems to be the only possible way out, the suicide risk significantly increases. In children, on the other hand, any suicidal thinking indicates a high risk for suicide. Hospitalization indications after a suicide attempt in a child or adolescent are: suicidal method other than ingestion of pills or superficial cutting, male sex, previous suicide attempts, the presence of suicidal and/or depressed thoughts or psychotic symptoms and history of drug abuse/dependence. Suicide behaviour prevention should be a priority task for both medical and social services as well as for anyone else who has the possibility and duty to influence the mental health in society and family.

UVOD

Že sama misel, da mladostnik naredi samomor, je nezdružljiva z naivno, a splošno pristosno predstavo o mladostništvu kot času brezskrbnosti in radosti. Vendar mladostništvo ni le doba cvetoče mladosti, vznemirljivih pričakovanj in odpiranja vrat v prihodnost, temveč tudi čas doživljanja stisk, občutij nemoči, jeze in obupa (1). Nekateri mladostniki na neki točki življenja razmislijo o svoji smrti ali samomoru, drugi naredijo samomor, nekateri pa se samopoškodujejo. Samopoškodovanje (npr. rezanje zapestji) je med mladostniki pogosto, tako si mladostniki »lajšajo« notranje bolečine in napetosti. Vendar ga je treba ločevati od samomorilnega vedenja. Mladostniki, ki se samopoškodujejo, po navadi nimajo samomorilnega namena in obratno, mladostniki s samomorilnimi načrti se le redko samopoškodujejo. Zato samopoškodovanje v sestavku ne bo podrobneje obravnavano. Pričujoči članek bo obravnaval le samomorilno vedenje in samomor in to le v starostni skupini mladostnikov, saj sta samomor in tudi samomorilno vedenje pri otrocih redka.

Samomor pri mladostnikih je lahko povezan z duševno boleznijo, vendar to ni vedno očitno, saj je ta lahko neprepoznana (2). Pri mladostnikih ne srečamo »bilančnega samomora« kot pri odraslih, ki se lahko pri polnem duševnem zdravju odločijo, ko potegnejo črto pod svojim življenjem, da ga bodo sami kon-

čali. Odločitev za samomor je pri mladostnikih pogosto hitra, impulzivna, sprožena z zunanjimi okoliščinami, ki se lahko na prvi pogled zdijo kot vzrok odločitvi, vendar se kasneje s psihološko avtopsijo ugotavlja večplastno ozadje in seštevanje ter medsebojno ojačevanje več neugodnih dejavnikov.

Samomor je lahko končna točka samomorilnega procesa, kamor uvrščamo paleto različnih samomorilnih vedenj – od posrednega samouničevalnega vedenja preko samomorilnega razmišljanja, samomorilnega namena oz. načrta do poskusa samomora. Te oblike samomorilnega vedenja moramo ločiti od samopoškodovalnega vedenja, ki nima samomorilnega namena (3).

Lestvica samomorilnega vedenja se začne s posrednim samouničevalnim vedenjem in nezgodništvom, kamor lahko uvrščamo npr. škodljivo uživanje alkohola, psihoaktivnih snovi, zanemarjanje terapevtskih navodil pri kroničnih boleznih (kronična črevesna vnetna bolezen, sladkorna bolezen ipd.), delikventno vedenje, zanemarjanje lastne varnosti v prometu in ukvarjanje s tveganimi športi (padalstvo, globoko potapljanje, alpinizem) (3). Seveda ni vsak mladostnik, ki se ukvarja z alpinizmom, samomorilen, kakor tudi ne vsak mladostnik, ki eksperimentira s psihoaktivnimi snovmi. Ukvarjanje s športom je lahko tudi varovalni dejavnik. Ocena samomorilnega tveganja je vedno individualna, o tem bo govora v poglavju o dejavnih tveganja.

Lestvica samomorilnega vedenja se nadaljuje s samomorilnim razmišljanjem. Sem spadajo sanjarjenje o smrti in neprestano razmišljanje o njej ter razmišljanja o samopoškodbovanju. Treba je vedeti, da so samomorilna razmišljanja pri mladostnikih pogosta in spadajo med normativen proces odraščanja ter iskanja samega sebe, zato sama po sebi ne pomenijo psihopatologije in potrebe po intervenciji (2). Vendar so razlike v pogostosti samomorilnega razmišljanja med državami velike, kakor so velike tudi razlike v razporejenosti samomorilnega količnika po Evropi in svetu. Zanimiva raziskava Tomorijeve in sodelavcev je pokazala, da je kar 44 % slovenskih mladostnikov že kdaj imelo samomorilna razmišljanja (v primerjavi z 22 % nizozemskih mladostnikov) (4). Zadnji mesec dni je o samomoru razmišljalo 29 % slovenskih in le 6 % nizozemskih mladostnikov. Kar 12 % slovenskih mladostnikov dopušča samomor kot verjeten izid svojega življenja, v primerjavi z le 2 % nizozemskih (4). Samomorilna razmišljanja pri otrocih so zelo redka in jih je treba obravnavati z vsjo resnostjo (5).

Lestvica se nadaljuje s samomorilnim namenom, torej že izoblikovano odločitvijo, da bo mladostnik končal svoje življenje s samomorum, in izborom samomorilnega načina. Večja je prepričanost mladostnika, da je način, ki si ga je izbral, smrten, večje je tveganje za samomor. Samomorilnemu namenu lahko sledi samomorilni načrt, v katerem je samomor načrtovan v vseh podrobnostih – časovno in prostorsko; mladostnik lahko napiše poslovilno pismo ter razdeli osebne stvari (3). Vendar so tako načrtovani samomori med mladostniki redki, v večini primerov gre za impulzivno, nenačrtovano odločitev.

EPIDEMIOLOGIJA

V Sloveniji naredi samomor približno 600 ljudi na leto, od tega 15–20 mladostnikov (6, 7). Samomorilni količnik (število umrlih zaradi samomora na 100.000 prebivalcev na leto) znaša za Slovenijo med 25 in 30, kar jo uvršča na vrh lestvice s samomorum ogroženih držav sveta (6, 7). Med slovenskimi pokrajini samomorilni količnik ni enakomerno porazdeljen, največji je v severovzhodni Slo-

veniji, najmanjši pa na jugu in zahodu države (6, 7).

Samomorilni količnik za mladostnike v Sloveniji je leta 1996 znašal 13,3; na Nizozemskem pa 4,0. Če pogledamo samomorilni količnik po spolu, je ta istega leta znašal kar 19,3 za fante in 6,9 za dekleta v Sloveniji in le 5,5 za fante in 2,4 za dekleta na Nizozemskem (4). Samomor je na tretjem mestu vzrokov smrti v Združenih državah Amerike (ZDA) v starosti med 15 in 24 let, razmerje med fanti in dekleti pa je 4–6 proti 1 (2). V Sloveniji je razmerje med fanti in dekleti 3–4 proti 1 (8).

Projekcije Svetovne zdravstvene organizacije (angl. *World Health Organisation*, WHO) za leto 2020 predpostavljajo, da bo zaradi samomora umrlo 15 milijonov ljudi, kar 150 milijonov ljudi pa bo poskušalo narediti samomor. Predvidevanja lahko razložimo s tem, da bo po pričakovanjih tega leta depresija na drugem mestu bolezni za vse starosti, zaradi katerih zbolijo največ ljudi, ne glede na spol (9).

VAROVALNI DEJAVNIKI IN DEJAVNIKI TVEGANJA ZA SAMOMORILNO VEDENJE V MLADOSTNIŠTVU

Govoriti o vzrokih samomorilnega vedenja in/ali samomora je težko, saj gre za proces, ki je pri vsakem posamezniku individualno obarvan. Gre za preplet različnih socioloških, psiholoških, kulturnih in bioloških elementov, ki so pri mladostnikih obarvani tudi z značilnostmi mladostniškega obdobja, kot je npr. impulzivnost. Gre za dinamične interakcije med mladostnikom in njegovim okoljem, ko lahko postanejo samomorilne misli načrt, samomorilni načrt pa se lahko tudi »udejanji« (10).

Med letoma 1960 in 1980 so v ZDA ugotavljali 3-kratno povečanje samomora med mladimi. Vzroke za to so iskali v velikih družbeno-socialnih spremembah v tem obdobju (spremembe v družini, povečanje ločitev in večje zaposlovanje žensk), v rockovskih besedilih, ki se pozitivno opredeljujejo do samomora in evtanazije, ter v večji dostopnosti do orožja. Edina znanstveno dokazana povezava pa je bila najdena v povezavi s povečanim uživanjem alkohola in drugih psihoaktivnih snovi, ki je bila značilna za to obdobje. Deset

let kasneje, med letoma 1990 in 1998, so v ZDA beležili 20% zmanjšanje samomora med mladostniki pri obeh spolih. V tem obdobju žal ni prišlo do zmanjšane uporabe uživanja alkohola in drugih psihoaktivnih snovi, s čimer bi lahko morda pojasnili to dejstvo. Pač pa je bilo to obdobje povečanega predpisovanja antidepressivov med mladimi, kar kaže na to, da so lahko v ozadju samomorov tudi duševne motnje, med njimi najpogosteje depresija (2, 11).

Dejavnike tveganja za samomor in samomorilno vedenje pri mladostnikih lahko razdelimo v različne skupine, seveda pa tveganje narašča s prisotnostjo več dejavnikov hkrati. V družinah mladostnikov s samomorilnim vedenjem se po navadi povezuje in sešteva več problemov hkrati. Pomembno je aktivno prepoznavanje dejavnikov tveganja pri rutinskih stikih z mladostniki v ambulantah osebnega ali šolskega zdravnika oz. pediatra, na sistematskih pregledih in tudi pri drugih oblikah stikov z mladostniki. Kar pomeni, da mora zdravnik aktivno in neposredno povprašati mladostnika o morebitni prisotnosti simptomov iz kroga duševnih motenj, o njegovih aktualnih življenjskih dogodkih in stresih ter tudi poznati njegovo širše socialno okolje ter tudi družinske in osebne značilnosti.

Dejavnike tveganja za samomor in samomorilno vedenje pri mladostnikih lahko razdelimo v skupine, predstavljene v nadaljevanju (1, 10).

1. Duševne motnje

Pri odraslih, ki so samomorilno ogroženi, najdemo pri približno polovici primerov v ozadju duševno motnjo, pri drugi polovici pa duševne stiske, ki sodijo v kategorijo reakcij na obremenitve in doživetja, ki smo jih v življenju deležni mnogi (2, 3). Za pogostost duševnih motenj pri mladostnikih, ki so naredili samomor, različne študije navajajo različne podatke; pri 47–74% ali pa celo 90% mladostnikov naj bi bila ugotovljena resna psihopatologija ali duševna motnja (2, 10). V dveh tretjinah primerov so to motnje razpoloženja; pri dekle-
tih depresija, pri fantih pa depresija z motnjami vedenja, ki se kaže kot razdražljivost, impulzivnost in izbruh agresije (2, 5). Pri fantih najdemo pogosto škodljivo uživanje psihoaktivnih snovi, ki spremlja motnje razpo-

loženja in/ali vedenja. Anksiozne motnje najdemo v eni četrtini do eni tretjini primerov, le-te lahko ostajajo najdalj časa spregledane, saj so taki mladostniki pogosto za okolico neopazni, neproblematični, lahko tudi perfekcionistični in pridni. Izolirano motnjo vedenja srečamo v eni tretjini do polovici primerov (2, 5, 12, 13). Prepoznavanju najpogostejših duševnih motenj pri otrocih in mladostnikih je namenjen del zbornika XVI. Srečanja pediatrov v Mariboru (14).

Raziskava Grolegerja s sodelavci je dala skladne rezultate o pogostosti duševnih motenj pri slovenskih samomorilnih mladostnikih z rezultati tujih študij. Pri 59% deklet, hospitaliziranih po poskusu samomora, so diagnosticirali motnjo razpoloženja, pri 41% pa vedenjsko motnjo (15). Tudi pogostost vedenjskih motenj med fanti je v slovenskem vzorcu primerljiva s podatki, ki jih najdemo v tujih študijah (16).

2. Poskus samomora v preteklosti

Pretekli poskus samomora je eden najresnejših dejavnikov tveganja za dokončno samomorilno dejanje. Polovica uspešnih samomorov ima pred seboj vsaj en poskus samomora.

3. Socialni in demografski dejavniki

Mnogi mladostniki izhajajo iz neugodnih socialnih razmer, ki vplivajo na različne prikrajšanosti – finančne, socialne, izobrazbene. Posredno te razmere vplivajo tudi na vrsto navad, ki ogrožajo zdravje in optimalen psihosocialni razvoj.

4. Značilnosti družine in zgodnje otroške izkušnje

Mnoge študije ugotavljajo povezanost med duševnimi motnjami staršev in samomorilnim vedenjem mladostnikov. Mladostniki, ki imajo v družinski anamnezi samomorilne poskuse, depresije in bolezni odvisnosti, so bolj ogroženi od vrstnikov brez take družinske obremenjenosti. Raziskava Marušiča s sodelavci je našla pozitivno povezavo med samomorilnim vedenjem sorodnikov in samomorilnimi razmišljanji ter vedenjem mladostnikov, vendar le pri fantih (17).

Številni mladostniki z ugotovljenim samomorilnim tveganjem pripovedujejo o družinskem nasilju, vključno s telesno in spolno zlorabo, čustveno ali dejansko zanemarjenostjo, o pretirani zaprtosti družine pred okoljem ali pa o pomanjkanju pomembnih čustvenih vezi v družini. V teh družinah so pogosti konfliktni odnosi, motnje v komunikaciji in skrajno nizka ali visoka pričakovanja staršev do otrok.

Fizična zloraba sproži proces, v katerem občutki zavrnitve in nesprejetosti nižajo samopodobo in stimulirajo samozaničevanje. To olajšuje vso paleto samouničevalnega vedenja od zlorabe psihoaktivnih snovi do bolj neposrednega samomorilnega vedenja (18).

5. Osebnostne značilnosti in kognitivni slog

Raziskave v ozadju samomorilnega vedenja med mladostniki pogosto odkrivajo značilnosti iz kroga vedenjskih ali osebnostnih motenj, zlasti disocialne in mejne. Pogosto ugotovljene značilnosti so tudi impulzivnost, agresivne reakcije – nasilnost, pa tudi socialni umik in izogibalno vedenje. V raziskavi Tomoričeve in sodelavcev je bilo nizko samospoštovanje večji napovedni dejavnik za s samomorom ogrožene mladostnike kot pa stopnja depresije (18). Samospoštovanje je povezano s sposobnostjo obvladovanja impulzov ter uporabo učinkovitih in prilagojenih reakcij na stres. Nizko samospoštovanje lahko tudi brez prisotnosti depresije slabša konstruktivno samopotrjevanje in slabša kvaliteto medosebnih odnosov, ki predstavljajo pri stresu pomemben varovalni dejavnik (18).

Kronična telesna bolezen pri mladostniku lahko pomembno vpliva na njegovo samopodobo, doživljanje samega sebe in njegov kognitivni slog. Pri nekaterih mladostnikih lahko predstavlja dejavnik tveganja za samomorilno vedenje ali samomor. Mladostniki lahko ne upoštevajo zdravnikovih navodil o jemanju terapije, o priporočenem načinu življenja in se tako vedejo posredno samouničevalno.

6. Življenjski dogodki in stres

Impulzivnost spada med glavne značilnosti mladostniškega obdobja. Tako se mladostni-

ki pogosto odločijo za samomor impulzivno, hitro, lahko pospešeno z neposrednim stresom, ki ga predstavljajo doživeto ali tako razumljeno ponižanje, nadlegovanje, socialna izključitev in izolacija, neuspeh (npr. slaba šolska ocena) ali strah pred izgubo ljubljene osebe (2, 6, 8). Opisani stresi imajo sprožilno vlogo pri tistih mladostnikih, ki so že sicer bolj ranljivi zaradi katerega drugega dejavnika tveganja ali pa večjega števila teh vplivov (1).

7. Vplivi širšega okolja

Vplivi širšega okolja ne sodijo neposredno med dejavnike tveganja, vendar lahko posredno bistveno vplivajo na samomorilno vedenje mladostnika. Tako predvsem pri mladih pogosto opazamo, da se samomori ali poskušajo samomora povečajo, ko je nekdo v skupini (razredu, šoli, službi) naredil samomor ali ko je tako končala ali poskušala končati življenje oseba, s katero se je poistovetilo veliko mladih (npr. filmske, glasbene zvezde, znane osebe). Govorimo o poistovetenju po vertikali (filmske zvezde) in horizontali (sovrstniki) (1, 6).

Ni vseeno, kako o samomori poročajo mediji. Če je opis samomora romantičen in osebo, ki je naredila samomor, mediji opišejo kot junaka, je verjetnost posnemanja veliko večja, kot če o dogodku poročajo nevtralnno. Če mediji natančno opišejo samomorilni način, je verjetnost, da bo nekdo opisani način posnemat, zelo velika. Pogosto poročanje o samomoru lahko daje sporočilo, da je to nekaj običajnega in sprejemljivega (1, 6).

Raziskava Radobuljačeve in sodelavcev je primerjala dve generaciji mladostnikov v Sloveniji, hospitaliziranih po poskusu samomora: predosamosvojitveno generacijo (med letoma 1975 in 1977) ter poosamosvojitveno (med letoma 2002 in 2004) (19). Raziskava je primerjala obe generaciji v splošnih značilnostih (spol, starost, izobrazba), družinskih in okoljskih karakteristikah (dvo- ali enostarševska družina, število sorojencev), dejavnikov tveganja (duševne motnje, uživanje psihoaktivnih substanc) in predhodnih poskusih samomora (metoda, število poskusov pred hospitalizacijo).

Kljub pomembnim političnim in socialno-ekonomskim spremembam, ki so se dogodile

v tem času, raziskava ni našla bistvenih razlik v naštetih kategorijah. V poosamosvojitveni generaciji se je statistično pomembno povečalo število sorojencev, zvišala se je stopnja izobrazbe in število poskusov samomora pred hospitalizacijo. Ti rezultati kažejo na določeno stalnost različnih značilnosti mladostnikov s samomorilnim vedenjem (prevladujejo dekleta, večinoma iz dvostarševskih družin, ki živijo skupaj z dvema sorojencema ali manj, metoda poskusa samomora je pri večini prevelik odmere zdravil).

Ob dejavnih tveganja poznamo seveda tudi varovalne dejavnike, ki manjšajo samomorilno ogroženost. Sem spadajo vsi tisti, ki delujejo zaščitno pred duševnimi motnjami nasploh. To so dobre socialne spretnosti, zmožnost konstruktivnega reševanja problemov, dobra samokontrola, dobra vključenost v vrstniške odnose in šolo, ukvarjanje s športom, dobra družinska povezanost in tudi religioznost (10). Varovalni dejavniki pomembno sodelujejo v omenjeni dinamični interakciji različnih dejavnikov.

PREPOZNAVANJE SAMOMORILNO OGROŽENIH MLADOSTNIKOV

Če hočemo oceniti samomorilno ogroženost mladostnika, mu moramo postaviti tudi neposredna vprašanja o samomoru. Bojazen, da bomo z njimi nekoga spodbudili, da bo o samomoru šele začel razmišljati, je odveč, saj takega vpliva na mišljenje ljudi nimamo. Mladostnik, ki o samomoru razmišlja, si ob neposredno postavljenem vprašanju, ali je že kdaj razmišljal o samomoru, pogosto tudi oddahne, saj največkrat o tem ni mogel spregovoriti z nikomer. Seveda pogovora ne začnemo s tem vprašanjem, najprej moramo vzpostaviti zaupen odnos in predvsem mladostniku zagotoviti, da bo pogovor ostal zaupen, razen če se bo izkazalo, da je v veliki nevarnosti, da si bo škodil. Z mladostniki se pogovarjamo njihovi starosti primerno, z jasnimi in nedvoumnimi vprašanji. K vzpostavitvi dobrega odnosa pomaga, če poznamo filme, knjige ali različne igre, ki so trenutno popularne med določeno starostno skupino. Mladostniki se načeloma radi in brez zadržkov pogovarjajo, so v svojih

odgovorih odkriti in redkeje kot odrasli prikrivajo, minimalizirajo ali zanikajo svoje stiske in težave.

Vprašanja, ki jih lahko med pogovorom postavimo na temo samomorilnega vedenja, razmišljanja in načrta, so naslednja:

- Si kdaj razmišljal, da bi se (samo)poškodoval oz. da bi končal svoje življenje?
- Si kdaj razmišljal o samomoru?
- Si že kdaj poskušal narediti samomor?
- Imaš načrt, kako bi to naredil?

Če je mladostnik na katero od prej naštetih vprašanj odgovoril pritrdilo, ga tudi vprašamo, zakaj tega ni storil, kaj ga je zadrževalo, zakaj si je premislil. Treba je postaviti tudi vprašanja, s katerimi ocenimo jakost varovalnih dejavnikov (ali se ukvarja s športom, kako se počuti v šoli, kako med vrstniki in doma, itd.).

Na podlagi dobljenih odgovorov ocenimo končno stopnjo samomorilnega tveganja. Visoko tveganje pomenijo pogoste, intenzivne in dalj časa trajajoče samomorilne misli. Manjše tveganje predstavljajo občasne, neintenzivne in prehodne samomorilne misli. Samomorilne misli pri otroku nosijo že same po sebi visoko tveganje, ne glede na trajanje in intenzivnost. Če ima mladostnik visok samomorilni namen, torej če vztraja pri svoji odločitvi, to seveda predstavlja visoko tveganje. Če je samomorilni načrt podrobno izdelan, izbrani način pa dostopen in visoko smrten ter možnost rešitve majhna (npr. samotni kraj), to prav tako predstavlja visoko tveganje. Če si je mladostnik izbral manj smrten in manj dostopen način samomora ter kraj z veliko ljudmi (npr. šolski prostori), to predstavlja manjše tveganje (5, 13).

Oceniti je treba tudi tveganje morebitnih preteklih poskusov samomora. Če je bilo tveganje takrat visoko, to tudi sedaj predstavlja večje tveganje. Če je mladostnik takrat razmišljal o načinu samomora, kjer je malo možnosti rešitve, predstavlja to večje tveganje, kot če je bila možnost rešitve velika. Preteklo samoškodovalno vedenje, ki je imelo medicinske posledice (npr. poškodba okončin zaradi skoka z višine, požiralnika zaradi pitja kisline) in pri katerem je bil način visoko smrten, predstavlja visoko samomorilno tveganje (5, 13).

O posameznih dejavnih tveganja za samomorilno vedenje pri mladostnikih smo

že govorili, vendar jih je treba preveriti pri vsakem mladostniku posebej. Tveganje predstavlja že obdobje mladostništva samo po sebi. Pri fantih je več uspešnih samomorov, pri dekletih pa je več samomorilnih poskusov, zaradi tega predstavlja moški spol visoko tveganje za samomor. Ženski spol predstavlja visoko tveganje, če je pridružena kakršna koli oblika zlorabe dekleta. Prav tako pomeni visoko tveganje, če je pridružena kakršna koli oblika zlorabe dekleta. Prav tako pomeni visoko tveganje poporodno obdobje (zaradi možne depresije ali psihoze). Tudi življenje v okolju s togimi, patriarhalnimi razdelitvami vlog predstavlja za dekleta visoko tveganje, saj se v takem okolju pogosto znajdejo v brezizhodnem položaju in rešitev vidijo le v smrti (5).

KAKO UKREPATI, ČE OCENIMO VERJETNOST SAMOMORILNEGA VEDENJA

Primarna skrb bi morala biti namenjena ustvarjanju družbene in kulturne klime, v kateri samomor ne bi predstavljal možnosti rešitve. Sem sodi tudi skrb za funkcionalno in kakovostno družino, v kateri lahko otroci odraščajo tako, da postopoma razvijajo svojo avtonomijo in pozitivno samopodobo, razvijejo sposobnosti za dejavno obvladovanje življenjskih preizkušenj in stresov. Pomembno je delo primarne zdravstvene pomoči in socialne službe, ki prepoznavata rizične družine in jim omogočata najučinkovitejšo pomoč. Seveda je optimalno, da sta otrok in mladostnik v vseh okoljih, v katerih preživljata svoj čas, deležna vzpodbud in vzorov za to. V ta namen so pripravljene programi promocije zdravega načina življenja, ki so usmerjeni v izboljševanje, razvoj in utrjevanje splošnega telesnega, duševnega in socialnega zdravja. Ti programi so učinkovitejši od tistih, ki se poskušajo usmeriti le v posamezna vedenja (npr. samouničevalna), saj so slednji iztrgani iz življenjskega konteksta in lahko vzpodbujajo prav tista vedenja, ki jih skušajo preprečiti (1).

Sekundarna preventiva je namenjena populaciji mladostnikov, pri katerih se izkazuje visoko samomorilno tveganje. Otroški in mladostniški psihiater ustrezno izpelje ali poglobi diagnostiko ter se odloči o najustrenejši nadaljnji obravnavi. Obravnava je lahko bolnišnična ali ambulantna, največkrat pa

je potrebno dolgotrajno vodenje mladostnika ob sodelovanju njegove ožje pa tudi širše okolice. Pomembno vlogo pri sekundarni preventivi imajo tudi krizne telefonske linije in svetovalne službe.

Terciarna preventiva je namenjena mladostnikom po poskusu samomora. Ti potrebujejo dolgotrajno spremljanje po načelih sodobne psihiatrične pomoči (1). Zdraviti je treba osnovno duševno motnjo, če je le-ta prisotna, in spremljati mladostnika ter njegovo družino skozi naslednje razvojne naloge.

Kdaj je treba razmišljati o hospitalizaciji mladostnikov s samomorilnim vedenjem ali po poskusu samomora? Hospitalizacija je indicirana pri vseh mladostnikih, pri katerih smo ocenili visoko tveganje. Pri fantih, ki so poskušali narediti samomor, načeloma velja, da jih hospitaliziramo vedno, saj moški spol že sam po sebi pomeni večje tveganje za samomorilno ogroženost. Hospitalizacija je indicirana tudi pri vseh mladostnikih, ki so uporabili drugo samomorilno metodo, kot sta zaužitje tablet ali površinsko »rezanje«, ter pri tistih, ki imajo še vedno trajajoče samomorilne misli in/ali depresivne ali psihotične simptome. Tudi kadar najdemo pri mladostniku posledice uživanja psihoaktivnih snovi, je indicirana hospitalizacija. Poskus samomora kadar koli v preteklosti je najresnejši napovedni faktor samomora v poznejših obdobjih življenja, zato je indicirana hospitalizacija pri vseh mladostnikih, ki so v preteklosti že poskušali narediti samomor (5).

ZAKLJUČEK

Samomorilno vedenje je kompleksen pojav, ki izhaja iz dolgotrajnega in dinamičnega dogajanja. Vloga, pomen ter delež posameznih dejavnikov tveganja in varovalnih dejavnikov se razlikuje pri vsakem posameznem mladostniku (1).

Ker spada Slovenija v vrh s samomorom ogroženih držav in ker imamo 15–20 samomorov na leto v populaciji do 19 let, poskusov samomora pa bistveno več, je preprečevanje samomorilnega vedenja med mladimi vsekar nujno in prednostno. Preprečevanje samomorilnega vedenja med mladimi je celostna naloga, v katero morajo biti vključeni vsi, ki imajo možnost in dolžnost vplivanja na dušev-

no zdravje v družbi in družini (1). Uspešnost preprečevanja samomorilnega vedenja je bistveno večja takrat, kadar ga preprečujemo v manj nevarnih oblikah (samomorilne misli, manj nevarni poskusi samomora). Pomemben del takega preprečevanja je izobraževanje, ki je namenjeno predvsem okoljem zunaj zdravstvenega sistema (20).

Preprečevanju samomorilnega vedenja je namenjenih kar nekaj preventivnih programov, kriznih telefonskih linij in drugih centrov ter programov pomoči. Naloga različnih služb, ne samo zdravstvenih, je ustrezno in

hitro prepoznavanje mladostnikov z visokim samomorilnim tveganjem. Strokovnjaki vseh teh služb lahko opravijo preventivne naloge tudi kot svetovalci za različne druge strokovne in skupnostne službe (npr. dijaške domove, vzgojne zavode, oddelke somatskih zdravstvenih služb) (1). Mladostnike s sumom na duševno motnjo je treba usmeriti k specialistom otroške in mladostniške psihiatrije, da se ustrezno izpelje diagnostika, saj predstavlja neodkrita ali nezdravljena duševna motnja veliko tveganje za samomor.

LITERATURA

1. Tomori M. Preprečevanje samomora pri mladostnikih. In: Marušič A, Roškar S, eds. Slovenija s samomorom ali brez. Ljubljana: DZS; 2003. p. 79–90.
2. Martin A, Volkmar FR. Lewis's child and adolescent psychiatry. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
3. Bras S, Milčinski L. Psihijatrija. Ljubljana: DDU Univerzum; 1978.
4. Tomori M, Kienhorst M, Wilde EJ, et al. Suicidal behaviour and family factors among Dutch and Slovenian high school students: a comparison. *Acta Psychiatr Scand.* 2001; 104 (3): 198–203.
5. Kutcher S, Chehil S. Suicide risk management, a manual for health professionals. Oxford: Blackwell Publishing Inc; 2007.
6. Tančič A, Poštuvan V, Roškar S. Spregovorimo o samomoru. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 2009.
7. Marušič M, Zorko M. Slovenski samomor skozi prostor in čas. In: Marušič A, Roškar S, eds. Slovenija s samomorom ali brez. Ljubljana: DZS; 2003. p. 10–20.
8. Tomori M, Zihel S. Psihijatrija. Ljubljana: Littera picta: Medicinska fakulteta; 1999.
9. WHO: Mental health [internet]. Dosegljivo na: http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/
10. Hawton K, Fortune S. Suicidal behavior and deliberate self-harm. In: Rutter M, Bishop D, Pine D, et al., eds. Rutter's child and adolescent psychiatry. 5th ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2010. p. 648–69.
11. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
12. Remschmidt H. Kinder- und Jugendpsychiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
13. Goldberg D, Murray R. The Maudsley handbook of practical psychiatry. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2006.
14. Gregorič A. Prepoznavna in obravnavna duševnih motenj pri otrocih in mladostnikih. In: Gregorič A, Bigec M, eds. Zbornik predavanj XVI. srečanja pediatrov in III. srečanja medicinskih sester; 2006 Apr 7–8; Maribor, Slovenija. Maribor: Splošna bolnišnica Maribor; 2006. p. 23–111.
15. Groleger U, Strah Trotošek D, Tomori M. Depresivnost in anksioznost pri mladostnikih z različnimi duševnimi motnjami. *Med Razgl.* 1996; 35 (1): 113–23.
16. Groleger U, Stanič Gruden O. Psihosocialne značilnosti suicidalnih mladostnikov. *Med Razgl.* 1993; 32 (1): 15–55.
17. Marušič M, Roškar S, Hughes RH. Familial study of suicidal behavior among adolescents in Slovenia. *Crisis.* 2004; 25 (2): 74–7.
18. Tomori M, Zalar B. Characteristics of suicide attempters in a Slovenian high school population. *Suicide Life-Threat Behav.* 2000; 30 (3): 22–38.
19. Radobuljac M, Groleger U, Ovsenik N, et al. Two generations of Slovenian suicidal adolescent inpatients. *Int J Soc Psych.* 2007; 53 (3): 274–84.
20. Groleger U. Preprečevanje samomora med mladimi z duševnimi motnjami. In: Marušič A, Roškar S, eds. Slovenija s samomorom ali brez. Ljubljana: DZS; 2003. p. 91–103.

Maja Pavčnik Arnol¹, Mojca Grošelj Grenc², Diana Gvardijančič³

Nekrotizirajoči enterokolitis

Necrotizing Enterocolitis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nekrotizirajoči enterokolitis, novorojenček, nedonošenost, perforacija črevesa, kirurško zdravljenje, prognoza

Nekrotizirajoči enterokolitis je ishemična in vnetna nekroza črevesa, ki prizadene predvsem nedonošenčke. Je pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti v enotah intenzivne terapije novorojenčkov. V patogenezo nekrotizirajočega enterokolitisa so vpleteni številni dejavniki, kot so genetska dovzetnost, nezrelost prebavil, ishemija, okužba, enteralno hranjenje in translokacija bakterij. Diagnozo postavimo na podlagi klinične slike, laboratorijskih preiskav in rentgenskega posnetka trebuha. Številne novorojenčke z nekrotizirajočim enterokolitisom lahko uspešno zdravimo konzervativno. Ob perforaciji črevesa je potrebno kirurško zdravljenje. Smrtnost zaradi nekrotizirajočega enterokolitisa je 20–30%. Mnogi preživeli imajo dolgotrajne posledice, ki vključujejo sindrom kratkega črevesa in razvojni zaostanek. Dojenje oz. hranjenje z izbrizganim materinim mlekom in zgodnje uvajanje trofičnega enteralnega hranjenja pri nedonošenčkih s previdnim povečevanjem obrokov dokazano zmanjšujejo pojavljanje nekrotizirajočega enterokolitisa. Profilaktično dajanje probiotikov je učinkovito, vendar varnost ni bila dokazana. Prispevek opisuje tri novorojenčke, ki so imeli nekrotizirajoči enterokolitis. Na osnovi primerov so prikazani heterogenost dejavnikov tveganja in klinične slike ter stopenjski pristop k zdravljenju nekrotizirajočega enterokolitisa.

ABSTRACT

KEY WORDS: necrotizing enterocolitis, neonate, prematurity, bowel perforation, surgical treatment, prognosis

Necrotizing enterocolitis comprises ischemic and inflammatory bowel necrosis and occurs predominantly in premature neonates. It is an important cause of morbidity and mortality in neonatal intensive care units. Several factors are involved in the pathogenesis of this disease: genetic predisposition, intestinal immaturity, ischemic episodes, infections, enteral feeding and bacterial translocation. The diagnosis of necrotizing enterocolitis is based on clinical examination, laboratory studies and abdominal radiographs. A proportion of neonates with necrotizing enterocolitis can be cured conservatively. Surgical treatment is needed in case of intestinal perforation. The mortality rate of necrotizing enterocolitis is between 20% and 30%. The surviving neonates often suffer from long-term sequelae, including short bowel syndrome and neuro-developmental disability. Breastfeeding or feeding with mother's expressed breast milk, together with early trophic feeding with slow increments, lowers the incidence of necrotizing enterocolitis in premature neonates. Prophylactic use of probiotics is useful, but its safety has not been established. This paper describes three cases of neonates with necrotizing enterocolitis in which the heterogeneity of risk factors and clinical signs is shown, along with a stepwise approach to the management of this disease.

¹ Doc. dr. Maja Pavčnik Arnol, dr. med., Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; maja.pavcnik@kclj.si

² Asist. dr. Mojca Grošelj Grenc, dr. med., Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

³ Prim. Diana Gvardijančič, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Nekrotizirajoči enterokolitis (NEC) je ishemična in vnetna nekroza črevesa, ki prizadene predvsem nedonošenčke (1, 2). Kljub desetletjem raziskav pojavnost NEC ter z njim povezani obolevnost in smrtnost ostajajo nespremenjeni, delno tudi zaradi izboljšanega preživetja skrajno nezrelih novorojenčkov ter novorojenčkov s prirojenimi napakami in drugimi hudimi boleznimi (3, 4).

Eden od najpogostejših hudih zapletov NEC je resekcija nekrotičnega črevesa, ki lahko privede do sindroma kratkega črevesa. NEC znatno poveča tveganje za okvaro osrednjega živčevja in razvojni zaostanek (5). Prispevek prikazuje tri novorojenčke, ki so imeli nekrotizirajoči enterokolitis. Na osnovi primerov je prikazana heterogenost dejavnikov tveganja ter klinične slike in stopenjski pristop k zdravljenju NEC.

PRIKAZ PRIMEROV

Primer 1

Deklica PV je bila rojena v tujini z gestacijsko starostjo 27 tednov (porodna teža 840 g, dolžina 35 cm, obseg glave 24 cm). Porod se je začel s popadki, zaradi znakov plodovega distresa je bil dokončan s carskim rezom. Ocena po Apgarjevi po prvi in peti minuti je bila 4/6. Takoj po rojstvu je bila deklica endotrahealno intubirana, prejela je surfaktant. Mehansko predihavana je bila 8 dni, nato je dihala s pomočjo stalnega pozitivnega tlaka (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP). Zaradi odprtega Botallovega voda je prejela indometacin. Ultrazvočno so ugotavljali levostransko subepidimalno krvavitev. Minimalno enteralno hranjenje je bilo uvedeno v starosti tri dni. V starosti 25 dni se je dekličino klinično stanje poslabšalo. Ponovno je bila endotrahealno intubirana in mehansko predihavana. Trebušček je bil meteorističen in občutljiv, po želodčni cevki se je vračala rumeno-zelena vsebina. Odvajala je manjše količine sluzavega blata. V hemogramu je bila prisotna levkocitoza s pomikom v levo. Zaradi suma na nekrotizirajoči enterokolitis so jo začeli zdraviti s trotirno antibiotično terapijo (meropenem, netilmicin in metronidazol). Ob povišanih kazalcih vnetja (število levkoci-

tov (L) $23,5 \times 10^9/l$, pomik v levo, C-reaktivni protein (CRP) 82,9 mg/l) in trombocitopeniji (število trombocitov $5 \times 10^9/l$) so se odločili za menjavo antibiotičnega zdravljenja (van-komicin, meropenem in metronidazol) in uvedbo antimikotika (flukonazol). Prejela je transfuzijo koncentriranih trombocitov, 20% humane albumine in humane imunoglobuline. Korigirali so hiponatremijo in hipokalciemijo. Klinično stanje se je še naprej slabšalo, trebušček je bil vse bolj napet. V starosti 27 dni je bil na rentgenskem (RTG) posnetku trebuha (posnetek na levem boku) viden pnevmoperitonej, zato je bila operirana. Med operacijo so našli perforirano tanko črevo 30 cm od Treitzovega ligamenta. Trebušna votlina je bila izprana s fiziološko raztopino, napravljena je bila ileostoma, slepo zaprtje distalnega dela črevesa in vstavljen trebušni dren. Dekličino klinično stanje se je postopoma izboljševalo. Zaradi nadaljevanja intenzivnega zdravljenja je bila deklica v starosti 36 dni s transportno ekipo Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo (KOOKIT) premeščena v Enoto za intenzivno terapijo (EIT) KOOKIT.

Ob sprejemu v EIT KOOKIT je bila deklica endotrahealno intubirana in mehansko predihavana s 45% kisikom. Cirkulatorno je bila stabilna. Kazalci vnetja so bili nizki (L $13,5 \times 10^9/l$, CRP 7 mg/l), trombociti so bili $55 \times 10^9/l$. Prve dni po premestitvi je bil trebuh mehak, pooperativna rana je bila brez posebnosti. V starosti 39 dni so se pojavili klinični in rentgenološki znaki ileusa, zaradi česar je bila ponovno operirana. Napravljena je bila obsežna adhezioliza. Med operacijo so v trebušni votlini našli absces, v katerega je bil potegnjjen tudi desni ovarij, ki je bil nekrotičen, zato so ga odstranili. Odstranjen je bil tudi preostali del terminalnega ileuma, ki je bil prav tako uvlečen v absces. Napravljena je bila terminolateralna anastomoza ozkega črevesa v cekum in stoma chimney. Deklica je bila izključno parenteralno hranjena do 50. dneva starosti, ko smo postopoma začeli uvajati enteralno hranjenje. Prve tedne je še imela težave z odvajanjem blata, redno je prejemala klizme in šest dni prokinetika: prostigmin in eritromicin. Polno enteralno hranjenje z materinim mlekom in dodatki (dodatek materinemu mleku – Aptamil FMS in olje

MCT (angl. *medium-chain triglycerides*) smo vzpostavili v starosti 63 dni. V starosti 88 dni je bila napravljena zapora stome *chimney*. V času zdravljenja v EIT je prebolela katetrsko sepso, povzročeno s *Staphylococcus epidermidis*, sepso, povzročeno z bakterijo *Escherichia coli*, in pljučnico, povzročeno s *Pseudomonas aeruginosa*. Respiratorno podporo z dodatkom kisika je potrebovala do starosti 77 dni, ko smo jo prevedli na spontano dihanje. Po ekstubaciji dodatka kisika ni potrebovala. Domov je bila odpuščena v starosti 106 dni s telesno težo 1.800 g.

Primer 2

Deček KD se je rodil v regionalni porodnišnici z gestacijsko starostjo 39 + 1/7 po tretji nosečnosti in tretjem porodu 28-letne matere, ki je v nosečnosti kadila. Porod se je začel spontano s popadki, mehur je bil umetno predrt, plodovnica mlečna, popkovina brez posebnosti. Novorojenček je bil simetrično zahiran, vse porodne mere so bile pod 10. percentilo (porodna teža 2.640 g, dolžina 48 cm, obseg glave 32,5 cm). Ocena po Apgarjevi po prvi in peti minuti je bila 9/9. V starosti 12 ur so pri dečku opazili centralno cianozo in pospešeno dihanje, znakov povečanega dihalnega dela ni imel. S pulznim oksimetrom izmerjena nasičenost hemoglobina s kisikom (saturacija) je bila 68–74 %, ob dovajanju kisika se ni zvišala. Deček je bil endotrahealno intubiran in ročno ventiliran preko balona. Zaradi suma na cianotično srčno napako je bila uvedena infuzija prostaglandina E₁ (Prostin VR®) v odmerku 20 ng/kg/min. Deček je bil za nadaljnjo obravnavo in zdravljenje s transportno ekipo KOOKIT premeščen v EIT KOOKIT. Ob sprejemu v EIT je bila saturacija (izmerjena s pulznim oksimetrom) na sobnem zraku 86 %, frekvenca srca je bila 130 utripov/min, krvni tlak pa 65/35 mmHg. Kapilarna polnitev nad prsnico je trajala tri sekunde. Uvedli smo popkovni venski kate-ter, ki smo ga po treh dneh odstranili. Z ehokardiografijo in srčno kateterizacijo je bila potrjena kompleksna srčna napaka (atrezija pljučne zaklopke z defektom interventrikularnega septuma, hipoplazija centralnih pljučnih arterij, dvojni iztok iz desnega prekata). Zaradi od Botallovega voda odvisne pljučne

cirkulacije je deček do operativnega posega prejemal infuzijo Prostina VR®. Do operativnega posega je ostal intubiran in mehansko predihavan. Do prejetja negativnih mikrobioloških izvidov je 48 ur prejemal intravensko antibiotično zdravljenje z ampicilinom in gentamicinom. Po sprejemu v EIT je odvajal mekonij, kasneje prehodno blato. Ves čas je imel vstavljeno nosno-želodčno cevko. Od sprejema dalje smo ga hranili z majhnimi količinami adaptiranega mleka (ekstenzivni hidrolizat) – 15 ml na tri ure.

V starosti štirih dni je bil deček operiran, narejena je bila modificirana Blalock-Taussigova anastomoza desno in ligacija Botallovega voda. Ob operaciji je prejel antibiotično zaščito s cefazolinom. Po operaciji je en dan potreboval inotropno podporo z dopaminom. Potreboval je tudi transfuzijo koncentriranih filtriranih eritrocitov. Ekstubiran je bil dan po operaciji. Po ekstubaciji (v starosti šest dni) smo ga začeli hraniti z materinim mlekom, za zaščito želodčne sluznice je intravensko prejemal ranitidin. V starosti sedem dni je začel bruhati. Trebuh je bil napet, občutljiv, peristaltika je bila slišna. Na RTG trebuha je bila vidna obsežna intestinalna pnevmatoza brez znakov zraka v portalnem sistemu in brez znakov prostega zraka. Deček je bil ob tem respiratorno in hemodinamsko stabilen. CRP je bil povišan (64 mg/l), kar je bilo vsaj delno posledica pooperativnega dviga. Hemogram, elektroliti, plinska analiza krvi in koagulogram niso pokazali večjih odstopanj od normale. Začeli smo ga zdraviti konzervativno z razbremenitvijo prebavil. Uvedli smo nosno-želodčno cevko, ukinili enteralno hranjenje in ga začeli hraniti parenteralno. Odvzeli smo hemokulturo in začeli z intravenskim antibiotičnim zdravljenjem (gentamicin, metronidazol, vankomicin). Hemokultura je ostala negativna. CRP je porasel do 102 mg/l. Redno smo spremljali klinično stanje, laboratorijske izvide ter RTG in ultrazvok (UZ) trebuha. Ob omenjenih ukrepih se je stanje postopno izboljšalo, znaki intestinalne pnevmatoze so izzveneli. Enteralno hranjenje smo ponovno začeli uvajati v starosti 17 dni. Antibiotike smo ukinili v starosti 21 dni. Deček je bil odpuščen domov v starosti enega meseca.

Primer 3

Deklica SS se je rodila v regionalni porodnišnici z gestacijsko starostjo 35 + 6/7 z urgentnim carskim rezom zaradi abrupcije placente. Kardiotokogram (CTG) plodovih srčnih utripov pred carskim rezom je pokazal zelo bradikardno srčno akcijo. Deklica je bila ob rojstvu bleđa s srčno akcijo 50 utripov/min, bila je neodzivna, ohlapna, dihala ni. Ocena po Apgarjevi prvo in peto minuto po rojstvu je bila 1/2. Srčna akcija nad 100 utripov/min se je vzpostavila šele po nekaj minutah predihavanja (sprva preko maske in balona, nato preko endotrahealnega tubusa) in zunanje srčne masaže. Spontano je deklica zadihala 40 minut po rojstvu. S transportno ekipo KOOKIT je bila premeščena v EIT KOOKIT. Ob sprejemu je bila intubirana, mehansko predihavana, ob deležu kisika v vdihani zmesi plinov (FiO_2) 0,6 je bila saturacija na pulznem oksimetru 95 %, srčna frekvenca 132 utripov/min, krvni tlak 75/61 mmHg. Plinska analiza arterijske krvi ob FiO_2 0,6 je pokazala metabolno acidozo (pH 7,04; pCO_2 6,0; primanjkljaj baze 17,9; HCO_3 12,6). Hemogram je pokazal levkocitozo ($L 48,9 \times 10^9/l$), anemijo (koncentracija hemoglobina 75 g/l) in trombocitopenijo (število trombocitov $135 \times 10^9/l$). Vrednost CRP je bila pod 3 mg/l. Povišana je bila koncentracija laktata v serumu (11,4 mmol/l). Prisotna je bila hiponatrijemija (125 mmol/l). V koagulogramu je bil zelo povišan INR (angl. *international normalised ratio*) (4,85), podaljšan parcialni tromboplastinski čas (PTČ) (102 s) in znižan fibrinogen. Po sprejemu sta bila uvedena venski in arterijski popkovni kateter. Zaradi vztrajajoče metabolne acidoze je deklica večkrat intravensko prejela natrijev bikarbonat. Zaradi anemije je prejela transfuzijo koncentriranih in filtriranih eritrocitov. Zaradi hipotenzije je prejemala inotropno podporno z dopaminom v trajni infuziji. Kmalu po sprejemu so se začeli razvijati znaki oligurične akutne ledvične odpovedi s porastom sečnine do največ 33,8 mmol/l in kreatinina do največ 408 μ mol/l. Diurezo smo spodbujali s furosemidom v trajni infuziji. Na UZ ledvic so bili vidni znaki akutne parenhimske okvare ledvic, tromboza ledvičnih žil je bila izključena.

Deklica je redno odvajala mekonij. Od intubacije dalje je imela vstavljeno nosno-že-

lodčno cevko. Drugi dan po rojstvu smo jo začeli hraniti s 5 ml adaptiranega mleka (ekstenzivni hidrolizat) na tri ure. Tretji dan po rojstvu je trebuh postal napet, vendar mehak. Odstranili smo popkovne katetre in prekiniteli enteralno hranjenje. Na RTG trebuha ni bilo patoloških sprememb. Osmi dan po rojstvu je bil na RTG trebuha viden prosti zrak v trebušni votlini. Deklica je bila urgentno operirana. Ugotovljena je bila perforacija ozkega črevesa. Narejena je bila lavaža trebušne votline in prešitje perforacije. Več delov črevesa je bilo ishemično spremenjenih. Histološki pregled odstranjenega črevesa je potrdil ishemični enteritis (mukozni, deloma transmuralni infarkt ozkega črevesa). Pooperativni potek je bil brez zapletov. Deklica je bila pet dni na karenci, nato smo jo začeli postopno hraniti z materinim mlekom po nosno-želodčni cevki. Hrano je dobro prenašala, blato je redno odvajala.

Po operaciji se je stanje postopno izboljševalo. Intubirana je bila 17 dni, FiO_2 smo postopno lahko znižali na 0,21. Znaki akutne ledvične okvare so postopno izzveneli. Ves čas zdravljenja je bilo deključno nevrološko stanje zelo slabo zaradi hude obporodne hipoksije ob abrupciji placente. Imela je izražene znake hude hipoksično-ishemične encefalopatije (stopnja III po Sarnatu). Devetnajsti dan po rojstvu je bila deklica premeščena z EIT na oddelek.

RAZPRAVLJANJE

Epidemiologija

Multicentrične neonatalne baze podatkov kažejo, da se NEC razvije pri enem na 1.000 živorojenih novorojenčkov. Pojavnost je obratno sorazmerna z gestacijsko starostjo in porodno težo ter znaša pri novorojenčkih z nizko porodno težo 30 na 1.000 živorojenih, pri novorojenčkih z zelo nizko porodno težo pa kar 70 na 1.000 živorojenih (6–8).

NEC je pretežno bolezen nedonošenih otrok. Nedonošenčki predstavljajo 90 % primerov. Donošeni otroci, ki razvijejo NEC, imajo običajno specifične dejavnike tveganja, kot so prirojena srčna napaka, sepsa, obporodna hipoksija in druge (9).

Smrtnost NEC se v zadnjih 30 letih ni bistveno spremenila. Celokupna smrtnost zna-

ša 15–30% in je večja pri otrocih z nižjo gestacijsko starostjo ter nižjo porodno težo (1). Pri otrocih z NEC, ki so bili zdravljeni konzervativno (t. i. nekirurški NEC), je smrtnost manjša od 5%. Pri novorojenčkih, ki zaradi NEC potrebujejo operacijo (t. i. kirurški NEC), je smrtnost do 50%, ob obsežni nekrozi celotnega črevesa (t. i. NEC *totalis*) pa celo več kot 90% (8, 10).

Patogeneza

NEC je huda vnetna bolezen črevesa, ki najpogosteje prizadene ileum, lahko pa se razvije v katerem koli predelu gastrointestinalnega trakta (11). Pri donošenih otrocih je najpogosteje prizadet kolon. Klasični histološki značilnosti, ki sta prisotni v več kot 90% vzorcev, sta vnetje in koagulacijska nekroza. Patogeneza NEC ni povsem pojasnjena (6, 12). V nastanek je vključenih več dejavnikov (genetska dovzetnost, nezrelost prebavil, ishemijska okužba, enteralno hranjenje, translokacija bakterij), ki skupaj privedejo do poškodbe črevesne sluznice. Poškodbi sluznice sledi vdor bakterij v črevesno steno in nabiranje zraka znotraj stene (intestinalna pnevmatoza). Ob napredovanju procesa lahko pride do nekroze celotne črevesne stene oz. gangrene črevesa ter do perforacije črevesa s peritonitisom (6, 12).

Nezrelost prebavil nedonošenčka

Nezrela motiliteta, prebava, absorpcija, imunska obramba in nezrelo uravnavanje žilnega tonusa povečajo dovzetnost nedonošenčkov za poškodbo črevesa (6, 12). Izločanje želodčne kisline je pri nedonošenem otroku zmanjšano in lahko zlasti ob dodatni zavori izločanja želodčne kisline z zdravili (zaviralci protonske črpalke, antagonisti histaminskih receptorjev H₂) poveča tveganje za razvoj NEC (13). Koordinirana peristaltika se razvije šele med 33. in 34. tednom gestacije, zato je črevesni epitelij nedonošenčka dolgo izpostavljen različnim sestavinam hrane, ki lahko škodljivo vplivajo na črevo (14). Nezrelo je izločanje encimov, ki so odgovorni za razgradnjo glavnih sestavin hrane. Črevesna pregrada je nezrela tudi zaradi manjšega izločanja sluzi, nižje koncentracije protiteles razreda IgA ter nerazvitih medceličnih tesnih stikov, kar

posledično veča prepustnost črevesa in ovira regeneracijo črevesne sluznice (12, 15). Ob nezreli imunski obrambi prebavil se v črevesu lahko razrastejo pogojno patogene bakterije, ki naj bi imele pomembno vlogo pri razvoju NEC (16). Dodatno k razrastu pogojno patogenih bakterij prispevata izpostavljenost bolnišničnim bakterijam in uporaba širokospektralnih antibiotikov (17). Deklica, ki je opisana v našem primeru 1, predstavlja tipičen NEC, ki se razvije pri skrajno nedonošenih otrocih.

Ishemija

Naslednji pomemben patofiziološki dejavnik pri razvoju NEC je ishemijska. Za krvni obtok novorojenčka je značilno občutljivo ravnotežje med vazodilatacijo (posredovano preko dušikovega oksida) in vazokonstrikcijo (posredovano preko endotelina-1). V normalnem stanju prevladuje vpliv dušikovega oksida. Različna patološka stanja povzročijo moteno delovanje endotelija, aktivacijo endotelina-1 s posledično vazokonstrikcijo in intestinalno ishemijsko (18). Ta mehanizem je v skladu s histološko sliko koagulacijske nekroze, ki je značilna za NEC. Nezrelost avtoregulacije črevesne mikrocirkulacije je posebej pomembna v patogenezi NEC nedonošenčkov. Jasni hipoksični/ishemični dogodki igrajo večjo vlogo v razvoju NEC pri donošenih ali blago nedonošenih novorojenčkih. To je razvidno iz našega primera 3, ki opisuje NEC ob hudi obporodni hipoksiji po abrupciji placente. Ob obporodni hipoksiji pride do intestinalne ishemijske, ki ji sledi reperfuzija, kar lahko povzroči poškodbo črevesa (19). Podobno dogajanje lahko sledi različnim vrstam šoka (hipovolemični, septični, kardiogeni). Večje tveganje za ishemično okvaro črevesa in razvoj NEC imajo tudi novorojenčki s prirojeno srčno napako, policitemijo, novorojenčki, ki so majhni za gestacijsko starost, in tisti, ki so bili zdravljeni z izmenjalno transfuzijo (20).

Prirojena srčna napaka

Prirojena srčna napaka je znan dejavnik tveganja za razvoj NEC. Po podatkih Stapletona in sodelavcev je ključna zmanjšana oksigenacija v mezenteričnem področju, zato svetujemo uporabo neinvazivne metode za merjenje

tkivne perfuzije pri rizičnih otrocih (angl. *near-infrared spectroscopy*, NIRS). Pri otrocih s prirojeno srčno napako imajo večje tveganje za NEC tisti z anomalijami aortnega loka, sindromom hipoplastičnega levega srca, fiziologijo univentrikularnega srca in skupnim arterijskim deblom ter vsi otroci z epizodami slabe sistemske prekrvitve oz. šokovnim stanjem (21). To potrjuje tudi deček v našem primeru 2, ki je imel kompleksno cianotično srčno napako. V tej skupini otrok igrajo pomembno vlogo v patogenezi NEC še stres zaradi operacije, podhladitve in zunajtelesnega krvnega obtoka. Pomen perioperativnih dejavnikov v patogenezi NEC potrjuje tudi naš primer 2, pri katerem se je NEC razvil po operaciji. Pojavnost NEC pri novorojenčkih s prirojeno srčno napako je 3,3–6,8%. Smrtnost zaradi NEC je zlasti pri cianotičnih srčnih napakah višja kot v drugih skupinah novorojenčkov (71 %) (22).

Prekomerni vnetni odziv

Vnetni odziv nedonošenčkov na črevesne bakterije je zelo izrazit in povzroči dodatno okvaro zaščitne črevesne pregrade. Obsežne bazične študije so pokazale povečano izražanje receptorjev *toll-like 4* (TLR4) na črevesnih celicah nedonošenčkov v primerjavi s celicami odraslih (23). Prav tako so dokazali zmanjšano izražanje dejavnikov, ki zmanjšajo prepisovanje jedrnega faktorja κB (angl. *nuclear factor κB* , NF- κB) in posledično izločanje provnetnih citokinov pri nedonošenčkih. Take razlike so lahko osnova za prekomeren vnetni odziv v črevesu, ki vodi v NEC. Enterociti nedonošenčka, ki je bival v sterilnem znotrajmaterničnem okolju, niso pripravljene na izpostavljenost mikrobom, ki je povezana s kolonizacijo po rojstvu. Pri NEC vnetni odziv ni omejen na črevo, pač pa se razvije sindrom sistemskega vnetnega odziva (angl. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS), ki je vzrok za številne zunajčrevesne znake bolezni in tudi za nekatere pozne posledice (razvojni zaostanek) (6).

Poznamo številne mediatorje, ki so pomembni v patogenezi NEC. Nekateri od teh so zanimivi, ker bi v prihodnosti lahko predstavljali osnovo za preventivne, diagnostične ali terapevtske ukrepe. Dušikov oksid igra v nizki koncentraciji pomembno vlogo v ho-

meostazi prebavil, pod vnetnimi pogoji pa se njegova koncentracija močno zviša in deluje citotoksično na enterocite (19). Aktivirajoči dejavnik trombocitov (angl. *platelet activating factor*, PAF) je endogeni mediator vnetja, ki preko prostih radikalov kisika poškoduje črevo. Bolniki z NEC imajo povišan nivo PAF. Lipopolisaharid (LPS) ali endotoksin, ki je sestavina stene po Gramu negativnih bakterij, je naslednji pomemben mediator NEC. Okvarja črevesno pregrado in spodbuja sproščanje vnetnih mediatorjev, ki imajo toksični učinek na enterocite. Črevesna alkalna fosfataza je encim, s pomočjo katerega enterociti nevtralizirajo učinek LPS. Bolniki z NEC naj bi imeli okvarjeno črevesno alkalno fosfatazo (24).

Enteralno hranjenje

NEC je zelo redek pri novorojenčkih, ki niso bili enteralno hranjeni. 90–95 % novorojenčkov z NEC je prejelo vsaj en enteralni obrok. Tudi vsi opisani primeri v našem prispevku so bili vsaj minimalno enteralno hranjeni pred razvojem NEC. Hiperosmolarne formule ali zdravila lahko spremenijo propustnost črevesa in povzročijo poškodbo sluznice. Hranjenje z materinim mlekom znatno zniža verjetnost NEC zaradi imunoprotektivnih dejavnikov in rastnih faktorjev. Kljub vpletenosti enteralnega hranjenja v razvoj NEC je za nedonošenčke izrednega pomena zgodnje trofično hranjenje, ki prepreči atrofijo sluznice ob parenteralni prehrani, spodbudi dozorevanje encimov in izboljša črevesno motiliteto (25).

Drugi dejavniki

Uporaba popkovnih katetrov ni vzročno povezana s patogenezo NEC. Prav tako infuzija parenteralne prehrane preko arterijskega popkovnega katetra ne poveča tveganja za NEC. Poročali so o povezavi med transfuzijo koncentriranih eritrocitov in NEC (6, 26). Večja pojavnost NEC je opisana pri novorojenčkih z motnjami zapiranja nevalne cevi, pri horiamnionitisu in ob podaljšanem razpoku mehurja (27).

Klinična slika in diagnoza

Klasični NEC nedonošenčka se običajno razvije v drugem tednu življenja, po uvedbi ente-

ralnega hranjenja. Bolj kot je otrok nedonošen, kasneje po rojstvu se NEC razvije; tako obstaja podskupina nedonošenčkov gestacijske starosti 23–28 tednov, ki razvijejo NEC šele več tednov po rojstvu (6, 12). To je razvidno iz primera 1, pri katerem se je NEC razvil v starosti 25 dni. Povprečna starost ob razvoju NEC je pri nedonošenčkih z gestacijsko starostjo pod 30 tednov 20,2 dni, z gestacijsko starostjo 31–33 tednov 13,8 dni in z gestacijsko starostjo 34–37 tednov 5,4 dni. Pri donošnih novorojenčkih se NEC razvije v starosti 1–3 dni (28). Pri novorojenčkih s prirojeno srčno napako se v povprečju NEC razvije v starosti 7 dni (22). Tudi pri dečku iz primera 2 se je NEC razvil v starosti 7 dni. Večina primerov NEC v povezavi s prirojeno srčno napako se razvije pred operacijo, vendar pa določeno tveganje predstavlja tudi sama operacija in zgodnje obdobje po operaciji. Veliko tveganje za razvoj ishemijske črevesne sluznice imajo zlasti tisti otroci, ki potrebujejo operacijo ob uporabi zunajtelesnega krvnega obtoka, še posebej ob uporabi globoke hipotermije

in cirkulatornega zastoja (22). Poleg tega ima približno 25 % novorojenčkov po operaciji sindrom nizkega minutnega volumna srca, ki dodatno poveča tveganje za NEC (22).

Znaki NEC so sistemski in lokalni. Zgodnji znaki so zelo nespecifični in posnemajo ileus ob sepsi. Najbolj značilni začetni znaki NEC so neprejšanje hrane, bruhanje, večanje zastankov hrane, napet trebuh in krvavo blato. Zgodnji sistemski znaki vključujejo apnoične atake, epizode bradikardije, padce saturacije na pulznem oksimetru, letargijo in temperaturno nestabilnost (20). Kasnejši znaki so bolj specifični, vendar nakazujejo že napredovalo bolezen. V zvezi s prebavili najdemo v napredovali fazi bolezni občutljiv trebuh, lahko se razvije eritem oz. modrikasto prosevanje trebušne stene, ki je specifičen, a neobčutljiv znak NEC (prisoten le pri 10 % bolnikov). Znaka napredovalega NEC sta tudi ascites in tipne razširjene črevesne vijuge (20). Od sistemskih znakov se pri napredovalem NEC razvijejo dihalna odpoved, šokovno stanje, metabolna acidoza, trombo-

Tabela 1. *Diagnostični kriteriji za nekrotizirajoči enterokolitis in zdravljenje različnih stopenj le-tega (29, 30). RTG – rentgenogram, NEC – nekrotizirajoči enterokolitis.*

Diagnoza	Simptomi in znaki	Zdravljenje
Sum na NEC – stopnja I	Napet trebuh brez radioloških znakov intestinalne pnevmatoze, zraka v portalnem venskem sistemu ali prostega zraka v trebušni votlini. Neprejšanje hrane.	Natančno opazovanje morebitnega napredovanja napetosti trebuha in pojava neprejšanja hrane. <ul style="list-style-type: none"> • Uvedba želodčne cevke, • kratka prekinitvev hranjenja (24 ur), • RTG trebuha (anteroposteriorni posnetek in na boku), • spremljanje števila levkocitov, diferencialne bele slike in števila trombocitov, • morebiten odvzem hemokulture in morebitna uvedba antibiotikov.
Definitivni NEC – stopnja II	Napet trebuh z znaki intestinalne pnevmatoze in/ali zraka v portalnem venskem sistemu. Drugi radiološki znaki, kot so fiksirane, široke vijuge črevesa in ileus.	<ul style="list-style-type: none"> • Uvedba želodčne cevke, • prekinitvev enteralnega hranjenja za 7–10 dni, • spremljanje števila levkocitov, diferencialne bele slike in števila trombocitov, • odvzem hemokulture in uvedba antibiotikov za 7–10 dni, • natančno spremljanje RTG abdomna (anteroposteriorni posnetek in posnetek na boku), • obvestimo kirurga.
Napredovali NEC – stopnja III	Radiološki znaki prostega zraka v trebušni votlini. Znaki ileusa in odsotnost zraka v črevesu na RTG, skupaj s slabšanjem kliničnih ter laboratorijskih kazalcev (npr. padanje števila nevtrofilnih levkocitov in trombocitov).	<ul style="list-style-type: none"> • Eksploratorna laparotomija z morebitno resekcijo, • vstavitvev abdominalnega drena.

citopenija in motnje koagulacije. Simptomi lahko napredujejo hitro – stanje se lahko v nekaj urah poslabša od blago napetega trebuha do rdečine trebušne stene, perforacije črevesa s peritonitisom in šokovnim stanjem (20).

Pri novorojenčkih s prirojeno srčno napako so zgodnji sistemski znaki pogosto odsotni oz. jih ne prepoznamo, ker so pri teh bolnikih že tako ti pojavi pogostejši (apnoične atake, epizode bradikardije, znižana saturacija na pulznem oksimetru) (22). Zato je pri teh bolnikih smiselno kontinuirano spremljanje mezenterične saturacije z metodo NIRS (21).

Splošno sprejetih zanesljivih diagnostičnih meril za NEC ni. Prvi je sistematičen opis NEC s stadiji bolezni objavil Bell s sodelavci leta 1978, kasneje so bila merila modificirana (29, 30). Ta sistem klasifikacije stopenj NEC opisuje tri stopnje bolezni (tabela 1).

Merila za stopnjo I (sum na NEC) so zelo nespecifična: neprenašanje hranjenja in/ali blaga napetost trebuha brez radioloških znakov intestinalne pnevmatoze, zraka v portalnem venskem sistemu ali prostega zraka v trebušni votlini. Merilo za stopnjo II (definitiven NEC) je napet trebuh z radiološkimi znaki intestinalne pnevmatoze in/ali zraka v portalnem venskem sistemu. O stopnji III (napredovali NEC) govorimo pri radioloških znakih prostega zraka v trebušni votlini. Prav tako obravnavamo kot stopnjo III novorojenčka z znaki ileusa, odsotnostjo zraka v črevesu na RTG ter slabšanjem kliničnega stanja in laboratorijskih kazalcev (npr. padanje števila nevtrofilcev in trombocitov) (6, 12). Diagnozo postavimo na osnovi kliničnega pregleda, laboratorijskih preiskav in RTG posnetka trebuha, ki jih redno ponavljamo (20).

Laboratorijske preiskave so pri NEC nespecifične. Vsakemu otroku s sumom na NEC odvezamo kri za hemogram, diferencialno belo krvno sliko, CRP, elektrolite, plinsko analizo in hemokulturo. Po presoji odvezamo tudi druge mikrobiološke vzorce za potrditev/izključitev okužbe (urin, blato, likvor, aspirat traheje) (20). Število levkocitov je lahko povišano ali znižano, v diferencialni beli krvni sliki pogosto najdemo pomik v levo. Število levkocitov pod $1,5 \times 10^9/l$ je slab prognostični znak (31). Pogosta je trombocitopenija, 50% novorojenčkov z dokazanim NEC ima

število trombocitov pod $50 \times 10^9/l$ (20). Hiter padec števila trombocitov je slab prognostični znak (31). Prav tako je slab prognostični znak hiponatriemija s serumsko koncentracijo natrija pod 130 mmol/l. Pogosto najdemo pri NEC metabolno ali kombinirano metabolno in respiratorno acidozo, hipo- ali hiperglikemijo ter motnje koagulacije. CRP je pogosto povišan (32). Proučevani so bili številni biokemični markerji, ki bi bili v pomoč pri diagnozi ali napovedi poteka NEC (vodik v izdihanem zraku, vnetni markerji v krvi in blatu, genetski markerji), vendar se za zdaj noben ni izkazal kot diagnostično dovolj zanesljiv. Trenutno potekajo številne raziskave genomskih in proteomskih markerjev (32).

Zgodnji znaki na RTG trebuha, ki nas opozarjajo na možnost NEC, so razširjene črevesne vijuge, zmanjšana prezračenost črevesa in »fiksirane« črevesne vijuge (tj. z zrakom izpolnjene črevesne vijuge, ki se na ponovnih RTG posnetkih ne spreminjajo). Patognomonični znaki na RTG posnetku trebuha so intestinalna pnevmatoza in/ali zrak v portalnem sistemu. Prosti zrak v trebuhu je znak napredovalega NEC. RTG trebuha je zelo pomemben pri spremljanju napredovanja bolezni – posnetek v dveh projekcijah ponavljamo na 6–8 ur (33, 34). UZ pregled trebuha se vse bolj uveljavlja pri spremljanju NEC, čeprav ni enotno sprejetih diagnostičnih UZ meril za NEC (34). Z UZ lahko dobro ocenimo perfuzijo črevesa, ocenimo debelino črevesne stene, prosto tekočino, tekočinske kolekcije in ocenimo peristaltiko (34). V Sloveniji kot tudi v drugih evropskih državah, kjer UZ preglede izvajajo izkušeni zdravniki radiologi, se pri diagnostiki in zdravljenju NEC veliko bolj opiramo na izvid UZ trebuha kot v Združenih državah Amerike, kjer te preglede opravljajo tehniki.

Diferencialna diagnoza

Novorojenčki z zelo nizko porodno težo imajo pogosto znake, kot so napet trebuh, pozitivno blato na kri, neprenašanje hranjenja. Še posebej so ti znaki pogosti pri novorojenčkih, ki potrebujejo podporo dihanja preko neinvazivnega sistema CPAP. Ti znaki nas opozorijo na možnost razvoja NEC, vendar v večini primerov ne gre za NEC (20).

Začetni lokalni in sistemski znaki NEC so zelo nespecifični in posnemajo dogajanje pri sepsi. Pri vsakem sumu na NEC je treba narediti septično obdelavo. Izključiti moramo tudi prirojene okužbe, kot so okužba s citomegalovirusom, toksoplazmoza in sifilis. Ob na kri pozitivnem blatu moramo izključiti požiranje materine krvi, alergijo na beljakovine kravjega mleka, gastritis in stresni ulkus. Vzrok za makroskopsko krvavo blato je poleg NEC lahko tudi analna fisura, diseminirana intravaskularna koagulacija, hemoragična bolezen novorojenčka ali druga motnja koagulacije. Diferencialno diagnostično moramo pomisliti tudi na druge kirurške bolezni prebavil (malrotacija z volvulusom, Mecklov divertikel, Hirschprungova bolezen, intestinalne duplikacije, ukleščena dimeljska kila, arteriovenske malformacije, invaginacija). Podobno klinično sliko lahko dobimo tudi pri bakterijskih in virusnih črevesnih okužbah ter alergičnem enterokolitisu (20).

Spontana perforacija črevesa pri nedonošenčku se včasih kategorizira kot NEC, vendar verjetno predstavlja ločeno bolezen z drugo patogenezo (6, 35). Do spontane perforacije črevesa običajno pride v prvih nekaj dneh po rojstvu in ni povezana z enteralnim hranjenjem. Zanj je značilno minimalno vnetje črevesa z nizko ravnjo citokinov v serumu (6).

Zdravljenje

Številne novorojenčke z NEC lahko uspešno zdravimo konzervativno (tabela 1). Pri sumu na NEC (stopnja I) razbremenimo prebavila z uvedbo želodčne cevke in prekinitevijo enteralnega hranjenja za 24 ur. Odstranimo umbilikalne žilne katetre in zagotovimo periferni ali centralni žilni pristop (6, 12, 20).

Če znaki napredujejo in se razvije definitiven NEC (stopnja II), prekinemo enteralno hranjenje za 7–10 dni, opravimo septično obdelavo ter uvedemo intravensko antibiotično zdravljenje (metronidazol in gentamicin) za 7–10 dni. Uvedemo parenteralno prehrano. Novorojenčka natančno opazujemo (nadzor življenjskih funkcij, natančno spremljanje tekočinske bilance, obsega trebuha, laboratorijskih znakov, RTG trebuha) (6, 12, 20). Uspešno konzervativno zdravljenje NEC je prikazano v primeru 2.

Novorojenčki s perforacijo črevesa (napredovali NEC, stopnja III) potrebujejo agresivno podporno zdravljenje (mehansko predihavanje, poprava hipovolemije, uporaba vazopresorjev/inotropov, poprava elektrolitnih in acidobaznih motenj, antibiotično zdravljenje, karencja, parenteralna prehrana) in kirurško zdravljenje (6, 12, 20). Kirurško sta bili zdravljeni deklici, ki sta opisani v primerih 1 in 3.

Edina splošno sprejeta absolutna indikacija za kirurško zdravljenje pri NEC je perforacija črevesa (10, 34). Najprepričljivejši znak perforacije je prosti zrak na RTG trebuha, vendar je perforacija lahko prisotna tudi brez prostega zraka na RTG trebuha (10, 34). Perforacijo lahko dokažemo tudi s paracentezo (prisotnost blata ali žolča v tekočini, ki jo dobimo ob paracentezi). Relativne indikacije za operacijo so fiksirane črevesne vijuge, eritem trebušne stene, slabšanje respiratornega in cirkulatornega stanja ter napredujoča trombocitopenija. Ti znaki so opozorilo, da je perforacija morda že nastopila oz. da grozi. Optimalen čas za operacijo bi bil ob razvoju gangrene, vendar pred nastopom perforacije. Klinično je to časovno okno zelo težko opredeliti (10).

Dve glavni metodi za zdravljenje napredovalega NEC s perforacijo črevesa sta laparotomija in primarna peritonealna drenaža brez laparotomije. Relativne prednosti in slabosti obeh metod pri zdravljenju NEC nedonošenih otrok so že dalj časa predmet razprav. To vprašanje sta nedavno obravnavali dve multicentrični študiji (36–38). Moss s sodelavci (*NECSTEPS trial*) je na skupini 117 nedonošenih otrok pri gestacijski starosti manj kot 34 tednov in porodni teži pod 1.500 g zaključil, da vrsta posega ne vpliva na preživetje ali druge klinično pomembne izhode (36). Rees s sodelavci (*NET trial*) je v študijo vključil 69 nedonošenčkov s porodno težo pod 1.000 g in tudi zaključil, da značilnih razlik v izhodu med skupinama ni. Pač pa je ta študija pokazala, da nedonošenčki, ki so zdravljeni s primarno peritonealno drenažo kasneje zelo pogosto potrebujejo laparotomijo (37). Nadaljnja analiza podatkov je pokazala, da primarna peritonealna drenaža ne povzroči takojšnjega izboljšanja kliničnega stanja. Rezultati te študije torej ne podpirajo primarne peritonealne drenaže za stabilizacijo stanja

nedonošenčka (38). Tudi nedavno objavljena metaanaliza je pokazala za več kot 50 % večjo smrtnost, če so bili nedonošenčki zdravljeni s primarno peritonealno drenažo v primerjavi s laparotomijo (39).

Cilj laparotomije pri NEC je odstranitev odmrlega črevesa in ohranitev čim daljše dolžine črevesa. Laparotomija z resekcijo gangrenoznega črevesa in tvorbo stome je bila tradicionalno obravnavana kot najvarnejši pristop pri NEC s perforacijo. Resekcija gangrenoznega črevesa zmanjša bakterijsko translokacijo, tvorba stome pa omogoča umiritev peritonitisa in boleznih pred ponovno vzpostavitvijo kontinuitete črevesa. Poleg tega je prisotnost peritonitisa in vnetja slabo okolje za celjenje anastomoze (10). Objavljene so številne manjše serije bolnikov – nekatere govorijo o boljšem izidu pri bolnikih z oblikovano stomo, nekatere pa pri tistih s primarno anastomozo. Za zdaj ni nepristranskih dokazov v prid eni ali drugi metodi. Potrebne so nadaljnje študije, ki bodo bolnike randomizirano razdelile v dve skupini. Šele nato bomo lahko govorili o morebitnih prednostih ene ali drugega pristopa.

Pozni zapleti nekrotizirajočega enterokolitisa in prognoza

Novorojenčki z NEC, ki so potrebovali samo konzervativno zdravljenje (nekirurški NEC), imajo podobno rast in dolgoročen nevrološki izid kot novorojenčki enake gestacijske starosti brez NEC (5, 20). Pri kirurškem NEC so pozni zapleti pogostejši in prognoza slabša. Pri približno 5 % bolnikov se NEC lahko ponovi. Najpogostejša pozna zapleta kirurškega NEC v zvezi s prebavili sta zožitev debelega črevesa in sindrom kratkega črevesa. Zožitev debelega črevesa se razvije v 10–20 % primerov. Bolnik ima ponavljajoče epizode napetega trebuha in slabo prenaša hranjenje. Slikanje s kontrastom je običajno diagnostično. Sindrom kratkega črevesa se razvije pri novorojenčkih, ki so zaradi NEC potrebovali obsežno resekcijo črevesa. Ti otroci potrebujejo dolgotrajno parenteralno prehrano, ki je povezana z zapleti (holestaza, katetrške okužbe) (5, 12, 20).

Kirurški NEC je neodvisni dejavnik tveganja za zaostanek v rasti in kombinirano nevrološko okvaro (slepota, gluhost, cerebralna para-

liza, zaostanek v psihomotornem in umskem razvoju) (5). Tretjina do polovica nedonošenčkov s kirurškim NEC ima pomembno okvaro v telesnem in duševnem razvoju (5).

Dolgoročen nevrološki izid je zlasti slab pri NEC, ki se razvije pri novorojenčku s prirojeno srčno napako. Zaostanek v razvoju je namreč znaten že na račun prirojene srčne napake, saj ima kar 70 % otrok s kompleksno prirojeno srčno napako vsaj blago ali kombinirano nevrološko okvaro (govor, motorični razvoj, vedenje, učenje) (5, 22, 40).

Preprečevanje

Kljub številnim raziskavam dobre in standardne strategije preprečevanja NEC še nimamo. Za preprečevanje NEC so bili predlagani številni pristopi: pozna uvedba enteralnega hranjenja, uporaba enteralnih antibiotikov, hranjenje z materinim mlekom, uporaba probiotikov in prebiotikov, uporaba različnih rastnih faktorjev, anticitokinskih sredstev in glukokortikoidov (6, 12).

Pozna uvedba enteralnega hranjenja kot poskus preprečevanja NEC izvira iz kliničnih izkušenj, da hitra uvedba polnega enteralnega hranjenja poveča verjetnost NEC (6). Novejši podatki kažejo, da je pozno uvajanje enteralnega hranjenja nevarno, ker je povezano z dolgotrajno parenteralno prehrano in njenimi zapleti kot tudi z atrofijo in povečano prepustnostjo črevesne sluznice (41). Pozna uvedba enteralnega hranjenja poveča težo NEC, če do le-tega pride. Smiseln pristop je zgodnja uvedba trofičnega enteralnega hranjenja z majhnimi količinami materinega mleka in postopno večanje obrokov (42, 43). Izključna uporaba materinega mleka zniža incidenco NEC. Učinkovito zniža incidenco NEC tudi uporaba doniranega človeškega mleka (44).

Enotnih stališč med strokovnjaki glede uvajanja hranjenja ob prirojelih srčnih napakah še ni.

Rezultati več manjših študij so nakazovali, da enteralna uporaba aminoglikozidnih antibiotikov lahko zmanjša incidenco NEC, vendar se večina neonatalnih EIT zaradi nevarnosti razvoja odpornih mikroorganizmov tej strategiji izogiba. Podaljšana empirična uporaba intravenskih antibiotikov, ki je zelo pogosta praksa v neonatalnih EIT, incidenco NEC poveča (45).

Prospektivne randomizirane študije so v zadnjem desetletju preučevale učinke različnih probiotikov pri preprečevanju NEC. Nedavna multicentrična študija je pokazala, da probiotiki zmanjšajo incidenco NEC, niso pa zmanjšali smrtnosti zaradi NEC (46, 47). Prav tako so ugotavljali višjo incidenco sepse med novorojenčki, ki so prejeli probiotike, zlasti pri tistih s porodno težo pod 750 g (46). Pri uporabi probiotikov je potrebna previdnost. Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) za zdaj ni odobril dodajanja probiotikov nedonošenčkom. Probiotiki niso podvrženi natančnim pregledom kakovosti preparatov. Preden bomo lahko priporočili rutinsko probiotično profilakso v neonatologiji, morata biti učinkovitost in varnost podprti z vsaj eno veliko prospektivno randomizirano dvojno slepo študijo z enotnim protokolom in z natančno opredeljeno sestavo preparata (po standardih za zdravila) (6).

Druga možna strategija je dopolnjevanje hrane s t. i. prebiotiki (tj. snovmi, ki spodbujajo rast potencialno koristnih črevesnih mikrobov). Prebiotiki vključujejo inulin, galaktozo, fruktozo, laktulozo in kombinacije le-teh (48). Čeprav te snovi spremenijo čvrstost in pogostnost odvajanja blata, je njihova učinkovitost pri preprečevanju NEC nejasna. Prebiotiki zahtevajo začetno ustrezno kolonizacijo črevesa, ki pa je nedonošenčki z zelo nizko porodno težo običajno nimajo. Trenutno je na voljo zelo malo informacij, ki bi podpirale učinkovitost teh preparatov pri preprečevanju NEC (6, 48).

Enteralno dovajanje imunoglobulinov A in G je v preliminarnih kliničnih študijah zmanjšalo tveganje za razvoj NEC. Na žival-

skih modelih sta bila učinkovita pri znižanju incidence NEC tudi arginin in glutamin (6, 12). Raziskuje se vloga različnih rastnih faktorjev, od katerih trenutno največ obeta heparin vezoči epidermalni rastni faktor (angl. *heparin-binding epidermal growth factor*, HB-EGF), ki se naravno nahaja v amnijski tekočini in človeškem mleku. Spodbuja regeneracijo prebavil in deluje protivnetno. Na živalskih modelih zmanjša incidenco in smrtnost NEC (49). Pojavljajo se tudi poročila o uporabi inducirane sistemske hipotermije za zdravljenje nekrotizirajočega enterokolitisa (50).

Kljub številnim študijam so za zdaj edini učinkoviti in varni ukrepi za zmanjšanje incidence NEC preprečevanje prezgodnjega poroda, dojenje oz. hranjenje z materinim (ali doniranim človeškim) mlekom ter zgodnje trofično enteralno hranjenje skrajno nezrelih novorojenčkov (6, 12, 20).

ZAKLJUČEK

NEC je najpogostejše nujno gastrointestinalno stanje pri novorojenčkih, zlasti pri nedonošenčkih. Bolezen se pogosto začne in poteka hitro, začetni znaki so blagi in nespecifični. Smrtnost NEC je še vedno visoka, preživeli pa imajo pogosto dolgotrajne posledice. Zaradi fulminantnega poteka bolezni bomo v prihodnje verjetno lahko le malo zmanjšali smrtnost z novostmi v zdravljenju. V prihodnosti si lahko obetamo znižano obolevnost in smrtnost zaradi NEC predvsem na račun učinkovitega preprečevanja in zgodnjega prepoznavanja bolezni. Za doseg tega cilja pa je treba izboljšati znanje o sami patogenezi NEC. Veliko obetajo najnovejše študije s področja genomike in proteomike.

LITERATURA

1. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, et al. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol.* 2003; 23 (4): 278–85.
2. Christensen RD, Gordon PV, Besner GE. Can we cut the incidence of necrotizing enterocolitis in half – today? *Fetal Pediatr Pathol.* 2010; 29 (4): 185–98.
3. Obladen M. Necrotizing enterocolitis – 150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology.* 2009; 96 (4): 203–10.
4. Grave GD, Nelson SA, Walker WA, et al. New therapies and preventive approaches for necrotizing enterocolitis: report of a research planning workshop. *Pediatr Res.* 2007; 62 (4): 510–4.

5. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005; 115 (3): 696–703.
6. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011; 364 (3): 255–64.
7. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, et al. Necrotizing enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006; 20 (6): 498–506.
8. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*. 2009; 44 (6): 1072–5.
9. Lambert DK, Christensen RD, Henry E, et al. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol*. 2007; 27 (8): 437–43.
10. Henry MC, Lawrence Moss R. Surgical therapy for necrotizing enterocolitis: bringing evidence to the bedside. *Semin Pediatr Surg*. 2005; 14 (3): 181–90.
11. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, et al. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr*. 1990; 117 (1 Pt 2): S6–13.
12. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011; 16 (3): 145–50.
13. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006; 117 (2): 137–42.
14. Berseth CL. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *J Pediatr*. 1989; 115 (4): 646–51.
15. Muresan Z, Paul DL, Goodenough DA. Occludin 1B, a variant of the tight junction protein occludin. *Molec Biol Cell*. 2000; 11 (2): 627–34.
16. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2008; 63 (2): 117–23.
17. Morowitz MJ, Poroyko V, Caplan M, et al. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2010; 125 (4): 777–85.
18. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. *Semin Pediatr Surg*. 2005; 14 (3): 152–8.
19. Upperman JS, Potoka D, Grishin A, et al. Mechanisms of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2005; 14 (3): 159–66.
20. Ahmad I. Necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation. In: Gomella TL, ed. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs*. 6th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2009. p. 590–6.
21. Stapleton GE, Eble BK, Dickeson HA, et al. Mesenteric oxygen desaturation in an infant with congenital heart disease and necrotizing enterocolitis. *Tex Heart Inst J*. 2007; 34 (4): 442–4.
22. Giannone PJ, Luce WA, Nankiervs CA, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease. *Life Sciences*. 2008; 82 (7–8): 341–7.
23. Abreu MT. The Ying and Yang of bacterial signaling in necrotizing enterocolitis. *Gastroenterology*. 2010; 138 (1): 39–43.
24. Whitehouse JS, Riggle KM, Purpi DP, et al. The protective role of intestinal alkaline phosphatase in necrotizing enterocolitis. *J Surg Res*. 2010; 163 (1): 79–85.
25. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonged small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003; 111 (3): 529–34.
26. Ghirardello S, Lonati CA, Dusi E, et al. Necrotizing enterocolitis and red blood cell transfusion. *J Pediatr*. 2011; 159 (2): 354–5.
27. Martinez-Tallo E, Claire N, Bancalari E. Necrotizing enterocolitis in full-term or near-term infants: risk factors. *Biol Neonate*. 1997; 71 (5): 292–8.
28. Stoll BJ, Kanto WP, Glass RI, et al. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr*. 1980; 96 (3 Pt 1): 447–51.
29. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978; 187 (1): 1–7.
30. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986; 33 (1): 179–201.
31. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis*. 2003; 16 (4): 349–55.
32. Young C, Sharma R, Handfield M, et al. Biomarkers for infants at risk for necrotizing enterocolitis: clues to prevention? *Pediatr Res*. 2009; 65 (5 Pt 2): 91R–97R.
33. Buonomo C. The radiology of necrotizing enterocolitis. *Radiol Clin North Am*. 1999; 37 (6): 1187–98.
34. Epelman M, Daneman A, Navarro O, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2007; 27 (2): 285–305.

35. Gordon PV, Attridge JT. Understanding clinical literature relevant to spontaneous intestinal perforations. *Am J Perinatol.* 2009; 26 (4): 309-16.
36. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med.* 2006; 354 (21): 2225-34.
37. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, et al. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2008; 248 (1): 44-51.
38. Rees CM, Eaton S, Khoo AK, et al. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET trial. *J Pediatr Surg.* 2010; 45 (2): 324-8.
39. Sola JE, Tepas JJ, Koniaris LG. Peritoneal drainage versus laparotomy for necrotizing enterocolitis and intestinal perforation: a meta-analysis. *J Surg Res.* 2010; 161 (1): 95-100.
40. Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiology in the Young.* 2006; 16 (Suppl 1): 92-104.
41. Moss RL, Kalish LA, Duggan C, et al. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. *J Perinatol.* 2008; 28 (10): 665-74.
42. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, et al. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol.* 2009; 29 (1): 57-62.
43. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, et al. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4): CD002971.
44. McGuire W, Anthony M. Donor human milk versus formula for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants; systemic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88 (1): F11-4.
45. Cotten CM, Taylor S, Stoll BJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009; 123 (1): 58-66.
46. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008; 122 (4): 693-700.
47. Tarnow-Mordi WO, Wilkinson D, Triverdi A, et al. Probiotics reduce all-cause mortality in necrotizing enterocolitis: it is time to change practice. *Pediatrics.* 2010; 125 (5): 1068-70.
48. Sherman PM, Cabana M, Gibson GR, et al. Potential roles and clinical utility of prebiotics in newborns, infants, and children: proceedings from a global prebiotic summit meeting. *J Pediatr.* 2009; 155 (5): S61-70.
49. Feng J, El-Assal ON, Besner GE. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in neonatal rats. *J Pediatr Surg.* 2006; 41 (4): 144-9.
50. Higgins RD, Shankaran S. Hypothermia: novel approaches for premature infants. *Early Hum Dev.* 2011; 87 (Suppl 1): S17-8.

Prispelo 13. 10. 2011

Darja Paro - Panjan¹, Borut Bratanič²

Fizikalni pregled novorojenčka

Physical Examination of the Newborn

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: novorojenček, fizikalni pregled, zrelost

Značilnosti in telesne mere novorojenčka se razlikujejo glede na gestacijsko starost. Poleg heteroanamneze je prvi pregled novorojenčka temeljnega pomena na poti do pravilne diagnoze in nadaljnjega ukrepanja. Pri pregledu ocenimo vitalne znake, opazujemo splošne znake (dihanje, barva kože in vidnih sluznic, ocena krvnega obtoka, obraz in jok, položaj in gibanje) in natančno pregledamo posamezne organe in organske sisteme.

ABSTRACT

KEY WORDS: newborn, physical examination, maturity

Physical examination and child's case record are crucial for the final diagnosis and appropriate treatment of the newborn child. The article describes the characteristics of the newborn regarding the gestational age and growth parameters and presents the physical examination which is based on the evaluation of vital signs, observation of the child (breathing, colour of the skin, mucosal membranes and perfusion, face and cry, position and movements) and top to bottom review of organs and organs' systems.

¹ Doc. dr. Darja Paro - Panjan, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; darja.paro@kclj.si

² Asist. dr. Borut Bratanič, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

UVOD

Tudi v času uporabe sodobnih diagnostičnih in laboratorijskih medicinskih zmogljivosti je ob izčrpani heteroanamnezi natančen klinični pregled pri novorojenčkih eden izmed temeljev izdelave delovne hipoteze na poti k pravilni diagnozi ter posledično ustreznemu zdravljenju.

Po definiciji je novorojenček otrok od rojstva do 28. dneva starosti. Običajno ga prvič pregledamo takoj po rojstvu oz. v prvih 24 urah življenja, saj se v tem času pri njem dogajajo spremembe, ki so povezane s prehodom iz življenja znotraj maternice v zunajmaternično okolje. Ponovno pregled opravimo pred odpustom iz porodnišnice ali kadarkoli je postavljen sum, da otrok ne napreduje ustrezno (1).

Anamnestični podatki o bolezenskih stanjih pri materi in podatki o poteku nosečnosti so pomemben del klinične ocene otroka, saj pomagajo usmeriti pozornost v določen del pregleda. Tako na primer podatki o od inzulina odvisni sladkorni bolezni pri materi pregledovalca usmerijo v motnjo rasti pri plodu in v iskanje prirojenih nepravilnosti. Podatki o polihidramniju dajo misliti na zaporo v gastrointestinalnem sistemu ali na nevrološko bolezen pri otroku, medtem ko je pri oligohidramniju pregledovalec pozoren na strukturne nepravilnosti uropoetskega sistema. Zelo mlade matere ali tiste, starejše od 35 let, imajo povečano tveganje za rojstvo otroka z aneuploidijo, ob čemer pregledovalec pozorno išče morebitne strukturne nepravilnosti pri otroku. Pri medenični vstavi otroka pa obstaja večja verjetnost za nepravilnosti pri razvoju kolikov.

Pri pregledu mora pregledovalec z ustreznimi higienskimi ukrepi zaščititi otroka in sebe pred prenosom morebitnih infekcijskih bolezni (umivanje ali razkuževanje rok). Pomembno je tudi, da se pregled opravi v ustreznem mirnem in tihem okolju s primerno temperaturo in osvetlitvijo. Neprimerno okolje namreč za novorojenčka predstavlja stres, ki se odraža v njegovih fizioloških funkcijah. Potrebna je tudi pozornost pri dolžini samega pregleda, ki naj ne bo daljši od 10 minut. Sčasoma in z izkušnjami pregledovalec razvije način, kako s pregledom pridobiti čim več informacij na način, ki je za otroka najmanj

moteč. V splošnem je koristno priporočilo, da se otroka najprej le opazuje in sistematično, brez dotikanja in vznemirjanja, poskuša pridobiti pomembne informacije. Sledi del pregleda, med katerim otroka le minimalno premikamo, medtem ko se natančen pregled vseh delov telesa opravi na koncu. Rezultate pregleda, ki sestoji iz inspekcije, palpacije in avskultacije, je treba interpretirati v skladu z otrokovo gestacijsko starostjo, telesnimi merami in normativnimi vrednostmi vitalnih funkcij glede na otrokovo starost. Klinično oceno pregleda običajno podamo v obliki splošne ocene, ki jo pridobimo z opazovanjem otroka, ter s pregledom posameznih organskih sistemov, kar pa je rezultat klasičnega pregleda z inspekcijo (opazovanjem), palpacijo in avskultacijo.

TELESNE MERE

Običajno se takoj po rojstvu opravi telesne meritve, ki so tudi del fizikalnega pregleda novorojenčka. Normalna rast ploda je odvisna od genetske predispozicije, od optimalnega delovanja posteljice in od ploda samega. Antropometrične meritve (teža, dolžina in obseg glave) za določeno gestacijsko starost so izdelane v različnih referenčnih populacijah in med njimi obstajajo razlike. V Sloveniji uporabljamo slovenske referenčne standarde za težo, dolžino in obseg glave ob rojstvu za gestacijsko starost iz leta 2000 (2). Glede na meritve in gestacijsko starost se novorojenčke deli v skupino tistih, katerih mere so med 10. in 90. percentilom za gestacijsko starost (angl. *appropriate for gestational age*, AGA oz. primerno veliki za gestacijsko starost), tiste, katerih mere so pod 10. percentilom za gestacijsko starost (angl. *small for gestational age*, SGA oz. premajhni za gestacijsko starost, zahirančki), in tiste, katerih mere so nad 90. percentilom za gestacijsko starost (angl. *large for gestational age*, LGA oz. preveliki za gestacijsko starost).

OCENA GESTACIJSKE STAROSTI

Pri pregledu novorojenčka, posebno pri sumu na nedonošenost, je treba usmeriti pozornost na znake, s katerimi lahko pri otroku ocenjujemo gestacijsko starost. Obstajajo različne

metode, s katerimi lahko klinično ocenimo gestacijsko starost in jo primerjamo z izračunano po amenoreji in s tisto, ki je bila določena z ultrazvokom v zgodnji nosečnosti. Med kliničnimi metodami je najbolj v uporabi Nova Ballardova lestvica (tabela 1), pri kateri ocenjujemo živčno-mišično in fizično zrelost (3). Živčno-mišična zrelost, ki jo ocenjujemo z opazovanjem otrokovega položaja in pasivnega mišičnega tonusa, sestoji iz 6 postavk (zapestni kot, komolčni zgib, kolenski kot, znak šala in peta k ušesu). Izhodišče za ocenjevanje je dejstvo, da z naraščanjem gestacijske starosti narašča mišični tonus v fleksorskih mišičnih skupinah in s tem v cefalokavdalni smeri nadomešča prevladovanje ekstenzorskih mišičnih skupin. Druga komponenta ocene gestacijske starosti po Ballardovi je ocenjevanje fizične zrelosti, kjer prav tako ocenjujemo 6 znakov. Z naraščanjem gestacijske starosti postaja koža debelejša, manj prosojna, bolj suha in luščiča. Lanugo (nepigmentirana dlakavost), ki je prisotna po vsem telesu najizraziteje med 27. in 28. tednom, postopoma izginja. Z gestacijsko starostjo se povečuje nabrazdanost podplatov, povečuje se prsna areola in žlezno tkivo mamil, hrustanec v predelu uhlja postane čvrstejši, ušesna mečica zadebeljena ter očesne veke se postopoma razpirajo. Pri nezrelem ženskem spolovilu so klitoris in mala labija izraziti, z naraščanjem gestacijske starosti pa velika labija postopoma pričnejo prekrivati mala labija in klitoris. Pri dečku pa se z naraščanjem

zrelosti guba koža na skrotumu in testisi se spuščajo skozi ingvinalni kanal v skrotum.

VITALNI ZNAKI

Hitrost dihanja in srčni utrip v prvih urah po rojstvu nihata, nato pa se postopoma ustalita. Zdrav novorojenček diha s frekvenco med 40 in 60 vdihov na minuto. Patološka tahipneja je pri novorojenčku prisotna, kadar je frekvenca dihanja večja kot 60 vdihov na minuti, in patološka tahikardija, kadar je frekvenca srčnega utripa večja kot 180 utripov v minuti v mirovanju (ob spanju). Normalna frekvenca srčnega utripa je pri novorojenčkih med 120 in 160 na minuto. Krvni tlak pri fizikalnem pregledu merimo z neinvazivno doplersko metodo. Pri novorojenčkih so normalne vrednosti krvnega tlaka nekoliko različne pri dečkih in deklicah in rastejo z gestacijsko starostjo in z dnevi od rojstva. Sistolni krvni tlak za donošene novorojenčke, ki ob porodu tehtajo 3.500 g, je povprečno med 55 in 80 mmHg, diastolni pa med 39 in 50 mmHg (4). Telo temperaturo ponavadi izmerimo pod pazduho. Normalno je med 35,5 in 37,5 °C.

SPLOŠNA OCENA

Splošno oceno otrokovega stanja pridobimo z opazovanjem (inspekcijo). Opazujemo lego otroka, gibanje, obrazno mimiko, barvo kože in vidnih sluznic ter dihanje. S splošno oceno dobimo vtis, ali je otrok neprizadet ali pa morebiti kaže znake splošne prizadetosti.

Dihanje

Pri splošni oceni smo pozorni na način dihanja, ki je v globokem spanju reden, medtem ko je v budnem stanju oz. plitvem spanju nereden ali periodičen. Zaradi mehkega prsnega koša lahko opazimo prevladujoče dihanje s trebušno prepono. Občasno tudi normalno vidimo blage subkostalne in interkostalne uvleke medrebrnih prostorov, medtem ko je ugrezanje medrebrnih prostorov in prostorov nad prsnico in nad ključnico vedno patološki znak. Prav tako je nenormalna vsaka nesorazmernost pri gibanju prsnega koša in je lahko znak preponske kile, pareze diafragme, plevralnega izliva ali pnevmotoraksa. Normalno je oblika prsnega koša ovalna z relativno

Tabela 1. Nova Ballardova lestvica za ocenjevanje zrelosti novorojenčka.

Ocenjujemo:	Opazujemo:
Živčno-mišično zrelost	zapestni kot komolčni zgib kolenski kot znak šala peta k ušesu
Fizično zrelost	koža lanugo podplati prsna areola, žlezno tkivo uho oko spolovilo

ozkim antero-posteriornim premerom. Sodečast prsni koš lahko kaže na povečano srce in na ujet zrak v pljučih. Stokanje je znak, da otrok diha proti delno zaprtemu grlu, ker skuša ob slabo razpetih pljučih zadržati funkcionalno rezidualno kapaciteto.

Barva kože, vidnih sluznic in ocena krvnega obtoka

Normalno so novorojenčkova koža in vidne sluznice rožnate. Cianozna predela okrog ust, dlani in podplatov se pogosto pojavlja v prvem dnevu življenja zlasti, če so udi hladni. Centralna cianozna, ki jo vidimo v ustih in na jeziku, je vedno nenormalen znak in kaže na srčno ali pljučno bolezen. Včasih vidimo omejeno modrikasto obarvanost vodilnih plodovih delov, kar od cianoze ločimo s tem, da slednja ob pritisku na kožo zbledi. Rumena barva kože v prvih 24 urah življenja (zgodnja zlatenica) je vedno patološki znak, prav tako kot bledica ali siva obarvanost kože.

Položaj in gibanje

Položaj novorojenčka v mirovanju in spontano gibanje dajeta pomembno informacijo o otrokovem nevrološkem stanju in gestacijski starosti. Zdrav, donošen novorojenček v mirnem budnem stanju leži na hrbtu z udi v zmerni fleksiji in občasno razpira dlani. Spontano gibanje ima značilnosti zvijanja in zajame celo telo, gibi so tekoči z veliko rotacije.

Obraz in jok

Preiskovalca ne sme vznemiriti otrokov jok, saj lahko s primerjavo opazovanja obraza v mirnem stanju in ob joku pridobi pomembne informacije. Asimetričen položaj ustnih kotov in obraza je lahko posledica prirojene ali pridobljene okvare obraznega živca (VII. možganski živec, lat. *nervus facialis*). Ob asimetriji samo v področju ustnih kotov oz. spodnjem delu obraza lahko to govori v prid centralni okvari obraznega živca, ki jo je treba ločiti od prirojene odsotnosti mišice poveševalke ustnega kota (lat. *musculus depressor anguli oris*). Pomembna je tudi opredelitev kakovosti novorojenčkovega joka. Šibek jok je lahko znak akutne bolezni, grozeče dihalne stiske, motnje v delovanju osrednjega živčevja ali le odraz depresije zaradi vpliva zdravil, ki jih je

prejela mati pred porodom ali med njim. Pri motnjah v delovanju osrednjega živčevja se pogosto pojavlja cvileč, visoko frekvenčen jok ali pa je jok šibak in monoton. Hripav jok je lahko znak obolenja, posegov ali strukturnih nepravilnosti grla, ob katerih se lahko pojavlja tudi stridor, ki je pri novorojenčku vedno stanje, ki ga je treba razjasniti.

PREGLED POSAMEZNIH DELOV TELESA IN ORGANSKIH SISTEMOV

Koža

Pri zelo nezrelih otrocih (23–28 tednov gestacijske starosti) je koža prosojna, z zelo malo podkožnega maščevja in z dobro vidnimi podkožnimi venami (5). Ker je rožena plast kože (lat. *stratum corneum*) zelo tanka, je izguba tekočine preko kože velika, koža pa je tudi sicer bolj ranljiva. Pri gestacijski starosti 35–36 tednov je otrok prekrit s sirasto mazjo (lat. *vernix caseosa*), ki je ob terminu rojstva že zelo stanjšana in skoraj povsem odsotna pri prenošenih otrocih, kjer se koža pogosto tudi lušči (6).

Na koži novorojenčka pogosto opazimo številne benigne pojave, ki minejo spontano. Toksični eritem novorojenčkov (lat. *erythema toxicum neonatorum*) predstavljajo bele papule premera 1–2 mm na pordeli podlagi; milija so drobne bele papule, ponavadi lokalizirane na obrazu; miliarija pa so svetleče vezikulopapularne spremembe, ki so posledica zamašitve žlez znojnic in jih najdemo na lasišču in v kožnih gubah. Zlasti pri temneje pigmentiranih novorojenčkih lahko v predelu hrbta opazimo t. i. mongolske pege, ki predstavljajo sivo-modrikasta makulozna obarvanja kože. Natančen pregled kože, lasišča in nohtov je pri novorojenčku, ki ima pridružene telesne nepravilnosti, lahko ključ za opredelitev sindroma, zato je treba opisati vsa kožna znamenja, žilne nepravilnosti, nenormalne pigmentacije, vdolbine, izrastke, brazgotine, pretirano ohlapnost ali displazijo kože. Preiskovalec naj bo pozoren tudi na barvo, razporeditev in teksturo telesne poraščenosti ter na poraščenost lasišča. Potreben je natančen pregled nohtov z usmerjenim iskanjem more-

bitne hipoplazije, displazije ali aplazije oz. hipertrofije.

Glava

Normalno je pri novorojenčkih možganski del lobanje večji od obraznega dela. Opazimo lahko spremembe na koži (odrgnine, lokalizirane otekline ali podpludbe), ki so posledica uporabe elektrod kardiokografa za nadzor plodovih vitalnih funkcij ali instrumentov za pomoč pri dokončanju poroda. Porodna oteklina (lat. *caput succedaneum*) je oteklina na glavi, ki prehaja robove lobanjskih kosti in je lokalizirana v predel vodilnega plodovega dela. Izgine po nekaj dneh. Kefalni hematoma (lat. *cephalohaematoma*) je izboklina na glavi, ki je posledica krvavitve pod pokostnico. Za razliko od porodne otekline ne prehaja preko robov lobanjskih kosti in izgine šele po več tednih. Medtem ko sta navedeni porodni poškodbi dokaj benigni, pa predstavlja podgalealna krvavitev sicer redko, a nevarno poškodbo, pri kateri gre za krvavitev pod epikranialno aponevrozo. Otrok lahko izgubi veliko krvi, saj se krvavitev lahko nadaljuje tudi po rojstvu. Kaže se kot oteklina, ki prav tako kot porodna oteklina prehaja preko meja lobanjskih kosti (5).

Meritev obsega glave v zatilno-čelničnem predelu se opravi v sklopu drugih meritev po rojstvu in je pomemben del fizikalnega pregleda novorojenčka. Povprečen obseg glave pri donošenih novorojenčkih je ob rojstvu 35 cm. Obseg glave, ki je večji ali manjši od percentilnega območja za otrokovo gestacijsko starost, kaže na možnost nenormalnega razvoja osrednjega živčevja. Pri novorojenčku lahko opazimo tudi spremenjeno obliko glave, ki je prehodna ali trajna. Prehodna sprememba nastane kot posledica položaja glave v maternici ali delovanja mehanskih sil med porodom. Otroci, pri katerih je bila glava vodilni del pri porodu, imajo običajno ozek temenski premer, otroci, ki so se rodili v medenični vstavi imajo povečan zatilno-čelni premer. Spremenjena oblika lobanje, ki je trajna, je posledica določenega fenotipa (brahicefalna oblika pri otrocih s trisomijo 21. kromosoma) ali prezgodnjega zakostenevanja lobanjskih šivov (kraniosinostoza). Palpacija stičišč lobanjskih kosti in mečav je tako pomemben del pregleda nevrokraniuma. Obstaja velika

variabilnost v velikosti mečav, zato meritve niso zelo povedne. Pomembno je, da ocenimo napetost velike mečave, saj je napeta mečava ob razmaknjenih lobanjskih kosteh (v mirovanju in v sedečem položaju novorojenčka), nedvomen znak patološkega znotrajlobanjskega dogajanja.

Oči

Novorojenčki v prvih tednih življenja običajno prespijo v povprečju $14,3 \pm 3$ ure, zato je priložnosti za opazovanje spontano odprtih oči relativno malo (7). Nenormalna oblikovanost zunanjih očesnih delov in oči je pogosto opisana v sklopu številnih dismorfičnih sindromov, prav tako pri vrojenih napakah presnove, nepravilnostih osrednjega živčevja in pri vrojenih okužbah. Zato je pregled oči pomemben, čeprav lahko precej težaven del pregleda novorojenčka.

Na očesnih vekah pri novorojenčkih dokaj pogosto opazimo ognjeno znamenje (lat. *nevus flammeus*). To je prirojeno žilno znamenje, katerega tvorijo trajno razširjene površinske in globoke kožne kapilare, ki v prvih mesecih po rojstvu večinoma spontano izgine. Krvavitev v očesno veznico je neškodljiv, a dramatičen znak, ki mine spontano.

Poševni očesni reži, ki sta obrnjeni z zunanjima kotoma navzgor (mongoloidni položaj), sta pogosto opisani pri otrocih s trisomijo 21. kromosoma, medtem ko potek zunanjih kotov očesnih rež navzdol (antimongoloidni položaj) opisujejo pri sindromih Treacher Collins, Apert in Di George. Povečana razdalja med očesnima zenicama (hipertelorizem) je prisotna pri številnih sindromih (npr. sindrom Apert, trisomija 13), manj pogosto pa imamo opravka s premajhno razdaljo med zenicama (hipotelorizem), ki je prisotna pri otrocih s holoprosencefalijo. Pozorni moramo biti na način zapiranja oči, ki je moten pri poškodbi obraznega živca. Ptozo očesne veke opazimo pri okvari tretjega možganskega živca (lat. *nervus oculomotorius*). Premajhna zrkla (mikroftalmija) se pojavljajo v sklopu številnih malformacijskih sindromov. Povečana roženica z mikroftalmijo (normalno je premer zrkla 17 mm in roženice 10 mm) pa je znak prirojenega glavkoma. Odsotnost rdečega odseva pri pregledu zenične reakcije pomeni bolezensko spremembo sprednjih očesnih delov:

t. i. bela zenica je lahko posledica katarakte, glavkoma ali retinoblastoma. Beločnici, ki sta normalno beli, imata pri nedonošenih otrocih nekoliko modrikast videz, povsem modri beločnici sta značilni za bolezen kosti (lat. *osteogenesis imperfecta*). Ob pregledu šarenice lahko odkrijemo kolobom (odsotnost dela tkiva šarenice zaradi razvojne napake). Pri otrocih z Downovim sindromom pa so na šarenici prisotne bele ali rumenkaste pike, t. i. Brushfieldove pege. Novorojenček ima nespremenljivo žariščno razdaljo oči in vidi jasno na oddaljenosti približno 25–30 cm od obraza. Ni sposoben akomodacije, zato nejasno vidi vse predmete, ki so zunaj omenjene razdalje.

Nos

Novorojenčki imajo relativno ozki, vendar za dihanje normalno prehodni nosnici. Potlačen ali nesomeren nos, ki je posledica položaja v maternici, se izravna v nekaj dneh. Trajno nenormalna oblika nosu se pojavlja v sklopu številnih sindromov. Za fetalni alkoholni sindrom je značilen majhen nos, medtem ko je pri otrocih s trisomijo 13 nos velik. Plitev nosni koren je značilen za ahondroplazijo, prominenten nosni koren pa za Seckelov sindrom. Novorojenčki dihajo predvsem skozi nos, tako da se kakršna koli zapora lahko izrazi z znaki dihalne stiske. Po rojstvu je pri novorojenčku treba preveriti prehodnost nosnic, saj je poleg prehodne zapore zaradi sluzi ali edema obstrukcija lahko posledica atrezije hoan, tumorja ali encefalokele.

Ušesa

Normalno obstaja raznolikost v oblikovanosti uhljev, vendar sta spremenjena oblika in položaj uhljev del fenotipskega spektra številnih sindromov. Če z namišljeno črto povežemo zunanji in notranji očesni kot in leži heliks pod to linijo, govorimo o nizko postavljenih uhljih. Takšen položaj uhljev je prisoten pri številnih sindromih (npr. Treacher Collins, trisomija kromosoma 9 in 18). Mikrotija (majhnost uhlja) je pogosto povezana z anomalijami srednjega ušesa, dlakavost uhljev pa opazimo pri otrocih mater s sladkorno boleznijo. Ob pregledu novorojenčka je treba z otoskopom pregledati prehodnost zunanjega sluhovoda, medtem ko je pregled bobničev

otežen zaradi ožjih sluhovodov in ostankov plodovnice ali siraste mazi v sluhovodu v prvih dneh po rojstvu. Pred uhljem lahko vidimo kožni privesek, dolg od par milimetrov do več kot en centimeter.

Usta

Ustnici sta normalno rožnati in gladki. Pri opazovanju smo pozorni na stik med zgornjo in spodnjo čeljustjo, na položaj in oblikovanost ustnic ter na morebiten razcep ustnic (shizo). Slabše razvita spodnja čeljust (mikrognatija) je del fenotipa nekaterih sindromov (npr. Pierre-Robin). V ustni votlini je treba natančno pregledati trdo in mehko nebo in prav tako izključiti morebiten razcep. Slednjega včasih ne vidimo, temveč opazimo, opazimo pa lahko razcep uvule. Na ustnem dnu lahko opazimo ranulo (retencijska cista), na trdem ali mehkem nebu pa t. i. Epsteinove perle (bele ali rumenkaste ciste, premera od 1 do 3 mm, ki vsebujejo zadržan epitel in tekočino). Oboje mine spontano (5). Novorojenček se lahko rodi z zobom, ponavadi s spodnjim sekalcem. Pri pregledu ustne votline pa je posebno pozorno treba pregledati jezik, ki je normalno rožnat in simetričen. Lokalizirano povečanje jezika je ponavadi posledica hemangioma, medtem ko je v celoti povečan jezik prisoten pri Beckwithovem sindromu, pri bolezni kopičenja glikogena (Pompejeva bolezen) in pri zmanjšanem delovanju ščitnice.

Nekateri otroci se rodijo z zelo kratko podjezično vezjo (lat. *ankyloglossia*), ki omejuje gibanje jezika iz ust in lahko moti sesanje.

Vrat

Pri novorojenčkih je vrat kratek, zato ga najlaže pregledamo, če mu povzročimo obrat glave v stran z izzivanjem iskalnega refleksa. Otipati moramo sternokleidomastoidni mišici, ki sta normalno gladki. Pozorni smo na morebitno povečano ščitnico, ki je normalno ne tipljemo, izključiti pa moramo tudi tipno izboklino v srednji liniji vratu, ki kaže na prisotnost ciste v poteku duktusa tireoglosusa. Vrat je kratek pri sindromih Klippel-Feil, Turner in Noonan. Pri slednjih dveh in pri Downovem sindromu je koža na tilniku tudi nagubana. Z opazovanjem in palpacijo lahko

novorojenček diha s frekvenco med 40 in 60 vdihni na minuto. V globokem spanju diha redno, v budnosti oz. plitvem spanju pa neredno ali periodično. S fonendoskopom ocenimo kvantiteto in kvaliteto dihalnih šumov: normalno slišimo celoten vdih in izdih brez pridruženih pokov ali piskov. Pozorni smo na enakost predihnanosti obeh pljučnih kril, izključiti pa moramo tudi morebitno prisotnost zvokov peristaltike v prsnem košu. Že brez fonendoskopa lahko slišimo stridor, ki je grob, visoko frekvenčen zvok, ki nastane zaradi vrtničenja zraka v delno zaprtih dihalnih poteh in je slišen, kadar se ovira pri pretoku zraka nahaja v predelu zgornjih dihal. V primeru pokov, slišnih na koncu inspirirja, posumimo na patološki proces v pljučnih alveolih (pljučnica, atelektaza), medtem ko poki v začetku inspirirja govorijo v prid povečane sekrecije v dihalnih poteh.

Trebuh

Normalno je novorojenčkov trebuh nekoliko nad ravnijo prsnega koša in pravilno zaobljen. Z opazovanjem lahko izključimo nekatere nepravilnosti v razvoju trebušne stene, kot sta omfalokela in gastroskiza, stanji, ki zahtevata takojšnjo kirurško oskrbo. Vbočen trebuh opazimo pri zahirančkih in pri otrocih z diafragmalno kilo. Napet in izbočen trebuh pa je lahko posledica ascitesa, ileusa ali peritonitisa. Opazimo lahko diastazo ravnih trebušnih mišic, kjer je zaradi razmaknjenih mišic prisotna izboklina v srednji liniji. Pomemben je natančen pregled popka. Normalno na pre-rezani popkovini opazimo 2 arteriji in eno veno. Prisotnost ene same arterije je lahko povezana s pridruženimi nepravilnostmi sečil ali pa se pojavlja v sklopu kromosomskih nepravilnosti. Med nepravilnostmi v razvoju popka je sicer najpogosteje prisoten urahus (povezava popka z mehurjem), lahko pa najdemo omfaloenterični vod, kjer je ostala povezava med popkom in črevesom. Trebuh otipljemo s toplimi rokami ob tem, ko leži otrok na hrbtu in ima nogi v flektiranem položaju ter je miren. Palpacijo pričnemo v spodnjem desnem kvadrantu. Običajno lahko otipljemo ledvice obojestransko, rob jeter 1–3 cm pod desnim, vranico pa tik pod levim rebrenim lokom. Pregled zaključimo z avskultacijo peristaltike.

Hrbet

S pregledom hrbta je treba izključiti morebitne izbokline in znake, ki govorijo za motnjo v zapiranju živčne cevi. Nesomernost, nenormalne pigmentacije, izbokline ali dlakavost v poteku hrbtenice kažejo na možne nepravilnosti v razvoju vretenc oz. spinalnega kanala. Vdolbinica v koži sakralno kaže na možnost manjše meningocele ali druge strukturne nepravilnosti. Seveda je v vseh teh primerih za natančno diagnozo treba opraviti dodatne slikovne preiskave.

Spolovilo in zadnjik

Pri pregledu moškega spolovila smo pozorni na velikost penisa, položaj izvodila sečnice, izgled mošnje in položaj testisov. Pri donošenem novorojenčku je dolžina iztegnjenega penisa vsaj 2,0 cm. Večinoma je prisotna fiziološka fimozna. Nenormalen položaj izvodila sečnice opazimo na sprednjem (hipospadija) ali zadnjem (epispadija) delu penisa. Testise pri donošenem novorojenčku normalno otipljemo v skrotumu; s palpacijo in presvetlitvijo lahko precej pogosto hidrokelo ločimo od skrotalne kile. Hidrokela se ob presvetlitvi rdeče osvetli, skrotalna kila pa ostane pri poizkusu presvetlitve temna.

Žensko spolovilo se z naraščanjem gestacijske starosti zelo spreminja. Pri donošeni deklici velike sramne ustnice (labija) pri srednje razširjenih (abduciranih) stegnih običajno prekrivajo male ustnice. Iz nožnice je lahko opazen izcedek, ki je bel ali rahlo krvav (lažna menstruacija). Povečan klitoris in zraščeni veliki sramni ustnici (fuzija velikih labij) sta znaka motnje v razvoju spolovila, kar predstavlja stanje, ki ga je treba razjasniti s takojšnjo obravnavo.

Po rojstvu je treba pregledati tudi prisotnost, prehodnost in položaj zadnjične odprtine. Fistule v predelu presredka ob atreziji zadnjika so lahko zelo podobne naravni zadnjični odprtini.

Udi

S pazljivim opazovanjem je treba izključiti morebitno nepravilno ali nesimetrično oblikovanost udov, ohromelost, kontrakture ali dislokacijo v sklepih ter poškodbe kosti.

Nenormalnosti prstov (prikrajšave, nadštevilčni ali maloštevilni prsti, spremenjena oblika prstov), nenormalne brazde na dlaneh in podplatih ter hipoplastični nohti so lahko pomemben ključ v prepoznavi določenih sindromov.

Prirojen izpah kolkov je relativno pogosta nepravilnost, ki se pogosteje pojavlja v določenih družinah, pri otrocih, rojenih v medenični vstavi, in pri tistih, ki imajo živčno-mišične bolezni. Skrbno opazovanje simetrije kožnih gub na zadnji strani stegen, pozornost v oceni simetrije dolžine spodnjih udov (Galeazzijev znak) ter preizkus odmika (abdukcije) in primika (addukcije) v kolkih – preizkus po Barlowu za dislokacijo nestabilnega kolka in Ortolanijev preizkus za naravnane izpahnjene kolka so postopki, s katerimi lahko klinično ugotovimo nepravilnost v razvoju kolkov (1). Galeazzijev znak: ko leži novorojenček na hrbtu, mu pasivno pokrčimo kolena tako, da so njegova stopala plosko položena na podlago. Opazujemo in primerjamo višino kolen. Pozitiven je pri zadnjem izpahu kolka, ko je na prizadeti strani koleno nižje od kolena na zdravi strani. Preizkus po Barlowu je poizkus namernega diagnostičnega izpaha kolka (8). Z eno roko preiskovalec s prijemom za stegno in kolk učvrsti medenico, z drugo roko pa s palcem, položenim na medialno in ostalimi prsti na lateralno stran nasprotne stegna, pri najprej odmiku kolka rahlo potisne v smeri izpahnjene glavice stegenice proti hrbtni strani. Obenem primika kolk, hkrati pa s palcem pritisne lateralno in poizkusi izpahniti kolk. Pozitiven preizkus ima za posledico razliko v višini kolen v zgoraj opisanem Galeazzijevem preizkusu. Z Ortolanijevim premikom naravnamo izpahnjen kolčni sklep (9). Ob kolku novorojenčka v nevtralnem položaju, ki je rahlo odmaknjen, preiskovalec prime nogo s kolenom v dlan in

s sredincem iste roke na lateralni strani velikega trohantra. Druga roka učvrsti medenico. Ko s prvo roko odmika novorojenčev nogo v kolku, izvede tudi rahel medialni pritisk na veliki trohanter ter tako potiska glavico stegenice v acetabulum. Pozitiven poizkus pomeni jasno slišen in viden preskok, ko glavica stegenice zdrсне v kolčni sklep.

Natančen pregled stopal lahko odkrije nepravilen položaj stopala; med številnimi možnimi nepravilnostmi so najpogostejše: pri ekvinovarusu (lat. *pes ekvino-varus*, kepasta noga) je stopalo obrnjeno navzdol in navznoter; prirojeno valgusno stopalo (lat. *pes calcaneovalgus*) je obrnjeno navzgor in navzven. Druge pogoste prirojene nepravilnosti stopal so še navznoter obrnjeno stopalo (lat. *metatarsus varus*) in stopalo, obrnjeno navzven (lat. *metatarsus valgus*) (10).

Nevrološko stanje

Pri oceni nevrološkega stanja novorojenčka ocenjujemo obseg in obliko glave, velikost in napetost mečav ter stičišča lobanjskih kosti. Ocenimo otrokovo čuječnost, sposobnost odzivanja na vidne in slušne dražljaje, držo in gibalno aktivnost, mišični tonus, kitne reflekse in neonatalne avtomatizme. Ob pregledu je treba upoštevati otrokovo gestacijsko starost, saj se dozorevanje in mielinizacija v osrednjem živčevju odražata prav v vseh navedenih postavkah (11).

ZAKLJUČEK

Pregled novorojenčka je najbolj poveden, čega preiskovalec opravi tako, da s svojimi posegi otroka ne vznemirja. Potrebno je dobro opazovanje in izostreno oko, razumevanje fiziologije in poznavanje dinamike sprememb po rojstvu ter znanje, ki omogoča interpretacijo ugotovitev pregleda.

LITERATURA

1. Fletcher AM. Physical diagnosis in Neonatology. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishing; 1998. p. 55–300.
2. Verdenik I. Slovenski referenčni standardi za težo, dolžino in obseg glavice ob rojstvu za določeno gestacijsko starost populacije, rojene v letih 1987–96. Zdrav Vestn. 2000; 69 (3): 153–6.
3. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatrics. 1991; 119 (3): 417–23.

4. Versmold HT, Kitterman JA, Phibbs RH, et al. Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4220 grams. *Pediatrics*. 1981; 67 (5): 607-13.
5. Gomela TL. Assesment of gestational age. In: Gomela TL, Cunningham DM, Eyal FG, eds. *Neonatology*. 6th ed. New York: McGraw Hill Lange; 2009. p. 23-42.
6. Fluhr JW, Darlenski R, Taieb A, et al. Functional skin adaptation in infancy - almost complete but not fully competent. *Exp Dermatol*. 2010; 19 (6): 483-92.
7. Sadeh A, Mindell JA, Luedtke K, et al. Sleep and sleep ecology in the first 3 years: a web-based study. *J Sleep Res*. 2009; 18 (1): 60-73.
8. Barlow TG. Early diagnosis and treatment of congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1962; 44-B: 292-301.
9. Ortolani M. Un segno poco noto e sua importanza per la diagnosi precoce di prelussazione congenita dell'anca. *La Pediatria*. 1937; 45: 129-36.
10. Klaus HK, Fanaroff AA. *Care of the high risk neonate*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 100-29.
11. Paro - Panjan D, Neubauer D. Nevrološki pregled novorojenčka. Ljubljana: Med Razgl; 2010.

Prispelo 14. 10. 2010

Miha Košir¹

2. memorialno srečanje dr. Toma Ploja

V soboto, 19. novembra 2011, je pod okriljem Slovenskega združenja za urgentno medicino v Kongresnem centru Brdo pri Kranju potekalo 2. memorialno srečanje dr. Toma Ploja. Glavni temi memoriala sta bili »Od dejavnikov tveganja do oživljanja« in »Oživljanje s strani očividcev in javno dostopna defibrilacija – zakaj nam ne gre?«.

Memorial je bil namenjen predvsem zdravnikom in drugemu zdravstvenemu osebju, ki se pogosto srečujejo z nujnimi stanji in oživljanjem. Po uvodnem nagovoru in pozdravu udeležencev asist. Marka Gričarja, dr. med., so sledila zanimiva predavanja. Rdeča nit predavanj je bil pomen zgodnjega oživljanja in defibrilacije ter zmanjševanje dejavnikov tveganja. Strokovnjaki so izpostavili pomen zgodnjega oživljanja in kaj so lahko posledice, če se ne ukrepa dovolj hitro. Še vedno se velikokrat zgodi, da laiki ne prepoznajo nevarnega stanja, ne ukrepajo in ne uporabijo defibrilatorja. To so izhodišča za razmislek in nadaljnje izobraževanje ljudi, da bodo vedeli, kako ukrepati v primeru, če so priča dogodku, ko nekdo doživi srčni zastoj. V ta namen se v Sloveniji že nekaj let vzpostavlja mreža javno dostopnih defibrilatorjev, ki so namenjeni laični uporabi. Poleg tega pa potekajo tudi izobraževanja o njihovi uporabi. Člani Koronarnega kluba Mežiške doline so predstavili

mrežo javno dostopnih avtomatskih zunanjskih defibrilatorjev (AED) na Koroškem ter svoje promocijske dejavnosti, s katerimi izobražujejo prebivalstvo o pomenu zgodnjega oživljanja in uporabe AED. Po vsakem sklopu predavanj so sledila vprašanja slušateljev in dodatna razprava o obravnavani temi.

Na koncu so organizatorji srečanja pripravili edinstven prikaz, kako pomembno je, da se ob nenadnem zastoj srca ljudje v okolici hitro odzovejo ter da pravilno ukrepajo. Predstavili so tri primere uspešnega oživljanja s strani očividcev. Še več. Svoje izkušnje, občutke in dejanja so z nami delili ljudje, ki so bili dejanski udeleženci takratnih dogodkov. Tako smo slišali zgodbo očeta, ki je oživljal svojega sina, ter zgodbo o oživljanju na delovnem mestu. Na koncu je sledila še zgodba o oživljanju doma. Pri oživljanju je pomagala dežurna zdravnica, ki je tudi uporabila AED. Vse tri zgodbe in ljudje, udeleženi v njih, so najboljši prikaz pravilnega in hitrega ukrepanja v primeru srčnega zastoja. Ker so z nami delili svojo zgodbo in ker so pravilno ukrepali, so ob koncu poželi velik aplavz vseh zbranih v dvorani.

Čestitke organizatorjem in vsem udeležencem za prispevek pri dobro organiziranem in izpeljanem 2. memorialu dr. Toma Ploja.

¹ Miha Košir, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; mkosir9@gmail.com

Saša Ilovar¹

Dnevi raziskovanja 2011

Na Medicinski fakulteti v Ljubljani se raziskovalnega dela loti približno 21,4% študentov, svoja raziskovalna dela za Prešernovo nagrado pa v največjem odstotku predložijo študentje 6. letnika (*Cvetko E, Vidmar B, Avčin T. Analiza raziskovalnega dela študentov Medicinske fakultete v Ljubljani v obdobju od 2000 do 2011. Medrazgl. 2011; 50 Suppl 7: 3–9*). Kar nekaj študentov se med študijem navduši za raziskovanje, vendar jih pomanjkanje informacij in morda tudi strah pred neznanim kasneje odvrneta od tega. Veliko pa je študentov, katerih odločenost in zanimanje za raziskovalno delo sta zatrla strah in so se med samim procesom za biomedicinsko raziskovanje še bolj navdušili, za svoj trud pa prejeli celo Prešernovo ali katero drugo nagrado.

Da bi spodbudili raziskovalno žilico v študentih medicine in dentalne medicine, smo se v uredništvu Medicinskih razgledov odločili, da organiziramo *Dneve raziskovanja*. V prostorih Medicinske fakultete so v torek, 13. decembra 2011, potekala predavanja o osnovah biomedicinskega raziskovanja, namenjena predvsem tistim, ki se v raziskovalne vode šele podajajo. V sredo, 14. decembra, pa je potekal 3. Študentski medicinski raziskovalni kongres, na katerem so izkušeni študentje raziskovalci predstavili svoje raziskovalne naloge. Čeprav udeležba na *Dnevih raziskovanja* ni bila velika, v uredništvu upamo, da bo takšnih dogodkov na naši fakulteti še več, saj verjamemo, da so udeleženci izvedeli veliko koristnih informacij ter napotkov v zvezi z raziskovalnim delom in pisanjem raziskovalnih nalog.

Torkovo popoldne, namenjeno predavanjem o osnovah biomedicinskega raziskovanja, se je začelo z analizo raziskovalnega dela študentov Medicinske fakultete v Ljubljani v zadnjih enajstih letih, ki je bila zanimiv uvod v predavanja o zasnovi in izvedbi raziskovalne naloge. Predavatelji so z nami delili nasvete, kako vstopiti v svet raziskovanja, izvedeli

smo, kako izbrati mentorja in temo raziskave ter malenkosti, na katere moramo paziti pri zasnovi raziskave. Začetni korak raziskovalnega dela je ideja, kaj raziskati, sledi natančen razmislek, na kakšen način to najbolje narediti, nato pa so na vrsti izvedba raziskave, obdelava podatkov in objava rezultatov. Izvedeli smo, katere osnovne zasnove raziskav danes poznamo ter kako in kje lahko iščemo znanstvene informacije, ki jih predvsem pri zasnovi raziskovalnega dela potrebujemo. Predstavljenih nam je bilo nekaj statističnih osnov in napotkov, prejeli pa smo tudi nasvete za pisanje raziskovalne naloge in medicinskih prispevkov. Šele ko rezultate svojega dela objavimo, lahko rečemo, da je raziskovalno delo zaključeno, saj je naš prispevek k znanosti eden izmed glavnih namenov raziskovanja. Predavatelji so nas opozorili tudi na to, da se moramo kot raziskovalci zavedati etične plati raziskav in poskrbeti za to, da se pri raziskovanju držimo etičnih načel. Na etiko ne smemo pozabiti niti pri objavljanju prispevkov.

V sredo je sledil Študentski medicinski raziskovalni kongres. Na kongresu so svoja raziskovalna dela predstavili študentje Medicinske fakultete. Prisluhnili smo natančni predstavitvi osmih raziskovalnih nalog, ki so bile tudi nagrajene, med odmorom pa smo se sprehodili še med plakati desetih raziskovalnih del, si jih ogledali in se pogovorili z mladimi raziskovalci.

Verjamem, da so bile predstavitve za vsakega študenta, ki ga raziskovalno delo zanima, dobrodošla spodbuda, da se poda v raziskovalne vode. Upam, da je bil naš cilj, raziskovanje še dodatno spodbuditi, dosežen. Za obisk se zahvaljujemo vsem, ki so si vzeli čas in prišli poslušat predavanja. Še posebej si zahvalo zaslužijo predavatelji, ki so se odzvali našemu vabilu in z nami delili svoje bogate izkušnje.

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

Če ste dogodek zamudili in bi vseeno radi izvedeli kaj več o raziskovalnem delu, imamo v Medicinskih razgledih še nekaj zbornikov s prispevki predavateljev o osnovah raziskovanja in povzetki raziskovalnih nalog, predstavljenih na Študentskem raziskovalnem kongresu.

Ker sem že v uvodu omenila, da se nekaj študentov raziskovalnega dela ustraši, naj vas v zaključku spodbudi misel Marie Curie, ki jo je v svojem predavanju izpostavila tudi prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med.: »Ničesar v življenju se ni treba bati, treba je samo razumeti.« Preusmerite se na pot razumevanja. Veliko uspehov pri raziskovanju vam želim!

Katja Jarc¹, Tanja Carli²

Ko belo Ljubljano obiše Nobelov nagrajenec ...

Tako laična kot strokovna javnost se sooča s problematiko okužbe s humanimi papiloma virusi (HPV) in njenem vplivu na zdravje ljudi. V duhu razjasnitve perečih vprašanj je na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani pod naslovom *Tumorji v povezavi z okužbo s HPV* 1. in 2. 12. 2011 potekal že 42. Memorialni sestanek prof. Janeza Plečnika z mednarodnim simpozijem. Medicinska fakulteta je imela čast gostiti številne mednarodno priznane tako tuje kot slovenske strokovnjake z bogatimi izkušnjami s področja patologije, mikrobiologije, histologije, bazičnih in kliničnih strok. K izbiri teme je verjetno botrovalo tudi dejstvo, da so v zadnjih 20 letih slovenski raziskovalci s svojimi raziskovalnimi dosežki s področja HPV objavili kar 73 člankov v revijah, ki jih indeksirajo vse pomembnejše podatkovne baze (*Medline/Pub Med*) in bili citirani kar 473-krat. To kaže na uspešno vključitev v mednarodno HPV-raziskovalno skupnost.

Simpozij je odprl častni gost prof. Harald zur Hausen, pionir moderne virologije, ki je leta 1976 postavil hipotezo o povezavi med okužbo s HPV in nastankom raka na materničnem vratu, kar je v poznejših raziskavah tudi dokazal. Poleg tega je uspešno izoliral in opredelil dva najpogostejša povzročitelja te bolezni. Njemu gre zahvala za ključna odkritja pri razvoju cepiva, s pomočjo katerega incidenca predrakavih in rakavih sprememb upada. Za izjemne dosežke na področju virologije je leta 2008 prejel Nobelovo nagrado za fiziologijo in medicino, Senat Univerze v Ljubljani pa mu je 31. 11. 2011 na slavnostni seji podelil še častni doktorat.

Vsebinsko je bil simpozij razdeljen v štiri tematske sklope: temeljna spoznanja o HPV; tumorji glave in vratu; predrakave spremembe in rak spolovil ter zadnjika; cepljenje proti HPV in preventiva raka materničnega vratu.

V prvem sklopu temeljnih spoznanj o HPV so bile predstavljene predvsem novosti v virologiji in klasifikaciji. Predlagan je bil sistem za opredeljevanje in poimenovanje genotipskih različic HPV, ki bi skupaj z nukleotidnimi mejniki pospešil primerjavo genotipskih različic HPV med različnimi geografskimi področji in različnimi populacijami.

V sklopu tumorji glave in vratu so ugledni tuji strokovnjaki predstavili najnovejša spoznanja o s HPV-povezanim rakom omenjenega področja. Prisotnost visokorizičnih tipov HPV je vodila v razdelitev konvencionalnega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu v dve skupini, ki se razlikujeta v napovedi razvoja bolezni in zdravljenju. Prikazani so bili tudi manj znani izsledki o povezavi med okužbo s HPV in nastankom raka v nosnih in obnosnih votlinah ter v žlezah slinavkah.

Rak materničnega vratu je tretji najpogostejši rak pri ženskah širom po svetu; večino primerov beležimo v državah v razvoju. Temu je bil namenjen obsežen tretji sklop, kjer so strokovnjaki predstavili še klinično breme karcinoma ženskega spolovila in zadnjika ter patološke značilnosti teh tumorjev. V tem sklopu so bile predstavljene tudi anogenitalne okužbe s HPV, ki veljajo za najpogostejše spolno prenosljive okužbe, povzročene z do 40 genotipi HPV. Visoka stopnja ponovitve bolezni, z naraščajočo incidenco in bremenom bolezni ter nezadovoljivo zdravljenje podpirajo uvedbo 4-valentnega cepiva proti HPV tako v razvitem kot tudi v nerazvitem svetu. Slednje je bila iztočnica za sklenitev simpozija s trenutno najaktualnejšo temo s HPV-področja, s cepljenjem.

Že kar tradicionalni koncert v Slovenski filharmoniji je zaokrožil zelo dobro obiskan in medijsko odmeven 42. Memorialni sestanek prof. Janeza Plečnika z mednarodnim simpozijem.

¹ Katja Jarc, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; katja.jarc@gmail.com

² Tanja Carli, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Pogostnost neuspeha konzervativne obravnave odraslih s topo poškodbo vranice narašča s težo poškodbe

Journal of Trauma, oktober 2011

Otroke s topo poškodbo vranice, ki so hemodinamsko stabilni, praviloma obravnavajo konzervativno brez kirurškega posega, pri odraslih pa je ta pristop protisloven zaradi skrbi glede možnosti poznejše krvavitve. Raziskovalci iz več središč v Združenih državah Amerike so zato s sistematičnim pregledom literature in metaanalizo izbranih raziskav skušali ovrednotiti pogostnost neuspeha obravnave odraslih s topo poškodbo vranice primerljive stopnje z opazovanjem in z embolizacijo vranične arterije.

V končno analizo so vključili 33 poročil o raziskavah, objavljenih v strokovni literaturi v letih 1994–2009, ki so jih odkrili s poizvedbami po elektronskih bibliografskih zbirkah, je zapisano v članku, objavljenem v oktobrski številki revije *Journal of Trauma* (J Trauma. 2011; 71: 898–903). V raziskave je bilo zajetih skupaj 10.157 odraslih s topo poškodbo vranice, od katerih jih je bilo 31,6% takoj obravnavanih kirurško (z ali brez slikanja z računalniško tomografijo s kontrastom), 68,4% jih je bilo obravnavanih nekirurško (z opazovanjem ali embolizacijo vranične arterije).

Raziskovalci so ocenili, da je bila skupna pogostnost neuspeha nekirurške obravnave

8,3% (95% razpon zaupanja 6,7–10,2%). Pogostnost neuspeha nekirurške obravnave z opazovanjem se je stopnjevala s težo poškodbe, ocenjene po lestvici *American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale*: pri poškodovancih z oceno teže poškodbe 1 je bila 4,7%, pri poškodovancih z oceno teže poškodbe 5 pa 83,1%. Pogostnost neuspeha nekirurške obravnave z embolizacijo vranične arterije je bila 15,7% (10,4–23,2%) in ni bila statistično povezana z oceno teže poškodbe. Statistična analiza je potrdila, da je bil pri bolnikih z oceno teže poškodbe 4 oziroma 5 neuspeh nekirurške obravnave brez embolizacije pomenljivo pogostejši kot neuspeh nekirurške obravnave z embolizacijo vranične arterije (43,7% proti 17,3% oziroma 83,1% proti 25,0%).

Raziskovalci so zaključili, da je skupna pogostnost neuspeha nekirurške obravnave odraslih s topo poškodbo vranice z opazovanjem sprejemljiva, vendar je treba pri odločanju o načinu obravnave upoštevati znatno večjo pogostnost neuspeha pri poškodovancih s težjo poškodbo. Ohranitev vranice je pri slednjih znatno pogostejša ob obravnavi z embolizacijo vranične arterije.

Dekompresijski poseg pri bolnikih s trombozo možganskih ven omogoča dober funkcionalni izid tudi ob težki začetni klinični sliki

Stroke, oktober 2011

Bolnikom s trombozo možganskih ven in veliko okvaro parenhima možganov, ki povzroča herniacijo, nevrokirurška dekompresija reši življenje in omogoča razmeroma dober funkcionalni izid tudi ob težki klinični sliki, so v oktobrski številki revije *Stroke* (Stroke. 2011; 42: 2825–31) poročali raziskovalci iz več držav, ki so sodelovali v raziskavi *Second International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis* (ISCVT 2).

Raziskovalci so preučili podatke iz registra bolnikov s trombozo možganskih ven, zdravljenih s nevrokirurško dekompresijo (kraniektomija ali odstranitev hematoma) v 22 središčih in opravili sistematičen pregled objavljenih primerov tromboze možganskih ven, pri katerih so opravili ta poseg. V končno analizo so zajeli podatke za 69 bolnikov.

Dekompresijsko kraniektomijo so opravili pri 45 bolnikih, odstranitev hematoma pri

7 bolnikih, oba posega pa pri 17 bolnikih. Po srednjem času sledenja 12 mesecev so neugoden izid (ocena po prirejeni Rankinovi lestvici 5 ali smrt) ugotovili le pri 12 bolnikih (17,4%). Ocena po prirejeni Rankinovi lestvici je bila ob zadnjem kontrolnem pregledu 0–1 pri 26 bolnikih (37,7%) oziroma 0–2 pri 39 bolnikih (56,5%); 4 bolniki (5,8%) so bili živi z oceno po tej lestvici 4–5, 11 bolnikov (15,9%) pa je umrlo. Do popolnega okrevanja po operaciji je prišlo tudi pri 3 od 9 bolnikov z obojestransko neodzivno zenico. Bolniki, ki so bili pred posegom v komi, so bili ob zadnjem pregledu manj pogosto neodvisni (ocena 0–2) kot bolniki, ki pred posegom niso bili v komi (45% proti 84%). Neugoden izid (50% proti 11%) ali smrt (42% proti 11%) sta bila verjetnejša pri bolnikih z obojestranskimi okvarami.

Zdravljenje z onabotulinom A ublaži breme glavobola pri bolnikih s hudo kronično migreno

Neurology, oktober 2011

Zdravljenje z injkcijami onabotulina A je povezano s statistično in klinično pomenljivim zmanjšanjem bremena glavobola in izboljšanjem kakovosti življenja pri bolnikih s kronično migreno, so v oktobrski številki revije *Neurology* (Neurology. 2011; 77: 1465–72) zapisali raziskovalci iz več središč v Združenih

državah Amerike (ZDA). Raziskovalci so predstavili rezultate analize podatkov, zbranih v okviru programa kliničnih raziskav PREEMPT (*Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*), ki je potekal v letih 2006–2008 v 122 središčih v ZDA in Evropi.

Analiza je zajela podatke za 1.384 bolnikov s kronično migreno po merilih iz druge izdaje *International Classification of Headache Disorders*. Njihova povprečna starost je bila 41,3 leta, velika večina je bila žensk (86,4%) in belopoltnih (90,1%). 678 bolnikov je bilo naključnostno razporejenih v skupino, ki je v 24 tednih vsakih 12 tednov prejela mišično injekcijo onabotulina A v 31 točk v 7 značilnih mišičnih skupin glave in vratu, 696 pa je bilo razporejenih v kontrolno skupino, ki je po enakem protokolu prejela placebo. Bolniki so lahko po presoji posameznega zdravnika prejeli dodatne odmerke po načelu sledenja bolečini (angl. *follow-the-pain*), po zaključku dvojno zaslepljenega zdravljenja pa

so vsi nezaslepljeno prejeli še 3 kroge aktivnega zdravljenja.

Med skupinama ni bilo razlik v izhodiščnih vrednostih ocen bremena glavobola po vprašalniku *Headache Impact Test 6* (HIT-6) in kakovosti življenja po vprašalniku *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire* (MSQ) 2.1. Analize rezultatov so razkrile, da je bilo zdravljenje z onabotulinom A ob vseh časovnih mejnikih povezano s pomembno manjšo oceno po HIT-6 pri bolnikih, ki so imeli glede na izhodiščno vrednost hudo migreno. Zdravljenje z onabotulinom A je tudi pomembno izboljšalo kakovost življenja v vseh domenah vprašalnika MSQ 2.1.

AHA 2011: izpostavljenost sevanju ob tesnem stiku z bolnikom po perfuzijski scintigrafiji srčne mišice ni zanemarljiva

American Heart Association, november 2011

Breme sevanja, ki ga prejme bolnik z injekcijo radioindikatorja za perfuzijsko scintigrafijo srčne mišice, je dobro opredeljeno, manj pa je znanega o izpostavljenosti sevanju posameznikov, ki pridejo v stik z bolnikom med zdravstveno obravnavo po preiskavi. Prav slednje so proučili raziskovalci iz bolnišnice *Beth Israel Deaconess Medical Center* (Boston, Združene države Amerike), rezultate pa je v njihovem imenu s predavanjem v enem od izborov za najboljši klinični raziskovalni prispevek mladega raziskovalca na vsakoletnem Znanstvenem zasedanju *American Heart Association*, ki je potekal novembra v Orlandu, predstavila dr. Connie W. Tsao.

Raziskovalci so izmerili sevanje na sprednji steni prsnega koša in na komolcu ter v oddaljenosti 0,3 m, 1 m in 2 m od telesa pri 27 bolnikih, ki so jim opravili obremenitveno perfuzijsko scintigrafijo z uporabo indika-

torja z radioaktivnim tehnecijem (^{99m}Tc -sestamibi). Sevanje so merili do 4 ure po vrnitvi bolnika na bolnišnični oddelek.

Bolniki so prejeli povprečno $0,38 \pm 0,03$ Gbq ^{99m}Tc v mirovanju in $1,11 \pm 0,10$ Gbq ^{99m}Tc med obremenitvijo. Sevanje se je zmanjševalo s časom od injekcije z učinkovito razpolovno dobo 4,5 ure in s kvadratom razdalje od telesa. Neposredno po injekciji radioindikatorja je bilo sevanje na prsnem košu povprečno $1,29 \pm 0,38$ mSv/h, po povprečno nekaj več kot 5,5 h pa se je zmanjšalo na $0,54 \pm 0,18$ mSv/h. Dr. Tsaova je poudarila, da bi ob bližnjem stiku z bolnikom za 30 minut 1,5 h po scintigrafiji, npr. med ultrazvočno preiskavo srca, posameznik prejel dozo $0,32$ – $0,53$ mSv. V oddaljenosti 1 m oziroma 2 m pa je bila izpostavljenost sevanju manjša od $0,02$ mSv/h ob vseh časovnih mejnikih.

AHA 2011: pomanjkljiv vnos vitamina C povezan z večjo pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s srčnim popuščanjem

American Heart Association, november 2011

Majhen vnos vitamina C s hrano je povezan s krajšim preživetjem brez srčno-žilnih dogodkov, so na plakatu, predstavljenem na vsakoletnem Znanstvenem zasedanju *American Heart Association*, ki je potekal lani od 12. do 16. novembra v Orlando, zapisali raziskovalci iz več ameriških akademskih središč. Izsledke raziskave, v kateri so preverili hipotezo, da je majhen vnos vitamina C povezan z višjo ravnijo C-reaktivne beljakovine, izmerjene z občutljivo metodo, in večjo pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov, je ob plakatu, nagrajenem kot najboljši raziskovalni plakat kongresa, predstavila dr. Eun Kyeong Song iz Ulsana (Južna Koreja), sicer na podoktorskem študiju na Univerzi v Kentuckyyu (Lexington, Združene države Amerike (ZDA)).

Raziskovalci so v 3 terciarnih središčih v ZDA v raziskavo vključili 212 bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem z okrnjenim ali ohranjenim iztisnim deležem levega prekata, ki so zadnje 3 mesece prejeli nespremenjene odmerke zdravil. Bolniki so bili stari povprečno 61 ± 12 let, dve tretjini je bilo moških. Večina bolnikov je bila glede na težo srčnega popuščanja v funkcijskem razredu II (43,4%) ali III (34%), deleža bolnikov z ishemičnimi in neishemičnimi vzroki srčnega popuščanja sta bila 47,2% in 52,8%. Pomanjkanje vitamina C so ocenili glede na formulo ameriškega *Institute of Medicine* z natančno analizo 4-dnevnega dnevnika prehrane in po-

manjkljiv vnos vitamina C opredelili kot po tej formuli izračunano vsaj 85% verjetnost za majhen vnos vitamina C s hrano.

Izračuni so pokazali, da je bil povprečni dnevni vnos vitamina C s hrano 164,4 mg in da je bil vnos vitamina C pomanjkljiv pri 82 bolnikih (39%). Statistična analiza, v kateri so izločili vpliv izhodiščnih značilnosti, je pokazala, da je bil pomanjkljiv vnos vitamina C neodvisno povezan z več kot 2-krat večjo verjetnostjo za zvišano koncentracijo C-reaktivne beljakovine, izmerjeno z občutljivo metodo (razmerje obetov 2,42; 95% razpon zaupanja 1,02–5,75).

V 1 letu sledenja je srčno-žilni dogodek (smrt zaradi srčno-žilne bolezni, obravnava na urgentnem oddelku ali sprejem v bolnišnico zaradi srčno-žilne bolezni) utrpelo 61 bolnikov (29%), od tega so 3 bolniki umrli. Preživetje brez srčno-žilnega dogodka je bilo pri bolnikih s pomanjkljivim vnosom vitamina C statistično pomenljivo slabše kot pri ostalih, verjetnost, da bodo v tem obdobju utrpeli srčno-žilni dogodek pa 2-krat večja (razmerje obetov 2,0; 95% razpon zaupanja 1,15–3,42). Podobno so ugotovili tudi za koncentracijo C-reaktivne beljakovine, najbolj ogroženi glede srčno-žilnih dogodkov pa so bili bolniki s pomanjkljivim vnosom vitamina C in z občutljivo metodo izmerjeno koncentracijo C-reaktivne beljakovine več kot 3 mg/l.

Bolečina v prsih pri otrocih redko posledica bolezni srca

Pediatrics, november 2011

Bolečina v prsih je razmeroma pogost vzrok iskanja nujne zdravniške pomoči tudi pri otrocih. Ameriški raziskovalci iz bolnišnice *Children's Hospital* in univerze Harvard v Bostonu so v retrospektivni raziskavi, objavljeni v novembrski številki revije *Pediatrics* (*Pediatrics*. 2011; 128: e1062–8), pokazali, da je vzrok tovrstne bolečine le redko bolezen srca in da je mogoče z obravnavo na urgentnem oddelku prepoznati primere, ki zahtevajo nadaljnjo obravnavo pri kardiologu.

Raziskovalci so pregledali medicinsko dokumentacijo 3.700 otrok, starejših od 6 let, ki so bili v obdobju od 1. januarja 2000 do 31. decembra 2009 obravnavani zaradi bolečine v prsih v pediatrični kardiološki ambulanti omenjene bolnišnice. Srednja starost ob obravnavi je bila 13,4 leta (razpon 7–22,3 leta), s poizvedbami po medicinski dokumentaciji so jih sledili še skupaj 17.886 oseba-let.

Do bolečine v prsih je v 1.222 primerih (33%) prišlo pretežno ob naporu in v 2.072 primerih (56%) v mirovanju, za 406 primerov (11%) pa okoliščine pojava bolečine v prsih niso bile znane. Spremljajoči simptomi so bili palpitanje (22%), dispneja (16%), omotica (11%) in sinkopa (1,3%), vključno s sinkopo

ob naporu (0,4%). Približno petina otrok je bila pred obravnavo pri kardiologu zaradi bolečine v prsih obravnavana na urgentnem oddelku.

Bolezen srca je bila vzrok bolečine v prsih pri 37 otrocih (1%). Pri preostalih 3.663 otrocih je bil najpogostejši vzrok bolečine mišičnoskeletni (1.345 otrok), precej redkejši pa so bili pljučni (242 otrok) in prebavni vzroki (108 otrok); pri 1.928 otrocih vzroka bolečine v prsih niso ugotovili. V opazovanem obdobju so umrli trije otroci, od katerih sta dva umrla zaradi samomora, tretji pa zaradi obsežne retroperitonealne krvavitve; obravnavana v kardiološki ambulanti pri nobenem ni razkrila srčno-žilne bolezni.

Raziskovalci so zaključili, da v opazovanem desetletju noben otrok, pri katerem je pregled v kardiološki ambulanti izključil srčno-žilno bolezen, ni umrl zaradi te bolezni. V nadaljnjih raziskavah bi se morali po njihovem usmeriti v izboljšanje kakovosti obravnave otrok, ki tožijo zaradi bolečine v prsih, kar bi zmanjšalo tesnoba otrok in staršev ter zmanjšalo pogostnost napotitev v nadaljnjo obravnavo pri kardiologu.

Dokazi o učinkovitosti telesne vadbe za izboljšanje ravnotežja pri starostnikih razmeroma šibki

Cochrane Database of Systematic Reviews, november 2011

Poslabšanje ravnotežja je pri starostnikih povezano z zmanjšanjem telesne funkcionalnosti in povečanjem tveganja za padec. Mednarodna raziskovalna skupina, ki deluje v okviru *Cochrane Collaboration*, je zato v sistematič-

nem pregledu literature vzela pod drobnogled učinke ukrepov, ki temeljijo na telesni vadbi, na ravnotežje pri odraslih starejših od 60 let. S poizvedbami po elektronskih bibliografskih virih je iskala randomizirane raziskave, ki so

preučevale učinek teh ukrepov na klinična merila ravnotežja, kot so test *Timed Up & Go*, hitrost hoje, ocena ravnotežja po Bergovi lestvici ali stoja na eni nogi. Poročilo o ugotovitvah je bilo objavljeno v novembrski izdaji *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Cochrane Database Syst Rev. 2011; 11: CD004963).

V končni pregled je bilo zajetih 94 raziskav s skupaj 9.917 preiskovanci, večinoma ženskami, ki so živele v domačem okolju. Raziskave so vrednotile 8 skupin programov telesne vadbe: vadbo za izboljšanje hoje, koordinacije in telesne funkcionalnosti, vadbo za moč, tridimenzionalno vadbo (Tai Chi, qi gong, ples, joga), splošno telesno vadbo s hojo oziroma kolesarjenjem, računalniško podprt trening ravnotežja z vidno povratno zanko, trening z vibracijsko ploščo in kombinirano vadbo (različne kombinacije naštetih vrst

vadbe). Ocena kakovosti raziskav je pokazala, da je bilo pri večini težko oceniti verjetnost pristranskosti pri izbiri preiskovancev zaradi nepopolnega opisa metod naključnostne razporeditve, odsotnost zaslepitve (ki je bila zaradi narave preučevanih ukrepov večinoma neizogibna) pa je bila povezana z veliko nevarnostjo pristranskosti pri vrednotenju rezultatov.

Raziskovalci so zaključili, da razmeroma šibki dokazi kažejo, da je mogoče ravnotežje glede na različna merila pri starostnikih izboljšati z vadbo za izboljšanje hoje, koordinacije in telesne funkcionalnosti, vadbo za moč, tridimenzionalno vadbo in kombinirano vadbo, medtem ko za druge ni dovolj podatkov, ki bi omogočali presojo učinkovitosti. Učinkovitejši programi so obsegali vadbo vsaj 3-krat tedensko in so trajali vsaj 3 tedne.

Dnevno izločanje natrija s sečem povezano s pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov

The Journal of the American Medical Association, november 2011

Najustreznejša dnevna količina zaužite soli je še vedno predmet razprav kljub več prospektivnim kohortnim raziskavam, ki so preučevale povezavo med dnevnim vnosom natrija in pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov. Protislovje so skušali razrešiti raziskovalci z Univerze McMaster (Hamilton, Kanada) in drugih središč, ki so opravili analizo podatkov, zbranih v letih 2001–2008 v raziskavah ONTARGET in TRANSCEND za skoraj 29.000 bolnikov. Poročilo o rezultatih je bilo objavljeno v novembrski številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA. 2011; 306: 2229–38).

Raziskovalci so ocenili 24-urno izločanje natrija in kalija s sečem glede na koncentracijo v prvem jutranjem vzorcu seča po Kawasakijski formuli. Ob vstopu v raziskavo je bilo povprečno 24-urno izločanje v seču za natrij povprečno $4,77 \pm 1,61$ g, za kalij pa $2,19 \pm 0,57$ g. V srednjem času sledenja 56 mesecev so katerega od opazovanih srčno-žilnih dogodkov – smrt zaradi srčno-žilne bolezni, neusod-

ni srčni infarkt, neusodna možganska kap in sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja – ugotovili pri 4.729 bolnikih (16,4%).

Primerjava s skupino z izhodiščno vrednostjo izločanja natrija 4–5,99 g/dan, v kateri je bila pojavnost opazovanih dogodkov 15,2%, je pokazala večjo pojavnost opazovanih dogodkov tako v skupinah z večjim izločanjem (18,4% oziroma 24,1% v skupini z izločanjem 7–8 g/dan oziroma več kot 8 g/dan) kot v skupinah z manjšim izločanjem natrija (18,2% oziroma 20,2% v skupinah z izločanjem 2–2,99 g/dan oziroma manj kot 2 g/dan). Večje izločanje natrija je bilo pomenljivo povezano z večjo pojavnostjo vseh posameznih opazovanih dogodkov, manjše izločanje natrija pa z večjo umrljivostjo zaradi srčno-žilnih bolezni in večjo pogostnostjo sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja. Izločanje kalija s sečem, razen povezave med večjim izločanjem z manjšo pojavnostjo možganske kapi, ni bilo statistično povezano s pojavnostjo opazovanih dogodkov.

Zdravljenje s kortikosteroidom v inhalaciji po potrebi enako učinkovito preprečuje pojav poslabšanja astme pri otrocih kot dnevno zdravljenje

The New England Journal of Medicine, november 2011

Majhnim otrokom, ki jih glede na napovedni indeks API (angl. *asthma predictive index*) močno ogrožajo poslabšanja astme, priporočajo dnevno zdravljenje s kortikosteroidom v inhalaciji. Skupina ameriških raziskovalcev, ki deluje pod okriljem *National Heart, Lung, and Blood Institute*, je zaradi skrbi glede učinkov tega zdravljenja na rast opravila raziskavo *MIST (Maintenance and Intermittent Inhaled Corticosteroids in Wheezing Toddlers)*, v kateri je primerjala učinkovitost dnevnega zdravljenja s kortikosteroidom v inhalaciji in učinkovitost zdravljenja s kortikosteroidom v inhalaciji le ob pojavu simptomov okužbe spodnjih dihal.

Raziskava je zajela 278 otrok, starih 12–53 mesecev (nekaj manj kot polovica 12–32 mesecev), ki so imeli ob pozitivni oceni po indeksu API pogoste napade piskanja in vsaj 1 poslabšanje astme v zadnjem letu, je zapisano v poročilu, ki ga je v novembrski številki objavila revija *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2011; 365: 1990–2001). Po naključnostnem izboru so jih razporedili v skupino, ki je prejela majhen odmerek budezonida (0,5 mg) v inhalaciji

vsak večer, in v skupino, ki je prejela velik odmerek budezonida v inhalaciji (1 mg 2-krat dnevno 7 dni) ob pojavu simptomov ali znakov boleznih zgornjih dihal pred pojavom piskanja. Zdravljenje je bilo dvojno zaslepljeno z uporabo ustreznih placebo pripravkov, vsi otroci so po potrebi lahko uporabljali olajševalce.

Zdravljenje je v obeh skupinah opustila nekaj manj kot četrtnina otrok. V 1 letu sledenja je bila pojavnost poslabšanja astme, zaradi katerega je bilo potrebno oralno zdravljenje s kortikosteroidi, 0,97 primera na bolnik-letu v skupini, ki je budezonid prejela dnevno, in 0,95 primera na bolnik-letu v skupini, ki je budezonid prejela le ob pojavu simptomov boleznih dihal (razmerje pojavnosti 0,99; 95 % razpon zaupanja 0,71–1,35). Skupini se prav tako nista razlikovali glede drugih meril teže astme, kot je čas do prvega poslabšanja, in glede pojavnosti škodljivih učinkov zdravljenja. Otroci iz skupine, ki je budezonid prejela po potrebi, so prešli v povprečju 104 mg manj tega zdravila kot otroci, ki so budezonid prejeli vsak dan.

Spinalna manipulacija in svetovanje za vadbo doma učinkoviteje ublažita bolečino v vratu kot samo zdravljenje z zdravili

Annals of Internal Medicine, januar 2012

Bolniki z akutno ali subakutno bolečino v vratu pogosto poiščejo pomoč pri kiropraktiku. Skupina ameriških raziskovalcev z *Northwestern Health Sciences University* in drugih središč v Minneapolisu so v randomizirani kontroli-

rani raziskavi preverili hipotezo, da je spinalna manipulacija pri teh bolnikih učinkovitejša od zdravljenja z zdravili ali svetovanja z vadbo v domačem okolju.

Raziskava je zajela 272 bolnikov, starih povprečno nekaj manj kot 50 let, ki so imeli nespecifično bolečino v vratu vsaj 2 in največ 12 tednov, je zapisano v poročilu v januarški številki revije *Annals of Internal Medicine* (Ann Intern Med. 2011; 156: 1–10). Po naključnostnem izboru so jih razporedili v 3 skupine: 91 bolnikov je bilo zdravljenih s spinalno manipulacijo, ki jo je izvajalo 6 kiropraktikov z vsaj 5 leti izkušenj, 90 bolnikov je prejelo protibolečinska zdravila (nesteroidna protivnetna zdravila ali paracetamol kot prvi izbor), 91 bolnikov pa je prejelo nasvete za vadbo za mobilizacijo vratu in ramenskega obroča, ki so jo izvajali doma. Zdravljenje je v vseh skupinah trajalo 12 tednov, glavno merilo učinkovitosti je bila bolnikova ocena bolečine po

11-stopenjski številski lestvici (od 0 do 10), ki so jo vrednotili po 2, 4, 8, 12, 26 in 52 tednih.

Rezultati so pokazali, da je spinalna manipulacija učinkoviteje ublažila bolečino od zdravljenja z zdravili po 8, 12, 26 in 52 tednih po začetku zdravljenja, svetovanje za vadbo doma pa je bilo učinkovitejše od zdravljenja z zdravili le ob vrednotenju 26 tednov po začetku zdravljenja. Med spinalno manipulacijo in svetovanjem za vadbo doma glede stopnje bolečine ni bilo statistično pomembne razlike ob nobenem časovnem mejniku. Podobno so ugotovili tudi v analizi učinka zdravljenja na stopnjo oviranosti, celostno oceno okrevanja, uporabo zdravil, zadovoljstvo in splošno zdravstveno stanje (ocenjene po vprašalniku SF-36).

Cepivo proti genitalnemu herpesu ni učinkovito

The New England Journal of Medicine, januar 2012

124

V dveh raziskavah učinkovitosti cepiva proti genitalnemu herpesu je cepivo, ki temelji na glikoproteinu D herpes simpleks virusa (HSV) tipa 2 (gD-2), zaščitilo pred okužbo s HSV-2 ženske, ki so bile seronegativne tako za HSV-1 kot za HSV-2, ni pa bilo učinkovito pri moških ali ženskah, seropozitivnih za HSV-1. Cilj raziskave *Herpevac Trial for Women* je bil tako ponovno ovrednotiti učinkovitost tega cepiva pri ženskah, ki so bile seronegativne za oba tipa HSV. Raziskava je potekala v 40 središčih v Združenih državah Amerike in 10 središčih v Kanadi, vanjo pa je bilo vključeno 8.323 žensk, starih 18–30 let.

Preiskovanke so po naključnostnem izboru razporedili v 2 skupini. Prva skupina je ob vstopu v raziskavo ter po 1 in 6 mesecih prejela cepivo z 20 µg gD-2 z aluminijevim hidroksoidom in 3-O-deaciliranim monofosforil lipidom A kot adjuvantoma, druga, kontrolna skupina pa je po enaki časovnici prejela cepivo proti virusu hepatitisa A. Glavno merilo učinkovitosti je bil pojav genitalnega herpesa zaradi okužbe s HSV-1 ali HSV-2 v obdobju po drugem odmerku cepiva.

Cepivo ni bilo učinkovito, saj je bila njegova zaščitna učinkovitost proti genitalnemu herpesu le 20 % (95 % razpon zaupanja od -29 % do 50 %), je zapisano v poročilu v januarški številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2012; 366: 34–43). Cepivo je sicer zaščitilo pred genitalnim herpesom, povzročeni s HSV-1 (58 %; 95 % razpon zaupanja od 12 % do 80 %), ni pa bilo učinkovito proti genitalnemu herpesu, povzročeni s HSV-2 (-38 %; 95 % razpon zaupanja od -167 % do 29 %). Podobno so ugotovili tudi v analizi zaščitne učinkovitosti proti okužbi (z ali brez klinično očitne bolezni).

Raziskovalci so zaključili, da je razvoj cepiva, ki ščiti pred genitalnim herpesom, povzročeni s okužbo s HSV-1, pomemben napredek, vendar bo treba za klinično uporabo razviti cepivo, ki bo učinkovito proti obema tipoma HSV. Pomemben, a še težavnejši cilj (za kategera bodo najbrž potrebni novi pristopi, kot je razvoj živega oslabiljenega cepiva) je po njihovem razvoj cepiva, ki bi preprečilo okužbo (z ali brez klinično očitne bolezni), saj je izločanje HSV v spolovilih brez simptomov pomemben vir okužbe.

Pasivna izpostavljenost tobačnemu dimu zaradi kajenja staršev povezana z večjo pogostnostjo vnetja srednjega ušesa pri otrocih

Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, januar 2012

Pasivna izpostavljenost tobačnemu dimu, posebej zaradi kajenja matere, je povezana s pomembno večjo pogostnostjo vnetja srednjega ušesa pri otrocih, so v januarški številki revije *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* (Arch Pediatr Adolesc Med. 2012; 166: 18–27) poročali raziskovalci z *UK Centre for Tobacco Control Studies* v Nottinghamu in drugih središč v Veliki Britaniji. Raziskovalci so predstavili ugotovitve sistematičnega pregleda literature z metaanalizo izbranih epidemioloških raziskav, ki so jih odkrili z izčrpnimi poizvedbami po elektronskih bibliografskih zbirkah MEDLINE, EMBASE in CAB za obdobje do konca decembra 2010.

Merilom za vključitev v metaanalizo je zadostilo 61 raziskav. Izračuni so razkrili, da je bila verjetnost za pojav vnetja srednjega

ušesa pri otrocih, ki so živeli v družini s kadilcem, 1,62-krat večja (95 % razpon zaupanja 1,33–1,97), če je kadila mati, oziroma 1,37-krat večja (1,25–1,50), če je kadil kateri koli član družine. Kajenje matere pred porodom in kajenje očeta je bilo povezano s številsko, vendar ne statistično večjo verjetnostjo za pojav bolezni. Raziskovalci so poudarili, da je bilo s pasivno izpostavljenostjo tobačnemu dimu najmočneje povezano vnetje srednjega ušesa, ki je zahtevalo kirurški poseg: le-to je bilo pri otrocih iz družin, v kateri je kadil eden od staršev, več kot 1,8-krat pogostejše. Glede na te rezultate, so poudarili raziskovalci, bi bilo mogoče več kot 130.000 primerov vnetja srednjega ušesa pri otrocih v Veliki Britaniji vsako leto neposredno pripisati kajenju.

Odlog resekcije požiralnika po zdravljenju s kemoterapijo in obsevanjem ni povezan s slabšim izidom

Annals of Thoracic Surgery, januar 2012

Po neoadjuvantnem zdravljenju s kemoterapijo in obsevanjem zaradi raka požiralnika naj bi resekcijo opravili v 8 tednih po zaključku tega zdravljenja, vendar je operacija pogosto odložena iz različnih razlogov. Izkušnje ameriških raziskovalcev iz bolnišnice *University of Texas MD Anderson Cancer Center* v Houstonu, predstavljene v januarški številki revije *Annals of Thoracic Surgery* (Ann Thorac Surg. 2012; 93: 207–13), kažejo, da podaljšanje časa do ezofagektomije na več kot 8 tednov po zaključku neoadjuvantnega zdravljenja ne

poslabša izida in da jo je pri bolnikih, ki v 8 tednih še niso povsem okrevali po kemoterapiji in obsevanju, umestno odložiti.

Raziskovalci so pregledali prospektivno zbrane podatke iz bolnišnične podatkovne zbirke za 266 bolnikov, ki so jim opravili resekcijo požiralnika po zdravljenju s kemoterapijo in obsevanjem v letih 2002–2008, in v statistični analizi vzporedili pogostnost zapletov in izide pri 150 bolnikih, ki so jim resekcijo opravili do 8 tednov, in pri 116 bolnikih, ki so jim resekcijo opravili več kot

8 tednov po zaključku kemoterapije in obsevanja. Med skupinama ni bilo statistično pomembne razlike v trajanju operacije, izgubi krvi, pogostnosti puščanja anastomoze požiralnika in pogostnosti oboperacijskih zapletov. Pogostnost popolnega odgovora na zdravljenje glede na patološko preiskavo in skupno

preživetje se med skupinama prav tako nista razlikovala, statistična analiza, v kateri so upoštevali medsebojne vplive posameznih dejavnikov, pa je potrdila, da čas do operacije ni bil neodvisen napovednik pojava zapletov ali preživetja.

Obetavni rezultati odkrivanja prisotnosti zavesti pri bolnikih v vegetativnem stanju s snemanjem elektroencefalograma

Lancet, januar 2012

Razmeroma velik delež bolnikov, pri katerih sprva ugotovijo vegetativno stanje, ima ohranjeno vsaj minimalno stopnjo zavesti, zato domnevajo, da je nekaj takih tudi med tistimi, pri katerih tudi s skrbno klinično preiskavo ni mogoče ovreči začetne diagnoze vegetativnega stanja. Funkcionalna magnetna resonanca, ki je za nekatere bolnike v domnevno vegetativnem stanju, pokazala, da se zavedajo okolja, večini teh bolnikov ni dostopna, zato je skupina kanadskih, britanskih in belgijskih raziskovalcev razvila metodo odkrivanja ohranjene zavesti z elektroencefalografijo (EEG). Metodo so preizkusili v dveh univerzitetnih središčih v Veliki Britaniji in Belgiji pri 16 bolnikih v komi (zaradi nezgodnega ali nenezgodnega vzroka), za katere je skupina izkušenih specialistov ocenila, da izpolnjujejo merila CRS-R (*Coma Recovery Scale-Revised*) za vegetativno stanje, in 12 zdravih prostovoljnih.

Preiskovancem so ob snemanju EEG s skalpa naročili, naj si predstavljajo gibanje z desno roko in prsti desne noge. Vsi bolniki so opravili vsaj 4 sklope nalog (razpon 4–8) v delno naključnostnem vrstnem redu (da niso opravljali podobne naloge zaporedoma več kot 2-krat), kontrolni preiskovanci pa so opravili 6 sklopov. Vsak sklop se je pričel z zvočnim navodilom, kot je »Vsakič, ko zaslišite pisk, si predstavljajte, da stiskate desno roko v pest in stisk nato popuščate. Osredo-

točite se na občutek, ki bi ga imeli v mišicah, če bi zares izvajali ta gib«. Raziskovalci so analizirali posnetke in pri bolnikih iskali dokaze ustreznega, ponovljivega in statistično zanesljivega odziva nad ustreznim predelom možganov, podobnega tistemu pri zdravih preiskovancih.

Pri 3 od 16 bolnikov (19%) so zasledili ustrezen in ponovljiv EEG odgovor na dva različna ukaza kljub popolni odsotnosti kakršnega koli vedenjskega odziva, je zapisano v poročilu v decembrski številki revije *Lancet* (*Lancet*. 2011; 378: 2088–94). EEG odgovor so zaznali pri 2 od 5 bolnikov (20%) z nezgodnim, in 1 od 11 bolnikov (9%) z nenezgodnim vzrokom okvare možganov. Starost, čas od okvare možganov in vzrok okvare sicer niso bili statistično pomembno povezani z odzivom.

Raziskovalci so zaključili, da so kljub natančni diagnostični obravnavi mnogi bolniki napačno razvrščeni v vegetativno stanje. Opisana metoda po njihovem mnenju v temelju spreminja obravnavo teh zelo zahtevnih primerov, saj je EEG razmeroma cenena preiskava, ki je dostopna v večini bolnišnic, naprava pa lahko prenosljiva in jo je mogoče uporabiti tudi ob bolniški postelji. Uspeh te metode bi po mnenju raziskovalcev lahko utrl pot razvoju možgansko-računalniških vmesnikov, ki bi tem bolnikom zagotovil stik z okolico.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani od 17. avgusta do 20. septembra in od 1. oktobra do 31. decembra 2011

Diplomanti medicine

Mihelčič Maja	23. 8. 2011	Ogrin Papič Julija	24. 11. 2011
Marinšek Karmen	2. 9. 2011	Lužnik Zala	25. 11. 2011
Gačič Marija	7. 9. 2011	Tepeš Iztok	4. 12. 2011
Kumše Zala	8. 9. 2011	Perme Tina	5. 12. 2011
Babič Maša	13. 9. 2011	Oblak Mateja	6. 12. 2011
Kristanc Luka	13. 9. 2011	Jakomin Martina	13. 12. 2011
Vesenjak Lovro	14. 9. 2011	Majdič Neža	14. 12. 2011
Golob Nena	3. 10. 2011	Župan Anja	15. 12. 2011
Jereb Tina	3. 10. 2011	Rebek Kaja	17. 12. 2011
Nanut Tjaša	3. 10. 2011	Triglav Jure	17. 12. 2011
Černe Uroš	10. 10. 2011	Cestnik Petra	20. 12. 2011
Jamšek Črt	10. 10. 2011	Gnezda Deja	20. 12. 2011
Jugovec Vesna	10. 10. 2011	Racman Mark	20. 12. 2011
Šiškin Nataša	10. 10. 2011	Šetina Blaž	20. 12. 2011
Žužek Primož	21. 10. 2011	Keršič Matej	21. 12. 2011
Golob Petra	24. 10. 2011	Vidrih Kaja	21. 12. 2011
Žerjav Urška	24. 10. 2011	Tolar Ana	21. 12. 2011
Gubenšek Andrej	14. 11. 2011	Frank Barbara	23. 12. 2011
Žilavec Jerne	14. 11. 2011	Grobelšek Gašper	23. 12. 2011
Gosnik Boštjan	20. 11. 2011	Hribar Manja	23. 12. 2011
Fischinger Barbara	22. 11. 2011	Melkić Enver	23. 12. 2011
Kobal Nika	22. 11. 2011	Osterman Veronika	23. 12. 2011
Pavlinjek Andreja	22. 11. 2011		

Diplomanti dentalne medicine

Jurjec Neja	9. 9. 2011	Bastl Hrastnik Vekoslava	18. 11. 2011
Bratina Matija	13. 9. 2011	Gomezelj Luka	25. 11. 2011
Drevenšek Ana	13. 10. 2011	Olup Vesna	29. 11. 2011
Pavlovič Darja	18. 10. 2011	Mastnak Maja	20. 12. 2011
Jamnik Urška	21. 10. 2011	Pintarič David	23. 12. 2011
Kambič Lana	15. 11. 2011		

Navodila sodelavcem Medicinskih razgledov

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

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

AVTORSTVO

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

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

ETIČNA NAČELA

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

TIPKOPIS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Primeri:

• **članek v reviji:**

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

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

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

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

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

• **volumen s suplementom:**

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

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

• **številka s suplementom:**

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

• **posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.):**

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

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

- **knjiga:**

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

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

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

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

- **poglavje v knjigi:**

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

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

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

- **poročila s kongresov:**

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

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

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

- **doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge:**

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

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

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

- **pravne listine in zakoni:**

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

- **internetna stran:**

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

- **članek na internetu:**

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

- **knjiga na internetu:**

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. Harrison's online [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

- **podatkovna baza na internetu:**

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folkmed.ucla.edu/>

- **članek na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. FPR [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

- **knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

Kacmarek RM. Advanced respiratory care [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

- **računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

Meader CR, Pribor HC. DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: MedTech USA; 2002.

- **neobjavljeni prispevek:**

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. Health Econ. V tisku 2006.

UREDNIŠKO DELO

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



www.ocuvite.info



Zaustavite staranje vaših oči.

Zamegljen vid je ena izmed posledic staranja.
Posebna hranila za oči ščitijo in ohranijo naš vid.
OCUVITE® – ZA JASEN VID SKOZI VSE ŽIVLJENJE

emozul[®]

esomeprazol

gastrorezistentne kapsule, 20 mg in 40 mg

Odločno proti želodčni kislini



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

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

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

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

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



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

UK work opportunities for doctors



Resident Medical Officer

- Flexible shifts
- Excellent pay rates
- Minimum 6 months contacts

Requirements

- Minimum 2 years of postgraduate hospital experience
- Full GMC registration (or eligibility)
 - ALS/ACLS & EPLS/PALS courses
 - Good command of English

NES Open Day

If you would like to know about RMO opportunities in the UK please register today for a place at NES Open Day in Ljubljana (the exact date will be confirmed soon).

Contact us on:

recruitment@neshealthcare.pl 
+48 22 2926834 

Medicinski razgledi

Medicinski pregledni, strokovni in raziskovalni članki

Glavni urednik

Bogdan Vidmar

Odgovorna urednica

Petra Bavčar

Tehnična urednika

Jan Jamšek, Sara Mugerli

Uredniški odbor

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Jernej Drobež,
Saša Ilovar, Grega Kragelj, Sandra Mlakar,
Miha Oražem, Tomaž Rus, Špela Tevžič,
Črt Zavrnik, Sonja Žarkovič, Klemen
Žiberna, Danaja Žolger

Lektorji

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevar Gregorič

Lektor za angleški jezik

Ksenija Davidovič

Naslov uredništva

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

POR: 02014-0050652588

To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

Številko so sofinancirali

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

Prelom

SYNCOMP d. o. o.

Tisk

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

Fotografija na naslovnici

Saša Jamšek

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

Copyright © Medicinski razgledi 2012

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

Medicinski razgledi

Medical Review, Professional and Research Articles

Editor-in-Chief

Bogdan Vidmar

Editor

Petra Bavčar

Production Editors

Jan Jamšek, Sara Mugerli

Editorial Board

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Jernej Drobež,
Saša Ilovcar, Grega Kragelj, Sandra Mlakar,
Miha Oražem, Tomaž Rus, Špela Tevžič,
Črt Zavrnik, Sonja Žarković, Klemen
Žiberna, Danaja Žolger

Readers for Slovenian

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevcar Gregorič

Reader for English

Ksenija Davidovič

Address

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

POR: 02014-0050652588

The Journal is Abstracted/Indexed by

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

The Issue is Subsidised by

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

D. T. P.

SYNCOMP d. o. o.

Printed by

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

Front Cover

Saša Jamšek

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 2012

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.



1–131

Pages

	Editorial ◀	1
	Management of Children with Disorders of Sex Development – Primož Kotnik, Tadej Battelino ◀	3
	Inborn Errors of Metabolism in Neonatal Period – Silva Burja, Dušica Mičetić - Turk ◀	13
	Gastrointestinal Disorders and Emergencies in the Neonatal Age – Silva Burja, Dušica Mičetić - Turk ◀	19
	Seizures and Epilepsies in Newborn and Respective Treatment – David Neubauer ◀	31
	Common Epilepsies in the Postneonatal Period – Damjan Osredkar, David Neubauer ◀	39
	Management of Short Stature in Children and Adolescents – Ciril Kržišnik ◀	51
	Hypertension in Children – Alojz Gregorič, Nataša Marčun Varda ◀	63
	Adolescent Suicides and Suicidal Behaviour – Hojka Gregorič Kumperščak ◀	81
	Necrotizing Enterocolitis – Maja Pavčnik Arno, Mojca Grošelj Grenc, Diana Gvardijančič ◀	89
	Physical Examination of the Newborn – Darja Paro - Panjan, Borut Bratanič ◀	103
	Reports ◀	113
	News ◀	117
	List of graduated students ◀	127