

- 139 Ali so kirurško ozdravljeni bolniki z epilepsijo srečnejši od zdrave populacije? (rezultati slovenske raziskave) – Črt Zavrnik, Bogdan Lorber
- 153 Psihopatologija: motnje zaznavanja – Petra Bukovec, Lea Žmuc Veranič
- 163 Motnje v delovanju avtonomnega živčevja pri otrocih in mladostnikih s prikazi primerov – Tina Bregant, David Neubauer
- 177 Bolezenska stanja orbite – vloga računalniško tomografske in magnetno resonančne preiskave – Katarina Šurlan Popovič
- 189 Eisenmengerjev sindrom – Nejc Pavšič, Katja Prokšelj
- 201 Klinični pregled zapestja – Saša Štupar, Andrej Strahovnik
- 213 Sodobne rekonstrukcije za reanimacijo obraza po parezi obraznega živca – Krešimir Božikov
- 219 Multipli neuroendokrini tumorji želodca – prikaz primera – Jurij Janež
- 225 Kronična črevesna ishemija in prikaz primera – Lea Rupert, Peter Kordiš, Lojze Šmid, Juš Kšela
- 239 Doreta SR: nova fiksna kombinacija tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem – Tatjana Mateovič - Rojnik, Nina Brvar, Jasna Grželj, Vojko Rebolj
- 245 Novice
- 257 Seznam diplomantov
- 259 Navodila avtorjem
- 265 Guidelines for Authors

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11
E info@medrazgl.si
S www.medrazgl.si
POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Rok Kučan

ODGOVORNI UREDNIK

Matej Goričar

TEHNIČNI UREDNIKI

Valentina Ahac, Tjaša Gortnar,
Sara Kukman, Urban Neudauer

UREDNIŠKI ODBOR

Tjaša Divjak, Kristina Jevnikar, Vanesa
Koračin, Nik Krajnc, Irena Krapež,
Klemen Lovšin, Andraž Nendl, Jure
Puc, Lana Vodnik, Nika Vrabič, Hana
Zavrtanik

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič,
Kristijan Armeni

LEKTOR ZA ANGLEŠKI JEZIK

Kristijan Armeni

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Nonparel d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Ajda Zelič

MEDICINSKE RAZGLEDE

ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO

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

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS
Študentska organizacija UL

Revija izhaja štirikrat letno v 2.100 izvodih.

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

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2016

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

- 139 Ali so kirurško ozdravljeni bolniki z epilepsijo srečnejši od zdrave populacije? (rezultati slovenske raziskave) – Črt Zavrnik, Bogdan Lorber
- 153 Psihopatologija: motnje zaznavanja – Petra Bukovec, Lea Žmuc Veranič
- 163 Motnje v delovanju avtonomnega živčevja pri otrocih in mladostnikih s prikazi primerov – Tina Bregant, David Neubauer
- 177 Bolezenska stanja orbite – vloga računalniško tomografske in magnetno resonančne preiskave – Katarina Šurlan Popovič
- 189 Eisenmengerjev sindrom – Nejc Pavšič, Katja Prokšelj
- 201 Klinični pregled zapestja – Saša Štupar, Andrej Strahovnik
- 213 Sodobne rekonstrukcije za reanimacijo obraza po parezi obraznega živca – Krešimir Božikov
- 219 Multipli neuroendokrini tumorji želodca – prikaz primera – Jurij Janež
- 225 Kronična črevesna ishemija in prikaz primera – Lea Rupert, Peter Kordiš, Lojze Šmid, Juš Kšela
- 239 Doreta SR: nova fiksna kombinacija tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem – Tatjana Mateović - Rojnik, Nina Brvar, Jasna Grželj, Vojko Rebolj
- 245 Novice
- 257 Seznam diplomantov
- 259 Navodila avtorjem
- 265 Guidelines for Authors

Črt Zavrnik¹, Bogdan Lorber²

Ali so kirurško ozdravljeni bolniki z epilepsijo srečnejši od zdrave populacije? (rezultati slovenske raziskave)

Are Surgically Treated Patients with Epilepsy more Content than Healthy Population? (Slovenian Research Results)

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: epilepsija, neobvladljiva epilepsija, kirurško zdravljenje epilepsije, kakovost življenja

IZHODIŠČA. Epilepsija je relativno pogosta bolezen, za katero so značilni ponavljajoči se epileptični napadi. Za neobvladljivo epilepsijo je značilna neodzivnost na vsaj dvoletno zdravljenje z vsaj dvema ali tremi protiepileptičnimi zdravili. Nekatere vrste neobvladljivih epilepsij lahko zdravimo kirurško. Uspešnost slednjega vrednotimo z zmanjšanjem števila epileptičnih napadov in izboljšanjem z zdravjem povezane kakovosti življenja. **METODE.** V raziskavo smo povabili vseh 53 slovenskih bolnikov, ki so bili kirurško zdravljeni zaradi neobvladljive epilepsije. Od teh jih je v sodelovanje privolilo 39, ki smo jih glede na pooperativni izid razdelili v dve skupini – bolnike, ki nimajo več epileptičnih napadov, in bolnike, ki imajo še vedno epileptične napade. Kontrolno skupino je predstavljalo 123 naključno izbranih preiskovancev. Vsi preiskovanci so izpolnili nespecifični vprašalnik za merjenje z zdravjem povezane kakovosti življenja SF-36v2®. Nato smo primerjali kakovost življenja obeh preiskovanih skupin in kontrole. **REZULTATI.** Z analizo rezultatov smo dokazali, da je telesna komponenta kakovosti življenja boljša v skupini bolnikov brez napadov kot v skupini bolnikov z napadi ($p = 0,007$; t -test za neparne vzorce). Bolniki brez napadov pa imajo v primerjavi s kontrolno skupino boljše duševno komponento kakovosti življenja ($p < 0,001$; Wilcoxonov test predznačnih rangov). **ZAKLJUČKI.** Rezultati raziskave prikazujejo, da je odsotnost napadov po operaciji povezana z boljše telesno, ne pa tudi duševno, komponento kakovosti življenja. Našo domnevo, da je kakovost življenja bolnikov brez napadov slabša od kakovosti ljudi, ki nikoli niso imeli epileptičnega napada, smo v celoti ovrgli. Izkazalo se je, da je duševna komponenta zdravja celo boljša.

ABSTRACT

KEY WORDS: epilepsy, intractable epilepsy, surgical treatment of epilepsy, quality-of-life

BACKGROUNDS. Epilepsy is a relatively common disease with recurrent seizures. Intractable epilepsy is specified by non-responsiveness to at least two or three different antiepileptic drugs for more than two years. Some types of intractable epilepsies can be

¹ Črt Zavrnik, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana – Šentvid, Ob zdravstvenem domu 1, 1210 Ljubljana; crt.zavrnik@zd-lj.si

² Mag. Bogdan Lorber, dr. med., Center za epilepsijo odraslih, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

treated surgically. Success of surgical procedure is evaluated by reduced number of seizures as well as with improvement in health-related quality-of-life. METHODS. Fifty-three surgically treated Slovenian patients were invited to participate in research. Of them, 39 responded. They were divided in two groups based on postoperative outcome – patients without seizures after surgery and patients with persistent seizures after surgery. The control group was represented by 123 randomly selected subjects. All subjects completed the non-specific health-related quality-of-life questionnaire SF-36v2®. Quality-of-life was then compared between the two groups of patients as well as the control group. RESULTS. We demonstrated that the physical component of quality-of-life is better in the group of patients without seizures than in the group of patients with seizures after surgery ($p = 0.007$; Student's *t*-test). Patients without seizures after surgery show better mental component of quality-of-life than the control group ($p < 0.001$; Wilcoxon signed-rank test). CONCLUSIONS. The results reported here show that the group of patients without seizures had better quality-of-life for the physical but not for the mental component compared to the group of patients with seizures after surgery. Our hypothesis of worse quality-of-life in patients without seizures after surgery compared to the control group was rejected; the mental component was shown to be even better in the group of patients without seizures after surgery.

UVOD

Epilepsija je bolezen, za katero so značilni ponavljajoči se epileptični napadi (1). Gre za relativno pogosto bolezen, katere prevalenca znaša okoli 0,8 % (2). Pogostejša je v otroštvu in adolescenci ter ponovno v starosti (1).

Glede na vrsto napadov delimo epilepsije na žariščne in generalizirane. Motnja je žariščna takrat, ko anatomsko omejena mreža nevronov s svojo napačno vzdražnostjo niža prag za nastanek in širjenje epileptičnih napadov v možganih. Generalizirana pa je takrat, ko je motnja v delovanju celične membrane razširjena (1).

Zdravljenje epilepsije je odvisno od vzroka bolezni. Žariščno epilepsijo, ki je posledica ishemičnega dogodka možganskega tkiva, na primer, najpogosteje zdravimo s protiepileptičnimi zdravili. Po drugi strani pa je epilepsija kot posledica hipokampalne skleroze ali kortikalne displazije z zdravili le stežka obvladljiva (3).

Neobvladljiva epilepsija

Postavitev diagnoze »neobvladljiva epilepsija« ni enostavna. Bolnik mora biti neus-

pešno zdravljen z vsaj dvema ali s tremi različnimi protiepileptičnimi zdravili, in sicer vsaj dve leti (4).

Dnevni odmerek višamo, dokler ne dosežemo nadzora epileptičnih napadov ali dokler se ne pojavijo nesprijemljivi neželeni učinki (5). Na ta način s protiepileptičnimi zdravili dosežemo petletno remisijo pri približno 70–80 % bolnikov, ostalih 20–30 % pa razvije kronično neobvladljivo vrsto epilepsije (6).

Kirurško zdravljenje epilepsije

Nevrokirurški posegi zdravljenja epilepsije se pojavljajo že od 40. let 20. stoletja (1). Njihov namen je dolgoročno zmanjšanje (ali popolno odpravljanje) epileptičnih napadov in izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja (angl. *health related quality of life*) (7).

Izbor bolnikov, primernih za operacijo, je zahteven. Izbrati moramo tiste bolnike, ki imajo od operacije lahko koristi, in izključiti tiste, ki jim operacija ne more pomagati ali jim lahko celo škodi. Za to je potreben multidisciplinaren pristop s sodelovanjem

kirurga, epileptologa, nevropsihologa, nevro-radiologa, pogosto pa tudi psihiatra (1).

Bolniki, ki so primerni za operacijo, imajo (8):

- potrjeno diagnozo neobvladljive epilepsije,
- hude epileptične napade,
- žarišče, ki ga je mogoče odstraniti,
- motivacijo,
- nenapredujoč vzrok epilepsije in
- veliko verjetnost izboljšanja kakovosti življenja po operaciji.

Vrste kirurških posegov

Kirurške posege za zdravljenje epilepsije delimo na resektivne, kjer odstranimo epileptično žarišče, in diskonektivne, pri katerih prekinemo povezave, po katerih se epileptična motnja med napadom širi. Uspeh kirurškega posega je odvisen od celovitosti pri odstranitvi spremembe na možganih in znaša za resektivne kirurške posege okoli 80 % (1).

Uspešnost kirurškega zdravljenja epilepsije

Uspeh kirurškega zdravljenja epilepsije vrednotimo z zmanjšanjem števila epileptičnih napadov in izboljšanjem z zdravjem povezane kakovosti življenja (7).

Zmanjšanje števila epileptičnih napadov

Pri ocenjevanju uspeha kirurškega zdravljenja pri nadzoru epileptičnih napadov je bistveno, da uporabljamo kar se da dolgo obdobje spremljanja bolnikov (9). Ker je kirurško zdravljenje epilepsije relativno nova tehnika, je raziskav z dolgotrajnim spremljanjem bolnikov po operaciji relativno malo (10).

Seiam in sodelavci so leta 2011 objavili sistematični pregled uspešnosti kirurškega zdravljenja epilepsije. V raziskavo so vključili 414 že izvedenih raziskav, od katerih je vključitvene dejavnike doseglo 39 raziskav. Od teh je imelo 26 raziskav (66,7 %) čas pooperativnega spremljanja daljši od dveh let. Ugotovili so, da je 58,1 % bolnikov po operaciji neobvladljive epilepsije

brez napadov, 35,4 % z očitnim zmanjšanjem napadov in 6,5 % brez izboljšanja (11).

Za ocenjevanje uspešnosti pri zmanjšanju števila epileptičnih napadov se danes uporabljata dve klasifikaciji – starejša Englova klasifikacija pooperativnega izida (angl. *Engel's Classification of Postoperative Outcome*) in novejša klasifikacija izida Komisije za nevrokirurgijo Mednarodne lige proti epilepsiji (angl. *International League Against Epilepsy, ILAE*) (12, 13).

Izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja

Danes je znano, da je zmanjšanje števila epileptičnih napadov le en vidik uspešnosti operacije (10). Panfield in Paine sta že leta 1955 poudarila, da »ni bistveno, ali je radikalni kirurški poseg napade ustavil ali ne. Poznati moramo vpliv posega na bolnikovo zmožnost dela, ohranitev delovnega mesta in študija, vpliv na telesno in duševno delovanje, vedenje ter srečo bolnikov in njihovih prijateljev« (14). Zato je pomembno, da imamo pri pooperativnem spremljanju bolnikov v mislih zlasti psihosocialni vidik uspešnosti kirurškega zdravljenja epilepsije.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Svetovna zdravstvena organizacija zdravje opredeljuje kot stanje popolne telesne, duševne in socialne blaginje in ne zgolj kot odsotnost bolezni (15). Z zdravjem povezana kakovost življenja opisuje, kako zdravje vpliva na posameznikovo vsakodnevno delovanje in njegovo dožemanje telesnega, duševnega in socialnega blagostanja. Najboljšo oceno o kakovosti življenja lahko da samo posameznik sam. Kljub temu želimo vprašanje z zdravjem povezane kakovosti življenja objektivizirati s številnimi standardiziranimi vprašalniki (16).

Determinante z zdravjem povezane kakovosti življenja

Determinanta (ali rizični dejavnik) je spremljivka, ki vpliva na nek pojav. Vpliv

determinante na pojav ne pomeni, da je determinanta neposreden vzrok pojava. V resnici gre za statistični pojem, ki povezuje obstoj determinante s povečanim ali z zmanjšanim tveganjem za določen pojav (17).

Determinante, ki vplivajo na z zdravjem povezano kakovost življenja pri bolnikih, ki so bili deležni kirurškega zdravljenja epilepsije, v osnovi delimo v tri skupine – predoperativne, operativne in pooperativne. Najpogostejše preučevane predoperativne determinante so psihološko delovanje, psihiatrična komorbidnost, čas bolezni pred operacijo, predoperativni kognitivni status, predoperativna pogostost epileptičnih napadov in nerealistično pričakovanje rezultatov kirurškega posega. Operativna determinanta je sam kirurški poseg. Najpomembnejša (pa tudi najpogostejša) preučevana pooperativna determinanta je zmanjšanje (ali odsotnost) epileptičnih napadov. Ostale so še zaposlenost, razpoložanje, zadovoljstvo z izidom kirurškega posega, zmožnost vožnje osebnega avtomobila, stranski učinki protiepileptičnih zdravil, slabšanje psihološkega delovanja, težave s spominom, lateralizacija operativnega posega, starost ob posegu, spol, inteligenca, stopnja dosežene izobrazbe in histološki izvid izrezanega tkiva (11).

Seiam in sodelavci so preučevali vpliv zgoraj naštetih determinant na z zdravjem povezano kakovost življenja. Najpomembnejša determinanta izboljšanja kakovosti življenja je zmanjšanje (ali odsotnost) epileptičnih napadov (100%). Druge, ki na izboljšanje kakovosti vplivajo v manjši meri, pa so zaposlitev, razpoložanje in zmožnost vožnje osebnega avtomobila. Malo ali nič vpliva na kvaliteto življenja imajo starost ob operaciji, spol, daljše obdobje bolezni pred operacijo, izobrazba in predoperativna pogostost epileptičnih napadov (11). V raziskavi smo kot determinanto z zdravjem povezane kakovosti življenja uporabljali uspešnost kirurškega posega v smislu zmanjšanja (odsotnosti) ali zvečanja števila epileptičnih napadov.

Spremljanje bolnika po operaciji

Po posegu protiepileptičnih zdravil ne uklenemo takoj. V večini svetovnih centrov za kirurško zdravljenje epilepsije po svetu terapije ne spreminjajo vsaj eno leto. V Sloveniji je praksa, da terapije ne spreminjamo vsaj dve leti. Verjetnost, da se pojavijo posamezni napadi po operaciji, se namreč po hitri ukinitvi zdravil precej zviša (1).

Tanriverdi in sodelavci so v raziskavi, v kateri so spremljali izid operacije in kakovost življenja 12 let po operaciji, ugotovili, da je dve leti po operaciji brez zdravil 31,7%, 12 let po operaciji pa 47,9% bolnikov. Tudi sicer se je povprečno število različnih protiepileptičnih zdravil na bolnika med 2. in 12. letom po operaciji znižalo za 32% (18).

Zgodovina kirurškega zdravljenja epilepsije v Sloveniji

V Sloveniji še nimamo vzpostavljenega sistema, ki bi omogočal obravnavo bolnikov z neobvladljivo epilepsijo od začetka do konca. Za zdaj na Nevrološki kliniki Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana uspešno izvajamo zgodnjo (neinvazivno) diagnostiko ter pooperativno spremljanje in rehabilitacijo. Glede invazivne diagnostike in samega kirurškega posega smo še vedno odvisni od tujih, večjih in na področju epilepsije bolj izkušenih nevrokirurških centrov. Skoraj brez izjeme smo pri nevrokirurških posegih pri odraslih osebah v preteklosti sodelovali z Univerzitetno kliniko v Erlangu (Universitätsklinikum Erlangen) v Nemčiji. Prva odrasla slovenska bolnica je bila operirana leta 2001, do sedaj pa je bilo operiranih že 56 slovenskih bolnikov (1).

NAMEN RAZISKAVE

Znano in v literaturi pogosto opisano je, da kirurško zdravljenje neobvladljive epilepsije znatno izboljša z zdravjem povezano kakovost življenja bolnikov. Do sedaj izvedene raziskave se večinoma ukvarjajo s primerjavo kakovosti življenja pred kirurškim posegom in po njem (11). Še nobena razi-

skava do sedaj pa ni primerjala kakovosti življenja operiranih bolnikov s kakovostjo življenja splošne populacije. Namen te raziskave je izpolniti to vrzel in tako še bolj objektivizirati uspešnost kirurškega zdravljenja epilepsije. Poleg tega želimo potrditi, da je kakovost življenja pri operiranih bolnikih, ki nimajo več epileptičnih napadov (so dosegli popoln uspeh), boljše kot kakovost življenja pri operiranih bolnikih, ki imajo še vedno epileptične napade (niso dosegli popolnega uspeha).

METODE

Zasnova raziskave

V raziskavi smo ocenjevali kakovost življenja bolnikov po kirurškem zdravljenju neobvladljive epilepsije. V prvem delu smo primerjali kakovost življenja bolnikov, ki so po operaciji brez napadov, s kakovostjo življenja bolnikov, ki imajo po operaciji še vedno epileptične napade. V drugem delu smo primerjali kakovost življenja operiranih bolnikov brez napadov s kakovostjo življenja kontrolne skupine.

Vključitveni in izključitveni kriteriji

V raziskavo smo vključili vse bolnike z neobvladljivo epilepsijo, ki so v Centru za epilepsije Nevrološke klinike UKC Ljubljana opravili neinvazivno fazo predoperativne diagnostike, nato pa bili operirani. Vsi bolniki, razen ene bolnice, so bili operirani na Univerzitetni kliniki v Erlangnu (Universitätsklinikum Erlangen) v Nemčiji.

Zaobjeli smo vse bolnike, ki so bili operirani med 17. 6. 2002 in 22. 10. 2012. Vsi bolniki so državljani Republike Slovenije.

Kontrolno skupino so predstavljali preiskovanci, ki so izpolnili elektronsko anketo na spletni strani v času od 1. 4. 2013 do 30. 6. 2013. Skupina je bila naključno izbrana. Izključitveni kriterij za kontrolno skupino sta bila epileptični napad kadar koli v življenju in nepopolno izpolnjen vprašalnik.

Merski instrumenti

V raziskavi smo uporabili naslednje merske instrumente: klasifikacija pooperativnega izida Komisije za nevrokirurgijo ILAE in vprašalnik SF-36v2®.

Klasifikacija pooperativnega izida

Najpogosteje uporabljena lestvica uspešnosti kirurškega zdravljenja epilepsije je še vedno Engelova klasifikacija pooperativnega izida. Danes je ta deležna številnih kritik, saj rezultati med posameznimi centri niso objektivno primerljivi (13). Kot rezultat pomanjkljivosti Engelove klasifikacije je Komisija za nevrokirurgijo ILAE leta 2001 predlagala uporabo nove klasifikacije (tabela 1). Slednja odpravlja zgoraj opisane pomanjkljivosti in je enostavnejša, rezultati med centri pa so primerljivejši (13). Kljub temu da danes klasifikacija ILAE po svetu še ni priznana in uporabljena v taki meri kot starejša Engelova klasifikacija, smo se odločili, da jo uporabimo v naši raziskavi, saj je

Tabela 1. Klasifikacija Komisije za nevrokirurgijo Mednarodne lige proti epilepsiji (13).

Razred	Opis
1	Popolna odsotnost epileptičnih napadov; brez aver
2	Le avre; brez ostalih napadov
3	Eden do trije epileptični napadi na leto; ± avre
4	Od štirih dni na leto z epileptičnim napadom do 50 % zmanjšanja števila dni, ko se pojavijo epileptični napadi; ± avre
5	Manj kot 50 % zmanjšanje do 100 % zvečanje števila dni, ko se pojavijo epileptični napadi; ± avre
6	Več kot 100 % zvečanje števila dni, ko se pojavijo epileptični napadi; ± avre

objektivnejša in enostavnejša za interpretacijo. V skupino operiranih bolnikov brez napadov sodijo vsi bolniki, ki so na dan pooperativnega spremljanja po klasifikaciji ILAE uvrščeni v razred 1 ali 2. Vsi ostali (razredi 3–6) spadajo v skupino operiranih bolnikov z napadi.

Vprašalnik SF-36v2®

Vprašalnik SF-36® oz. v raziskavi uporabljen njegov naslednik SF-36v2® je bil zasnovan z namenom ovrednotenja osmih pomembnih vidikov zdravstvenega stanja. Gre za standardizirano orodje za oceno z zdravjem povezane kakovosti življenja. Uradno preveden in validiran je tudi v slovenščino. Preiskovanci lahko vprašalnik rešujejo samostojno ali s pomočjo preiskovalca (19). V naši raziskavi smo izpolnjevali vprašalnik s pomočjo preiskovalca.

Vprašalnik SF-36v2® je sestavljen iz 36 vprašanj izbirnega tipa, ki so združena v osem sklopov, ki pokrivajo osem vidikov z zdravjem povezane kakovosti življenja (19):

- telesno delovanje (angl. *physical functioning*),
- vpliv telesnega zdravja na delo in druge vsakodnevne dejavnosti (angl. *role-physical*),
- telesna bolečina (angl. *bodily pain*),
- splošno zdravje (angl. *general health*),
- vitalnost (angl. *vitality*),
- socialne dejavnosti (angl. *social functioning*),
- vpliv čustvenega stanja na delo in druge vsakodnevne dejavnosti (angl. *role-emotional*) in
- splošno duševno zdravje (angl. *mental health*).

Vsako vprašanje, razen enega (o primerjavi zdravja v času izpraševanja z obdobjem pred enim letom), ki ni vključen v analizo, se pri točkovanju uporabi samo enkrat in samo za enega od osmih vidikov (16). Točkovanje za posamezno dimenzijo se izračuna s pomočjo algoritma, ki temelji na Likertovi metodi združevalnih dosežkov (20).

Avtorji so pri analizi rezultatov vprašalnika razvili dve dodatni točkovanji, ki predstavljata dva bistvena vidika zdravja – točkovanje telesne (angl. *physical component summary*) in duševne komponente zdravja (angl. *mental component summary*). Telesno delovanje, vpliv telesnega zdravja na dejavnosti in telesna bolečina vplivajo na telesno komponento; splošno duševno zdravje in vpliv čustvenega stanja na dejavnosti vplivata na duševno komponento; vitalnost, splošno zdravje in socialne dejavnosti so povezani z obema komponentama (16). Komponenti so razvili z namenom zmanjšanja števila različnih spremenljivk, vendar brez bistvene izgube informacij. Zanesljivost telesne in duševne komponente zdravja je 93–95% (19).

Analiza rezultatov vprašalnika poteka s pomočjo računalniškega programa QualityMetric Outcomes™ Scoring Software 4.5, ki je bil dobavljen skupaj s slovensko različico vprašalnika in navodili za točkovanje. Dovoljenje za uporabo računalniškega programa in slovenskega prevoda vprašalnika SF-36v2® smo dobili od podjetja QualityMetric Incorporated, ki je vprašalnik tudi zasnovalo.

Statistična analiza

Dobljene podatke smo obdelali z računalniškim programom Microsoft® Office Excel 2011, statistično smo jih analizirali z računalniškim programom SPSS 20.0 for Windows® 2011.

Statistično pomembnost za intervalne in razmernostne spremenljivke smo določili s *t*-testom za neparne vzorce in Wilcoxonovim testom predznačnih nivojev. Pri obeh testih smo za kriterij statistične pomembnosti vzeli vrednost $p < 0,05$.

Dovoljenja za opravljanje raziskave

Vsi preiskovanci so bili seznanjeni z raziskavo in so pristali na sodelovanje. Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko dne 16. 7. 2013 (št. odločbe 167/07/13).

REZULTATI

Preiskovane skupine

V raziskavi smo primerjali tri skupine preiskovancev:

- bolniki po kirurškem zdravljenju epilepsije, ki nimajo več epileptičnih napadov (v nadaljevanju: operirani bolniki brez napadov, A),
- bolniki po kirurškem zdravljenju epilepsije, ki imajo še vedno epileptične napade (v nadaljevanju: operirani bolniki z napadi, B), in
- zdravi preiskovanci, ki nikoli v življenju niso imeli epileptičnega napada (v nadaljevanju: kontrolna skupina, C).

V raziskavo smo povabili vseh 53 bolnikov, ki so bili v tujini zaradi neobvladljive epilepsije operirani med 17. 6. 2002 (prva operacija slovenskega bolnika) in 22. 10. 2012. Na vabilo se je odzvalo 39 bolnikov (73,6%). Vseh 39 preiskovancev smo tudi zajeli v končno analizo. Glede na oceno pooperativnega izida po klasifikaciji ILAE (tabela 1) smo jih razdelili v dve skupini – operirani bolniki brez napadov (ILAE razred 1 ali 2) in operirani bolniki z napadi (ILAE razredi 3–6) (tabela 2).

Kontrolno skupino predstavljajo preiskovanci, ki so enak vprašalnik kot bolniki po operaciji izpolnjevali preko spletne ankete. Anketo je izpolnjevalo 151 preiskovancev. Od tega smo 24 preiskovancev iz analize izključili, ker niso popolnoma rešili ankete. Dodatne 4 preiskovance smo izključili, ker so v vprašalniku označili, da so v življenju že doživeli epileptični napad. V končno analizo smo tako zajeli 123 od 151 preiskovancev (81,5%).

Določitev statističnega ujemanja med skupinami preiskovancev

Posamezne skupine smo med seboj primerjali glede na starost in spol ter tako določili ujemanje med skupinami.

Strukturo preiskovanih skupin glede na spol prikazuje tabela 3. Ugotovili smo, da razlike niso statistično pomembne:

- med skupinama operiranih bolnikov brez napadov (A) in operiranih bolnikov z napadi (B) ($p = 0,050$; Fisherjev natančni test);
- med skupino operiranih bolnikov brez napadov (A) in kontrolno skupino (C) ($p = 0,171$; Fisherjev natančni test).

Starostno strukturo preiskovanih skupin predstavlja tabela 4. Ugotovili smo:

- med skupinama operiranih bolnikov brez napadov (A) in operiranih bolnikov z napadi (B) ni statistično pomembnih razlik ($t = 1,002$; $p = 0,323$; t -test za neparne vzorce);
- med skupino operiranih bolnikov brez napadov (A) in kontrolno skupino (C) je statistično pomembna razlika ($t = 4,231$; $p < 0,001$; t -test za neparne vzorce).

Vprašalnik SF-36v2®

Rezultate analize po skupinah preiskovancev prikazuje tabela 5. Višje število točk pomeni boljše kvaliteto življenja na tem področju.

Primerjava rezultatov vprašalnika med operiranimi brez napadov in operiranimi z napadi

Pri primerjavi rezultatov operiranih brez napadov in operiranih z napadi smo zaradi statističnega ujemanja vzorcev uporabili parametrični t -test za neparne vzorce. Tabela 6 prikazuje statistično analizo vidikov z zdravjem povezane kakovosti življenja. Označeni so tisti vidiki, za katere smo dokazali statistično pomembne razlike med vzorcema.

Primerjava rezultatov vprašalnika med operiranimi brez napadov in kontrolno skupino

Pri primerjavi rezultatov operiranih brez napadov in kontrolno skupino smo zaradi statističnega neujemanja vzorcev uporabili neparametrični Wilcoxonov test predznanih rangov. Tabela 7 prikazuje statistično

Tabela 2. Osnovni podatki vseh bolnikov, ki so se odzvali povabilu za raziskavo. ILAE – Mednarodna liga proti epilepsiji (angl. *International League Against Epilepsy*), m – moški, ž – ženske, A – operirani bolniki brez napadov, B – operirani bolniki z napadi.

Številka preiskovanca	Spol	Starost (leta)	Datum operacije	Razred ILAE ^a	Uvrščenost v skupino
1.	m	34	16. 8. 2010	1	A
2.	ž	33	30. 4. 2009	1	A
3.	ž	39	29. 8. 2010	1	A
4.	ž	43	14. 7. 2005	1	A
5.	m	38	22. 11. 2011	1	A
6.	ž	46	15. 8. 2002	1	A
7.	ž	37	30. 10. 2007	1	A
8.	m	33	27. 3. 2008	1	A
9.	ž	36	25. 6. 2009	1	A
10.	ž	48	19. 11. 2007	1	A
11.	m	28	1. 9. 2011	1	A
12.	ž	45	4. 3. 2011	1	A
13.	m	56	20. 10. 2008	1	A
14.	m	52	22. 10. 2009	1	A
15.	ž	31	8. 7. 2011	1	A
16.	ž	46	29. 9. 2009	1	A
17.	ž	52	11. 11. 2004	1	A
18.	m	51	14. 3. 2005	1	A
19.	m	62	11. 5. 2009	1	A
20.	ž	26	11. 5. 2011	1	A
21.	m	35	9. 11. 2010	1	A
22.	m	37	3. 3. 2011	1	A
23.	m	34	19. 8. 2008	1	A
24.	m	57	7. 7. 2011	1	A
25.	m	42	12. 5. 2009	1	A
26.	ž	43	17. 6. 2002	1	A
27.	m	41	10. 7. 2008	1	A
28.	ž	38	7. 5. 2007	1	A
29.	ž	40	6. 12. 2007	1	A
30.	m	35	28. 2. 2003	1	A
31.	m	35	18. 7. 2005	1	A
32.	m	26	1. 12. 2006	1	A
33.	ž	42	24. 2. 2012	1	A
34.	m	41	22. 10. 2012	1	A
35.	ž	31	28. 7. 2009	5	B
36.	ž	42	18. 3. 2003	4	B
37.	ž	36	23. 1. 2006	4	B
38.	ž	38	17. 1. 2012	4	B
39.	ž	36	11. 10. 2005	3	B

^a Za podrobnosti o oceni pooperativnega izida po klasifikaciji ILAE glej tabelo 1.

analizo vidikov z zdravjem povezane kakovosti življenja. Označeni so tisti vidiki, za katere smo dokazali statistično pomembne razlike med vzorcema.

RAZPRAVLJANJE Izbor preiskovancev

Vseh 39 operiranih bolnikov, ki so se odzvali na povabilo za raziskavo, smo glede na oceno pooperativnega izida po klasifikaci-

ji ILAE (tabela 1) razdelili v dve skupini – operirani bolniki brez napadov in operirani bolniki z napadi. Kontrolno skupino so predstavljali naključni preiskovanci, ki so se odločili za sodelovanje v spletni anketi. Poleg za raziskavo specifičnih vprašanj smo jim določili tudi osnovne demografske podatke, s čimer smo lahko skupine preiskovancev med seboj primerjali.

Tabela 3. Struktura preiskovanih skupin glede na spol.

Skupina preiskovancev	Spol		Skupno število preiskovancev
	moški (odstotek)	ženski (odstotek)	
A – operirani bolniki brez napadov	18 (52,9 %)	16 (47,1 %)	34
B – operirani bolniki z napadi	0 (0,0 %)	5 (100,0 %)	5
C – kontrolna skupina	48 (39,0 %)	75 (61,0 %)	123

Tabela 4. Starostna struktura preiskovanih skupin.

Skupina preiskovancev	Obseg vzorca (leta)		Povprečna starost (leta)	Standardna deviacija (leta)
	najmanjša starost	največja starost		
A – operirani bolniki brez napadov	26	62	40,62	8,759
B – operirani bolniki z napadi	31	42	36,60	3,975
C – kontrolna skupina	13	64	31,40	11,830

Tabela 5. Rezultat analize vprašalnika SF-36v2® po skupinah preiskovancev. A – operirani bolniki brez napadov, B – operirani bolniki z napadi, C – kontrolna skupina, SD – standardna deviacija, PF – telesno delovanje (angl. *physical functioning*), RP – vpliv telesnega zdravja na delo in druge vsakodnevne dejavnosti (angl. *role-physical*), BP – telesna bolečina (angl. *bodily pain*), GH – splošno zdravje (angl. *general health*), VT – vitalnost (angl. *vitality*), SF – socialne dejavnosti (angl. *social functioning*), RE – vpliv čustvenega stanja na delo in druge vsakodnevne dejavnosti (angl. *role-emotional*), MH – splošno duševno zdravje (angl. *mental health*), PCS – telesna komponenta zdravja (angl. *physical component summary*), MCS – duševna komponenta zdravja (angl. *mental component summary*).

Skupina	Število preisk.	PF (SD)	RP (SD)	BP (SD)	GH (SD)	VT (SD)	SF (SD)	RE (SD)	MH (SD)	PCS (SD)	MCS (SD)
A	34	55,5700 (4,9081)	53,2621 (7,5263)	55,1329 (9,8545)	59,2271 (8,0614)	58,1906 (8,2321)	53,6541 (6,5666)	53,1988 (5,6962)	54,2535 (8,6298)	56,0944 (6,4480)	54,0362 (7,2823)
B	5	52,5640 (7,1094)	43,6820 (8,4040)	45,5500 (10,6806)	43,5800 (10,7575)	49,0360 (6,4388)	51,3240 (8,9671)	43,6340 (12,2131)	49,2980 (5,7332)	47,1940 (6,5329)	47,7480 (8,4684)
C	123	56,0146 (2,4623)	54,1273 (5,5990)	52,7219 (8,4124)	54,6052 (6,9778)	52,2128 (8,5892)	51,5933 (7,2533)	49,0350 (9,0696)	48,6348 (8,3783)	56,5507 (4,3697)	47,6370 (8,9735)

Ujemanje med skupinami preiskovancev smo ugotavljali glede na starost in spol. Izkazalo se je, da med skupino bolnikov brez napadov in skupino bolnikov z napadi ni statistično pomembnih razlik, zato smo pri nadaljnji analizi za primerjavo teh dveh skupin uporabljali parametrični test (t -test za

neparne vzorce). Med skupino bolnikov brez napadov in kontrolno skupino pa smo dokazali statistično pomembno razliko pri ujemanju v spolu (v starostni strukturi ni bilo statistično pomembne razlike), zato smo pri nadaljnji analizi za primerjavo teh dveh skupin uporabljali neparametrični test

Tabela 6. Rezultati t -testa za nepravne vzorce pri rezultatih vprašalnika SF-36v2® med operiranimi brez napadov in operiranimi z napadi. Senčeni so vidiki z zdravjem povezane kakovosti življenja, za katere smo dokazali statistično pomembno razliko med vzorcema.

Vidik z zdravjem povezane kakovosti življenja	Vrednost t	Vrednost p	95 % razpon zaupanja	
			spodnja meja	zgornja meja
Telesno delovanje	1,209	0,234	-2,03208	8,04408
Vpliv telesnega delovanja na delo in druge vsakodnevne dejavnosti	2,623	0,013	2,17905	16,98115
Telesna bolečina	2,011	0,052	-0,07067	19,23647
Splošno zdravje	3,892	< 0,001	7,50009	23,79411
Vitalnost	2,372	0,023	1,33487	16,97433
Socialne dejavnosti	0,709	0,483	-4,33399	8,99419
Vpliv čustvenega stanja na delo in druge vsakodnevne dejavnosti	2,975	0,005	3,04990	16,07970
Splošno duševno stanje	1,237	0,224	-3,16281	13,07381
Telesna komponenta zdravja	2,878	0,007	2,63370	15,16710
Duševna komponenta zdravja	1,769	0,085	-0,91249	13,48889

Tabela 7. Rezultati Wilcoxonovega testa predznačnih rangov pri rezultatih vprašalnika SF-36v2® med operiranimi bolniki brez napadov in kontrolno skupino. Senčeni so vidiki z zdravjem povezane kakovosti življenja, za katere smo dokazali statistično pomembno razliko med vzorcema.

Vidik z zdravjem povezane kakovosti življenja	Vrednost Z	Vrednost p
Telesno delovanje	-1,247	0,212
Vpliv telesnega delovanja na delo in druge vsakodnevne dejavnosti	-0,426	0,670
Telesna bolečina	-2,017	0,044
Splošno zdravje	-3,491	< 0,001
Vitalnost	-3,609	< 0,001
Socialne dejavnosti	-1,885	0,059
Vpliv čustvenega stanja na delo in druge vsakodnevne dejavnosti	-2,587	0,010
Splošno duševno stanje	-3,781	< 0,001
Telesna komponenta zdravja	-0,680	0,497
Duševna komponenta zdravja	-4,123	< 0,001

(Wilcoxonov test predznačnih nivojev) (tabela 3 in tabela 4).

Vprašalnik SF-36v2®

Vprašalnik SF-36v2® je nespecifičen, standardiziran vprašalnik, ki je validiran in preveden tudi v slovenščino. Med letoma 1966 in 2003 je bil v raziskavah, kjer so ocenjevali kakovost življenja bolnikov z epilepsijo, med nespecifičnimi vprašalniki uporabljan največkrat (21).

V literaturi za primerjavo kakovosti življenja med skupinami, ki imajo diagnozo epilepsija, bolj kot nespecifične priporočajo uporabo za epilepsijo specifičnega vprašalnika (16, 21, 22). Mednje sodijo npr. vprašalnik Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-89) ter njegove krajše različice QOLIE-31 in -10, Epilepsy Surgery inventory (ESI-55) in drugi (21). Za razliko od nespecifičnih imajo slednji (predvsem v longitudinalnih študijah) boljše odzivnost za razlike v kakovosti življenja. Kljub temu poudarjajo, da uporaba nespecifičnih vprašalnikov ne vpliva bistveno na rezultate (23). Tega dejstva smo se zavedali že pri zasnovi raziskave.

Za uporabo nespecifičnega vprašalnika smo se odločili, ker smo poleg primerjave kakovosti življenja med bolniki brez napadov in bolniki z napadi (kjer bi sicer lahko uporabili specifični vprašalnik) želeli primerjati tudi skupino bolnikov brez napadov s kontrolno skupino. Tukaj specifičnega vprašalnika ne bi mogli uporabiti, saj je slednji sestavljen iz številnih za epilepsijo značilnih vprašanj, na katere preiskovanci, ki nimajo epilepsije, ne bi mogli ustrezno odgovarjati. Rezultati tako ne bi bili primerljivi.

Primerjava kakovosti življenja skupine bolnikov brez napadov in skupine bolnikov z napadi

S statistično primerjavo rezultatov vprašalnika SF-36v2® smo ugotovili, da imajo bolniki brez napadov višje vrednosti (bolj-

še rezultate) od bolnikov z napadi pri vseh vidikih kakovosti zdravja. Statistično pomembno razliko ($p < 0,05$) pa smo dokazali za vpliv telesnega delovanja na delo in druge vsakodnevne dejavnosti, splošno zdravje, vitalnost, vpliv čustvenega stanja na delo in druge vsakodnevne dejavnosti ter telesno komponento zdravja. Za duševno komponento zdravja nismo uspeli dokazati statistično pomembne razlike.

Z opisanim izboljšanjem kakovosti življenja potrjujemo dejstvo, da je odsotnost epileptičnih napadov determinanta, ki pomembno vpliva na kakovost življenja (18, 24–26). Že v uvodu smo poudarili, da je prvi cilj kirurškega zdravljenja epilepsije zmanjšanje števila epileptičnih napadov in drugi izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja (7). Iz opisanega lahko vidimo, da sta oba cilja med seboj povezana. Seveda pa na kakovost življenja poleg spremembe števila epileptičnih napadov vplivajo tudi druge determinante, ki pa jih v tej raziskavi nismo preučevali (11).

Primerjava kakovosti življenja skupine bolnikov brez napadov in kontrolne skupine

Skupina bolnikov brez napadov ni imela – kot smo pričakovali – nižjih vrednosti (slabših rezultatov) od kontrolne skupine pri prav vseh vidikih kakovosti življenja. Slabše ocenjeni vidiki zdravja so bili: telesno delovanje, vpliv telesnega zdravja na delo in druge vsakodnevne dejavnosti ter telesna komponenta zdravja. Se pa nobeden od teh vidikov zdravja statistično pomembno ne razlikuje od kontrolne skupine. Boljše ocenjeni vidiki zdravja so bili: telesna bolečina, splošno zdravje, vitalnost, socialne dejavnosti, vpliv čustvenega stanja na delo in druge vsakodnevne dejavnosti, splošno duševno zdravje in duševna komponenta zdravja. Statistično pomembno se od kontrolne skupine razlikujejo: telesna bolečina, splošno zdravje, vitalnost, vpliv čustvenega stanja na delo in druge vsakodnevne

dejavnosti, splošno duševno stanje ter duševna komponenta zdravja.

Pri načrtovanju raziskave smo predvidevali slabšo kakovost življenja bolnikov brez napadov v primerjavi s kontrolno skupino. Razlogi za to so številni objektivni in subjektivni zapleti operativnega posega. Objektivni so: kirurške okužbe (5,1 %), hemipareza (2,2 %), hemianopsija (0,4 %), anomična disfazija (34,0%), motnja v govornem spominu (32,0 %) in drugi (27, 28). Zmanjšanje inteligenčnega količnika (angl. *intelligence quotient*, IQ), izvršilnih funkcij in pozornosti po podatkih iz literature niso statistično pogosti zapleti operativnega zdravljenja epilepsije (28). Subjektivno bolniki najpogosteje navajajo: glavobole, bolečine na mestu operativnega reza, težave s pozornostjo, zmanjšan spomin ter depresivnost in anksioznost.

Iz rezultatov analize lahko vidimo, da imajo bolniki brez napadov boljšo kakovost življenja na področjih, povezanih z duševno komponento življenja. Področja, povezana s telesno komponento življenja, so primerljiva s kontrolno skupino. Rezultate lahko interpretiramo na način, da že sama odsotnost epileptičnih napadov predstavlja za bolnike veliko spremembo v njihovem življenju. Med drugim jim omogoča večjo samostojnost, zmanjšuje strah pred ponovitvijo epileptičnega napada, zmanjša se tudi stigma in odrinjenost na rob družbe, zveča zaposljivost, načrtovanje družine, socialne veščine in samozavest. Te dobri ne veljajo v splošni populaciji za samoumevne, saj za njih ni bila nikdar prikrajšana. Nasprotno pa jih operirani bolniki dojemajo kot velik napredek v svojem življenju.

Izjave bolnikov po uspešnem operativnem posegu zgoraj napisano le še potrjujejo: »počutim se kot nov človek«, »prvič v življenju sem samostojen« itd. (29). Tudi naši bolniki so ob obiskih kazali veliko hvaležnost in zadovoljstvo. Ustvarili so si družine, našli nove hobije in prijatelje ter si postavili nove življenjske cilje.

V literaturi nismo našli nobene raziskave, ki bi primerjala kakovost življenja operiranih bolnikov brez napadov s kontrolno skupino. Primerjava dobljenih podatkov s podatki iz literature tako ni mogoča.

Prednosti raziskave

Prednosti naše raziskave so, da smo prvič zajeli in opisali vzorec slovenskih bolnikov z neobvladljivo epilepsijo, ki so bili zdravljeni kirurško. Po prebiranju tuje literature nismo našli nobene druge raziskave, ki bi kadar koli do sedaj že primerjala kakovost življenja bolnikov po uspešnem kirurškem zdravljenju epilepsije s kakovostjo življenja splošne populacije. Vse preiskovane bolnike smo osebno povabili na pogovor v prostore Nevrološke klinike UKC Ljubljana. Tako smo dobili zanesljivejše in popolnejše podatke, kot če bi jih prejeli preko pošte, elektronske pošte ali telefonsko.

Pomanjkljivosti raziskave

Bistvena pomanjkljivost raziskave je relativno majhen vzorec bolnikov s kirurško zdravljenjo neobvladljivo epilepsijo. Razlog temu dejstvu je relativno mlada zgodovina kirurškega zdravljenja neobvladljive epilepsije v Sloveniji pa tudi številčno majhna slovenska populacija. Skupino operiranih bolnikov z napadi je tako predstavljajo zgolj pet preiskovancev. Posledica tega je lahko statistična nezanesljivost rezultatov.

Druga pomanjkljivost raziskave je kontrolna skupina, ki ne predstavlja slovenske populacije v najboljši možni meri.

Pomen raziskave

Pomen raziskave je v prvem opisu slovenskega vzorca operiranih bolnikov zaradi neobvladljive epilepsije. Bistveno je priznavanje nevrološkega izida operacije (tj. zmanjšanja števila napadov) kot le enega izmed vidikov uspešnosti zdravljenja. Ovrednotili smo kakovost življenja po uspešno prestali operaciji in rezultate primerjali s popu-

lacija, ki nikoli v življenju ni doživela epileptičnega napada. Rezultati, ki iz tega izhajajo, bodo pomagali epileptologom pri ocenjevanju uspešnosti kirurškega zdravljenja epilepsije. Bolnikom in bodočim operirancem pa bo raziskava lahko služila kot prikaz, kaj lahko od takega zdravljenja pričakujejo. Javnosti lahko služi kot prikaz uspešnosti zdravljenja ene od kroničnih nevroloških bolezni.

V prihodnosti bomo skušali še natančneje opisati slovensko populacijo bolnikov po operaciji zaradi neobvladljive epilepsije. Zajeli bomo še druge pomembne vidike – razvoj nevrološkega izida operacije s časom in primerjavo uspešnosti z drugimi centri po svetu. Tako bomo lahko še popolneje oce-

nili uspešnost diagnostike in zdravljenja neobvladljive epilepsije v Sloveniji.

ZAHVALE

Zahvaljujemo se prof. dr. Davidu B. Vodušku, dr. med., višjemu svetniku, za predloge in pomoč pri izvajanju raziskave. Nevropsihologinji Anji Čuš in delovni terapevtki Katji Angleitner se zahvaljujemo za pomoč pri soorganizaciji intervjujev s preiskovanci. Zahvala pritiče tudi prof. dr. Janezu Staretu, univ. dipl. mat., za drobno pomoč pri statistični analizi rezultatov.

Ne nazadnje se zahvaljujemo vsem bolnikom in drugim prostovoljcem, ki so bili pripravljene sodelovati v raziskavi. Brez njih to delo ne bi moglo nastati.

LITERATURA

1. Bošnjak R, Lorber B. Kirurško zdravljenje epilepsije. In: Smrkolj V, ed. Kirurgija. Celje: Grafika Gracer; 2014. p. 526–32.
2. Ngugi AK, Bottlemey C, Kleinschmidt I, et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010; 51: 883–90.
3. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998; 51: 1256–62.
4. Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2000; 41: 222–30.
5. Hermanns G, Noachtar S, Tuxhorn I, et al. Systematic testing of medical intractability for carbamazepine, phenytoin, and phenobarbital or primidone in monotherapy for patients considered for epilepsy surgery. *Epilepsia*. 1996; 37: 675–9.
6. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1979; 20: 729–37.
7. Elsharkawy AE, May T, Thorbecke R, et al. Predictors of quality of life after resective extratemporal epilepsy surgery in adults in long-term follow-up. *Seizure*. 2009; 18: 498–503.
8. Noachtar S, Winkler PA, Lüders HO. Surgical therapy of epilepsy. In: Brandt T, ed. *Neurological disorders: course and treatment*. San Diego: Academic Press; 2003. p. 235–44.
9. Spencer SS. Long-term outcome after epilepsy surgery. *Epilepsia*. 1996; 37: 807–13.
10. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, et al. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*. 2007; 130: 334–45.
11. Seiam AHR, Dhaliwal H, Wiebe S. Determinants of quality of life after epilepsy surgery: systematic review and evidence summary. *Epilepsy Behav*. 2011; 21 (4): 441–5.
12. Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, et al. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p. 609–21.

13. Wieser HG, Blume WT, Fish D, et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2001; 42 (2): 282–6.
14. Panfield W, Paine K. Health outcomes in persons with epilepsy. *Can Med J*. 1955; 73: 515–30.
15. WHO definition of Health [internet]. Geneva: World Health Organization; c2003–2013 [citirano 2015 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/about/definition/en/print.html>
16. Rifel J. Splošni večdimenzijski vprašalniki za merjenje kakovosti življenja. *Med Razgl*. 2006; 45 (3): 285–92.
17. Risk factors [internet]. Geneva: World Health Organization; c2003–2013 [citirano 2015 Nov 20]. Dosegljivo na: http://www.who.int/topics/risk_factors/en/
18. Tanriverdi T, Poulin N, Olivier A. Life 12 years after temporal lobe epilepsy surgery: a long-term, prospective clinical study. *Seizure*. 2008; 17: 339–49.
19. Ware JE Jr, Kosinski M, Bjorner JB, et al. SF-36v2® Health Survey: Administration Guide for Clinical Trial Investigators. Lincoln: QualityMetric Incorporated; 2008.
20. Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D. Critical review of the international assessment of health-related quality of life. *Qual Life Res*. 1993; 2 (6): 369–95.
21. Leone MA, Beghi E, Righini C. Epilepsy and quality of life in adults: a review of instruments. *Epilepsy Res*. 2005; 66: 23–44.
22. Selai CE, Elstner K. Choosing measures to assess quality of life (QOL) in epilepsy. In: Trimble M, Schmitz B, eds. *The Neuropsychiatry of Epilepsy*. London: Cambridge University Press; 2002. p. 323–42.
23. Birbeck GL, Kim S, Hays RD, et al. Quality of life measures in epilepsy. *Neurology*. 2000; 54 (9): 1822–7.
24. Kellett MW, Smith DF, Baker GA, et al. Quality of life after epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 63: 52–8.
25. Mohammed HS, Kaufman CB, Limbrick DD, et al. Impact of epilepsy surgery on seizure control and quality of life: a 26-year follow-up study. *Epilepsia*. 2012; 53 (4): 712–20.
26. Lehrner J, Kalchmayr R, Serles W, et al. Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure*. 1999; 8 (2): 88–92.
27. Rydenhag B, Silander HC. Complications of epilepsy surgery after 654 procedures in Sweden, September 1990–1995: a multicenter study based on the Swedish National Epilepsy Surgery Register. *Neurosurgery*. 2001; 49 (1): 51–7.
28. Sherman EMS, Wiebe S, Fay-McClymont TB, et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia*. 2011; 52 (5): 857–69.
29. Epilepsy: People Stories [internet]. Middleburg: Epilepsy Therapy Project; c1998–2013 [citirano 2015 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.epilepsy.com/story/987090>

Petra Bukovec¹, Lea Žmuc Veranič²

Psihopatologija: motnje zaznavanja

Psychopathology: Disorders of Perception

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: halucinacije, iluzije, motnje zaznavanja, duševne motnje, halucinogeni

Zaznavanje in odzivanje na dražljaje sta sposobnosti vsakega živega bitja. Kadar pri tem procesu nastanejo motnje, govorimo o motnjah zaznavanja. Poznamo široko paleto možnih vzrokov, vendar se v članku osredotočamo na motnje zaznavanja, ki so posledica duševnih motenj. Zaznavne motnje smo razdelili na elementarne motnje zaznavanja, zaznavne anomalije, iluzije, depersonalizacije in derealizacije ter halucinacije, ki smo jih razčlenili glede na senzorični aparat, na katerega se nanašajo. Opis klinične slike je podkrepjen s primeri bolnikov, kar nazorneje predstavi vsako izmed motenj in je lahko v veliko pomoč študentom pri študiju duševnih motenj in zdravnikom pri prepoznavanju in odkrivanju motenj zaznavanja.

ABSTRACT

KEY WORDS: hallucinations, illusions, sensory disturbances, mental disorders, hallucinogens

Detection and response to stimuli is the ability of every living being. When this process is interfered, we talk about sensory impairment. There is a wide range of possible causes of sensory disturbances. In this article we mainly focus on sensory impairment caused by mental disorders. In doing so, we divide disorders of perception into elementary perceptual impairment, sensory abnormalities, illusions, depersonalization, derealization, and hallucinations. These disorders were analyzed in relation to the sensory apparatus to which they relate. Descriptions of clinical pictures are substantiated by examples of patients, which more clearly present each of the disturbances and can be of great help to psychiatry students for their studies and to physicians for the diagnosis and detection of disorders of perception.

¹ Petra Bukovec, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1104 Ljubljana; 5rabukovec@gmail.com

² Asist. Lea Žmuc Veranič, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenc 48, 1260 Ljubljana; lea.zmuc@psih-klinika.si

UVOD

Psihopatologija je veda, ki se ukvarja s proučevanjem simptomov in znakov duševnih motenj. Proučevanje je multidisciplinarno, večinoma pa se z njo ukvarjajo psihiatri in klinični psihologi. Psihopatologijo razdelimo na razlagalno in opisno. Slednja opisuje, ocenjuje in med seboj razlikuje psihopatološke pojave (1–3).

Pri opisni psihopatologiji posamezne psihopatološke pojave zaradi lažje predstavljalivosti razvrščamo na motnje zaznavanja, predstav, pozornosti in osredotočenosti, spomina, mišljenja, inteligentnosti, zavesti, čustvovanja, potreb, hotenja, motorike, govora in izražanja (1, 2). Prispevek se osredotoča na motnje zaznavanja, za vsako vrsto zaznavnih motenj pa podaja primere bolnikovega doživljanja.

MOTNJE ZAZNAVANJA

Vsako živo bitje ima čutila, s katerimi zaznava dražljaje iz okolice in se nanje tudi odziva. Zaznavanje je sposobnost živega bitja, da s posebnimi čutili sprejme dražljaje iz okolja in jih pošlje v osrednje živčevje, kjer informacije ustrezno obdela in jih oblikuje v smiselno celoto. Kadar nastanejo motnje v opisani poti, govorimo o motnjah zaznavanja (1, 2). Vzrokov nastanka motenj zaznavanja je več. Lahko so nevrološkega izvora, na primer epilepsija, narkolepsija ali migrena z auro. Vzrok se lahko nahaja tudi v uporabi določenih drog (npr. amfetaminov) in v odtegnitvi zdravil, med katere spadajo zlasti sedativi, anksiolitiki in hipnotiki, ter alkohola (4). Izvor je lahko povezan tudi z duševnimi motnjami (5). Motnje zaznavanja delimo na elementarne motnje zaznavanja, zaznavne anomalije, iluzije, halucinacije, depersonalizacije in derealizacije (6).

Elementarne motnje zaznavanja

Elementarne motnje zaznavanja so motnje, pri katerih je okvarjen senzorični aparat. Kot take sodijo v področje nevrologije. Ob ele-

mentarnih motnjah je potrebno pomisliti tudi na psihiatrični vzrok, zato navajamo osnovno razdelitev (7).

Agnozije so motnje zaznav ob prisotnosti normalnih senzoričnih poti in centrov. Pojav je opisan tudi pri bolnikih z demenco. Opisujejo ga tudi kot napačno zaznavanje (angl. *misidentifications*), ki pa se razlikuje od misinterpretacij, ki jih v psihopatologiji opisujemo pri blodnjavih prepričanjih. Agnozije se kažejo v različnih oblikah, najpogosteje kot nezmožnost prepoznavanja sebe (npr. svoje podobe v ogledalu) in drugih oseb (npr. svoje zamenjajo za tujce), zaznavanje dvodimenzionalne slike kot tridimenzionalne (npr. sliko na televiziji doživljajo kot resničnost) in prisotnost občutka, da niso sami v prostoru (8).

Vidna agnozija je pogosto posledica obojestranske okvare zadajšnjega dela zatilnega ali senčnega režnja možganov. Kaže se z nezmožnostjo opisa predmeta, kljub temu da bolnik predmet jasno vidi. Posebne oblike vidne agnozije so barvna in prostorska agnozija ter aleksija. Slednja se običajno pojavi v adolescenci kot specifična izguba razumevanja zapisanih besed kljub predhodni zmožnosti branja. Za barvno agnozijo je značilna zmanjšana zmožnost razlikovanja barv. Obstajajo številni testi, s katerimi določimo barvno agnozijo, npr. prikaz predmetov, katerih barva se razlikuje od zanje značilnih barv (npr. vijolična pomaranča). Kadar bolnik takšnih primerov ne prepozna kot napačne, obstaja možnost barvne agnozije.

Prostorsko agnostični bolniki ne morejo umestiti predmetov v prostor, težave pa jim predstavljata tudi ocenjevanje oddaljenosti in zaznavanje premikanja predmeta.

Kadar bolnik dobro čuti predmet, ki ga drži v rokah, ne more pa določiti njegovih značilnosti (konsistence, oblike, teže) in pomenovati predmeta, govorimo o taktilni agnoziji. Bolnik prav tako ne more določiti položaja svojih udov in prstov, če mu jih premikamo, medtem ko miži.

Za slušno agnozijo je značilno, da bolnik sliši zvoke iz okolice (tudi govor), vendar le-teh ne razume. Sem spada tudi Wernickejeva afazija, imenovana tudi senzorična oziroma tekoča afazija.

V sklopu disociativnih motenj se pojavljata tudi psihogena gluhost in slepota, pri katerih bolnik ne sliši in ne vidi kljub neopravnosti čutilnih organov in poti (7).

Zaznavne anomalije

O zaznavnih anomalijah govorimo takrat, ko bolnik zaznava predmete popačeno. Pojavljajo se lahko na vseh čutnih področjih, vendar prevladujejo vidne zaznavne anomalije, med katere spadajo disopsije. Bolnik lahko vidi predmete povečane ali pomanjšane (makro-/mikropsija), drugačne (dismegalopsija) in poenostavljene oblike (elementarizacija), intenzivneje obarvane (metakromatopsija), enobarvne (monokromodisopsija) ter deformirane in premikajoče kljub statični postavitvi (kinestetična disopsija) (1, 2). Podobna občutja doživljajo ljudje z nevrološkimi okvarami, ki vplivajo na zaznavanje. Temu pravimo Toddov sindrom oziroma sindrom Alice v Čudežni deželi (angl. *Alice in Wonderland syndrome*). Pogosteje se pojavlja v otroštvu, in sicer z izrazitim vrhom med petim in devetim letom, tekom najstniškega obdobja pa izzveni. Pri tem sindromu opažajo nenormalno električno aktivnost v predelih možganov, odgovornih zlasti za vidno zaznavanje. Pojavlja se tik pred nastankom migrene, zato ga nekateri enačijo tudi z auro, ki je sicer značilna za migrenske glavobole (9).

Pri zvišani oziroma znižani jakosti občutka za dotik govorimo o hiper- oziroma hiposteziji. Kadar bolnik ne občuti ničesar, govorimo o anesteziji. Motnje zaznave dotika pogosto najdemo pri organskih okvarah (6).

Iluzije

Pri iluzijah gre za napačno zaznavanje zunanjih dražljajev. Tudi iluzije se lahko pojavijo pri različnih čutilih, vendar tudi med

njimi prevladujejo vidne iluzije. Toda ne gre vsake napačne interpretacije dražljajev proglasiti za patološko (7). Iluzije lahko nastanejo zaradi kvalitativnih motenj zavesti, pretiranega čustvovanja ali nepazljivosti (1, 2). So pogoste motnje zaznav, ki jih je zagotovo doživel že vsakdo, na primer ob opazovanju različnih podob, ki nam jih prikazujejo oblaki. Zdravi ljudje lahko doživijo iluzije npr. med hojo po temni cesti, ko jih je strah, za drevesom pa si gibanje grma napačno razlagajo kot podobo človeka (3).

Halucinacije

Halucinacije so motnje zaznav, ki nastanejo brez pravih zunanjih dražljajev. Za razliko od drugih motenj zaznavanja, kot so npr. zgoraj omenjene iluzije, ki se lahko izrazijo zaradi utrujenosti, strahu ali stresa, so halucinacije vedno znak resne patologije. Zaznave lahko zajemajo kateri koli senzorični spekter, od vidnih, slušnih, taktilnih, vohalnih, ravnotežnih pa vse do ekstrakampinih halucinacij (5). Halucinacije so pogosto neprijetne narave, bolnik pa jih doživlja kot povsem resnične, zaradi česar ne more imeti uvida v bolezensko stanje. Delež bolnikov, ki ohranjajo kritičen odnos do halucinacij, je majhen. Bolnik ima lahko le eno vrsto halucinacij, pogosto pa jih doživlja več hkrati.

Vzrok organskih halucinacij je v organskih motnjah, kot so epilepsije in možganski tumorji, možne so tudi kot posledica delovanja psihoaktivnih snovi (10).

Vidne halucinacije (prividi)

Prividi so lahko enostavni ali kompleksni. Bolniki lahko zaznavajo zgolj svetlobo, pogosteje pa vidijo jasne podobe, ki lahko preidejo v prave scenske halucinacije (10). Pogosteje se pojavljajo v mraku. Vzroki za pojav vidnih halucinacij so raznoliki, npr. epilepsija (predvsem fotoni), nekatere oblike demence in deliriji različnih vzrokov (scenske halucinacije) (1, 2).

Pri ljudeh z zmernimi ali hudimi vidnimi okvarami perifernega ali centralnega

vida se pojavi Charles Bonnetov sindrom. To je fenomen vidnih halucinacij, ki se pojavi pri ljudeh brez drugih psihopatoloških pojavov. Pogosteje se pojavi pri starejših osebah, kar je najverjetneje povezano s pogostejšo okvaro vida v starejšem življenjskem obdobju. Nastane lahko spontano, ob slabšanju vida ali pojavu drugih sočasnih bolezni, kot so okužbe. Ta sindrom se običajno pojavi, ko je oseba pomirjena, na primer ob poslušanju glasbe ali po obroku, v človeku pa vzbudi občutek tesnobe, strahu ali jeze. Halucinacije so barvne in pogosto umeščene v zunanje okolje, ljudje pa so neredko kritični do doživljanja halucinacij. Patogeneza nastanka je neznana. V večini primerov halucinacije postopno izzvenijo v nekaj mesecih (3, 11).

Vzrok vidnih halucinacij pri zdravih ljudeh je lahko vidna deprivacija. Merabet in sodelavci so zdravim posameznikom zavezali oči za pet dni in kar deset od trinajstih oseb je poročalo o vidnih halucinacijah. Iz tega poskusa bi lahko sklepali, da je izguba normalnega vida lahko vzrok povečane vzdražnosti dela vidne možganske skorje. Ta pojav lahko primerjamo s pojavom fantomske bolečine pri amputiranih udih (12).

Motnja vida, pri kateri slike vztrajajo tudi po tem, ko je ustrezeni dražljaj že prenehal delovati, se imenuje palinopsija. Pri osebah z normalnim vidom ta pojav imenujemo odsev, pri palinopsiji pa gre za doživljanje odsevov v tolikšni meri, da kmalu postanejo moteč dejavnik in onemogočajo normalno življenje. Poznamo dve vrsti palinopsije. Pri prvi je vidni pojav kratkotrajen in enake barve kot izvorna signalna slika. Druga vrsta traja dlje, barva slike pa je obrnjena, pri čemer je jakost odvisna tudi od časa izpostavljenosti prvotni sliki (13). Vzrok palinopsije je v okvari osrednjega živčnega sistema (senčni in zatilni reženi), zato se pogosto pojavi pri epilepsijah in možganskih tumorjih. Povezan je z jemanjem lizergida (angl. *lysergic acid diethyla-*

mide, LSD) ali zdravil, ki vplivajo na delovanje osrednjega živčnega sistema (3, 14).

Posebna oblika vidnih halucinacij so lili-putanske in brobdingnagijanske (guliver-ske) halucinacije. Pri prvih bolniki vidijo pomanjšane objekte ali/in majhne ljudi, pri drugih pa so predmeti ali/in ljudje veliki (3).

»Opazujem ribiče, ki hodijo loviti ribe. Najprej se sprehodijo do bližnje avtobusne postaje, potem pa gredo dalje do Ljubljane, kjer lovijo ribe. Najraje pridejo ob vikendih, v soboto in nedeljo, ko imajo čas. Prideta gospod in gospa, pa enega sina imata in hčer, se mi zdi.«

»Starejša gospa vidi veliko ljudi okoli sebe – moške in ženske, debele in suhe. Ne pozna jih. Malo se jih boji. Ne govorijo, ne ve, kaj počnejo. Postaja jo strah, zato ponoči ne more spati. Okoli nje spita pokojni dedek in neznanec. Bega jo misel, da v nje-no stanovanje stalno prihajajo mačke, pred katerimi se brani z vrstico. Zadnje čase jo obiskujejo tudi psi.« (Charles Bonnetov sindrom)

»Tisti majhni možici so v moji sobi. Predvsem so tam ponoči, ko grem spat. Najprej skačejo okoli postelje, potem pa so tako predrzni, da pridejo k meni na posteljo in skačejo po njej in po meni. Običajno so modre barve. Nič ne rečejo. Strah me je.« (Liliputanske halucinacije)

Slušne halucinacije (prisluihi)

Slušne halucinacije so zaznave namišljenih zvokov različnih kompleksnosti. Lahko so preprosti poki, šumi, piski (akoazmi), pogosteje pa se pojavljajo kompleksnejši glasovi oseb. Bolniki lahko slišijo vedno isti glas, ki jim je bodisi znan ali pa tuj, ali pa se glasovi spreminjajo. Lahko slišijo tudi množico različnih glasov. Včasih slišijo glas, ki komentira njihova dejanja, misli, čustva, ali pa se dva glasova komentirajoče pogovarjata o bolniku (komentirajoči glasovi). Glas, ki ga slišijo, lahko prihaja tudi iz njih samih (10). Vsebina slušnih halucinacij je zelo različna. Pogosto so glasovi neprijetni,

kritizirajoči, žaljivi, srhljivi in ukazovalni. Slednjim pravimo imperativne halucinacije, ki lahko vodijo do agresivnega vedenja, usmerjenega v okolico ali proti sebi. Prijetne halucinacije, ko glas bolnika pohvali ali mu daje nasvete, so redkejše. Slušne halucinacije so značilne za bolnike s shizofrenijo (1, 2).

Med slušne halucinacije sodijo tudi glasbene halucinacije. Gre za zaznavanje glasbe brez dejanske prisotnosti le-te. Glasba, ki jo sliši bolnik, je lahko inštrumentalna, vokalna ali združenje obeh z bolniku domačo vsebino. Običajno slišijo različno glasbo, lahko pa tudi glasove. Nastanek glasbenih halucinacij je lahko posledica lokalne okvare v možganih, psihiatrične motnje, med pogostejšimi pa je tudi izguba sluha. Objavljene so bile različne raziskave, v katerih so želeli pojasniti, kako lahko izguba sluha povzroči tako kompleksne halucinacije (15, 16). V izogib stigmatizaciji ljudi, ki najpogosteje nimajo drugih psihopatoloških pojavov, je leta 2004 zdravnik Neil Bauman te vrste halucinacij poimenoval sindrom glasbenega ušesa (angl. *musical ear syndrome*, MES). Definicija MES je slušna zaznava netinitivnih fantomskih zvokov brez spremljajočih psihiatričnih težav. Običajno se simptomatika izrazi pri starejših ljudeh (dve tretjini bolnikov je starejših od 50 let). O prisotnem pojavu trikrat pogosteje poročajo ženske, kar pa ne pomeni, da je pojavnost MES pri ženskah trikrat pogostejša. Domnevajo, da so ženske bolj pripravljene spregovoriti o lastnih težavah in vztrajneje iščejo pomoč. Vzrok MES je še neznan, vendar sklepajo, da je možnih sprožiteljev več, med drugim tudi stres, stalen hrup v okolici, epilepsija, ki izvira iz senčnega dela možganov, gluhost, zdravila in droge ter depresija, pri kateri je tako pojavnost tinitusa kot MES precej pogostejša kot pri nedepresivnih ljudeh. Z zdravljenjem depresije lahko odpravimo tudi MES (17).

»Slišala je, da nekdo trka po vratih, vendar ni bilo nikogar. Nekdo je hodil tudi po podstrešju.«

»Upokojena učiteljica glasbe stalno sliši neko petje. Samo po sebi je to niti ne moti zelo, se pa pritožuje, da ne pojejo pravilno.«

»Vsak človek ima dva duha. Angel je na levi, demon pa na desni strani. Včasih se glasovi pogovarjajo med seboj. Prvi demon pravi: »Kaj je, kaj je?« »To je en pes,« mu odgovori eden izmed glasov.« (Ta opomba je namenjena bolniku, glas mu grozi, da ga bodo ubili.)

»Lantera me je prva obiskala, ima prijeten ženski glas. Po glasu sodeč bi je dal 50 let. Z njo se počutim varno. Ona je tista, ki je umirila in utišala Blaža. Njemu bi pripisal 20 let. On je težak! Resnično! Sedaj se je že bolj vame »ujahtal«, tako da je že bolj meni podoben. Me ne zbuja več, umiril se je. Ko je glasov veliko, se prestrašim in pridem k vam.«

Haptične halucinacije (halucinacije telesnih občutkov)

Haptične halucinacije so halucinacije občutkov na površini telesa (električne zaznave na koži), lahko pa tudi v neposredno dostopnih telesnih votlinah (občutek gomaženja žuželk v ustih) (6).

»Starejša gospa je prišla na pregled k dermatologu zaradi nepojasnjenih kožnih sprememb. Predpisano mazilo ji ni pomagalo. Kasneje je navajala občutek, da ji iz kože lezejo črvički.«

Cenestetične halucinacije (halucinacije telesnih občutkov)

Med cenestetične halucinacije uvrščamo halucinacije občutkov znotraj telesa. Bolniki pogosto poročajo o premikih organov znotraj telesa, o odsotnosti le-teh ali o odsotnosti celotnega telesa. V določenih primerih bolniki navajajo vsebnost čipov v telesu, ki nadzirajo njihova dejanja. V to skupino halucinacij sodijo tudi motnje v doživljanju telesne sheme, tako imenovane disshematične halucinacije (1, 2, 6).

»Najprej je bilo še vse v redu, potem pa mi je v sredinec leve noge vbrazil strup,

ki je šel prav do srca. Tega sicer nisem videl, vendar vem, kaj se je zgodilo. Čutil sem, da so žilice v nogi postale tanke. Noga je bila čisto zasidrana, nepremična, boleča.«

»Strgal sem nek pomemben list, zato mi je sveti Peter vzel srce. Čutim, da ga nimam. Lantera mi ga želi vrniti, a kako naj to stori? Srce je drago, Blaž pa mi ga ves čas uničuje. Pa glavo mi je odsekal. Tudi to je bilo hudo. Še dobro, da so me sestavili nazaj. Veliko dela so imeli z mano.«

»Poleg tega ima v trebuhu trakuljo, ki ji povzroča težave. Čuti, kako se premika. Po začetnem zdravljenju z antipsihotikom pove, da je trakulja še vedno v trebuhu, vendar se je skrila za jetra in miruje.«

Olfaktorne halucinacije (halucinacije vonja)

Večinoma gre za neprijetne vonjave, ki si jih bolniki različno razlagajo. Te razlage so pogosto negativne, kar stopnjuje bolnikovo sumničavost do svojcev in ostalih ljudi, saj jih halucinacije vodijo v prepričanje, da jim drugi želijo slabo (10).

»Sosed mi nagaja, v stanovanje mi spušča plin, ki smrdi po gnilem. Zlasti ponoči, že večkrat sem ga vohala. Ne vem, zakaj mi tako nagaja, saj mu nisem naredila ničesar.«

»Smrdim po gnilem in moj vonj zastruplja druge. Zdravnik ni naredil ničesar, da bi ga pozdravil.« (Bolnik z depresijo)

Gustatorne halucinacije (halucinacije okusa)

Halucinacije okusa pogosto nastopajo skupaj z olfaktornimi halucinacijami. So precej redkejše od zgoraj naštetih vrst halucinacij (10). Pojavljajo se pri epilepsiji, migreni, pri bolnikih z depresijo ali manijo.

»Jedel je kosilo, vsa hrana je imela okus po čebuli, tudi jabolko, ki ga je pojedel po kosilu.«

Halucinacije občutka za ravnotežje

Halucinacije občutka za ravnotežje so redke. Pogosto gre za občutek lebdenja, letenja, padanja ali vrtoglavice. Patofiziološko so povezane z motenim proženjem nevro-

nov predvsem v interparietalnem žlebu in zadajšnjem delu zgornje senčne vijuge (7).

»Ulenspiegel se je zagledal v Nelo, vzdignila sta se, zlezla na okensko polico in se spustila v širni prostor. Čutila sta, da ju zrak nosi kakor voda ladje.«

Pseudohalucinacije

To so prividi oseb, predmetov ali dogajanj, pri katerih lahko bolnik presodi neresničnost doživetij. Lahko vidi stvari, ki jih dejansko ni, vendar pa je nezmožen opisati specifičnost zaznav (1, 2, 7).

»Z zaprtimi očmi lahko cele ure opazuje obraze in cele postave oseb, ki jih je videl tistega dne, obraze starih znancev, ki jih že dalj časa ni srečal, in povsem neznane osebe. Vidi jih s svojimi očmi, vendar to niso tiste zunanje telesne oči, temveč druge, notranje.«

Hipnagogne in hipnopompne halucinacije

Ti vrsti halucinacij sta povezani s spanjem. Občasno so s spanjem povezane tudi zgoraj omenjene pseudohalucinacije. Za hipnagogne halucinacije je značilno, da se pojavljajo, ko oseba tone v spanec, medtem ko hipnopompne halucinacije nastanejo ob prebujanju. Zajameta lahko zelo širok spekter zaznav, od vidnih in slušnih do taktilnih. Obe vrsti sta neškodljivi in se pojavljata tudi pri zdravih ljudeh. Kadar ima bolnik organski vzrok halucinacij, jih je precej težko ločiti od delirantnega stanja, saj je bolnik v sanjskem svetu in posledično zmeden in dezorientiran, hkrati pa doživlja scenske halucinacije, ki vsebinsko ustrezajo čustvenemu stanju bolnika (1, 2, 6).

»V trenutku, ko je zaspal na tečaju sproščanja, se je prikazala slika obale z valovi, ki je bila bolj živa, kot je to običajno v sanjah. Imel je občutek, kot da bi se za trenutek v resnici nahajal ob neki obali. Doživetje je bilo tako presenetljivo, da se je v hipu zbudil.«

Ekstrakampine halucinacije

Ime je izpeljanka latinskih besed *extra* (zunaj) in *campaneus* (polje), kar pomeni, da gre

za privide izven vidnega polja. Bolniki pogosto navajajo, da vidijo stvari za seboj (20).

»Šla sem po hodniku, za mano pa je hodil vnuk. Ko sem se obrnila, ga nisem več videla. Ne vem, kam se je skril.« (Bolnica z demenco z Lewyjevimimi telesci)

Halucinacije ob senzorični deprivaciji

So halucinacije pri zdravih posameznikih, ki so daljši čas prikrajšani za določeno vrsto senzoričnih dražljajev (glej Charles Bonnetov sindrom, MES).

Ob senzorični deprivaciji lahko nastane Ganzfeldov efekt, ki je pojav, povzročen z izpostavitvijo osebe homogenemu, nespremenljivemu stimulacijskem polju. Največ raziskav je bilo narejenih na področju vida, pri katerih oseba strmi v polje enotne barve. Ker možgani dalj časa dobivajo nespremenljive signale iz oči, prekinejo vnos teh informacij, rezultat tega pa je slepota; oseba vidi zgolj črmino. Podoben učinek dosežemo s senzorično deprivacijo (18).

Depersonalizacija in derealizacija

Osebnost utemeljujemo s štirimi Jaspersovimi zakonitostmi, ki so:

- sem ena sama oseba,
- to delam jaz,
- vseskozi sem ena in ista oseba in
- jaz sem jaz, ne ti niti to, kar me obdaja.

Kadar se doživljanje sebe spremeni v kateri koli izmed navedenih štirih značilnostih, govorimo o depersonalizaciji (7). Za depersonalizacijo velja, da obstajajo obdobja, v katerih se bolnik počuti ločenega od lastnega telesa ali lastnih miselnih procesov, kot bi bil zunanji opazovalec. Obdobja lahko trajajo različno dolgo, od nekaj ur pa vse do nekaj tednov. Običajno se začne v adolescentni dobi. Bolniki doživetje opisujejo kot sanjavo stanje s stalno prisotnim uvidom. Počutijo se ločene od lastnih misli, čustev in identitete. Prav tako jih spremlja občutek mehničnosti – imajo občutek, da pri dejanjih opazujejo samega sebe, pri

tem pa nimajo nadzora nad situacijo. Doživljanje sprememb samega sebe je subjektivno in pogosto neprijetno, kar bolnika prestraši. Občutek tujega dela ali celotnega telesa imenujemo somatopsihična depersonalizacija, ki se lahko stopnjuje v anozognozijo, pri kateri bolnik zanemarja del telesa, ker meni, da le-ta ne pripada njemu (19). Kadar so porušene vse štiri zgoraj omenjene zakonitosti, govorimo o avtopsihičnih depersonalizacijah. Pri disociativni motnji identitete pride do pojava multiple osebnosti, za katero je značilna prisotnost dveh ali več različnih identitet. Pri okvarah temenskega režnja se pojavi avtoskopija: pojav, pri katerem oseba gleda samega sebe od zunaj, kljub temu pa čuti vsak dražljaj v telesu (1, 2). Pojav depersonalizacij je pogostejši pri ženskah. Prehodno depersonalizacijo lahko doživijo tudi povsem zdravi ljudje, zlasti ob hudem pomanjkanju spanja ali zastrupitvi s halucinogeni. Visoka pojavnost prehodne depersonalizacije je znana pri ljudeh, ki so bili v življenju ogrožajoči situaciji. Tako moramo biti pri postavljanju diagnoze precej previdni in upoštevati zelo hude, kronične in ponavljajoče se oblike depersonalnih doživetij (19).

Derealizacijo definiramo kot motnjo zaznave sveta okoli osebe. Bolniku svet postane neznan. K derealizaciji prištevamo alopsihično depersonalizacijo (1, 2).

»Lahko bi rekel, da ga čutim. Najprej ga nisem, ampak sem vedel, da je z menoj. Neki je pač mora živeti. Bom tako povedal, jaz sem Prešeren, Blaž je pa moj glažek. Joj, ta Blaž je tak hudiček, kar v soseda se je zaletel in mu vzel reaktivne palice. Otroci so taki lumpi, jaz pa sem trpel. Kar slabo mi je bilo, tako me je bilo strah.«

Halucinogeni

Halucinogeni so snovi, ki vplivajo na različne receptorje v osrednjem živčnem sistemu. Nanje delujejo tako, da miselne procese naključno pospešijo ali upočasnijo in s tem povzročijo spremembe, ki povzročijo pojav

halucinacij. Predstavniki halucinogenov so lahko naravni (snovi v muškatom oreščku, amanitini in faloidin v zeleni mušnici, muscimol in ibotenska kislina v rdeči mušnici, psilocibin v gologlavkah in podobnih gobah) ali pa polsintetični oziroma sintetični halucinogeni, kamor sodijo fenciklidin (angl. *phencyclidine*, PCP), LSD, ketamin in kanabis. Dokazano je, da lahko uporaba kanabisa pri genetsko ranljivejših osebah sproži pojav shizofrenije (5). Pri dolgotrajni rabi halucinogenov lahko povzročajo akutne ali kronične psihotične epizode, prav tako vplivajo tudi na miselne procese, zmanjšajo sposobnost učenja, poslabšajo kratkotrajni spomin in zmožnost koncentracije. Povzročajo lahko fizične učinke, kot so pospešena srčna akcija, povišan krvni tlak in običajno tudi povečan apetit. Možen je hiter razvoj tolerance. Ljudje, ki so odvisni od halucinogenov, pogosto poročajo o ponovnih doživetjih (angl. *flashbacks*), ki se lahko pojavijo tudi več tednov po zadnjem uživanju halucinogene snovi (1, 2).

Duševne motnje, pri katerih se pojavljajo motnje zaznavanja

Med pogostejše duševne motnje, pri katerih se pojavljajo motnje zaznavanja, sodijo shizofrenija, shizoafektivna motnja, akutne in prehodne psihotične motnje različnih vzrokov, bipolarna motnja, depresija s psihotičnimi simptomi, delirij, demenca pri Alzheimerjevi bolezni, demenca z Lewyjevimimi telesci in duševne motnje, povezane z rabo psihoaktivnih snovi (zastropitev, alkoholna halucinoza).

Shizofrenija sodi med težje duševne motnje. Bolezen se pojavi običajno pri mlajših bolnikih, njen potek pa je kroničen. Za postavitev diagnoze shizofrenije je potreben pojav značilnih simptomov, ki ustrezajo merilom Mednarodne statistične klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov. Med halucinacijami se najpogosteje pojavljajo slušne halucinacije, ki so pogosto negativne, ukazovalne ali grozeče in lah-

ko bolnika pozivajo tudi k agresivnemu vedenju. Redkeje se pojavljajo vidne, taktilne in cenestetične halucinacije. Poleg opisanih motenj zaznavanja imajo bolniki s shizofrenijo še druge psihopatološke pojave. Uvid in kritičnost do bolezni sta pogosto odsotna, zato je take bolnike težko zdraviti, saj pogosto ne želijo sodelovati v procesu zdravljenja.

Motnje zaznavanja se pojavljajo tudi pri demencah, ki so kronične oblike motenj višjih kortikalnih funkcij, ki prizadenejo zlasti starejše ljudi. Motnje zaznavanja so del vedenjskih in psihičnih sprememb pri demenci. Pri teh bolnikih je pogostejši pojav vidnih in scenskih halucinacij. Izrazita motnja zaznav je agnozija, ki bolnikom onemogoči prepoznavanje lastnega videza (npr. v ogledalu) in bližnjih svojcev (napačne prepoznavne oz. misinterpretacije).

Za delirantno stanje so prav tako značilne vidne halucinacije. Običajno se delirij razvije hitro, zanj pa so poleg motenj zaznavanja značilne tudi motnje pozornosti, zavesti, mišljenja in čustvovanja. Pri bolniku z delirijem se običajno pojavijo vidne, slušne in scenske halucinacije, lahko pa tudi iluzije (1, 2, 21).

Bolniki z depresijo in bipolarno motnjo doživljajo motnje zaznavne, ki so običajno v skladu s trenutnim razpoloženjem (depresivnim ali maničnim).

ZAKLJUČEK

Motnje zaznavanja nastanejo, kadar pride do motenj v procesu sprejemanja dražljajev in odzivanja nanje. Vse motnje zaznavanja niso nujno patološko stanje; primer nepatološke oblike zaznavnih motenj so iluzije, ki jih je najverjetneje doživel že vsak izmed nas. Po drugi strani so halucinacije vseh oblik vedno patološke. Le-te so lahko sprožene s psihoaktivnimi snovmi ali pa so posledica duševnih oz. nevroloških bolezni. Med motnje zaznavanja uvrščamo še elementarne motnje zaznavanja, zaznavne anomalije, depersonalizacije in derealizacije.

Natančno opisani primeri duševnih motenj lahko študentom pomagajo pri boljši prepoznavi patoloških stanj, kar lahko dolgoročno prispeva k manjšemu številu sprejemanj bolnikov. Ne glede na področje medicine se bomo vedno srečali tudi z duševnimi bolniki, zato je pomembno, da se študentje že tekom študija naučijo prepoznati najosnovnejše duševne motnje.

ZAHVALA

Pričujoči članek je nastal na pobudo psihiatra prof. dr. Aleša Kogoja, ki mu je prežgodnja smrt onemogočila vsebinsko sodelovanje pri članku. Nadaljevali smo z njegovo idejo. Upamo, da se članek izkaže za koristno in poučno branje, kar bo največji poklon njegovi ideji.

LITERATURA

1. Dernovšek MZ. Simptomi in znaki duševnih motenj. In: Pregelj P, Kores Plesničar B, Tomori M, et al. Psihijatrija. Ljubljana: Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana; 2013. p. 110-40.
2. Rus Makovec M. Odvisnost od psihoaktivnih snovi. In: Pregelj P, Kores Plesničar B, Tomori M, et al. Psihijatrija. Ljubljana: Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana; 2013. p. 164-95.
3. Oyeboode F. Pathology of Perception. In: Oyeboode F. Sims' symptoms in the mind. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 87-110.
4. Hallucinations. Encyclopedia of mental disorders [internet]. Chicago: Advameg; c2000-2016 [citirano 2014 Apr 27]. Dosegljivo na: <http://www.minddisorders.com/Flu-Inv/Hallucinations.html>
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
6. Tomori M, Ziherl S. Psihijatrija. Ljubljana: Littera picta; 1999.
7. Bras S, Cvetko B, Kobal M, et al. Psihijatrija. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1986.
8. Burns A. Misidentifications. Int Psychogeriatr. 1996; 8 (Suppl 3): 393-7.
9. Lanska JR, Lanska DJ. Alice in Wonderland syndrome: somesthetic vs visual perceptual disturbance. Neurology. 2013; 80 (13): 1262-4.
10. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
11. Patient: Charles Bonnet Syndrome [internet]. Leeds: Patient; c1997-2016 [citirano 2014 Apr 27]. Dosegljivo na: <http://www.patient.co.uk/doctor/Charles-Bonnet-Syndrome.htm>
12. Merabet LB, Maguire D, Warde A, et al. Visual hallucinations during prolonged blindfolding in sighted subjects. J Neuroophthalmol. 2004; 24 (2): 109-13.
13. Wisconsin State Journal: Curiosities: Light after images called »palinopsia« [internet]. Madison: Wisconsin State Journal; c2016 [citirano 2014 Apr 27]. Dosegljivo na: http://host.madison.com/wsj/news/local/ask/article_6631c6e4-1f6b-11e0-a91f-001cc4c03286.html
14. Canafoglia L, Morbin M, Scaioli V, et al. Recurrent generalized seizures, visual loss, and palinopsia as phenotypic features of neuronal ceroid lipofuscinosis due to progranulin gene mutation. Epilepsia. 2014; 55 (6): 56-9.
15. Kumar S, Sedley W, Barnes GR, et al. A brain basis for musical hallucinations. Cortex. 2014; 52: 86-97.
16. Colon-Rivera AH, Oldham AM. The mind with a radio of its own: a case report and review of the literature on the treatment of musical hallucinations. Gen Hosp Psychiatry. 2014; 36 (2): 220-4.
17. The Center for Hearing Loss: Musical Ear Syndrome: The Phantom Voices, Ethereal Music & Other Spooky Sounds Many Hard of Hearing People Secretly Experience [internet]. Stewartstown: The Center for Hearing Loss Help; c2016 [citirano 2014 May 12]. Dosegljivo na: <http://www.hearinglosshelp.com/articles/mes.htm>

18. Wackermann J, Pütz P, Allefeld C. Ganzfeld-induced hallucinatory experience, its phenomenology and cerebral electrophysiology. *Cortex*. 2008; 44 (10): 1364–78.
19. Andreasen CN, Black WD. *Introductory textbook of psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2001.
20. Bleuler E. Extracampine Hallucinationen. *Psychiatrisch-Neurologische Wochenschrift*. 1903; 25: 261–4.
21. Ebert HM, Loosen TP, Nurcombe B. *Current diagnosis & treatment: psychiatry*. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.

Prispelo 20. 2. 2015

Tina Bregant¹, David Neubauer²

Motnje v delovanju avtonomnega živčevja pri otrocih in mladostnikih s prikazi primerov

Dysautonomy in Children and Youth with Case Presentations

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: avtonomno živčevje, dizavtonomija, avtonomna kriza, otroci

V prispevku so predstavljene glavne značilnosti motenj v delovanju avtonomnega živčevja pri otrocih. Pri otrocih so tovrstne težave pogosto neprepoznane in zato spregledane, saj lahko potekajo z blagimi in neznačilnimi simptomi in znaki. Znaki in simptomi dizavtonomije pa so za otroka lahko tudi boleči, zato jih je dobro prepoznati in razumeti njihov izvor, da lahko pravočasno in uspešno ukrepamo. Nekatera stanja motenega delovanja avtonomnega živčevja lahko ogrozijo otrokovo življenje in zahtevajo takojšnje ukrepanje. V prispevku predstavljamo sprožilne dejavnike dizavtonomije, ukrepe in zdravljenje tovrstnih motenj ter obravnavo otrok z motnjami v delovanju avtonomnega živčevja. S člankom bomo pripomogli k ozaveščanju o motnjah v delovanju avtonomnega živčevja pri otrocih in tako prispevali h kakovostnejši zdravstveni oskrbi otrok s tovrstnimi težavami.

ABSTRACT

KEY WORDS: autonomous nervous system, dysautonomy, autonomic crisis, children

In the article we provide an overview of paediatric autonomic dysfunctions. In children, autonomic disorders are often overlooked because they can manifest themselves with mild problems, which are difficult to recognize even by a health care specialist. Signs and symptoms of dysautonomy can be painful and deteriorating for a child's well-being – they must be timely recognized and treated. In children, some dysautonomy events can be life threatening and urge for a prompt treatment. In what follows, we present the triggers of autonomic dysfunction, management and treatment of such disorders, and management of children with frequent autonomic dysfunction. The goal of this review is to increase the awareness of the expanding spectrum of paediatric autonomic disorders and hence to contribute to a better health care of children with autonomic dysfunction.

¹ Dr. Tina Bregant, dr. med., Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, Linhartova cesta 51, 1000 Ljubljana; tina.bregant@siol.net

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

Langley je leta 1921 opisal avtonomno živčevje (AŽ) in predlagal njegovo poimenovanje (1). Od takrat dalje uporabljamo izraze, kot so simpatično, parasimpatično in enterično živčevje, vendar pa šele v zadnjem času pričenjamo razumeti kompleksnost patofizioloških mehanizmov, ki so udeleženi v vedno bolj prepoznanem spektru vseh pediatričnih motenj AŽ (2, 3).

Dancis je leta 1983 prvi pregledno opisal motnje delovanja AŽ pri otrocih s sindromom Riley-Day (4). Ta sindrom sodi v eno od oblik dednih avtonomnih nevropatij (angl. *hereditary sensory and autonomic neuropathies*, HSAN). Kljub posameznim opisom ostajajo motnje v delovanju AŽ pri otrocih tudi v literaturi dostikrat spregledane. Velja omeniti poročilo zdravnikov Rileya in Daya iz leta 1949, ki sta v reviji *Pediatrics* opisala pet primerov otrok s pomanjkljivim solzenjem kot glavnim znakom motenega delovanja AŽ (5). Nekaj let kasneje sta zdravnika Shy in Drager poskusila motnjo v delovanju AŽ umestiti širše od posameznih znakov in simptomov. Opisala sta ortostatsko hipotenzijo pri enajstletniku, ki je kasneje razvil nevrodegenerativno simptomatiko (6).

Razlag, zakaj področje motenega delovanja AŽ pri otrocih še vedno ostaja spregledano in zapostavljeno, je več. Delno je vzrok temu slabo poznavanje delovanja AŽ ter pomanjkanje preprostih in ustreznih testov za ugotavljanje njegovega delovanja. Zapletene, številne znake in simptome motenega delovanja AŽ je težko prepoznati kot izolirano motnjo delovanja AŽ, saj se pogosto prekrivajo z drugimi bolezenskimi stanji. Ne nazadnje je vzrok temu tudi pomanjkanje zavedanja pediatričnih motenj AŽ zaradi slabega seznanjanja o teh motnjah med samim študijskim procesom (3).

MOTNJE DELOVANJA AVTONOMNEGA ŽIVČEVJA Avtonomno živčevje

Imenujemo ga tudi nehotno ali vegetativno živčevje, saj ni pod zavestnim nadzorom posameznika. Uravnava življenjsko pomembne funkcije v telesu. Na ravni srčno-žilnega sistema nadzoruje srčni utrip, krvni tlak in prekrvljenost; v prebavilih nadzoruje gibljivost prebavnega trakta, prebavo in presnovo; nadzoruje tudi ritem in globino dihanja; vpliva na delovanje žlez z zunanjim izločanjem, kot sta solzenje in potenje, ter odločilno pripomore k vzdrževanju homeostaze. AŽ delimo na simpatično in parasimpatično živčevje, ki sta pod vplivom osrednjega živčevja (OŽ), ter enterično živčevje, ki deluje večinoma neodvisno.

Tradicionalno AŽ delimo na simpatični ali torakolumbalni in parasimpatični ali kraniosakralni del, ki imata oba tako osrednji (centralni) kot periferni del (7). H kranialnemu delu parasimpatičnega živčnega sistema prištevamo le tiste možganske živce, ki vsebujejo parasimpatične nevrone ob izstopu iz možganskega debla. To so: tretji ali okulomotorični živec, sedmi ali obrazni živec, deveti ali glosofaringealni živec in deseti, vagusni živec, ki ga imenujemo tudi klatež. V jedrih teh možganskih živcev se nahajajo tudi izvorna jedra preganglijskih nevronov parasimpatičnega nitja. Telesa postganglijskih parasimpatičnih nevronov se nahajajo v parasimpatičnih ganglijih, kjer prihaja do stika med preganglijskimi in postganglijskimi nevrone. Večina notranjih organov je oživenih s parasimpatičnim nitjem vagusa, izjema so organi genitourinarnega trakta, distalni del črevesa in anus, ki so oživeni s parasimpatičnim nitjem sakralnih živcev S2–S4. Periferno žilje, z izjemo žilja za preskrbo medeničnih organov, ni oživeno s parasimpatičnim živčevjem. Simpatični postganglijski nevrone se pridružijo možganskim živcem izven OŽ, pogosto v bližini končnih razvejkov, iz periarterialnih ple-

težev. Preganglijski simpatični nevroni za področje glave izvirajo iz zgornjega prsnega dela hrbtenjače, postganglijski simpatični nevroni pa iz zgornjega cervikalnega ganglija. Preganglijski nevroni simpatičnega spinalnega nitja se nahajajo v intermediolateralnem delu hrbtenjače v predelu od Th1 do L2 in izstopajo iz hrbtenjače samo v segmentih Th1–L2, preganglijski parasimpatični nevroni pa v segmentih S2–S4. Samo postganglijski simpatični nevroni, ki izvirajo iz ganglijev simpatičnega trunkusa, se ponovno priključijo sprednjim in zadajšnjim vejam spinalnih živcev in oživčujejo gladke mišice žilja, žleze znojnice in mišice naježvalke dlak.

AŽ vpliva prek perifernih sinaps na tarčne organe. Primera teh so gladke mišice arterij in nadledvičnici. Signal potuje preko aksona mešanega perifernega živca proti hrbtenjači, kamor vstopi prek vagusa ali sakralnih živcev za parasimpatično in v področje od Th2 do L2 za simpatično živčevje. Za spinalne reflekse AŽ ponekod prihaja v neposreden stik s somatskim zaznavnim nitjem. Ti distalni refleksi centri so pod neposrednim vplivom možganskega debla, posredno pa nanje vplivajo tudi kortikalni, subkortikalni in hipotalamični centri. Tovrstna hierarhična organizacija omogoča natančno uravnavanje sistema. Osrednji (centralni) del AŽ je povezan prek aferentnih vlaken vagusa z osrednjim delom ter prek *nucleus tractus solitarius* s hipotalamusom, amigdalo in čelnimi režnji možganov (8). Simpatični del živčevja deluje pretežno z noradrenalinom na tarčne organe prek adrenergičnih receptorjev, razen pri žlezah znojnicah in sredici nadledvičnice, kjer kot živčni prenašalec deluje acetilholin. Parasimpatično živčevje deluje na tarčne organe z živčnim prenašalcem acetilholinom prek muskarinskih receptorjev. Drugi prenašalci v vegetativnem živčevju so ATP, vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), neuropeptid Y (NPY), dušikov monoksid (NO) in prenašalci v ganglijih, kot so substanca

P, serotonin, γ -aminomaslena kislina (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) in dopamin.

Zaradi številnih funkcij, ki jih ima AŽ v telesu, je težko opredeliti simptome in znake, ki bi bili enoznačni za njegovo brezhibno delovanje. Poleg tega se delovanje senzoričnih in avtonomnih funkcij prekriva do te mere, da je ta dva sistema včasih nemogoče ločiti med seboj. Razvojno se namreč zaznavni in avtonomni sistem razvijata skupaj, tako da lahko zaradi motenja zgodnje migracije pride do motenega delovanja obeh sistemov. Rastni faktorji, ki vplivajo na razvoj obeh sistemov, so MASH1 (angl. *mammalian achaete-scute homolog 1*) in PHOX (angl. *paired-like homeobox*), ki vplivajo na diferenciacijo celic živčnega grebena (9, 10). Pri migraciji in nastanku živčnega grebena ter razrasti nevrinov ima pomembno vlogo tudi živčni rastni faktor (angl. *nerve growth factor*, NGF) (11). Motnje, ki nastanejo kasneje v razvoju oz. v odrasli dobi, lahko prizadenejo le en sistem, npr. zgolj AŽ.

Anamneza, znaki in simptomi motenega delovanja avtonomnega živčevja

Na moteno delovanje AŽ posumimo že pri pogovoru z bolnikom. Pri otrocih praviloma starši dobro opišejo avtonomne krize. Stalnost težav pa pogosto oteži jemanje zanesljive anamneze, saj tako starši kot tudi nekateri zdravstveni delavci to povezujejo z osebnostjo otroka. Pri opisih otrok z motnjami v delovanju AŽ tako pogosto slišimo, da je otrok težaven, razdražljiv ali zelo občutljiv. Povprašati moramo starše, kaj točno mislijo s tem, ali pa jih prosimo, naj opišejo situacijo in otrokovo obnašanje.

Tudi zdravstveni delavci težave z AŽ imenujemo različno. Pri osebah s poškodbo v OŽ imenujemo stanje avtonomne krize in prevelike aktivacije simpatičnega sistema takoj po poškodbi tudi nevihta simpatičnega živčevja. Po poškodbi hrbtenjače govorimo

o hiperrefleksiji ali avtonomni dizrefleksiji. Pri otrocih z dednimi oblikami dizavtonomije govorimo o ponavljajočih se dizavtonomnih krizah. Včasih se je govorilo o sindromu motenega uravnavanja na nivoju hipotalamusa in srednjih možganov. Pri bolnikih z epilepsijo lahko zaznamo dolgotrajne spremembe v delovanju AŽ. Te spremembe lahko vplivajo na tarčne organe, npr. srce, kar lahko med epileptičnim napadom povzroči bradiaritmijo s srčnim zastojem, zaradi česar bolnik potrebuje srčni spodbujevalnik. Spremenjeno delovanje AŽ verjetno prispeva tudi k sindromu nepričakovane smrti (angl. *sudden unexpected death in epilepsy*). Poznamo pa tudi napade z avtonomno simptomatiko, bodisi napade z avtonomno avro ali pa izključno avtonomne epileptične napade.

Ker so klinični znaki motenega delovanja AŽ zelo raznoliki, se raje kot anatomske razdelitve poslužujemo funkcionalnega oziroma sistemskega pristopa. Kljub temu da imajo otroci z gastroezofagealno reflukšno boleznijo ali astmo znake, ki sodijo v moteno delovanje AŽ, pa primarna motnja izvira drugje, zato te bolezni ne sodijo v sklop motenega delovanja živčevja. Za diagnozo dizavtonomije mora biti vpletenih več organskih sistemov (3). V tabeli 1 so povzeti znaki in simptomi, ki jih opažamo pri ljudeh z motnjami v delovanju AŽ v posameznem organskem sistemu. Pri bolniku z dizavtonomijo sta vpletena najmanj dva organska sistema.

Težave na področju delovanja AŽ lahko razdelimo glede na del AŽ, ki prevladuje v odgovoru, pogosto pa gre za kombinirano delovanje tako simpatičnega kot parasimpatičnega živčevja. Velika nihanja v nadzoru in uravnavanju delovanja AŽ pa vodijo do porušene homeostaze v telesu, kar se lahko konča tudi s smrtjo.

Avtonomna kriza

Avtonomne krize so lahko blage: s slabostjo, glavobolom in občutkom oblivanja, ko se potimo in slinimo, ter minejo spontano;

lahko pa privedejo do življenje ogrožajočih stanj zaradi popolnoma iztirjenega nadzora življenjskih funkcij in zahtevajo takojšnje ukrepanje. Avtonomna kriza pri bolniku s paraplegijo, ki jo v tem primeru imenujemo avtonomna dizrefleksija, ki najpogosteje nastane ob neprepoznanem polnem mehuru in lahko vodi v nenaden porast krvnega tlaka. Če povišan tlak vztraja dovolj dolgo in dovolj visoko, lahko vodi v motnje prekrvljenosti, možganske paroksizme, kap in celo smrt. Mehanizem prevladujočega simpatičnega sistema pod nivojem poškodbe v hrbtenjači zaradi polnega mehurja povzroči zvišan krvni tlak. Nato refleksni odgovor nad nivojem poškodbe hrbtenjače poveča odgovor parasimpatičnega živčevja z upočasnitvijo bitja srca in znižanjem krvnega tlaka ter morebitnim padcem telesne temperature. Pod nivojem okvare zaradi prekinjenega descendentnega nitja vztraja povišan simpatikotonus. Splanhnično žilje predstavlja največjo krvno prostorninsko rezervo v telesu. Nadzor nad vazokonstrikcijo splanhničnega žilja vrši veliki splanhnični živec, ki je oživčen iz nitja segmentov Th5–Th9. Lezija na ali nad nivojem Th6 tako vodi v močan, neinhibiran simpatični odgovor splanhničnega žilja, kar hipertenzijo še dodatno poslabša. Okvare pod nivojem Th6 pa praviloma še omogočajo dovolj descendentne inhibicije s parasimpatičnim nitjem, da hipertenzija ni tako neobvladljiva. Ob dovolj velikem in dovolj časa trajajočem neurejenem krvnem tlaku lahko pride do motenj prekrvljenosti, ki se za bolnika lahko končajo tudi slabo.

Prepoznavna motenega delovanja avtonomnega živčevja: diagnostični postopki

Če v anamnezi ugotovimo znake in simptome motenega delovanja AŽ, moramo opraviti temeljito klinično preiskavo vključno z nevrološkim pregledom. Med osnovne, poceni in vsem dostopne preiskave sodi meritev krvnega tlaka. Ortostatsko hipertenzijo

prepoznamo s padcem sistolnega krvnega tlaka za vsaj 20 mmHg oz. padcem diastolnega tlaka za vsaj 10 mmHg po treh minutah stoje. Položajno ortostatsko tahikardijo prepoznamo, ko po vstajanju srčna frekvenca poraste za več kot 30 utripov na minuto brez padca krvnega tlaka. Praviloma pri sumu na motnjo v delovanju AŽ opravimo tudi test z nagibno mizo.

Ob kliničnem pregledu lahko izvedemo tudi preprost postopek – vagalni manever, s katerim vzdražimo vagus in povečamo tonus parasimpatičnega živčevja. Vagalni manever, ko izdahnemo proti uporu, npr. pihnemo v brizgalko ali izdihnemo pri zaprtih ustih in nosnicah, imenujemo Valsalvin manever. Podoben odziv dosežemo s pritiskom na zaprte oči ali ob močenju

Tabela 1. Znaki in simptomi, ki jih opažamo pri otrocih z motnjami v delovanju avtonomnega živčevja glede na posamezen organski sistem.

Organski sistem	Znaki	Simptomi
Srčno-žilni sistem	<ul style="list-style-type: none"> visok krvni tlak nizek krvni tlak motnje srčnega ritma motnje prekrvavitve pomoderlost prstov, marmorirana koža 	<ul style="list-style-type: none"> glavobol slabo počutje, vrtoglavica omedlevica mrzle okončine
Prebavila	<ul style="list-style-type: none"> motnje požiranja in hranjenja spremenjena gibljivost prebavil: požiralnik, želodec, črevo gastroezofagealna refluksna bolezen 	<ul style="list-style-type: none"> slinjenje, zaletavanje hrane in tekočine, aspiracije z aspiracijskimi pljučnicami občutek cmoka v grlu, spahovanje, občutek bruhanja in zatekanja vsebine v požiralnik, ponavljajoče bruhanje, občutek napihnjenosti, zaprtje, driska zgaga, pekoč občutek v žlički
Oči	<ul style="list-style-type: none"> zmanjšano solzenje (alakrimija) nereaktivne/lene zenice različno velike zenice (anizokorija) padajoče veke (ptoza) 	<ul style="list-style-type: none"> občutek suhega očesa slabo prenašanje prehoda iz teme na svetlobo in obratno kratkovidnost škiljenje
Dihala	<ul style="list-style-type: none"> plitko in/ali počasno dihanje apneja slaba toleranca za nizko oksigenacijo visoke ravni CO₂ v krvi (hiperkarbija) modrikasta obarvanost kože 	<ul style="list-style-type: none"> slaba oksigenacija dihalni premori omedlevica
Koža	<ul style="list-style-type: none"> motena regulacija telesne temperature: moteno potenje, povišana ali znižana bazalna telesna temperatura 	<ul style="list-style-type: none"> sprememba telesne temperature, odsotno ali povečano potenje, suha koža, nepojasnjena vročina
Urološki sistem	<ul style="list-style-type: none"> odloženo praznjenje mehurja 	<ul style="list-style-type: none"> močenje postelje
Živčni sistem	<ul style="list-style-type: none"> motnje zaznave, zlasti motena bolečinska pot motnje spanja vedenjske težave in razpoloženske motnje anksioznost, fobije motnje učenja 	<ul style="list-style-type: none"> motene zaznave, spremenjena zaznava in bolečinski odgovor, samopoškodbeno vedenje nespečnost nihanje razpoloženja, neprimerno vedenje s čustvenimi izbruhi (smeh, jok, jeza), socialna nespretnost izogibanje določenim situacijam, nepojasnen strah učne težave, pomanjkljive učne spretnosti, motena pozornost

obraza z mrzlo vodo. Valsalvin maneuver opravimo sede. Pri bolniku medtem merimo vitalne funkcije (EKG, krvni tlak). Odkloni od običajnega parasimpatičnega odziva pomenijo moteno delovanje AŽ. Manever uporabljamo tudi kot terapevtski ukrep za zaustavitev napadov supraventrikularne tahikardije.

Včasih se je za potrditev vazovagalnih sinkop uporabljal test okularne kompresije. Z deset sekund trajajočim pritiskom na zrkla s palci smo poskusili izzvati okulokardialni refleks med snemanjem možganske (elektroencefalografske, EEG) in srčne aktivnosti (EKG). Danes ta test priporočajo le še za redke primere neznačilnih asistolčnih sinkop pri otrocih (13).

V anamnezi moramo biti pozorni na zdravila (zlasti triciklične antidepresive, inhibitorje monoaminske oksidaze, klonidin, metildopo, barbiturate, α - in β -adrenergične antagoniste ter β -adrenergične agoniste) in izpostavljenost določenim strupom (npr. botulinusnemu toksinu, organofosfatom, zlorabi substanc, kot so amfetamini, kokain ipd.). Izključiti moramo sekundarno nastale motnje delovanja AŽ, ki nastanejo pri dednih oblikah motoričnih in senzoričnih nevropatij, nevropatiji Charcot-Marie-Tooth, sindromu Lambert-Eaton ter tudi pri sladkorni bolezni, amiloidozi, avtoimunih boleznih, kot so dermatomiozitis, sistemski lupus eritematozus, skleroderma, revmatoidni in psoriatični artritis, poliarteritis nodoza, ter pri porfiriji. V bližnji prihodnosti bo verjetno s prepoznavanjem genov mogoče potrditi več dizavtonomij. Pri tveganem spolnem vedenju mladostnika je priporočeno tudi testiranje na spolno prenosljive bolezni, kot sta okužba z virusom HIV in sifilis.

Pri nenadno nastalih znakih motenega delovanja AŽ ali ob blago oslavljenih občutkih zaznave ali šibkosti pomislimo na akutno vnetno demielinizacijsko polinevropatijo, ki jo zaznamo s povišanimi vrednostmi beljakovin v možganski tekočini brez povi-

šanega deleža celic (albuminocitološka disociacija), ki pa jo lahko zaznamo šele nekaj dni po prvih težavah. Subakutni potek ali pridruženi sistemski oz. centralni znaki nakazujejo možnost avtoimune avtonomne nevropatije, pri kateri določamo ganglionarna protitelesa za acetilholinski receptor (14). Pri sumu na centralno dizavtonomijo, kot je multipla sistemska atrofija (MSA), opravimo slikanje možganov z MR, kjer ugotovimo atrofijo možganskega debela in malih možganov ter hiperintenzivnost v ponsu na T2-obteženih sekvencah (15). Pri bolnikih z izolirano avtonomno odpovedjo (angl. *pure autonomic failure*, PAF), položajno ortostatsko tahikardijo (angl. *postural orthostatic tachycardia syndrome*, POTS) in avtoimunno avtonomno nevropatijo (AAN) pri slikanju možganov z MR ne najdemo diagnostično značilnih sprememb.

Moteno delovanje avtonomnega živčevja pri različnih boleznih: diagnostični in diferencialno diagnostični postopki

Primarna motnja v delovanju AŽ se klinično kaže v obliki štirih sindromov:

- idiopatska ortostatska hipotenzija ali PAF, ki predstavlja glede na število bolnikov največji del,
- AAN,
- MSA in
- POTS, ki edina prizadene le delovanje simpatičnega živčevja.

V tabeli 2 smo opisali znake in simptome, ki jih opažamo pri teh sindromih.

Pri diagnostični obdelavi otrok z motnim delovanjem AŽ moramo pomisliti na razvojne motnje, prirojene motnje presnove in sekundarno nastale motnje v delovanju AŽ, kot jih npr. vidimo pri sladkorni bolezni, Addisonovi in Cushingovi bolezni ter motnem delovanju ščitnice. Dizavtonomijo opisujejo tudi pri avtizmu in nedonošenčkih (3, 12). Razvojnimi motnjami je pridruženo okrnjeno delovanje tudi drugih

sistemov, ne le AŽ. V tabeli 3 smo z vidika diferencialne diagnostike povzeli nekatere pomembnejše bolezni in sindrome, pri katerih je moteno delovanje AŽ.

Sprožilni dejavniki avtonomne krize

Pri motenem delovanju AŽ moramo prepoznati sprožilne dejavnike, saj jih samo tako naslednjič preprečimo. Nekateri ukrepi so povsem preprosti: počasno vstajanje, odsvetovanje dolgotrajnega stanja, povečan vnos tekočine in soli, uporaba prehranskih vlaknin, odsvetovana telesna aktivnost v vročini z ustreznim hlajenjem in hidracijo. Pri stanjih, ki se jim ne moremo izogniti, je prepoznavna sprožilcev motenega delovanja še toliko pomembnejša. Najpogostejši sprožilci avtonomne krize so okužbe, vročina in pregretje telesa, pomanjkanje spanca ter visceralna ali nevropatska bolečina. Otroci s prebavnimi ali urološkimi težavami imajo pogosto težave tudi v delovanju AŽ. Pri visceralni hiperalgeziji ali prekomerno

vzdraženem prebavnem traktu lahko že zaužitje hrane ali zaprtje sprožita avtonomno krizo. Pri otrocih po poškodbi hrbtenjače je najpogostejši sprožilec poln mehur. Pri najstnicah je sprožilec lahko menstruacija. Redko so sprožilci čustveni: jeza, strah ali vznemirjenje, vendar pa jih moramo imeti v mislih kot možne sprožilce avtonomne krize.

Pri otrocih s poškodbami hrbtenjače moramo biti pozorni na preprečevanje avtonomne dizrefleksije. Predvsem smo pozorni na odvajanje vode in blata, pri čemer poskrbimo, da otroci pijejo dovolj in da vodo redno odvajajo oziroma se katetrizirajo. V prehrani poskrbimo, da zaužijejo dovolj vlaknin, ki preprečujejo zaprtje. Pozorni smo na morebitne znake okužbe sečil, ki jih pričnemo pravočasno zdraviti z antibiotiki. Pri negi telesa smo pozorni na morebitne odrgnine in poškodbe kože. Zato velja posebna pozornost nošnji udobnih oblačil, telesni drži in preprečevanju poškodb kože, kjer je zaznava že sicer okrnjena. V tabeli 4 so

Tabela 2. Znaki in simptomi, ki jih opažamo pri sindromih, ki izvirajo v primarno motenem delovanju avtonomnega živčevja. PAF – izolirana avtonomna odpoved (angl. *pure autonomic failure*), AAN – avtoimuna avtonomna nevropatija, MSA – multipla sistemska atrofija, POTS – položajna ortostatska tahikardija (angl. *postural orthostatic tachycardia syndrome*).

Sindrom	Znaki in simptomi
PAF	<ul style="list-style-type: none"> • ortostatska hipotenzija s pomanjkljivo kompenzatorno tahikardijo ob nenadnem vstajanju ali dolgotrajni stoji • gastropareza z občutkom slabosti ali/in zaprtja • zastajanje urina • zmanjšano potenje ob telesni dejavnosti ali vročini • ptoza, anizokorija, Hornerjev sindrom, slabše odzivne zenice • motnje erekcije in ejakulacije
AAN	<ul style="list-style-type: none"> • enako kot pri PAF • zaznavne motnje, bolečina, izguba kitnih refleksov
MSA	<ul style="list-style-type: none"> • enako kot pri AAN • moteno delovanje malih možganov in piramidne proge z ataksijo, oslABLjenostjo, moteno koordinacijo, dismetrijo, disdiadohokinezijo, abnormnimi očesnimi gibi • lahko pridruženi znaki, ki spominjajo na parkinsonizem in ne odgovorijo na zdravljenje z levodopo: rigidnost, bradikinezija, tremor, nestabilnost trupa
POTS	<ul style="list-style-type: none"> • po vstajanju porast srčne frekvence za več kot 30 utripov na minuto brez padca krvnega tlaka • simptomi in znaki, ki vztrajajo več kot šest mesecev: nelagodni občutek v glavi, težave z ostrino vida, glavobol, ki je pogosto kljuvajoč, utrujenost, slabša koncentracija, slabost, občasne sinkope, občutek kratke sape, bolečina v prsih

Tabela 3. Nekatere pomembnejše bolezni in sindromi, pri katerih je moteno delovanje avtonomnega živčevja in na katere moramo diferencialno-diagnostično pomisliti. HSAN – dedna senzorična in avtonomna nevropatija (angl. *hereditary sensory and autonomic neuropathy*), FD – družinska dizavtonomija (angl. *familial dysautonomia*), CIPA – prirojena neobčutljivost na bolečino z anhidrozo (angl. *congenital insensitivity to pain with anhidrosis*), AAAS – sindrom trojnega A, LHON – Leberjeva nevropatija vidnega živca (angl. *Leber hereditary optic neuropathy*), AŽ – avtonomno živčevje, AAN – avtoimuna avtonomna nevropatija, POTS – položajna ortostatska tahikardija (angl. *postural orthostatic tachycardia syndrome*), mtDNA – mitohondrijska DNA.

Etiologija	Klasifikacija	Diagnoza	Okvarjen gen
Razvojne motnje	dedne senzorne in avtonomne motnje	HSAN II HSAN III (FD) HSAN IV (CIPA)	<i>WNK1</i> <i>IKBKAP</i> <i>NTRK1</i>
	Allgrovov sindrom kanalčkopatije	AAAS (Allgrove) sindrom podaljšane dobe QT	<i>AAAS</i> <i>KCNQ1; KCNH2; HERG;</i> <i>SCN5A; KCNE1; KCNE2</i>
	kromosomopatije	Prader-Willijev sindrom sindrom fragilnega kromos. X Rettov sindrom	<i>SNRPN; NDN</i> <i>FMR1</i> <i>MECP2</i>
Prirojene motnje presnove	miopatije	mitohondrijske motnje: Leighov sindrom, Kearns-Sayrov sindrom	mutacije v mtDNA
		nemalinska miopatija	<i>NEB, ACTA1</i>
		bolezen centralnih jeder	<i>TPM3, RYR1</i>
		pomanjkanje dopaminske β-hidroksilaze	<i>DBH</i>
	Fabryeva bolezen	<i>GLA</i>	
druga nevrološka obolenja	LHON	mtDNA: <i>MT-ND1, MT-ND4, MT-ND4L, MT-ND6</i>	
	Menkesov sindrom	<i>ATP7A</i>	
Primarna motnja v delovanju AŽ	čista avtonomna motnja	idiopatska ortostatska hipotenzija	? / <i>SLC6A2</i>
	kombinirana motnja	AAN	?
		multipla sistemska atrofija Shy-Dragerjev sindrom	? / <i>SCA</i> tip 3; <i>COQ2; C9orf72</i>
motnja v delovanju simpatičnega AŽ	POTS	? / <i>NET</i>	
Sekundarno nastala motnja v delovanju AŽ	presnovne motnje	sladkorna bolezen Cushingova bolezen Addisonova bolezen motnje v delovanju ščitnice motnje v delovanju osi hipotalamus-hipofiza	
Neznana	sindrom nenadne smrti dojenčka		
	avtizem		? / <i>SLC6A2, NET1, DRD1</i>
	nedonošenost		

povzeti sprožilni dejavniki in ukrepi ob avtonomni krizi pri otrocih in mladostnikih po poškodbi hrbtenjače.

Ukrepi in zdravljenje ob motenem delovanju avtonomnega živčevja

Pri motenem delovanju AŽ je najpomembnejša prepoznavna znakov in simptomov, dejavnikov tveganja in sprožilcev avtonomnih kriz ter njihovo preprečevanje. Če sprožilcev ne prepoznamo dovolj zgodaj, AŽ postaja vedno bolj vzdražno. To pomeni, da ga bomo sčasoma vedno težje obvladovali. Splošna navodila za ravnanje so zato usmerjena v izogibanje povzročiteljev krize, kot je preprečevanje pregrevanja, simptomatsko zdravljenje za zniževanje telesne temperature in zmanjševanje bolečine ter v ukrepe za zmanjševanje prebavnih težav. Če do krize pride, moramo ukrepati takoj: izprazniti mehur, znižati telesno temperaturo, odvajati blato, sprostiti oblačila ter po presoji uporabiti tudi zdravljenje z zdravili. Ob vročini uporabljamo antipiretike, bolečino

lajšamo z analgetiki, otroka hidriramo tudi z infuzijo fiziološke raztopine, mu dovajamo kisik prek maske oziroma nosnega katetra, pri čemer smo pozorni, da otroka ob tem dodatno ne razdražimo in vznemirimo. Lahko uporabimo tudi antiemetike. Za pomiritev uporabimo benzodiazepine, npr. diazepam (Valium®), klonidin ali druge adrenergične agoniste. Za preventivno zdravljenje z zdravili se odločamo redko, če se krize ponavljajo in so težje obvladljive. Uporabljamo α -agoniste in β -blokatorje, npr. klonidin, propranolol in labetalol. Pogosto je delovanje AŽ pri teh otrocih tako spremenjeno, da z zdravili dosežemo učinkovit nadzor na enem področju – npr. učinkovit padec krvnega tlaka, vendar pa ob tem postane otroku zelo slabo in prične bruhati. Pri nekaterih otrocih, zlasti tistih z dedno obliko dizavtonomije, je lahko učinkovita preventivna uporaba pregabalina (Lyrica®) oz. gabapentina (Neurontin®) (16).

Zdravljenje AAN je bolj anekdotično, medtem ko je zdravljenje bolnikov s PAF in

Tabela 4. Sprožilni dejavniki in ukrepi ob avtonomni krizi pri otrocih po poškodbi hrbtenjače.

Sprožilni dejavnik za avtonomno krizo	Ukrep
Poln mehur (ob stalnem katetru)	Izpraznenje polne urinske vrečke. Če je urinska vrečka bolj prazna, moramo preveriti, če je kateter pretisnjen, in ga sprostiti. Če kateter ni pretisnjen, ga prebrizgamo z občutkom, ne na silo. Seč naj izteka spontano, zaradi težnosti. Če je kateter zamašen, s sterilno tehniko zamenjamo kateter.
Poln mehur (brez katetra)	Ocenimo količino popite tekočine od zadnjega odvajanja seča. Če je količina velika oz. je minilo dovolj časa, se odločimo za čisto katetrizacijo, pri čemer izpraznimo mehur, vendar ne več kot ob običajnem mokrenju.
Sum na okužbo, ledvične kamne	Glede na težave odvzem seča ali/in krvi za preiskave, vključno z urikultom oziroma preiskavo po Sanfordu, ter UZ trebuha.
Zaprtje s polnim rektumom	Ročna stimulacija, uporaba odvajalnih svečk, rektalni pregled, če je potrebno.
Draženje rektuma s praznim rektumom	Uporaba topikalnega anestetika.
Draženje kože	Odstranimo vzrok draženja, odstranimo ali sprostimo oblačilo. V primeru težjih okužb kože, vraščenih nohtov ipd., ki so sami boleči, je potrebna kirurška oskrba z zavedanjem, da lahko kirurški, boleč poseg poglobi ali pa sproži avtonomno krizo.
Spolnost	Spremeniti položaj, včasih je potrebno prenehati z dejavnostjo.

POTS simptomatsko in večinoma nefarmakološko (17). Pri bolnikih s POTS lahko poskusimo tudi z uvedbo preventivnega zdravljenja z nizkimi odmerki β -blokatorjev. Ukrepi pri bolnikih z motenim delovanjem AŽ so povzeti v tabeli 5. Za ukrepe z zdravili se odločamo redko oziroma glede na težo simptomov v posameznem organskem sistemu. Pri kronični pandizavtonomiji lahko poskusimo ob bolj pogostih avtonomnih krizah tudi z vnosom intravenskih imunoglobulinov, prednizona oziroma s plazmaferezo (18). Poročila o tovrstnem zdravljenju so skromna, saj so opisana le pri posameznih bolnikih (19).

Prepoznavna motenega delovanja avtonomnega živčevja v vsakdanji praksi

Vsak dan se zdravstveni delavci srečujemo z bolniki, ki se spopadajo z izzivi sodobne

družbe. Stres, zahtevno okolje, porušeni medosebni odnosi in prekomerno spodbudno okolje s sodobno tehnologijo vplivajo na občutek nemoči in pogosto poslabšajo obstoječe zdravstveno stanje. Že pri otrocih se srečujemo s preobčutljivostjo, spremenjeno zaznavo bolečine, motenim uravnavanjem čustev in emocij ter povišano anksioznostjo. Taka stanja srečamo tudi pri otrocih, pri katerih organskega vzroka ne najdemo in jih fizično dojemamo kot zdrave (t. i. funkcionalne motnje). Pri teh otrocih se pogosto kasneje razvije raznovrstna psihopatologija (20).

Večinoma pri teh otrocih ne gre za nujna stanja, kot smo jih predhodno opisali, vendar pa gre za težave, ki lahko prerastejo v resen zdravstveni problem, v kolikor ostanejo neprepoznane. Zato so v Veliki Britaniji predlagali model pediatričnega avto-

Tabela 5. Ukrepi pri bolnikih z motenim delovanjem avtonomnega živčevja. POTS – položajna ortostatska tahikardija (angl. *postural orthostatic tachycardia syndrome*).

Nefarmakološki ukrepi	<ul style="list-style-type: none"> • povečan vnos tekočine in soli • uporaba antigravitacijskih hlač, medicinskih nogavic • katetrizacija v primeru zadrževanja urina • vlaknine v prehrani in skrb za redno odvajanje vode in blata • hlajenje z oblogami, skrb za hidracijo • izogibanje obilnim obrokom • počasno vstajanje in odsvetovanje dolgotrajnejše stoje ali ležanja • uporaba dvignjenega vzglavja
Farmakološki ukrepi	<ul style="list-style-type: none"> • nizki odmerki β-blokatorjev pri bolnikih s POTS • izogibanje antihipertenzivnim zdravilom • mineralokortikoidi (fludrokortizon) • α-adrenergični agonisti (droksidopa, midodrin) • β-blokatorji (propranolol) • vazopresorji (dezmozpresin) • eritropoetin • prokinetiki (metoklopramid) • antiholinesterazni inhibitorji (piridostigmin bromid) • v primeru zaprtja uporaba naravnih laksativov, kot je <i>psyllium</i> oz. laneno seme • v primeru težav pri praznjenju mehurja holinergiki, kot je betanehol hidroklorid, in antispazmodiki, kot je oksibutinin • v primeru erektilne disfunkcije inhibitorji fosfodiesteraze (sildenafilil) • večtedenski vnos prednizona (60 mg/dan) • vnos intravenskih imunoglobulinov (2 g/kg telesne teže v obdobju 2–5 dni) • plazmafereza

nomnega servisa (21). V sodelovanju z multidisciplinarno skupino strokovnjakov, ki je po strukturi in znanju podobna skupini, ki se ukvarja z obravnavo bolnikov z bolečinskimi sindromi, poskušajo vzpostaviti varno okolje za otroke, ki imajo več dejavnikov tveganja za razvoj motenj delovanja AŽ. Med najbolj ogrožene sodijo otroci, ki že imajo obstoječe zdravstvene težave. To so otroci s cerebralno paralizo, po poškodbi glave, s hipermobilnostnim sindromom Ehlers-Danlos, nedonošenčki, otroci s fetalnim alkoholnim sindromom, zlorabljeni otroci in otroci s posttravmatsko stresno motnjo (21). To so hkrati otroci, ki so zaradi motenega delovanja AŽ tudi bolj podvrženi pojavu avtonomnih kriz. Podporno okolje naj bi vplivalo na izboljšano delovanje AŽ in ga ustrezneje uravnavalo. V programu ponudijo družinam izobraževanje o nadzoru vedenja med stresom. Zagotovljeno je varno in zaupno okolje. Starše in otroke naučijo omejitih dražljajev ter spodbujajo manjšo uporabo televizije, računalnika, obiskov trgovin in množičnih prireditvev. Naučijo jih tehnik sproščanja, meditacije in joge (22). Učijo jih tehnik dihanja in osta-

lih sprostitvenih tehnik. Vključujejo jih tudi v telesne dejavnosti in vodeno telesno aktivnost ter ustvarjalne delavnice petja, plesa, igranja in terapije z glasbo (23). Rezultati so za zdaj obetavni (24, 25).

Prikazi primerov

Za lažje razumevanje celotnega nabora motenj v delovanju AŽ smo v tabeli 6 podali značilne opise staršev otrok, ki imajo moteno delovanje AŽ. Opisane so avtonomne krize, ki jih ti otroci izkusijo in se razlikujejo glede na osnovno motnjo v delovanju AŽ.

Pri otrocih je za ocenjevanje delovanja AŽ pomembna njihova starost. Mlajši otroci ne zmorejo poročati o tovrstnih težavah, nekatere težave pa pri otrocih niti ne pridejo v poštev, saj vegetativni sistem še ni dovolj zrel, da bi otrok lahko zavestno nadzoroval npr. praznjenje črevesa in mehurja. Več vegetativnih težav praviloma opažamo pri starejših otrocih, po vstopu v obdobje najstništva, kar bi lahko povezali z zrelostjo AŽ. Pri mlajših otrocih morda AŽ niti še ni dovolj zrelo, da bi se bilo sposobno odzvati na določen dražljaj.

Tabela 6. Značilen opis staršev otrok z motenim delovanjem avtonomnega živčevja.

Petletni otrok A z dedno obliko dizavtonomije	»Stalno mu je slabo in ga sili na bruhanje. Včasih se prične daviti in se davi toliko časa, da potem tudi bruha. Ob tem mu srce bije hitreje, ima povišan krvni tlak in se izjemno poti. Po koži postane lisast. Takrat je zelo razdražljiv in moramo paziti, da ga ne razdražimo, ker se začne močno jeziti, metati stvari ob tla, okoli ust pa postane ves penast.«
Desetletni otrok B po srednje težki poškodbi glave, poškodovan v prometni nesreči kot pešec	»Od poškodbe dalje se pogosto prebuja okoli šeste ure zjutraj, ves poten, slinast, pravi, da mu teče iz nosu in da ne more dihati. Ob tem mu srce bije pospešeno in močnejše. Težave z odvajanjem seča so se zdaj uredile, tako da katetra ne potrebuje več. Občasno še vedno moči posteljo. Ne vemo, ali je to povezano z nočnimi morami, ki jih ima po prometni nesreči.«
Šestnajstletni otrok C po poškodbi hrbtnjače na nivoju Th6	»Odkar je postal najstnik, imamo več težav. Prej sem ga katetizirala jaz, nato se je pričel sam. Do najstništva se je redno katetiziral, zdaj pa včasih čaka predolgo. Postane zelo vznemirjen, srce mu bije hitreje in takrat je najbolje, da ob neuspeli katetizaciji malo počaka, uporabi anestetično mazilo za kateter in poskusi znova. Pri zdravilih (uporabljal je α -blokatore) pa mu je bilo zelo slabo in je bruhal, tako da jih ne uporablja več. Zaveda se, da je to stanje vznemirjenosti, hitrega bitja srca in visokega krvnega tlaka nevarno, saj je enkrat pri tem dobil tudi krče, ki jih je prekinil šele zdravnik.«

ZAKLJUČEK

Pri otrocih ni preprosto prepoznati mote-nega delovanja AŽ. Simptomi in znaki se pogosto prekrivajo z drugimi bolezenskimi stanji, zajemajo več organskih sistemov in poleg tega lahko nastanejo naknadno ob že obstoječi bolezni. Če znakov in simptomov ne prepoznamo dovolj zgodaj in ne ukrepamo pravilno, lahko stanje dizavtonomije vzdr-

žujemo in ga dodatno poslabšamo. Nепrepoznana dizavtonomija lahko vodi v iztirjenje homeostatskih procesov celo do te mere, da postanejo za življenje ogrožajoči. Le s poznavanjem problematike dizavtonomije lahko izboljšamo oskrbo otrok z motnim delovanjem AŽ in preprečimo morebitne zaplete.

LITERATURA

1. Langley JN. The autonomic nervous system: Part I. Cambridge, United Kingdom: Heffer; 1921.
2. Robertson D, Biaffioni I, Burnstock G, et al. Primer of the autonomic nervous system. San Diego, CA: Elsevier Academic Press; 2004.
3. Axelrod FB, Chelimsky GG, Weese-Mayer DE. Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics*. 2006; 118 (1): 309–21.
4. Dancis J. Familial dysautonomia (Riley-Day syndrome). In: Bannister R, ed. *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford: Oxford University Press; 1983. p. 615–39.
5. Riley CM, Day RL, Greeley D, et al. Central autonomic dysfunction with defective lacrimation; report of five cases. *Pediatrics*. 1949; 3 (4): 468–77.
6. Shy GM, Drager GA. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. *Arch Neurol*. 1960; 2: 511–27.
7. Pick J. The autonomic nervous system. Philadelphia: Lippencott; 1970.
8. Loewy AS. Central autonomic pathways. In: Loewy AS, Spyer KM, eds. *Central regulation of autonomic functions*. New York: Oxford University Press; 1990. p. 88–103.
9. Sommer L, Shah N, Rao M, et al. The cellular function of MASH1 in autonomic neurogenesis. *Neuron*. 1995; 15: 1245–58.
10. Tiveron M, Hirsch M, Brunet J. The expression pattern of the transcription factor Phox2 delineates synaptic pathways of the autonomic nervous system. *J Neurosci*. 1996; 16: 7649–90.
11. Thoenen H, Barde YA. Physiology of nerve growth factor. *Physiol Rev*. 1980; 60: 1284–335.
12. Axelrod FB. Genetic autonomic disorders. *Semin Pediatr Neurol*. 2013; 20 (1): 3–11.
13. Stephenson JBP. Ocular compression a century on: time for a thumbs-off approach? *Epileptic Disord*. 2008; 10 (2): 151–5.
14. Sandroni P, Vernino S, Klein CM, et al. Idiopathic autonomic neuropathy: comparison of cases seropositive and seronegative for ganglionic acetylcholine receptor antibody. *Arch Neurol*. 2004; 61 (1): 44–8.
15. Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 1999; 163 (1): 94–8.
16. Axelrod FB, Berlin D. Pregabalin: a new approach to treatment of the dysautonomic crisis. *Pediatrics*. 2009; 124 (2): 743–6.
17. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med*. 2008; 358 (6): 615–24.
18. Quan D, Rich MM, Bird SJ. Acute idiopathic dysautonomia: electrophysiology and response to intravenous immunoglobulin. *Neurology*. 2000; 54 (3): 770–1.
19. Gibbons C, Vernino S, Freeman R. Combined immunomodulation therapy in autoimmune autonomic ganglionopathy. *Arch Neurol*. 2008; 65 (2): 213–7.

20. Beauchaine T. Vagal tone, development, and Gray's motivational theory: toward an integrated model of autonomic nervous system functioning in psychopathology. *Dev Psychopathol.* 2001; 13: 183–214.
21. Rees CA. Lost among the trees? The autonomic nervous system and paediatrics. *Arch Dis Child.* 2014; 99: 552–62.
22. Streeter CC, Gerbarg PL, Saper RB. Effects of yoga on the autonomic nervous system, gamma-aminobutyric-acid, and allostasis in epilepsy, depression, and post-traumatic stress disorder. *Med Hypotheses.* 2012; 78: 571–9.
23. Todres ID. Music is medicine for the heart. *J Pediatr.* 2006; 82 (3): 166–8.
24. Longhi E, Pickett N, Hargreaves DJ. Wellbeing and hospitalized children: can music help? *Psychol Music.* 2015; 43 (2): 188–96.
25. Rees CA. All they need is love? Helping children to recover from neglect and abuse. *Arch Dis Child.* 2011; 96 (10): 969–76.

Prispelo 8. 9. 2015

Katarina Šurlan Popovič¹

Bolezenska stanja orbite – vloga računalniško tomografske in magnetno resonančne preiskave

Orbital Diseases – Role of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: orbita, računalniška tomografija, magnetna resonanca

Orbita je anatomsko kompleksno področje, ki ga prizadenejo številne bolezni. Bolezni orbite izvirajo iz orbitalnih tkiv ali pa se tja razširijo iz okolice. Računalniška tomografija in magnetna resonanca nam omogočita potrditev bolezni in njeno anatomsko zamejitev. V preglednem članku bomo predstavili najpogostejše bolezni orbite in njihove ključne radiološke značilnosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: orbit, computed tomography, magnetic resonance

The orbit represents a complex anatomic space affected by a wide variety of diseases being primarily orbital or spread into the orbit from the surrounding. Computed tomography and magnetic resonance are imaging methods of choice for diagnosing and staging orbital diseases. This review focuses on some of the most common orbital diseases and their key radiological features.

¹ Doc. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; katarina.surlan@gmail.com

ANATOMIJA

Orbita ima obliko štiristrane piramide, ki jo oblikuje sedem obraznih kosti, in sicer frontalna, zigomatična, lakrimalna, sfenoidalna, palatinalna, etmoidalna in maksilarna kost (1). Na vrhu piramide leži optični foramen, ki se nadaljuje v kanal vidnega živca, le-ta pa se konča v srednji lobanjski kotanji. V kanalu potekata vidni živec in oftalmična arterija (2). Superiorna orbitalna fisura leži med majhnim in velikim krilom sfenoidalne kosti in je prestopišče oftalmičnega živca (prva veja V. možganskega živca), oftalmičnih ven, III. (*n. oculomotorius*), IV. (*n. trochlearis*) in VI. (*n. abducens*) možganskega živca, simpatičnega živčevja ter manjših vej meningealnih arterij (3). Spodnja orbitalna fisura leži na mestu, kjer se spodnja stena stika z lateralno steno orbite. Je pomembno stičišče anatomskih struktur, ker povezuje orbito s pterigopalatino in infratemporalno kotanjo. Skoznjo potekajo infraorbitalne in zigomatične veje maksilarnega živca (druga veja V. možganskega živca), spodnja oftalmična vena in orbitalne veje pterigopalatinskega ganglija (4).

V orbiti se nahajajo še zrklo, zunanje očesne mišice, maščevje in žilje (2). Zrklo je sestavljeno iz sklere, žilnice, mrežnice in roženice, ki pokriva sprednji del zrkla. Prostor med roženico in lečo se imenuje sprednji segment, prostor za lečo, ki ga izpolnjuje steklovina, pa zadnji segment zrkla (2).

V orbiti je sedem zunanjih očesnih mišic, in sicer *musculus rectus superior*, *inferior*, *medialis* in *lateralis*, ki izhajajo iz optičnega foramna in se priraščajo na očesno zrklo, ter *musculus obliquus inferior* in *superior*, ki se ravno tako priraščata na očesno zrklo. Zunanje očesne mišice omogočajo pravilen položaj zrkla pri pogledu v vse smeri (1).

Orbito anatomsko poenostavljeno delimo na štiri prostore (slika 1):

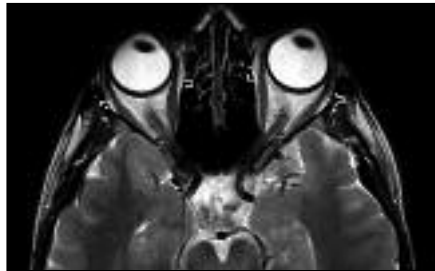
- konalni, ki zajema zunanje očesne mišice,
- intrakonalni, ki zajema vse anatomske strukture znotraj zunanjih očesnih mišic,

- ekstrakonalni, ki zajema vse anatomske strukture, ki ležijo med kostno steno orbite in zunanjimi očesnimi mišicami, in
- zrklo, ki ga nekateri prištevajo med intrakonalne strukture.

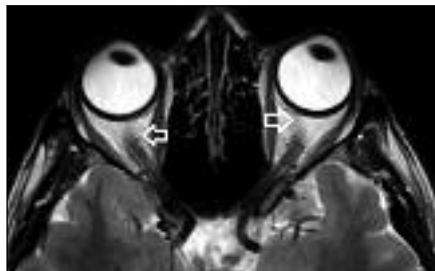
Takšna poenostavljena anatomska razdelitev orbite nam omogoča lažjo anatomsko umestitev in zožanje diferencialne diagnoze bolezenskih sprememb (1).



Slika 1a. MRI orbit, T2-poudarjena sekvenca v transverzalni ravnini: konalni prostor predstavlja zunanje očesne mišice.



Slika 1b. MRI orbit, T2-poudarjena sekvenca v transverzalni ravnini: ekstrakonalni prostor.



Slika 1c. MRI orbit, T2-poudarjena sekvenca v transverzalni ravnini: intrakonalni prostor in zrklo.

RADIOLOŠKE PREISKAVE IN IZVID

Radiološke preiskave so pomembne za zgodnjo diagnozo, oceno obsežnosti bolezni ali poškodbe, načrtovanje in oceno učinkovitosti zdravljenja (2).

Nativni rentgenogram v Watersovi projekciji

Uporabljamo ga predvsem v urgentni službi za oceno poškodb skeletnih delov orbite. Prikažemo lahko zlom stranske in spodnje stene orbite. Če zlom na nativnem rentgenogramu ni prepričljiv, moramo biti pozorni na posredne znake poškodbe orbite, kot sta zrak v področju orbitalnega maščevja in zračnotekočinski nivo v maksilarnem ali etmoidalnem sinusu (4).

Računalniška tomografija in magnetna resonanca sta radiološki preiskavi izbire pri obravnavi bolezni orbite (5).

Preiskava z računalniškim tomografom

Naredimo jo v vseh treh ravninah, torej koronarni, transverzalni in sagitalni z debelino reza od dva do tri milimetre. Pri ocenjevanju bolezenskih sprememb vedno uporabimo kostno in mehko tkivo okno. Uporabljamo jo za oceno skeletnih delov orbite in je metoda izbire pri poškodbah in bolezenskih stanjih, ki izhajajo iz sosednjih obnosnih votlin. CT odlično prikaže kalcinacije in omogoči prikaz radiopačnih (kovinskih) tujkov. Sodobni večrezni CT-aparati omogočijo hitre preiskave brez izgube informacij (2, 6).

Preiskava z magnetno resonanco

Zaradi boljše prostorske resolucije omogoča natančnejši prikaz zrkla, mišic, vidnega živca in znotrajlobanjskih vidnih poti. Na podlagi različnega signala mehkih tkiv omogoča boljšo diferencialno diagnozo kot CT-preiskava. Tudi MRI-preiskavo naredimo v vseh treh ravninah, vedno z dovanjem gadolinijevega paramagnetnega

kontrastnega sredstva (Gd-KS). Osnovni sekvenci, ki ju uporabimo, sta T1- in T2-poudarjeni sekvenci. T1-poudarjena sekvenca nam omogoči boljšo prostorsko ločljivost, nasprotno nam T2-poudarjena sekvenca omogoči boljšo kontrastno ločljivost. Po dovojanju Gd-KS naredimo T1-poudarjeno sekvenco z zabrisanim maščevjem, s čimer izničimo hiperintenziven signal orbitalnega maščevja, kar nam omogoči boljšo oceno ojačitve signala po Gd-KS v bolezenski spremembi (3, 6).

Ko zaključimo radiološko preiskavo, moramo napisati izvid. Pri tem se držimo nekaterih osnovnih pravil:

- Ocenimo, ali bolezenska sprememba pripada oziroma izvira iz zrkla ali orbitalnih struktur izven zrkla.
- Če bolezenska sprememba ni v zrklu, se moramo odločiti, ali pripada ekstrakonalnemu, intrakonalnemu ali konalnemu prostoru.
- Ko smo bolezensko spremembo anatomskega umestili, se na podlagi kliničnih podatkov, morfološkega videza, denznosti na CT ali signala na MRI odločamo še o naravi bolezenske spremembe oziroma njeni diferencialni diagnozi.

KONALNE BOLEZENSKÉ SPREMEMBE

Konalni prostor predstavljajo štiri skupine zunanjih očesnih mišic in njihove ovojnice (2).

Gravesova bolezen ali ščitnična orbitopatija

Kljub imenu imajo bolniki s ščitnično orbitopatijo lahko normalen, povišan ali znižan nivo ščitničnih hormonov. Klinično se ščitnična orbitopatija kaže kot neboleča, eno- ali obojestranska proptoza zrkla (6).

Indikacija za CT- in MRI-preiskavo je izključitev utesnitve vidnega živca. Utesnitev vidnega živca je lahko neposredna zaradi pritiska zadebeljenih zunanjih očesnih mišic na vidni živec ali ishemična zaradi

pritiska zunanjih očesnih mišic na žile, ki prehranjujejo vidni živec (7).

Na CT- ali MRI-preiskavi vidimo povečano količino orbitalnega maščevja in trebušasto zadebeljene zunanje očesne mišice (6). Značilno za ščitnično orbitopatijo je, da narastišča mišic niso zadebeljena, kar nam omogoči razlikovanje od drugih bolezni, ki prizadenejo zunanje očesne mišice v celoti (slika 2). Najpogosteje sta zadebeljeni spodnja in medialna skupina zunanjih očesnih mišic (5).

Ključna za izključitev utesnitve vidnega živca je ocena količine orbitalnega maščevja v vrhu orbite, kjer vidni živec vstopa v kanal in je najmanj prostora. Če na CT- ali MRI-preiskavi orbitalnega maščevja v vrhu ne vidimo, to pomeni, da je živec utesnjen in je morda potreben kirurški sprostitevni poseg (7).

Pseudotumor ali idiopatsko orbitalno vnetje

Idiopatski orbitalni vnetni sindrom ali pseudotumor je drugi najpogostejši vzrok eksoftalmusa (2). Klinično se kaže kot enostranska boleča proptoza in oteklina veke, bolnik ima slabši, lahko tudi dvojni vid (8).

Slikovna preiskovalna metoda izbire pri kliničnem sumu na pseudotumor je MRI, če MRI-aparat ni na voljo, lahko naredimo tudi CT. Pseudotumor lahko zajame vse strukture orbite, zato so radiološki znaki zelo različni (9). Če je prizadeto orbitalno maščevje, to vidimo kot zvišan signal na T2-poudarjenih sekvencah z zabrisanim maščevjem in patološko ojačitev signala po dovajanju Gd-KS. Na CT orbitalno maščevje namesto normalne hipodenznosti postane izodenzno ali hiperdenzno s patološkim obarvanjem po KS (7). Pseudotumor se lahko kaže tudi kot izolirana orbitalna masa, vnetje zunanjih očesnih mišic, vnetje solzne žleze, ovojnice vidnega živca, beločnice ali žilnice (9). MRI-znaki so najpogosteje zvišan signal na prizadetem področju na T2-poudarjeni sekvenci in ojačitev

signala po Gd-KS (slika 3) (8). Kadar so prizadete zunanje očesne mišice, se zadebelijo v celoti tudi narastišča, kar omogoči radiološko razlikovanje od ščitnične orbitopatije (2).

INTRAKONALNE BOLEZENSKE SPREMEMBE

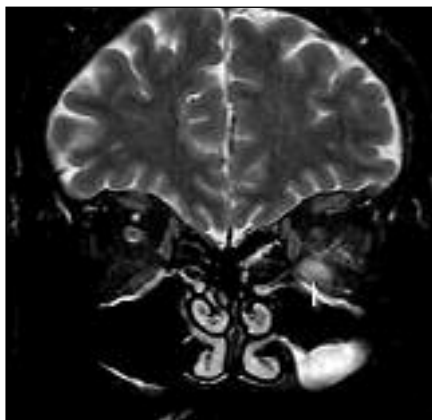
Žilne spremembe

Orbitalni kavernozi hemangiomi

Predstavlja vensko žilno malformacijo, ki se klinično pojavi kot proptoza, oteklina veke, dvojni vid in motnje vida pri ženskah srednjih let (4). So solitarne, enostranske



Slika 2. CT orbit pri bolniku s ščitnično orbitopatijo: trebušasto zadebeljena medialna skupina zunanjih očesnih mišic (označeno s puščico). Narastišča mišic na zrklo niso zadebeljena.



Slika 3. MRI orbit pri bolniku s pseudotumorjem: Zadebeljena spodnja skupina zunanjih očesnih mišic, ki ima hiperintenziven signal na T2-poudarjeni sekvenci z zabrisanim maščevjem (označeno s puščico).

intrakonalne tumorske spremembe, ki ležijo za zrklo v lateralnem delu intrakonalnega prostora. Kavernozi hemangiomi se z leti ne zmanjšajo v primerjavi s podobnimi kapilarnimi hemangiomi, ki se pojavijo pri otrocih kot ekstrakonalne spremembe (10).

Na CT- in MRI-preiskavi so videti kot ovalne ali okrogle, dobro omejene mehkovivne tumorske spremembe (11). Na CT so izodenzne v primerjavi z zunanji očesni mišicami s hiperdenznimi kalcinacijami oziroma fleboliti (10).

Na T1-poudarjeni sekvenci MRI-preiskave imajo izointenziven signal z ojačitvijo signala po Gd-KS, ki se zaradi nizke pretočnosti hemangiomov izrazi šele na zakasnelem slikanju. Na T2-poudarjeni sekvenci imajo hiperintenziven signal s hipointenzivnim robnim signalom, ki predstavlja vezivno psevdokapsulo (11).

MRI- in CT-angiografija zaradi nizke pretočnosti in majhnega premera žilnih prostorov kavernozi hemangiomov ne prikaže (4).

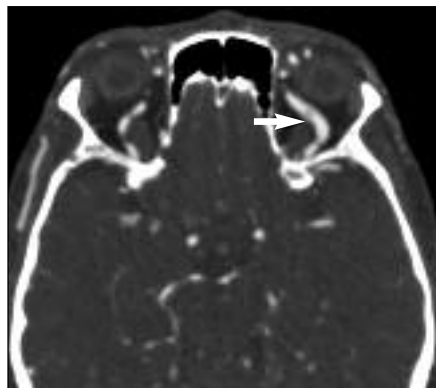
Karotidno-kavernozna fistula

Karotidno-kavernozne fistule predstavljajo patološko povezavo med kavernozi sinusom in vejami notranje oziroma zunanje karotidne arterije (2).

Delimo jih na neposredne in posredne karotidno-kavernozne fistule. V prvih je hiter pretok krvi zaradi neposredne povezave med kavernozi sinusom in interno karotidno arterijo. Vzrok za nastanek neposrednih fistul je poškodba lobanjske baze. Posredne fistule imajo nizek pretok, ker so posledica povezave med duralnimi vejami notranje karotidne arterije ali maksilarnimi vejami zunanje karotidne arterije in kavernozi sinusom. Posredne fistule ne nastanejo zaradi poškodbe, temveč zaradi degenerativnih oziroma aterosklerotičnih sprememb žilja (11).

Digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) še vedno velja za zlati standard v ra-

diološki obravnavi karotidno-kavernoznih fistul, vendar jo danes skoraj izključno uporabljamo kot uvod v znotrajžilno zdravljenje fistul ali načrtovanje kirurškega zdravljenja, za katerega potrebujemo natančen prikaz žilja, način polnitve in anatomsko mesto fistule. Za radiološko postavitev diagnoze uporabljamo MRI z magnetno resonančno angiografijo (slika 4 a, b). Na MRI vidimo razširjeno in zvito zgornjo oftalmično veno v orbiti ter razširjen kavernozi sinus zaradi obrnjenega toka krvi (10).



Slika 4a. Karotidno-kavernozna fistula: na CT-venoangiografiji je vidna razširjena oftalmična vena (označeno s puščico).



Slika 4b. Karotidno-kavernozna fistula: na MRI, T2-poudarjeni sekvenci z zabrisanim maščevjem, v koronarni ravnini vidimo razširjeno oftalmično veno (označeno s puščico) in edem orbitalnega maščevja.

Orbitalne varice

Orbitalne varice so nizko pretočne, prirojene venske malformacije, ki nastanejo zaradi razširitve ene ali skupine več orbitalnih ven. Značilno je, da so povezane s sistemskim venskim obtokom in se posledično razširijo oziroma povečajo pri fizioloških stanjih zvišanega intrakranialnega pritiska (kihanje, napenjanje, Valsalvin maneuver, pritisk na jugularno veno), kar se pri bolnikih klinično pokaže kot neboleča proptoz (4).

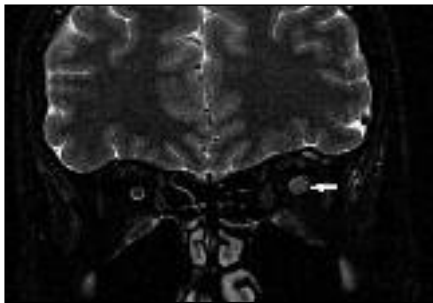
Na CT- ali MRI-preiskavi imajo videz zavrtih, dobro omejenih žilnih struktur, katerih svetlina se oži proti vrhu orbite. Na CT-preiskavi so hiperdenzne in se izrazito obarvajo po dovajanju kontrastnega sredstva. S CT-preiskavo zelo dobro prikažemo kalcinacije oziroma flebolite, značilne za varice (10). Na MRI-preiskavi pa jih prepoznamo po značilnem temnem signalu pretoka krvi (angl. *flow-void*) na T1-poudarjeni sekvenci. Če je pretok nizek, imajo zaradi signala krvi lahko tudi izointenziven signal z ojačitvijo signala po dovajanju Gd-KS. Bolniki z orbitalnimi varicami imajo v 10 % pridružene arteriovenske malformacije možganovine, zato je pri vseh potrebna še MRI-preiskava možganovine (11).

Bolezenske spremembe optičnega živca

Vnetje vidnega živca

Vzrokov za vnetje vidnega živca je veliko, med najpogostejše prištevamo multiplo sklerozo (MS) (12). Le v tretjini primerov bolnikov z optičnim nevritisom zaradi MS se le-ta klinično pokaže kot motnja vida, kljub temu da ima 75 % bolnikov z MS vsaj enkrat optični nevritis (2).

Radiološka preiskovalna metoda izbora je MRI. V akutni fazi vnetja je živec v celoti zadebeljen. Na T2-poudarjeni sekvenci z zabrisanim signalom orbitalnega maščevja ima mestoma zvišan signal (12). Na T2-obteženi sekvenci ne vidimo več signala možganske tekočine, ki obdaja zdrav vidni



Slika 5. MRI orbit pri bolniku z vnetjem vidnega živca: na T2-poudarjeni sekvenci z zabrisanim maščevjem v koronarni ravnini ne vidimo več signala možganske tekočine, ki obdaja vidni živec, kar je posledica iztisnjenega subarahnoidnega prostora zaradi edema vidnega živca (označeno s puščico).

živec, kar je posledica iztisnjenega subarahnoidnega prostora (slika 5). Po dovajanju Gd-KS lahko vidimo ojačitev signala v področju vnetega vidnega živca (5).

Pri MRI-preiskavi vidnega živca zaradi suma na MS vedno naredimo še preiskavo ostale možganovine, s katero prikažemo demielinizacijske spremembe in s tem potrdimo diagnozo optičnega nevritisa (6, 12).

Gliom vidnega živca

Gliom vidnega živca predstavlja 1,5–3 % orbitalnih tumorjev in 2–5 % vseh gliomov, ki se pojavljajo v otroški dobi (4). Starostni vrh je 2–8 let, srečamo ga tudi v odrasli dobi. Pri nevrofibromatozi tipa 1 se gliom vidnega živca običajno pojavi na obeh straneh (7). Njihova rast je počasnejša kot pri izoliranih gliomih vidnega živca. Bolniki imajo najpogosteje proptozo, zmanjšan vid na prizadeto oko, nistagmus, škiljenje in izpade v vidnem polju. Pri oftalmološkem kliničnem pregledu je prisoten edem papile in atrofija vidnega živca (6). Pri približno 50 % gliomov vidnega živca le-ta zajame le orbitalni del vidnega živca, pri 24 % orbitalni in intrakranialni del, pri 10 % intrakranialni del vidnega živca in križanje vidnih poti (*chiasmo*) ter le v 5 % izključno križanje vidnih poti (5). Zdravljenje je

kirurško le v primerih pomembnega pritiska tumorske spremembe na okolne strukture oziroma hitre rasti (4).

Radiološka preiskava izbora za prikaz glioma vidnega živca je MRI. Na MRI-preiskavi je gliom viden kot dobro omejena fuziformna zadebelitev celotnega vidnega živca, ki ima na T2-poudarjeni sekvenci značilen hiperintenziven signal in zmerno ojačitev signala po Gd-KS na T1-poudarjeni sekvenci (slika 6a, b) (7).

Ojačitev signala po Gd-KS nam pomaga zamejiti tumor, kar pomembno vpliva na odločitev o kirurškem zdravljenju (5). Takšna zamejitev je pomembna, kadar obstaja sum na vraščanje tumorja v zrklo, kar vidimo kot zadebeljeno papilo z ojačitvijo signala po Gd-KS. Pri gliomu križanja vidnih poti ima del tumorja, ki vrašča v subarahnoidni prostor, ojačitev signala po Gd-KS, medtem ko ga centralni del tumorja v križanju poti nima (6).



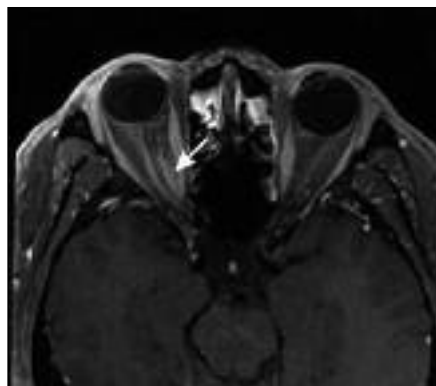
Slika 6a. MRI orbit pri bolniku z gliomom vidnega živca: fuziformna zadebelitev celotnega vidnega živca, ki ima na T2-poudarjeni sekvenci v transverzalni ravnini hiperintenziven signal (označeno s puščico).



Slika 6b. MRI orbit pri bolniku z gliomom vidnega živca: zmerna ojačitev signala po gadolinijevem kontrastnem sredstvu na T1-poudarjeni sekvenci z zabrisanim maščevjem v koronarni ravnini (označeno s puščico).

Meningeom vidnega živca

Meningeom vidnega živca je tumor možganskih ovojnica in se značilno pojavi pri ženskah v starosti med 30 in 50 let. Klinično povzroča napredujočo izgubo vida in propizo, brez bolečine (2). Kadar je sporadičen, se pojavlja samo na eni strani, obojestransko ga najdemo pri bolnikih z neurofibromatozo tipa 2. Glede na mesto začetka rasti jih delimo na primarne in sekundarne



Slika 7a. Menigeom vidnega živca: MRI, T1-poudarjena sekvenci z zabrisanim maščevjem v transverzalni ravnini pokaže ojačitev signala po dovojanju gadolinijevega kontrastnega sredstva v meningeomu, ki obdaja vidni živec, govorimo o znaku tračnice (angl. tram-track sign).



Slika 7b. Menigeom vidnega živca: CT v transverzalni ravnini pokaže kalcinacije, ki so del meningeoma v poteku levega vidnega živca (označeno s puščico).

meningeome vidnega živca. Primarni zras-tejo iz kapilarnih celic pajčevnice v delu vidnega živca, ki leži v orbiti ali kanalu vidnega živca. Sekundarni zrastejo intrakranialno v področju sfenoidalne kosti, olfaktor-nega področja in turškega sedča ter se širijo v področje kanala vidnega živca in orbite (4).

Ključni radiološki znak, ki nas zaneslji-vo pripelje do pravilne diagnoze in ga lah-ko vidimo na CT- ali MRI-preiskavi s Gd-KS, je tumorska masa, ki se obarva ali ima oja-čitev signala in obdaja strukturno popolno-ma ohranjen vidni živec. V tuji literaturi govorijo o tako imenovanem znaku tračni-ce (angl. *tram-track sign*) (6). Ključno je, da preiskavo naredimo v vsaj dveh ravninah – transverzalni in koronarni (slika 7a). Pomemben radiološki znak, ki nam poma-ga ločiti meningeom od ostalih bolezenskih sprememb vidnega živca, so kalcinacije, ki jih prikažemo s CT-preiskavo (slika 7b) (7).

Na MRI-preiskavi ima vidni živec običaj-no normalen signal. Včasih zaradi pritiska tumorja na žilje pride do motnje v odteka-nju venske krvi, kar ima za posledico edem vidnega živca, ki ga vidimo kot zvišan sig-nal na T2-poudarjeni sekvenci (5).

Najpomembnejši diferencialni diagno-zi meningioma vidnega živca sta gliom in vnetje vidnega živca. Gliom zajame živec in ne le ovojnice, zato po dovajanju Gd-KS ne vidimo strukturno ohranjenega živca zno-traj tumorske spremembe kot pri meningeo-mu (7). Podobno ločimo tudi vnetje vidnega živca, pri sumu na vnetje si pomagamo še s prisotnostjo demielinizacijskih sprememb v možganovini (12).

Bolezenske spremembe zrkla

Med najpogostejše bolezenske spremembe zrkla prištevamo odstop mrežnice in žilni-ce ter tumorske spremembe (2, 4).

Odstop mrežnice in žilnice

Diagnoza odstopa mrežnice in žilnice je kli-nična. Radiološke preiskovalne metode nam pomagajo najti vzrok odstopa in s tem

vplivajo tudi na pravilen izbor zdravljenja. Odstop mrežnice je povezan s sladkorno boleznijo in hipertenzijo pri odraslih bol-nikih. Pri dojenčkih je lahko posledica teles-ne zlorabe (angl. *shaken baby syndrome*) (5).

Radiološka preiskovalna metoda za pri-kaz odstopa mrežnice je MRI. S pravilnim izborom protokola MRI-preiskave lahko zara-di različnih signalov ločimo med seroznim, eksudativnim in hemoragičnim odstopom mrežnice in na ta način posredno sklepa-mo o vzroku odstopa. Na T1- in T2-poudar-jeni sekvenci v transverzalni ravnini ima odstop mrežnice značilno V-obliko, z vrhom odstopa na optičnem disku (7).

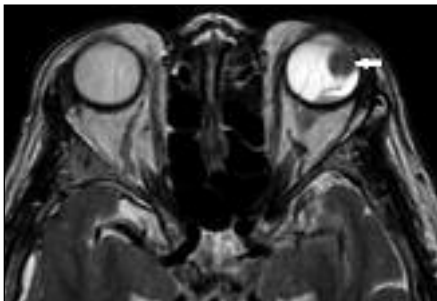
Odstop žilnice vidimo po kirurških posegih, poškodbah, uveitisu in je povezan z melanomom zrkla. Odstop pomeni zbi-ranje tekočine v prostoru pod žilnico (6). Odstop žilnice ima na CT in MRI značilen videz in ga zato radiološko lahko ločimo od odstopa mrežnice. Odstop žilnice nikoli ne zajame področja optičnega diska oziroma zadnje tretjine zrkla. Pri odstopu žilnice ved-no iščemo bolezenski proces, ki je odstop povzročil (2).

Maligni melanom zrkla

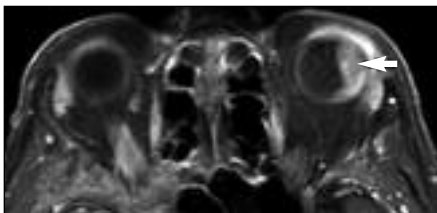
Je najpogostejši tumor zrkla odrasle dobe, kar 85 % melanomov zraste na žilnici. Pogostejši je pri starejši populaciji in se kli-nično kaže kot neboleča motnja vida zara-di odstopa žilnice, ki ga povzroči pod njo ležeči tumor (4).

Radiološka preiskava izbora je MRI z Gd-KS, s katero zamejimo tumor pred zdravljenjem in sledimo uspešnosti zdravl-jenja. Z MRI ločimo med običajnim odst-opom žilnice in odstopom žilnice, povzro-čenim z melanomom. To nam omogoči značilen signal melanina v tumorju. Na T1-poudarjeni sekvenci imajo hiperinten-ziven in na T2-poudarjeni sekvenci zmer-no hipointenziven signal. Nasprotno ima odstop žilnice brez tumorja na T2-obteženi sekvenci hiperintenziven signal. Po dovajan-ju Gd-KS se signal na T1-poudarjeni sekven-

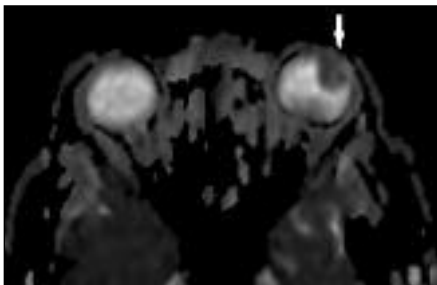
ci še bolj okrepi. Pri slikanju z difuzijsko obtežitvijo (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) je zaradi gostoceličnosti tumorja viden zvišan signal (slika 8a, b, c) (13). Melanom ima tudi značilno obliko leče ali gobe, ki se dviguje nad ravnino žilnice. Z MRI zamejimo širjenja melanoma izven



Slika 8a. MRI orbit v transverzalni ravnini pri bolniku z malignim melanomom: melanom ima zaradi vsebnosti melanina značilen hipointenziven signal na T2-poudarjeni sekvenci (označeno s puščico).



Slika 8b. MRI orbit v transverzalni ravnini pri bolniku z malignim melanomom: po dovedanju gadolinijevega kontrastnega sredstva se signal na T1-poudarjeni sekvenci tumorju okrepi (označeno s puščico).



Slika 8c. MRI, difuzijsko poudarjena sekvence orbit v transverzalni ravnini pri bolniku z malignim melanomom: na ADC-mapi je zaradi gostoceličnosti tumorja viden znižan signal (označeno s puščico).

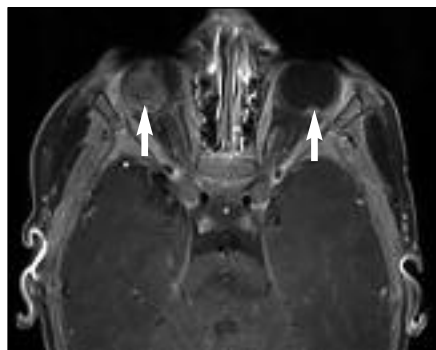
zrkla in intrakranialno, kar pomembno vpliva na izbor zdravljenja (7).

Tumorji odrasle dobe, ki tudi povzročajo odstop žilnice, so metastaze dojk in pljuč. Maligne celice pridejo v zrklo po kratkih posteriornih ciliarnih arterijah, zato metastaze najdemo v zadnji polovici zrkla. Metastaze imajo na T2-poudarjeni sekvenci hiperintenziven in T1-hipointenziven signal, z ojačitvijo signala po Gd-KS (6).

Retinoblastom

Je najpogostejši tumor zrkla otroške dobe. Lahko zajame eno ali obe zrkli, pogosto je pridružen še tumor češerike ali pinealoblastom. Pri kliničnem pregledu oziroma fundoskopiji je vidna levkokerija – bel odsev (3).

Radiološki preiskavi izbora sta MRI in CT, s katerima prikažemo in zamejimo tumor pred zdravljenjem (4). Z MRI-preiskavo z Gd-KS prikažemo tumorsko zajetje žilnice, vidnega živca in širitev tumorja izven meja zrkla (slika 9). Hkrati prikažemo tudi tumor v drugem zrklu in v češeriki – takrat govorimo o bilateralnem ali trilateralnem retinoblastomu. Z MRI-preiskavo tudi ocenimo in sledimo uspešnosti zdravljenja. CT-preiskavo uporabimo za dokaz kalcinacij, ki so značilne za retinoblastom (7).



Slika 9. MRI orbit pri bolniku z bilateralnim retinoblastomom: na T1-poudarjeni sekvenci z zabrisanim maščevjem v transverzalni ravnini je po dovedanju gadolinijevega kontrastnega sredstva vidna ojačitev signala v tumorju v obeh zrklih (označeno s enakima puščicama).

EKSTRAKONALNE BOLEZENSKÉ SPREMEMBE

Tumorske spremembe in okužbe so najpogostejše bolezenske spremembe ekstrakonalnega prostora (2). Sinusitisi, predvsem etmoidalnih celic, lahko povzročijo vnetje orbite ali periorbitalni celulitis, ki ga delimo na pet stopenj: 1. periorbitalni vnetni edem, 2. subperiostalni absces, 3. orbitalni celulitis, 4. orbitalni absces ter 5. tromboza oftalmične vene in kavernoznega sinusa (3). Radiološka metoda izbora za prikaz širjenja vnetja iz obnosja v orbito je CT v vsaj dveh ravninah. Subperiostalni absces ima videz mehko tkivne mase, ki leži vzporedno z medialno steno orbite in odri-va zunanje očesne mišice. Po kontrastnem sredstvu se ne obarva (slika 10). Če je priležna skupina zunanjih očesnih mišic zadebeljena ali je vnetje zajelo orbitalno maščevje, je potrebno kirurško zdravljenje sinusitisa, ker lahko le na tak način pozdravimo tudi vnetje v orbiti (14). Glivične okužbe zajamejo žilne strukture orbite in posledično vodijo v trombozo kavernoznega sinusa in notranje karotidne arterije (15).

Mehko tkivne mase vzdolž medialne in zgornje stene orbite so lahko tudi hematomi, ki nastanejo kot posledica zlomov orbitalnih sten. Hematome in zlome hkrati prikažemo s CT-preiskavo v vsaj dveh ravninah (7).

Med ekstrakonalne bolezenske spremembe se uvrščajo še bolezenske spremembe kostnih delov orbite. Med njimi so najpogostejše multipli mielom, metastaze,

fibrozna displazija in Pagetova bolezen (2). Za bolnike z nevrofibromatozo tipa 1 je značilna displazija velikega krila sfenoidalne kosti. Klinično se kaže kot pulzativni eksoftalmus, ki je posledica prenosa pulzacij možganske tekočine neposredno na orbitalne strukture (6). Radiološka metoda izbora pri vseh naštetih bolezenskih spremembah je CT v vsaj dveh ravninah (4).

ZAKLJUČEK

CT in MRI-preiskava predstavljata radiološki preiskavi izbora pri bolezenskih stanjih orbite. CT uporabljamo predvsem za oceno bolezenskih procesov, ki prihajajo iz obnosnih votlin in kostnih delov orbite. Je tudi metoda izbora pri sumu na tujek in poškodbo orbite. MRI je metoda izbora pri vseh ostalih bolezenskih spremembah, predvsem tistih, ki zajemajo konalni in intrakonalni prostor.



Slika 10. CT orbit in obnosnih votlin v transverzalnii ravnini: subperiostalni absces ob medialni steni orbite, ki je posledica širjenja vnetja iz etmoidalnih celic (označeno s puščico).

LITERATURA

1. Wichmann W, Muller-Forell W. Anatomy of the visual system. *Eur J Radiol.* 2004; 49 (1): 8–30.
2. Pramanik B, Yousef D. Orbit and visual pathways. *Diseases of the brain, head and neck spine. 40th International Diagnostic Course in Davos; 2008 Mar 30–Apr 4; Davos, Switzerland.*
3. Mafee MF, Karimi A, Shah JD, et al. Anatomy and pathology of the eye: role of MR imaging and CT. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2006; 14 (2): 249–70.
4. Mafee MF. The eye. In: Som PM, Curtin HD, eds. *Head and neck imaging.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 2003. p. 441–527.
5. Goh PS, Gi MT, Charlton A, et al. Review of orbital imaging. *Eur J Radiol.* 2008; 66 (3): 387–95.
6. LeBedis C, Sakai O. Nontraumatic orbital conditions: diagnosis with CT and MR imaging in the emergent setting. *Radiographics.* 2008; 28 (6): 1741–53.
7. Grech R, Cornish KS, Galvin PL. Imaging of adult ocular and orbital pathology – a pictorial review. *J Radiol Case Rep.* 2014; 8 (2): 1–29.
8. Yuen SJ, Rubin PA. Idiopathic orbital inflammation: ocular mechanisms and clinic-pathology. *Ophthalmol Clin North Am.* 2002; 15: 121–6.
9. Yan J, Wu Z, Li Y. The differentiation of idiopathic inflammatory pseudotumor from lymphoid tumors of orbit: analysis of 319 cases. *Orbit.* 2004; 23 (4): 245–54.
10. Smoker WR, Gentry LR, Yee NK, et al. Vascular lesions of the orbit: more than meets the eye. *Radiographics.* 2008; 28 (1): 185–204.
11. Forbes G. Vascular lesions in the orbit. *Neuroimaging Clin N Am.* 1996; 6 (1): 113–22.
12. Germann CA, Baumann MR, Hamzavi S. Ophthalmic diagnoses in the ED: optic neuritis. *Am J Emerg Med.* 2007; 25 (7): 834–7.
13. Lemke AJ, Hosten N, Bornfeld N, et al. Uveal melanoma: correlation of histopathologic and radiologic findings by using thin-section MR imaging with a surface coil. *Radiology.* 1999; 210 (3): 775–83.
14. Kapur R, Sepahdari AR, Mafee MF, et al. MR imaging of orbital inflammatory syndrome, orbital cellulitis, and orbital lymphoid lesions: the role of diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009; 30 (1): 64–70.
15. Uehara F, Ohba N. Diagnostic imaging in patients with orbital cellulitis and inflammatory pseudotumor. *Int Ophthalmol Clin.* 2002; 42 (1): 133–42.

Prispelo 9. 6. 2015

Nejc Pavšič¹, Katja Prokšelj²

Eisenmengerjev sindrom

Eisenmenger Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Eisenmengerjev sindrom, pljučna arterijska hipertenzija, prirojene srčne napake

Pljučna arterijska hipertenzija je zaplet pri prirojenih srčnih napakah z levo-desnim spojem. Zaradi napredovanja pljučne žilne bolezni lahko pride do obrata spoja in pojava centralne cianoze, kar klinično imenujemo Eisenmengerjev sindrom. Zanj je značilna večorganska prizadetost in številni zapleti, ki povečajo obolevnost in umrljivost bolnikov ter močno vplivajo na njihovo kvaliteto življenja. Ob značilni klinični sliki s centralno cianozo in z betičastimi prsti diagnozo najpogosteje potrdimo z ultrazvočno preiskavo srca. Pri bolnikih z Eisenmengerjevim sindromom kirurška poprava prirojene srčne napake ni več mogoča. Bolnike lahko zdravimo s specifičnimi zdravili za pljučno arterijsko hipertenzijo, ki izboljšajo kvaliteto življenja, telesno zmogljivost in podaljšajo življenje. V redkih primerih je mogoča presaditev srca in pljuč ali presaditev pljuč in poprava prirojene srčne napake. Zaradi kompleksnosti bolezni in številnih spremljajočih zapletov je obravnavanje teh bolnikov zahtevna, zato jih vodimo v centrih, ki so usmerjeni v vodenje bolnikov s prirojenimi srčnimi napakami.

ABSTRACT

KEY WORDS: Eisenmenger syndrome, pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease

Eisenmenger syndrome is a clinical syndrome that develops as a consequence of advanced pulmonary arterial hypertension in a small number of patients with congenital heart disease and left-to-right shunts. It is associated with multi-organ involvement and numerous systemic complications, which greatly affect the quality of life and reduce life expectancy of the patients. Diagnosis is achieved by observing the typical clinical picture of central cyanosis and with the use of different diagnostic methods, most commonly by echocardiography. In patients with Eisenmenger syndrome, surgical repair of congenital heart defect is no longer possible. Specific therapy for pulmonary arterial hypertension is available and has been shown to improve the quality of life, physical capacity and survival of these patients. In rare cases, combined heart and lung or isolated lung transplantation with cardiac defect repair is also possible. Treatment of patients with Eisenmenger syndrome is challenging and should be performed in centres specialized in managing adults with congenital heart disease.

¹ Nejc Pavšič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; nejc.pavsic@gmail.com

² Doc. dr. Katja Prokšelj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Pri okoli 5 % bolnikov s prirojeno srčno napako (PSN) z levo-desnim spojem (angl. *shunt*) se bolezen zaplete s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) (1). Napredovanje PAH lahko privede do obrata spoja in pojava cianoze, kar klinično opisujemo kot Eisenmengerjev sindrom (ES) (2). Sindrom je pri bolniku z defektom prekatnega pretina (angl. *ventricular septal defect*, VSD) leta 1897 prvi opisal Victor Eisenmenger, po katerem ga je leta 1951 poimenoval Paul Wood (3, 4).

Prevalenca ES v razvitem svetu se je v zadnjih letih razpolovila in ocenjujejo, da se ES razvije pri 1–4 % odraslih bolnikov s PSN, pogosteje pri ženskah (5–8).

PATOFIZIOLOGIJA

ES nastane pri bolnikih s PSN z anatomsko povezavo med levimi in desnimi srčnimi votlinami, ki omogoča levo-desni spoj. Take napake so raznolike. Glede na tip napake jih delimo v enostavne in zapletene, glede na mesto napake pa na pretrikuspidalne in potrikuspidalne. Najpogostejše PSN, povezane z nastankom ES, so defekt prekatnega pretina, defekt preddvorno-prekatnega pretina (angl. *atrioventricular septal defect*, AVSD), defekt preddvornega pretina (angl. *atrial*

septal defect, ASD) in odprt Botallov vod (angl. *persistent ductus arteriosus*, PDA) (9). Zapletene PSN, povezane z nastankom ES, so skupno arterijsko deblo, aortopulmonalno okno in druge (tabela 1).

Zaradi levo-desnega spoja je pretok krvi skozi pljučno žilje povečan. Pljučne arterije so izpostavljene povečanemu pretoku (strižne sile) in tlaku (cirkumferenčni stres), kar poškoduje endotelij. Okvarjena endotelijska funkcija poruši ravnovesje izločanja vazoaktivnih substanc, ki so ključne pri uravnavanju upornosti pljučnega žilja. Izloča se več vazokonstriktorjev (endotelin-1 in tromboksan A₂) ter manj vazodilatatorjev (prostaciklin in dušikov oksid), kar premakne razmerje v prid vazokonstrikcije (10–12). Obenem se izločajo tudi večje količine rastnih faktorjev, predvsem žilnega endotelijskega rastnega faktorja (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF). Zaradi funkcijskih in strukturnih sprememb pljučnih arterij se poveča pljučna žilna upornost (angl. *pulmonary vascular resistance*, PVR) in pljučni tlaki (13). Kadar PVR preseže sistemsko, se prvotni levo-desni spoj obrne v desno-levi spoj. Obratu spoja sledi pojav centralne cianoze, kar klinično opisujemo kot ES.

Tabela 1. Delitev prirojenih srčnih napak, pri katerih lahko nastane Eisenmengerjev sindrom. ASD – defekt preddvornega pretina (angl. *atrial septal defect*, ASD), VSD – defekt prekatnega pretina (angl. *ventricular septal defect*), AVSD – defekt preddvorno-prekatnega pretina (angl. *atrioventricular septal defect*), PDA – odprt Botallov vod (angl. *persistent ductus arteriosus*).

Tip napake	Mesto napake
Enostavne napake: <ul style="list-style-type: none"> • ASD • VSD • PDA 	Pretrikuspidalne napake: <ul style="list-style-type: none"> • ASD • delni/popolni anomalni pljučni venski priliv
Zapletene napake: <ul style="list-style-type: none"> • AVSD • skupno arterijsko deblo • aortopulmonalno okno • transpozicija velikih arterij z VSD • delni/popolni anomalni pljučni venski priliv • enoprekatno srce 	Potrikuspidalne napake: <ul style="list-style-type: none"> • VSD • PDA • skupno arterijsko deblo • aortopulmonalno okno • transpozicija velikih arterij • enoprekatno srce

Največje tveganje za nastanek ES predstavljajo zapletene PSN. ES se že v otroštvu razvije pri skoraj vseh bolnikih z neoperiranim skupnim arterijskim deblom in pri okoli 50 % bolnikov z neoperiranim VSD, pri enostavnih PSN pa se večinoma pojavi šele v odrasli dobi (14). Večje tveganje za pojav ES imajo tudi bolniki s sočasnim Downovim sindromom (15, 16).

KLINIČNA SLIKA

Večina bolnikov z ES je simptomatskih. Simptomi so najpogosteje nespecifični. Glavna simptoma sta dispneja in slabša telesna zmogljivost, redkeje navajajo prsne bolečine, palpitacije, vrtoglavice in sinkope (6–8). Pojavljajo se tudi simptomi in znaki večorganske prizadetosti in zapletov.

Telesna zmogljivost

Med bolniki s PSN imajo bolniki z ES najslabšo telesno zmogljivost (17). Večina jih navaja velike omejitve ob naporih, več kot polovica jih je v funkcijskem razredu NYHA III ali IV (angl. *New York Heart Association*) (7, 8).

Klinični pregled

Najznačilnejša klinična znaka bolnikov z ES sta centralna cianoza in betičasti prsti. Centralna cianoza je vidna kot modrikasta obarvanost jezika in vidnih sluznic (15). Nastane ob mešanju krvi zaradi desno-levega spoja, ko koncentracija deoksigeniranega hemoglobina v krvi poraste nad 50 g/l. Pri večini bolnikov je prisotna že v mirovanju, nekateri pa so cianotični le ob naporu. Za bolnike s PDA je značilna t. i. diferencialna cianoza. Ker se PDA združuje z descendentno aorto za odcepiščem leve arterije subklavije, je cianoza prisotna le na spodnjih okončinah, na zgornjih pa ne. Prav tako se pri bolnikih s PDA lahko pojavijo izolirani betičasti prsti nog, medtem ko so sicer za bolnike z ES značilni simetrični betičasti prsti vseh okončin (slika 1) (18). Če so betičastim prstom pridružene še bolečine v sklepih

in kosteh (periostitis), je treba pomisliti na sindrom hipertrofične osteoartropatije (19).

Pri telesnem pregledu srca so lahko tipne pulzacije ob spodnjem levem robu prsnice, ki so posledica hipertrofije desnega prekata. Prav tako so lahko tipne pulzacije centralnih pljučnih arterij. Zaradi pljučne hipertenzije je ob avskultaciji srca slišen poudarjen drugi srčni ton, lahko je prisoten tudi četrti srčni ton (15). Šum prvotne PSN zaradi obrata spoja običajno izgine (5). Slišen je lahko zgodnji diastolični šum pulmonalne regurgitacije, ki je posledica razširitve pljučne arterije, in/ali holosistolni šum trikuspidalne regurgitacije, ki nastane ob razširitvi obroča trikuspidalne zaklopke. Okoli 20 % bolnikov z ES ima znake desnostranskega srčnega popuščanja: prekomerno polnjene vratne vene, otekline nog in povečana jetra z ascitesom (8).

Zapleti

Sekundarna eritrocitoza in hiperviskozni sindrom

Kronična tkivna hipoksija ob desno-levem spoju vodi v večje nastajanje eritropoetina v ledvicah in v sekundarno eritrocitozo (20). Visoke vrednosti hemoglobina in hematokrita predstavljajo fiziološki odgovor na centralno cianozo in jih večina bolnikov dobro prenaša. Pri okoli 10 % bolnikov z višjimi vrednostmi hematokrita (običajno nad 65 %) se lahko pojavijo simptomi sindroma hiperviskoznosti z motnjami vida, glavoboli, vrtoglavicami, s šumenjem v ušesih, z bolečinami v sklepih in mišicah ter mravljinčenjem (21).

Krvavitve in tromboze

Večje tveganje za krvavitve pri ES je povezano s trombocitopenijo, z nepravilnostmi v delovanju trombocitov in motnjami v kasadi strjevanja krvi (22). Pogoste so predvsem hemoptize, ki se pojavijo pri 11–33 % bolnikov z ES (23, 24). Največkrat so posledica nastanka bronhialnih kolateral ob dolgotrajni centralni cianozi ali pljučnega infarkta ob trombozi pljučne arterije. Pojavijo se



Slika 1. Bolnik z Eisenmengerjevim sindromom. Zgoraj: betičasti prsti rok, spodaj: betičasti prsti nog.

lahko tudi možganske krvavitve, menoragija in ponavljajoče se epistakse.

Sočasno je povečano tveganje za tromboze. Tromboze pljučne arterije se pojavijo pri okoli 30 % bolnikov in so povezane s pojavom hemoptiz in pljučnim infarktom (25–27). Zaradi nevarnosti paradoksnih embolij ob desno-levem spoju je povečano tudi tveganje za možgansko kap ali prehodni ishemični napad.

Motnje srčnega ritma

Motnje srčnega ritma se pojavijo pri okoli 15 % bolnikov z ES (7, 8). Prevladujejo nadprekatni in prekatni prezgodnji utripi ter nadprekatne motnje ritma (preddvorno migetanje ali plapolanje) (23). Redkeje se pojavijo prekatne motnje srčnega ritma, ki so lahko vzrok nenadne srčne smrti.

Drugi zapleti

Bolniki z ES imajo večje tveganje za nastanek okužb, predvsem pljučnice, infekcijskega endokarditisa in možganskega abscesa (23). Pogosta je okvara ledvične funkcije, ki se kaže z zvišanimi serumskimi vrednostmi kreatinina in sečnine. Protin (putiko) ima okoli 20 % bolnikov z ES. Pojavijo se lahko tudi žolčni kamni in holecistitis (9).

DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

Z diagnostičnimi preiskavami opredelimo osnovno bolezen, sistemske zaplete ter ocenimo telesno zmogljivost bolnika.

Laboratorijski testi

Pri bolnikih z ES je treba opraviti pregled celotne krvne slike, biokemične preiskave seruma in teste ledvične ter jetrne funkcije. Značilna je sekundarna eritrocitoza, katere stopnja je odvisna od stopnje hipoksemije. Pogosto je pomanjkanje železa, zato redno ocenjujemo vsebnost železa in stanje zaloga železa (feritin in zasičenost transferina) (28). Vrednosti možganskega natriuretičnega peptida (angl. *brain natriuretic peptide*, BNP) in N-terminalnega možganskega

natriuretičnega propeptida (angl. *N-terminal brain natriuretic propeptide*, NT-proBNP) so pogosto povišane, predvsem ob napredovanju desnostranskega srčnega popuščanja, in so kazalnik prognoze (29, 30).

Elektrokardiogram

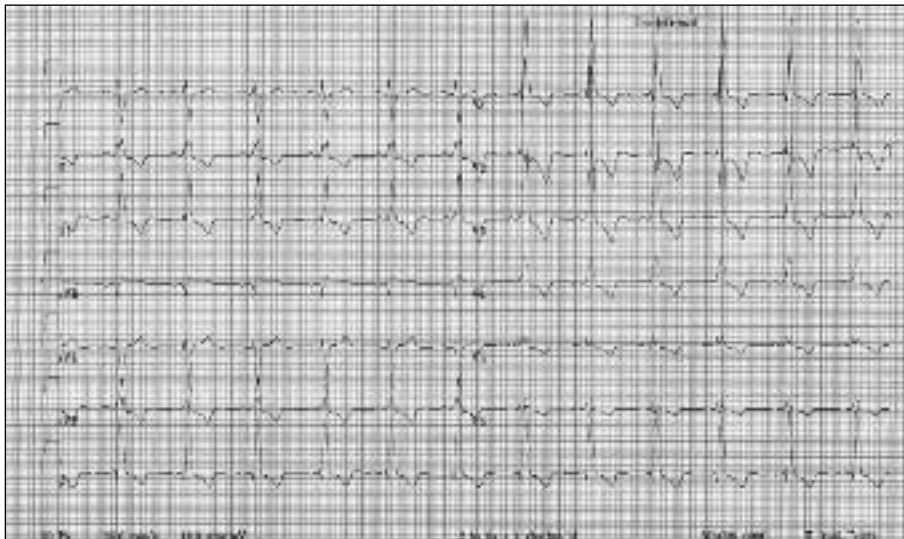
Na posnetku EKG ugotovljamo znake povečanja desnega preddvora (t. i. »*P pulmonale*«), hipertrofijo desnega prekata ter popolni ali nepopolni desnokračni blok. Zaradi kronične PAH so lahko prisotni tudi negativni valovi T v spodnjestenskih in prekordialnih odvodih (slika 2). Bolniki so običajno v sinusnem ritmu, možne pa so tudi nadprekatne (preddvorno plapolanje in migetanje) ter prekatne motnje srčnega ritma, kar navadno ocenjujemo s 24-urnim snemanjem EKG (15).

Slikovna diagnostika

Na rentgenski sliki prsnega koša pri bolnikih z ES je srce običajno povečano, predvsem na račun desnih votlin srca (slika 3). Centralne pljučne arterije so razširjene, periferno pljučno žilje pa je pičlo. Kalcifikacije ali anevrizmatske razširitve pljučnih arterij so redkejša (15).

UZ srca predstavlja temeljno slikovno diagnostično metodo pri ES (3). S preiskavo ocenimo osnovno PSN. Desni prekat je običajno povečan, stene so zadebeljene, funkcija desnega prekata pa je lahko oslABLJENA (slika 4). Značilno je paradoksnno gibanje prekatnega pretina, ki se v sistoli boči v levi prekat. Povečan je tudi desni preddvor. Zaradi povečanja desnega prekata se razširi obroč trikuspidalne zaklopke in lahko se pojavi trikuspidalna regurgitacija, ki nam omogoča oceno sistoličnega tlaka v pljučni arteriji (slika 5). Razširi se tudi pljučna arterija in pojavi se pulmonalna regurgitacija, ki omogoča ehokardiografsko oceno srednjega sistoličnega tlaka v pljučni arteriji.

Transezofoagealni UZ srca uporabimo le redko, najpogosteje za potrditev morebitnega ASD. Poleg ultrazvoka natančno neinvazivno opredelitev ES omogoča tudi



Slika 2. Na posnetku elektrokardiograma bolnice z Eisenmengerjevim sindromom je prisotna desna srčna os, hipertrofija desnega prekata in popolni desnokračni blok.



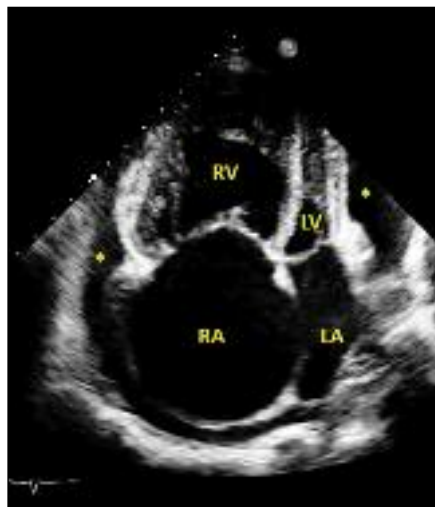
Slika 3. Rentgenogram prsnih organov bolnice z Eisenmengerjevim sindromom. Levo: na postero-anteriorni projekciji je srce močno povečano, predvsem na račun desnih srčnih votlin. Centralne pljučne arterije so močno razširjene (puščica), kar je znak pljučne arterijske hipertenzije, periferno žilje pa je tanjše. Desno: stranska projekcija prikazuje zastrt retrosternalni prostor, ki je zapolnjen s povečanim desnim prekatom.

MRI srca. Tromboze pljučnih arterij ugotavljamo s CT-angiografijo.

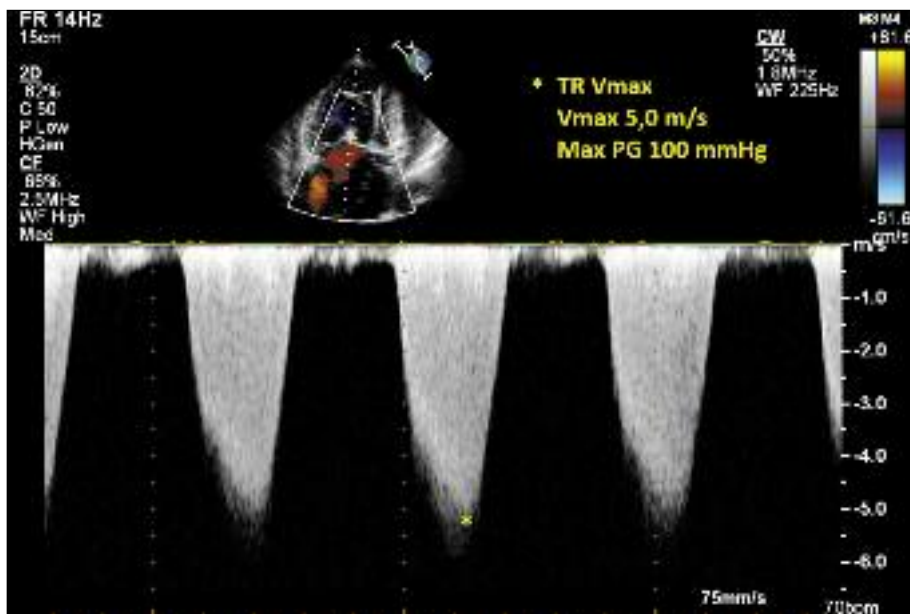
Desnostranska srčna kateterizacija omogoča merjenje tlakov v desnih srčnih votlinah in pljučnem žilju ter poda najbolj natančno meritev tlakov v pljučni arteriji in PVR. Je zlati standard za diagnozo pljučne hipertenzije. Pri bolnikih z ES se ob značilni klinični sliki in ehokardiografskem pregledu zaradi večjega tveganja za kateterizacijo redkeje odločimo.

Funkcijski obremenitveni testi

Telesno zmogljivost pri bolnikih z ES najpogosteje ocenjujemo s 6-minutnim testom hoje (6 MTH), ki nam omogoča objektivno oceno bolnikove telesne zmogljivost (3). Izmerimo prehojeno razdaljo v 6 minutah in ocenjujemo spremembe kliničnih simptomov, srčne frekvenca, krvnega tlaka in nasičenosti periferne krvi s kisikom (31).



Slika 4. Apikalni preseki štiri srčnih votlin prikazuje močno povečan desni prekat (RV) in desni preddvor (RA). Stena desnega prekata je močno zadebljena. Medprekatni pretin se boči v levo in povsem vtiska majhen levi prekat (LV). Okrog srca je viden pleuralni izliv (označen s *). LA – levi preddvor.



Slika 5. Ocena sistoličnega tlaka v pljučni arteriji iz signala trikuspidalne regurgitacije. S kontinuirano dopplersko ehokardiografijo smo izmerili pospešen regurgitacijski tok skozi trikuspidalno zaklopko (označeno s *) z največjo hitrostjo (Vmax) do 5,0 m/s. Po Bernoullijevi enačbi $\Delta p = 4v^2$ lahko izračunamo vrednost sistoličnega tlaka v desnem prekatu, ki odraža sistolični tlak v pljučni arteriji. Pri naši bolnici je izračunan sistolični tlak v pljučni arteriji 100 mmHg, kar predstavlja hudo pljučno hipertenzijo.

Preiskava je enostavna, varna, poceni in ponovljiva, zato je primerna za dolgoročno ambulantno sledenje bolnikov in oceno odziva na specifično zdravljenje. Telesno zmogljivost natančneje ocenimo z obremenitvenim testiranjem.

PROGNOZA

Pričakovana življenjska doba bolnikov z ES je zmanjšana, smrtnost pa kar 4-krat višja kot pri zdravi populaciji. Raziskave kažejo, da je srednje preživetje bolnikov z ES približno 40 let (7). Glavna vzroka smrti sta nenadna smrt zaradi motenj srčnega ritma in napredujoče srčno popuščanje (23).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje zajema splošna priporočila, podporno in specifično zdravljenje. Cilj zdravljenja je izboljšati telesno zmogljivost in s tem kvaliteto življenja bolnikov, preprečiti nastanek in napredovanje popuščanja desnega prekata ter zapletov. Bolniki z ES potrebujejo multidisciplinarno obravnavo z vodenjem v specializiranih centrih, ki so usmerjeni v obravnavo odraslih bolnikov s PSN. Spremljamo jih vsaj enkrat letno.

Splošna priporočila

Bolnike moramo spodbujati k aktivnemu sodelovanju pri zdravljenju in jih poučiti o njihovi bolezni ter dejavnih tveganja za zaplete. Svetujemo izogibanje večjim telesnim naporom, predvsem izometrični telesni vadbi, priporočamo pa zmerno telesno aktivnost. Bolniki se morajo izogibati dehidraciji, vročini (savna, vroče kopeli) in velikim višinam. Prevozi s potniškimi letali niso prepovedani, a je ob dolgih letih treba poskrbeti za zadostno hidracijo in se za preprečevanje globoke venske tromboze med poletom gibati (33). Zaradi večjega tveganja za infekcijski endokarditis je izjemno pomembna dobra ustna higiena in antibiotična zaščita pred septičnimi posegi po doktrini (34). Bolnikom priporočamo vsakoletno cepljenje proti gripi in periodično proti pnevmokoku.

Bolnice z ES sodijo v skupino z največjim tveganjem za zaplete med nosečnostjo, zato je le-ta absolutno kontraindicirana. Umrljivost nosečnic z ES je visoka in tudi danes znaša vsaj 30 % (23, 35). Bolnice moramo seznaniti s tveganjem in svetovati najprimernejši način kontracepcije. Običajna kontracepcijska zaščita s kombiniranimi estrogensko/progesteronskimi kontracepcijskimi tabletami zaradi povišanega tveganja za tromboze ni priporočljiva. Svetujemo uporabo materničnega vložka z dodanim progestagenom ali histeroskopsko sterilizacijo (36). V primeru nosečnosti svetujemo čimprejšnjo prekinitvev. Splav je povezan s tveganjem za bolnico, a je to manjše kot tveganje nadaljevanja nosečnosti. Kadar se bolnica odloči za nadaljevanje nosečnosti je potrebno natančno, multidisciplinarno vodenje s strani kardiologa, ginekologa in anesteziologa. Večina bolnic rodi s carskim rezom. Bolnice moramo spremljati tudi po porodu, saj je njihova umrljivost najvišja v prvem mesecu po porodu (35).

Vsaka nesrčna operacija pri bolnikih z ES predstavlja veliko tveganje (37). Bolnike moramo natančno spremljati med operacijo in po njej, preprečevati pretirana nihanja krvnega tlaka in znotrajžilnega volumna ter ukrepati ob krvavitvah. Posebna pozornost je potrebna tudi pri anesteziji (38). Inhalacijski anestetiki zmanjšajo sistemsko upornost, kar poveča pretok skozi desno-levi spoj pri ES in še dodatno zmanjša nasičenost krvi s kisikom. Specifični anestezijski protokoli za te bolnike ne obstajajo, zato naj se posegi izvajajo v ustanovah, kjer je osebje večje vodenja bolnikov z ES.

Podporno zdravljenje

V zdravljenju ES so bila v preteklosti najpogosteje uporabljena zdravila za zdravljenje srčnega popuščanja. Ta zdravila sicer olajšajo bolnikove simptome, a ne izboljšajo preživetja (39). Z diuretiki zdravimo le bolnike s kliničnimi znaki srčnega popušč-

čanja. Ob tem moramo paziti, da ne povzročimo dehidracije. Pogosta je tudi uporaba srčnih glikozidov (digitalis) in antiaritmikov (40). Za antikoagulacijsko zdravljenje se zaradi nevarnosti krvavitev odločimo le pri bolnikih z dokazano trombozo pljučne arterije in znaki srčnega popuščanja, ki nimajo pridruženih hemoptiz (37).

Venepunkcije so pri bolnikih z ES kontraindicirane, saj dokazano zmanjšajo telesno zmogljivost, vodijo v pomanjkanje železa in povečajo tveganje za možgansko kap (41, 42). Zanje se lahko odločimo le pri bolnikih s hematokritom, višjim od 65 %, in sočasnimi, vsaj zmerno izraženimi znaki sindroma hiperviskoznosti (37).

Ob sekundarni eritrocitozi se lahko zaradi pomanjkanja železa pojavi relativna anemija, pri kateri so vrednosti hemoglobina nižje, kot bi jih pričakovali glede na stopnjo cianoze, čeprav so v mejah normale za zdravo populacijo. Anemija je pri bolnikih z ES povezana s slabšo kvaliteto življenja in slabšo prognozo, zato je treba zaloge železa obnoviti s peroralnim ali parenteralnim nadomeščanjem železa (43).

Raziskave o pozitivnih dolgoročnih učinkih trajnega zdravljenja s kisikom na domu so si nasprotujoče (44, 45). Za takšno zdravljenje se odločimo le izjemoma, ko bolniku hkrati izboljša simptome in nasičenost arterijske krvi s kisikom (37).

Specifično zdravljenje

V zadnjem desetletju so na voljo specifična zdravila za zdravljenje PAH, ki so pomembno spremenila način zdravljenja ES. Kombiniran vazodilatatorni in antiproliferativni učinek teh zdravil vpliva na zmanjšanje PVR in PAH, izboljša klinično simptomatiko, telesno zmogljivost in preživetje (46). Na voljo so tri skupine specifičnih zdravil:

- antagonisti endotelinskih receptorjev (bosentan, ambrisentan, macitentan),
- inhibitorji fosfodiesteraze tipa 5 (sildenafil, tadalafil) in stimulatorji gvanilatne ciklaze (riociguat) ter

- prostanoidi (epoprostenol, treprostnil in iloprost).

Zdravila so prisotna na našem tržišču. Zdravimo bolnike, ki so v funkcijskem razredu 2 in več po razdelitvi Svetovne zdravstvene organizacije. Bolnike lahko zdravimo z enim zdravilom ali v kombinaciji (37).

Antagonisti endotelinskih receptorjev

Bosentan je oralni antagonist receptorjev tipa A in B za endotelin-1 (neselektivni dvojni antagonist). BREATHE-5 (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5), edina randomizirana raziskava pri bolnikih z ES, je potrdila izboljšanje klinične simptomatike, telesne zmogljivosti s povečanjem prehojene razdalje na 6 MTH in zmanjšanje PVR v primerjavi s placebom že po 16 tednih zdravljenja ne glede na tip PSN (47). Zdravilo je varno, le pri manjšem odstotku bolnikov porastejo jetrni encimi, zato so potrebne njihove mesečne kontrole (37).

V klinični uporabi je še ambrisentan, selektivni antagonist receptorjev tipa A za endotelin-1, ki kratkoročno in dolgoročno izboljša simptome in telesno zmogljivost bolnikov z ES (48). Med novejša zdravila sodi macitentan, ki je prav tako dvojni antagonist endotelinskih receptorjev (37).

Zdravila z delovanjem na ciklični gvanozin monofosfat

Sildenafil je inhibitor fosfodiesteraze tipa 5, ki z zaviranjem razgradnje cGMP poveča od dušikovega oksida odvisno vazodilatacijo. Zdravilo je varno in pri bolnikih z ES izboljša klinične simptome, telesno zmogljivost in podaljšuje preživetje (49, 50). Podobne pozitivne rezultate so prikazale tudi raziskave z dolgodelujočim tadalafilom, ki ga redko uporabljamo (51).

Riociguat je najnovejše specifično zdravilo za PAH. Povečuje nastanek cGMP s stimulacijo gvanilatne ciklaze in ima ugodne učinke na telesno zmogljivost, klinične simptome in hemodinamične kazalnike (37).

Prostanoidi

Na voljo je več prostanoidov, sintetičnih analogov prostaciklina (PGI_2), ki ima pomembno vlogo v nastanku PAH. To skupino zdravil uporabljamo le pri najbolj ogroženih bolnikih (funkcijski razred 4 po razdelitvi Svetovne zdravstvene organizacije). Epoprostenol je najučinkovitejše specifično zdravilo. Zaradi kratkega razpolovnega časa ga je treba aplicirati v kontinuirani infuziji, zato so možni zapleti kot dislokacija infuzijskega katetra, nastanek katetske sepse in paradoksnih embolij, in ga uporabljamo le pri najbolj ogroženih bolnikih (52). V obliki podkožnih infuzij lahko apliciramo treprostnil. Njegovo uporabnost močno omejuje pojav hudih bolečin na mestu aplikacije. Iloprost se uporablja v obliki inhalacij večkrat dnevno (53).

Kirurško zdravljenje in presaditev

Ko se pojavi ES, kirurška poprava PSN ni več mogoča. Pri manjšem deležu zelo simptomatskih bolnikov, pri katerih so izčrpane vse druge možnosti zdravljenja, je mogoča pre-

saditev srca in pljuč ali le presaditev pljuč s hkratno popravo PSN. Perioperativna smrtnost ob teh posegih je velika, petletno preživetje po presaditvi srca in pljuč je okoli 50 %. Preživetje po presaditvi srca in pljuč je večje kot ob izolirani presaditvi pljuč (54).

ZAKLJUČEK

ES je pomemben zaplet pri bolnikih s PSN, ki vodi v močno zmanjšano kvaliteto življenja in skrajšano pričakovano življenjsko dobo. Zaradi kliničnih simptomov in pogostega pojava večorganskih zapletov sta obravnava in zdravljenje teh bolnikov kompleksna in sodita v specializirane centre, ki so usmerjeni v obravnavo odraslih bolnikov s PSN. Bolnikom z ES pomagamo s podpornim in specifičnim zdravljenjem, le redko se odločimo za presaditev srca in pljuč. Specifična zdravila za PAH izboljšajo kvaliteto življenja in preživetje bolnikov. Pomembno je tudi, da bolnike z ES spremljamo v specializiranih centrih z rednimi, najmanj letnimi, kontrolnimi pregledi.

LITERATURA

1. Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol.* 2007; 120 (2): 198–204.
2. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev.* 2012; 21 (126): 328–37.
3. Eisenmenger V. Die angeborenen Defecte der Kammerscheidewand des Herzens. *Z Klin Med.* 1897; 32: 1–28.
4. Wood P. The Eisenmenger syndrome. *Br Med J.* 1958; 2 (5098): 701–9.
5. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2007; 115 (8): 1039–50.
6. Barst RJ, Ivy DD, Foreman AJ, et al. Four- and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry). *Am J Cardiol.* 2014; 113 (1): 147–55.
7. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J.* 2006; 27 (14): 1737–42.
8. Sakazaki H, Niwa K, Nakazawa M, et al. Clinical features of adult patients with Eisenmenger's syndrome in Japan and Korea. *Int J Cardiol.* 2013; 167 (1): 205–9.
9. Rame JE. Pulmonary hypertension complicating congenital heart disease. *Curr Cardiol Rep.* 2009; 11 (4): 314–20.
10. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2001; 120 (5): 1562–9.
11. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, et al. Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation.* 1991; 84 (6): 2280–5.
12. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992; 327 (2): 70–5.
13. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004; 351 (16): 1655–65.
14. Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs.* 2008; 68 (8): 1049–66.
15. Kaemmerer H, Mebus S, Schulze-Neick I, et al. The adult patient with Eisenmenger syndrome: a medical update after dana point part I: epidemiology, clinical aspects and diagnostic options. *Curr Cardiol Rev.* 2010; 6 (4): 343–55.
16. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, et al. The Belgian Eisenmenger syndrome registry: implications for treatment strategies? *Acta Cardiol.* 2009; 64 (4): 447–53.
17. Dimopoulos K, Diller GP, Piepoli MF, et al. Exercise intolerance in adults with congenital heart disease. *Cardiol Clin.* 2006; 24 (4): 641–60.
18. Srinivas SK, Manjunath CN. Differential clubbing and cyanosis: classic signs of patent ductus arteriosus with Eisenmenger syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88 (9): 105–6.
19. Wijesekera VA, Radford DJ. Hypertrophic osteoarthropathy in Eisenmenger syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2013; 8 (3): 65–9.
20. Gidding SS, Stockman JA. Erythropoietin in cyanotic heart disease. *Am Heart J.* 1988; 116 (1): 128–32.
21. DeFilippis AP, Law K, Curtin S, et al. Blood is thicker than water: the management of hyperviscosity in adults with cyanotic heart disease. *Cardiol Rev.* 2007; 15 (1): 31–4.
22. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12): 13–24.
23. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J.* 1998; 19 (12): 1845–55.
24. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadjji JS, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol.* 1999; 84 (6): 677–81.
25. Silversides CK, Granton JT, Konen E, et al. Pulmonary thrombosis in adults with Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42 (11): 1982–7.
26. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (7): 634–42.
27. Perloff JK, Hart EM, Greaves SM, et al. Proximal pulmonary arterial and intrapulmonary radiologic features of Eisenmenger syndrome and primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2003; 92 (2): 182–7.
28. Kaemmerer H, Fratz S, Braun SL, et al. Erythrocyte indexes, iron metabolism, and hyperhomocysteinemia in adults with cyanotic congenital cardiac disease. *Am J Cardiol.* 2004; 94 (6): 825–8.

29. Reardon LC, Williams RJ, Houser LS, et al. Usefulness of serum brain natriuretic peptide to predict adverse events in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol.* 2012; 110 (10): 1523–6.
30. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, et al. B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart.* 2012; 98 (9): 736–42.
31. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166 (1): 111–7.
32. Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J.* 2014; 35 (11): 716–24.
33. Broberg CS, Uebing A, Cuomo L, et al. Adult patients with Eisenmenger syndrome report flying safely on commercial airlines. *Heart Br Card Soc.* 2007; 93 (12): 1599–603.
34. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2009; 30 (19): 2369–413.
35. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J.* 2008; 30 (3): 256–65.
36. Uebing A, Steer PJ, Yentis SM, et al. Pregnancy and congenital heart disease. *BMJ.* 2006; 332 (7538): 401–6.
37. Galić N, Humbert M, Vachieri JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2015; 37 (1): 67–119.
38. Lovell AT. Anaesthetic implications of grown-up congenital heart disease. *Br J Anaesth.* 2004; 93 (1): 129–39.
39. Beghetti M, Galić N. Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (9): 733–40.
40. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Dimopoulos K, et al. Disease targeting therapies in patients with Eisenmenger syndrome: response to treatment and long-term efficiency. *Int J Cardiol.* 2013; 167 (3): 840–7.
41. Rose SS, Shah AA, Hoover DR, et al. Cyanotic congenital heart disease (CCHD) with symptomatic erythrocytosis. *J Gen Intern Med.* 2007; 22 (12): 1775–7.
42. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48 (2): 356–65.
43. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J.* 2011; 32 (22): 2790–9.
44. Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, et al. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J.* 1986; 55 (4): 385–90.
45. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164 (9): 1682–7.
46. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010; 121 (1): 20–5.
47. Galić N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006; 114 (1): 48–54.
48. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2011; 107 (9): 1381–5.
49. Chau EMC, Fan KYY, Chow WH. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2007; 120 (3): 301–5.
50. Tay ELW, Papaphylactou M, Diller GP, et al. Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int J Cardiol.* 2011; 149 (3): 372–6.
51. Mukhopadhyay S, Nathani S, Yusuf J, et al. Clinical efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in Eisenmenger syndrome – a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Congenit Heart Dis.* 2011; 6 (5): 424–31.
52. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation.* 1999; 99 (14): 1858–65.
53. Cha KS, Cho KI, Seo JS, et al. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol.* 2013; 112 (11): 1834–9.
54. Stoica SCA, McNeil KDF, Perreas KF, et al. Heart-lung transplantation for Eisenmenger syndrome: early and long-term results. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72 (6): 1887–91.

Saša Štupar¹, Andrej Strahovnik²

Klinični pregled zapestja

Clinical Examination of the Wrist

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zapestje, anamneza, klinični pregled, palpacija

Natančen kliničen pregled z anamnezo pripomore k opredelitvi bolezenskega dogajanja v zapestju. Pomembno je, da pridobimo z boleznijo povezane podatke, si natančno ogledamo in pretipamo vse predele zapestja ter preverimo obseg gibljivosti. Simptomatsko zapestje moramo vedno primerjati z zapestjem drugega uda. Pri palpaciji smo pozorni na prisotnost bolečine v posameznih področjih zapestja. Pretipamo osrednji dorzalni del zapestja, lateralni (radialni) predel, radialni volarni predel, ulnarni volarni predel in medialni (ulnarni) predel zapestja ter distalno vrstico zapestnih koščic skupaj z bazami metakarpalnih kosti. Natančno moramo pretipati posamezne strukture, predvsem kosti (čolnič, lunica, trivogelnica, grašek, velika mnogovogelnica, mala mnogovogelnica, glavatica in kaveljnica) in kite (ekstenzorje in fleksorje) ter po potrebi izvesti specialne teste (npr. Finkelsteinov, Kirk-Watsonov in Linscheidov test, Kleinmanov strižni test, test s povlečenjem kljukice kaveljnice ter Allenov, Tinelov in Phalenov test). Nato preverimo še obseg pasivnih in aktivnih gibov: ekstenzijo in fleksijo, radialno in ulnarne deviacije ter pronacijo in supinacijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: wrist, medical history, physical examination, palpation

A careful clinical examination and patient's medical history contribute to the diagnosis of wrist disease. It is important to obtain disease-related information, accurately inspect and palpate all parts of the wrist and check the range of motion of the wrist. The symptomatic wrist should always be compared with the contralateral wrist. In palpation we pay attention to the presence of pain in specific areas of the wrist. The central dorsal area, lateral (radial), radial volar, ulnar volar and medial (ulnar) areas, and the distal row of carpal bones with bases of metacarpal bones should be palpated. We should precisely palpate individual structures, particularly the bones (scaphoid, lunate, triquetrum, pisiform, trapezium, trapezoid, capitate and hamate) and the tendons (extensors and flexors), and if necessary perform special tests (for example: Finkelstein's test, Kirk Watson's test, Linscheid test, Kleinman shear test, hook of the hamate pull test, Allen's test, Tinel's test, and Phalen's test). At the end we must check active and passive range of motion: extension, flexion, radial and ulnar deviation, pronation and supination.

¹ Saša Štupar, dr. med., Zdravstveni dom Celje, Splošna nujna medicinska pomoč, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje; stupar.sasa@outlook.com

² Asist. Andrej Strahovnik, dr. med., Travmatološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

UVOD

Kljub izboljšanju slikovnih tehnik in uporabi artroskopije klinični pregled ostaja najpomembnejši korak v diagnostiki poškodb zapestja. Nema lokrat je v urgentnih kirurških ambulantah opravljen pomanjkljivo. Pomemben je predvsem za začetno umestitev in prepoznavo stopnje poškodbe, še posebej pa za oblikovanje diferencialnih diagnoz (1, 2). Brez tega je primerna uporaba slikovnih tehnik nemogoča, lahko vodi do napačne diagnoze in napačno usmerjenih preiskav. Najboljši primer le-tega so zlomi kljukice kaveljnice (lat. *os hamatum*), ki so redko vidni na RTG-posnetkih, na zlom pa se zlahka pomisli klinično ob dobrem poznavanju anatomije; diagnozo potrdimo s CT-slikanjem. Podobno je pogosto zgrešena poškodba čolnič (lat. *os scaphoideum*). Enako pomembne in pogosto spregledane so poškodbe ligamentov, še posebno če ni hkratne dislokacije, saj je RTG-posnetek ob tem nemalokrat brez znakov poškodbe (1).

Pri sumu na bolezensko dogajanje v zapestju najprej naredimo usmerjeno anamnezo, nato nadaljujemo pregled z inspekcijo, palpacijo struktur v zapestju in merjenjem obsega gibljivosti sklepov. Najdbe moramo primerjati z zapestjem druge roke.

ANAMNEZA

Anamneza mora vsebovati splošne anamnestične podatke in usmerjeno anamnezo. Med splošnimi anamnestičnimi podatki so pomembni starost in spol, ki sta povezana z verjetnostjo obrabe sklepov, ročnost (desničnost/levičnost), poklic in ljubitelske dejavnosti (zaradi ponavljajočih se gibov), predhodne poškodbe in operacije zapestja, druge ortopedske oz. revmatološke bolezni ter pridružene bolezni (3, 4).

Pri usmerjeni anamnezi moramo izvedeti, kakšen je bil začetek bolezni (nenaden/postopen), ali je potek akuten ali kroničen, mesto in naravo simptomov, kakovost in intenzivnost bolečine ter mesto širjenja bolečine. Vprašati moramo, ali ima

bolnik občutek otrplosti in mravljinčenja v roki ter če težave povezuje s specifičnimi aktivnostmi. Bolnik naj navede dejavnike, ki sprožijo oz. omilijo simptome, frekvenco in trajanje bolečine po končanju aktivnosti. Zlasti je pomembno, ali je bila prisotna poškodba in kakšen je bil mehanizem le-te ter morebitni ukrepi neposredno po poškodbi. Pomembna je še subjektivna ocena izgube gibljivosti zapestja, nenormalni zvoki ali občutki pri gibanju zapestja ter učinkovitost predhodnega zdravljenja (4, 5).

INSPEKCIJA

Bolnik naj najprej s svojim prstom pokaže mesto največje bolečine, saj je le-to pogosto tudi mesto patologije, še posebej pri kroničnih mehanskih okvarah. Pri akutnih poškodbah ali pri kroničnih vnetnih boleznih mesto največje bolečine ni tako značilno (6).

Z natančno inspekcijo iščemo specifična področja otekanja ali očitnih deformacij, rdečine, cianoze, toplote, vozličev ali kožnih lezij in predhodnih kirurških brazgotin (3, 7).

Radialna deviacija zapestja lahko npr. kaže na prikrajšavo koželjnice (lat. *radius*) ali izgubo nagiba koželjnice zaradi slabega celjenja kosti (lat. *mal-union*). Lahko tudi kaže na skafolunatno razmaknitev (disociacijo), pri kateri flektirani čolnič skrajša radialno stran zapestja. Radialna deviacija zapestja je pogosta tudi pri vnetnih artropatijah (6).

Ulnarna deviacija zapestja ni pogosta, toda prominenca glave podlaktnice (lat. *ulna*) je pomemben znak patologije distalnega radioulnarnega sklepa (lat. *articulatio radioulnaris distalis*, ARD) ali ulnarne strani zapestja. Pri revmatoidnem zapestju je prominentna glava podlaktnice v kombinaciji z izgubo rotacije zapestja in dorzifleksijo znana kot sindrom glave podlaktnice (angl. *caput ulnae syndrome*), podobna deformacija pa je vidna tudi pri razpokah trikot-

nega vezivno-hrutančnega diska (lat. *discus articularis articulationis radioulnaris distalis*, angl. *triangular fibrocartilage complex*, TFCC) (6, 7). Zelo izrazita distalna podlakt-nica, povezana z viličasto distalno radialno deformacijo, kaže na slabo zaceljen zlom distalnega dela koželjnice s poškodbo radioulnarnih ligamentov. Bolniku naročimo, naj s plosko roko pritisne na površino preiskovalne mize – če se pri tem pokaže nenavadno prominentna glava podlaktnice, ki izpodriva palmarno tvorjeno jamico na dorzalni površini zapestja, to imenujemo *dimple sign*, ki je karakterističen za nestabilnosti ARD (8, 9).

Ocenjujemo tudi simetričnost zapestja v primerjavi z udom na drugi strani ter simetričnost prstov ulnarne strani s prsti radialne strani. Prisotnost atrofije kaže na patologijo živcev. Atrofija hipotenarjeve eminence je lahko posledica utesnitve ularnega živca v Guyonovem kanalu ali višje v poteku živca, atrofija tenarja kaže na utesnitev medianega živca (npr. sindrom zapestnega prehoda) (7, 10).

PALPACIJA

Naslednji korak pri pregledu zapestja je palpacija struktur. Metode se med posameznimi avtorji razlikujejo – nekateri pretipajo najprej kosti, sklepe in nato še mehka tkiva (1, 6). V nadaljevanju opisujemo palpacijo skupaj s specialnimi testi za posamezna področja zapestja.

Palpacija osrednjega dorzalnega dela

Bolnikovo roko držimo v zapestju in pretipamo s konico palca. V osrednjem dorzalnem delu zapestja pretipamo radiokarpalni sklep in lunico (lat. *os lunatum*). Mehkotkivne strukture v tem predelu so kite drugega (kiti *extensor carpi radialis longus* (ECRL) in *extensor carpi radialis brevis* (ECRB)) in četrtega (*extensor indicis*, *extensor digitorum communis*) ekstenzornega kompartmenta (5, 11).

Najprej pretipamo radiokarpalni sklep, ki ga tvorijo distalni del koželjnice, čolnič in lunica. Nahaja se neposredno pod presečiščem kite ekstenzorja kazalca in namišljeno linijo pravokotno na najbolj distalen vidik koželjnice (5). Naslednji pomemben mejnik je Listerjev tuberkel (grčica koželjnice), ki leži na dorzalni površini distalnega dela koželjnice v liniji z mehkim tkivom med kazalcem in sredincem. Tipa se kot majhen longitudinalen greben v dolgi osi podlakti. Kiti ECRL in ECRB potekata na radialni strani Listerjevega tuberkla. Najbolje ju tipamo, ko bolnik ekstendira in radialno devijira zapestje (10–12).

Lunica se nahaja v proksimalni vrsti koščic zapestja in leži med koželjnico proksimalno in glavatico (lat. *os capitatum*) distalno. Lunica in glavatica ter baza tretje metakarpalne kosti se nahajajo v isti liniji, pokriva jih kita ECRB, ki se pripenja na bazo tretje metakarpalne kosti (10). Lunica je najpogosteje dislocirana kost v zapestju. Pretipamo jo tako, da bolnikovo zapestje postavimo v fleksijo in se od Listerjevega tuberkla pomaknemo distalno in ulnarno. Z izmenjavanjem fleksije in ekstenzije bolnikovega zapestja lahko ocenimo gibljivost v kapitolunatnem sklepu (1, 11). Občutljivost v predelu lunice, še posebej v povezavi z zmanjšanim obsegom gibljivosti kapitolunatnega sklepa, lahko kaže na Kienböckovo bolezen (avaskularna nekroza lunice) (10, 13).

Na radialnem robu lunice, med *extensor indicis* in *extensor pollicis longus*, je mehka vboklina, ki se imenuje križna jama (lat. *crucifixion fossa*) in se nahaja nad nivojem skafolunatnega sklepa. Na radialni strani križne jame se nahaja proksimalni del čolniča (11, 14, 15).

Bolečina oz. občutljivost v tem predelu je lahko posledica poškodbe skafolunatnega ligamenta ali dorzalnega zapestnega sindroma (angl. *dorsal wrist syndrome*), ki ga dokažemo s testom ekstenzije prsta (angl. *finger-extension test*) (slika 1). Trda kepa na mestu križne jame je najverjetneje ganglion



Slika 1. Bolnikovo zapestje držimo v pasivni fleksiji. Bolnik naj poskuša iztegniti zapestje proti uporu. Test je pozitiven, če bolnik začuti bolečino v skafolunatnem predelu.



Slika 2. Strižni test za preverjanje stabilnosti skafolunatnega sklepa.

ali proksimalni del čolniča ob skafolunatni razmaknitvi (6, 11, 16).

Bolečino in nestabilnost v predelu skafolunatnega sklepa lahko testiramo s strižnim testom (angl. *shear test*). S kazalcem ene roke držimo tuberositas čolniča (najbolj izrazita kepa na volarno-radialni strani zapestja), s palcem pa proksimalni del čolniča v križni jami. Palec druge roke damo na lunico dorzalno in nato strukturi izmenično premikamo dorzalno in palmarno (slika 2). Če bolnik ob tem čuti bolečino, smo z veliko

verjetnostjo potrdili poškodbo skafolunatnega sklepa (17, 18).

Naslednji test, ki ga lahko izvedemo za ugotavljanje nestabilnosti skafolunatnega sklepa, je Kirk-Watsonov test (slika 3). S palcem primemo tuberkel čolniča, da preprečimo premikanje čolniča v vertikalnejši položaj ob radialni deviaciji. Bolnikovo zapestje naj bo ob tem v rahli ekstenziji. Nato bolnikovo zapestje premikamo v ulnarno in radialno deviacijo. Test je pozitiven, če preiskovalec sliši znatno klikanje



Slika 3. Kirk-Watsonov test za oceno stabilnosti skafolunatnega sklepa. Bolnikovo zapestje naj bo ulnarno devirano (levo), nato ga pomaknemo v radialno deviacijo s konstantnim pritiskom palca na tuberkel čolniča (desno).

v zapestju, bolnik pa ob tem občuti bolečino (17).

Palpacija čolniča in sosednjih struktur – lateralni (radialni) pogled na zapestje

Pri premiku palca radialno vzdolž dorzalne roba koželjnice prečimo kito *extensor pollicis longus* in pridemo do *processus styloideus radii*, ki leži na volarni strani dolge osi koželjnice in ima na svoji konici utor z robom. Bolečina v tem predelu lahko kaže na kontuzijo, zlom ali radioskafoidni artritis. Pri premiku palca distalno vstopimo v kotanjo anatomske tobačnice (angl. *anatomical snuffbox*). Anatomska tobačnica se jasno vidi, ko je bolnikov palec maksimalno iztegnjen. Ulnarno (posteromedialno) mejo torej tvori kita *extensor pollicis longus*, radialno (anterolateralno) mejo tvorita kiti *abductor pollicis longus* in *extensor pollicis brevis*, ki prehajata čez *processus styloideus radii* (proksimalna meja anatomske tobačnice). Distalno mejo tvori palčeva metakarpalna kost. Dno anatomske tobačnice se spreminja glede na položaj zapestja, tipljemo lahko veliko mnogovogelnicno (lat. *os trapezium*) in čolnič (10–12, 14, 16).

Kita *extensor pollicis longus* je pogosto mesto rupture predvsem zaradi ishemije kot posledice zloma, manj pogosteje zaradi drgnjenja ob Listerjev tuberkel ali revmatoidnega artritisa. Integriteto kite *extensor pollicis longus* testiramo tako, da prosimo bolnika, naj nastavi palec v retropulzijo

(dvigne palec od podlage, medtem ko je dlan položena plosko na podlago) (10, 19).

Stenozantni tenovaginitis ali de Quervainova bolezen navadno prizadene ovojnice kit *abductor pollicis longus* in *extensor pollicis brevis*. Navadno se pojavi pri ženskah v srednjih letih in se kaže kot kronična bolečina z občasno pekočim občutkom ter otekanjem, v poteku kit pa lahko tipamo manjšo kepo (10). Bolezen lahko diagnosticiramo s Finkelsteinovim testom (slika 4A). Bolnikov palec potegnemo longitudinalno in hkrati ulnarno deviiiramo bolnikovo roko. Ob ostri bolečini vzdolž *processus styloideus radii* ali kit *extensor pollicis brevis* in *abductor pollicis longus* je test pozitiven za de Quervainovo bolezen. Nekateri uporabljajo modificiran Eichoffov test (slika 4B) – bolniku naročimo, naj flectira palec in naredi pest (s prsti preko palca). Nato primemo v pest stisnjeno bolnikovo roko in jo ulnarno deviiiramo. Eichoffov test pogosto zamenjajo in ga obravnavajo kot Finkelsteinov test. Pri tem moramo biti previdni, saj so, za razliko od Finkelsteinovega testa, pri modificiranem Eichoffovem testu rezultati pogosto lažno pozitivni (20, 21).

Čolnič je največja kost, ki tvori dno anatomske tobačnice. Je pogosto zlomljena kost, vendar je na prvem RTG-posnetku zlom pogosto zgrešen in je jasno viden šele na kontrolnem RTG-posnetku po enem tednu. Čolnič delimo na proksimalni del (palpacija tega dela naj bi bila narejena že med palpacijo križne jame), pas, ki ga pretipamo



Slika 4. A – Finkelsteinov test, B – Eichoffov test.

v anatomski tobačnici (lažje tipen v ulnar- ni deviaciji), in tuberkel (grčica na distalno-lateralni volarni strani zapestja) (10). Bolečino ob palpaciji anatomske tobačnice pogosto povzroči poškodba ali vnetje kožne veje radialnega živca, zato je priporočljivo, da se oceni občutljivost na vse tri zgoraj omenjene dele čolniča. S tem lahko ocenimo verjetnost zloma. Bolečina ob palpaciji anatomske tobačnice (slika 5A) z zapestjem v ulnar- ni deviaciji je vredna tri točke, ob bolečini na pritisk na tuberkel čolniča (slika 5C) prištejemo dve točki in za bolečino ob longitudinalno usmerjenem pritisku na



Slika 5. Čolnič. A – palpacija v anatomski tobačnici, B – longitudinalno usmerjen pritisk na palec z zapestjem v radialni deviaciji, C – pritisk na tuberkel čolniča.

palec z zapestjem v radialni deviaciji (slika 5B) eno točko. Če je seštevek enak ali manjši od treh točk, je zlom čolniča malo verjeten (96 % negativna napovedna vrednost) (22).

Radialna volarna palpacija

Pri premiku na palmarno stran zapestja s palcem prečimo prvi ekstenzorni kompartment (*extensor pollicis brevis* in *abductor pollicis longus*), dokler ne zatipamo pulza radialne arterije (1).

Z Allenovim testom testiramo prehodnost radialne in ulnarne arterije. Ne smemo spregledati boleznij žilja, kot so arterijska tromboza ali anevrizme, saj so lahko odgovorne za globoko, neprijetno bolečino v zapestju, ki se širi v dlan in prste (3).

Če se premaknemo še bolj distalno, lahko tipljemo tuberkel čolniča, ki ga najlažje tipamo pri iztegnjenem zapestju (slika 5C). S tuberkla čolniča se premaknemo distalno pod mišice tenarja in devii- rano bolnikovo zapestje ulnar- no, da zatipamo proksimalni rob velike mnogovogelnice (11, 12, 14).

Ulnarno od radialne arterije se nahaja kita *flexor carpi radialis*. Kito *flexor carpi radialis* lahko tipljemo tako, da prosimo bolnika, naj flektira zapestje in radialno devii- ra roko, pri tem se kita izpostavi na radialni strani kite *palmaris longus*. Kita *palmaris longus* se najbolje izrazi, ko prosimo bolnika, naj flektira zapestje in se pri tem dotika z vrhom palca z vrhom mezinca. Kita je odsotna pri 7 % prebivalstva (10, 11, 23).

Ulnarno in globlje od kite *palmaris longus* se nahaja mediani živec (lat. *nervus medianus*). Za testiranje utesnitve mediane- ga živca v zapestnem prehodu uporabljamo Tinelov in Phalenov test (11).

Ulnarna volarna palpacija

Naslednje področje pri preiskovanju zapestja je ulnar- no volarni del, ki vključuje kito *flexor carpi ulnaris* (FCU), grašek (lat. *os pisiforme*), pizotrikvetralni sklep in kljukico kaveljnice (23).

Kita FCU se nahaja na ulnarni volarni strani zapestja, najlažje jo zatipamo tako, da bolniku naročimo, naj abducira in iztegne prste ter obrne dlan navzdol. Bolnik naj poskuša flektirati in ulnarno deviirati zapestje proti uporu – če se pri tem pojavi bolečina s pridružno toplino in oteklino v področju kite FCU, posumimo na tendinitis (6, 11, 24).

Grašek je majhna sezamoidna kost, ki leži na bazi eminence hipotenarja, nad trivogelnico (lat. *os triquetrum*) med vlakni kite FCU. Zaradi lege v kiti FCU je podvržena velikim utesnitvenim in strižnim silam. Na bolečino jo testiramo tako, da s kazalcem pritisnemo na grašek, s palcem pa na ulnar-no dorzalno stran zapestja in jo premikamo transverzno v obe smeri (slika 6A). Nato testiramo pizotrikvetralni sklep, ki ga moramo testirati pred lunotrikvetralnim sklepom, saj ob testiranju slednjega obremenimo oba sklepa. Testiramo ga tako, da pri rahlo flektiranem zapestju potisnemo ulnar-

no mejo graška medialno in nato popustimo pritisk (slika 6B). Če se pri tem pojavijo bolečina ali krepitacije, gre lahko za degenerativno bolezen pizotrikvetralnega sklepa (1, 6, 8, 11, 17).

1–2 cm distalno in 1 cm radialno od graška (torej v liniji z bolnikovim prstancem), globoko pod mišicami hipotenarja, lahko tipamo veliko in trdo kepo – kljukico kaveljnice (slika 7A) (opis preiskave preostalih delov kaveljnice sledi v pod poglavju Distalna vrsta zapestnih koščic in baze metakarpalnih kosti). Kljukica kaveljnice tvori lateralno mejo Guyonovega kanala (ulnarne prehoda) in ulnarno steno zapestnega prehoda. Deluje kot škripec za kiti fleksorjev mezinca. Kiti fleksorjev mezinca na nivoju kljukice kaveljnice spremenita smer, zato vsaka kontrakcija teh mišic ustvarja lateralno usmerjeno silo na kljukico. Pri testu s povlečenjem kljukice kaveljnice se aktivirata ti dve kiti. Bolnikovo zapestje postavimo v rahlo fleksijo in



Slika 6. Grašek. A – tipanje graška, B – testiranje pizotrikvetralnega sklepa.



Slika 7. A – palpacija kljukice kaveljnice, B – test s povlečenjem kljukice kaveljnice.

ulnarne deviacije. S tem je upognitev kit okrog kaveljnice največja. Bolniku naročimo, naj skrči mezinček in prstanec proti uporu – pri tem naraste napetost kit, zato ob zlomu kljukice kaveljnice bolnik čuti lokalizirano bolečino v tem področju (slika 7B) (7, 17, 23).

Guyonov kanal se nahaja med kljukico kaveljnice na radialni strani in graškom ter pizohamatnim ligamentom na ularni strani. Pokriva ga povrhnji dlančno-zapestni ligament. Z volarno palpacijo Guyonovega kanala tipamo ularni živec in arterijo, še posebej smo pozorni na prisotnost ganglioma, kepe mehkega tkiva ali anevrizme (7, 10). Odsotnost ularnega pulza lahko kaže na trombozo ularne arterije, ki je lahko posledica poškodbe hipotenarjeve eminenca ali Mönckebergerjeve skleroze (25).

Palpacija *processus styloideus ulnae* in trikotnega vezivno-hrustančnega diska – medialni (ulnarni) pogled na zapestje

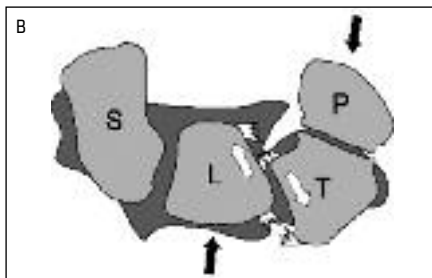
Nadaljujemo s palpacijo glave podlaktnice, ki tvori elevacijo na dorzalno-medialnem vidiku zapestja. Bolnikovo zapestje proniramo, s prstom prečimo glavo podlaktnice distalno, dokler ne zatipamo kite ECU, ki gre preko *processus styloideus ulnae* (14, 15). Da testiramo morebitno subluksacijo kite preko *processus styloideus ulnae*, bolnikovo podlaket supiniramo in bolniku naročimo, naj devijira zapestje ulnarne proti uporu.

V primeru rupture ali podaljšanja se bo kita subluksirala palmarno izven vertikalne vdolbine za *processus styloideus ulnae*. Občasno lahko subluksacijo tudi vidimo in slišimo kot klikajoč zvok. Pri nekaterih posameznikih je rahla subluksacija kite ECU normalna in neboleča, zato je pomembna primerjava z nasprotno stranjo. Revmatoidni artritis je predispozicija za rupturo ali subluksacijo kite ECU. Otekanje vzdolž kite kaže na tenosinovitis (8, 26).

Če premaknemo prst bolj distalno ob *processus styloideus ulnae*, ponovno vstopimo v vdolbinico (ulnarne tobačnice), ki je omejena s kito ECU dorzalno in kito FCU volarno, na dnu zatipamo trivogelnico (najbolje tipna ob radialni deviaciji zapestja) (14, 23).

Volarne strani trivogelnice ne moremo tipati neposredno, ker nad njo leži grašek. Lahko jo testiramo za občutljivost posredno preko pritiska na grašek, pri tem pa je pomembno izključiti občutljivost graška – to naredimo s pritiskom z ularne strani. Če premaknemo konico prsta na dorzalno stran zapestja na istem nivoju, lahko pretipamo hrbtišče trivogelnice. Tu leži majhen tuberkel, ki ga težje zatipljemo in je pogosto odlomljen pri hiperekstenzornih poškodbah (1, 14, 15).

Lunotrikvetralni sklep testiramo za bolečino, občutljivost in nestabilnost. Testiramo ga lahko z več testi. Balotma test lunotrikvetralnega sklepa od preiskovalca zahteva uporabo obeh rok. S palcem ene roke



Slika 8. A – balotma test stabilnosti lunotrikvetralnega sklepa, B – povečana mobilnost v lunotrikvetralnem sklepu ob poškodbi vezi. L – lunica, P – grašek (lat. *os pisiforme*), S – čolnič (lat. *os scaphoideum*), T – trivogelnica.



Slika 9. Kleinmanov strižni test. L – lunica, P – grašek (lat. *os pisiforme*).



Slika 10. Testiranje trikotnega vezivno-hrstančnega diska (angl. *triangular fibrocartilage complex, TFCC*).

pritisujemo na dorzalno stran lunice, s kazalcem pa na volarno stran lunice. S palcem druge roke pritiskamo dorzalno na trivogelnico, s kazalcem pa grašek. Z eno roko nato pritismo v palmarno smer, z drugo v dorzalno in obratno. Test je pozitiven, ko začutimo povečano mobilnost sklepa (primerjamo z bolnikovo drugo roko) (slika 8). Pri Kleinmanovem strižnem testu s palcem ene roke pritiskamo na grašek, z drugo roko pa tej sili nasprotujemo s pritiskom na dorzalno stran lunice (slika 9). Bolečina nakazuje na poškodbo lunotrikvetralnega interesalnega ligamenta. Na nestabilnost lunotrikvetralnega sklepa posumimo tudi pri bolečini ob pritisku na trivogelnico v ulnarni tobačnici (8, 11, 16).

TFCC je mehko tkivna in ligamentozna podpora ARD in ulnarnemu delu zapestja, ki se nahaja med glavo podlaktnice in trivogelnico. Ker distalna podlaktnica prekriva TFCC, ga ne moremo palpirati neposredno, zato mora biti vse testiranje TFCC posredno. Občutljivost na palpacijo v tem predelu, omejena gibljivost in zvoki lomljenja, ki se ujemajo z bolnikovimi simptomi, kažejo na raztrganino lunotrikvetralnega ligamenta ali poškodbo TFCC ali ukleščanje TFCC med podlaktnico in trivogelnico (6, 11, 14, 15, 27). Bolnik naj komolec nasloni na mizo. Z eno roko objamemo koželjnico in podlaktnico, da preprečimo premik v ARD. Z drugo roko držimo bolnikovo roko v ulnarni deviaciji in pritiskamo roko v smeri komolca – s tem posredno pritiskamo na

TFCC. Zapestje proniramo in supiniramo. Bolečina oz. zvočni fenomeni v zapestju kažejo na poškodbo TFCC (slika 10) (11, 18).

Pregledati moramo tudi ARD, ki je pogosto mesto patologije na ulnarni strani zapestja. ARD omogoča supinacijo in pronacijo podlakti in je posledično najbolj ohlapen v srednji legi med pronacijo in supinacijo (6, 7). Če rotiramo zapestje v polno pronacijo oz. supinacijo, se to kaže v nategnitvi volarne oz. dorzalne komponente TFCC, kar stabilizira ARD. Ohlapnost pri balotma testu pri polni pronaciji oz. supinaciji je nenormalna in kaže na izgubo stabilizatorjev podlaktnice. Akutne poškodbe ARD se kažejo kot občutljivost in izguba rotacije zapestja. Dorzalna dislokacija ARD je posledica hiperpronacijske poškodbe z okvaro dorzalnega radioulnarnega ligamenta TFCC in dorzalne kapsule ARD. Ta poškodba se lahko kaže tudi z dorzalno prominenco glave podlaktnice preko zapestja



Slika 11. Znak klavirske tipke. Ob pritisku se glava podlaktnice povrne na normalno anatomsko mesto, ob popustitvi pritiska pa se vrne nazaj v izhodišno stanje.

in podlaktjo, zaklenjeno v pronacijo. Če prominentno glavo podlaktnice pritisnemo navzdol in nato sprostimo, bo skočila nazaj na enako mesto kot pred pritiskom – pozitiven znak klavirske tipke (slika 11) (7, 8, 17).

Distalna vrsta zapestnih koščic in baze metakarpalnih kosti

Sledi pretipanje distalne vrste in karpometakarpalnih sklepov. Poleg tuberkla velike mnogovogelnice in kljukice kaveljnice, ki sta opisana že zgoraj, moramo palpacijo distalne vrste zapestnih koščic in baz metakarpalnih kosti opraviti z dorzalne strani. Če zapestje in prste postavimo v fleksijo, je palpacija zapestnih kosti lažja, saj tako preprečimo previs baz metakarpalnih kosti nad distalno vrsto zapestnih kosti. Na bazi palčeve metakarpalne kosti je velika mnogovogelnica. Je v obliki sedla in se zlahka palpira, ko bolnik flektira in ekstendira palec. Na bazi metakarpalne kosti kazalca



Slika 12. Linscheidov test. Z eno roko podpiramo baze metakarpalnih kosti, z drugo pa pritiskamo distalno glavo druge in tretje metakarpalne kosti v palmarini in dorzalni smeri. Test je pozitiven, če bolnik začuti lokalizirano bolečino v drugem in tretjem karpometakarpalnem sklepu.



je mala mnogovogelnica (lat. *os trapezoidum*). Glavatico najdemo na bazi metakarpalne kosti sredinca in je največja kost v zapestju. Kaveljnico lahko lociramo na bazah metakarpalnih kosti prstanca in mezinca, saj se njuni bazi stikata s kaveljnico v enem sklepu (1, 10, 11).

Nato pregledamo še karpometakarpalne sklepe vseh prstov, tako da dorzalnemu delu posamezne metakarpalne kosti sledimo proksimalno, dokler ne zatipamo previsa na nivoju karpometakarpalnega sklepa. Iščemo morebitno subluksacijo in kepe (kostne ali ganglione) ter testiramo za gibljivost, bolečino in palec za nestabilnost. Prvi metakarpokarpalni sklep najbolje identificiramo z opozicijo bolnikovega palca. Nosilnost sklepa testiramo tako, da s prsti ene roke stabiliziramo veliko mnogovogelnico, s prsti druge roke metakarpalno kost in premikamo transversno ter rotiramo, pri tem pa občutimo morebitne krepitacije in izzovemo bolečino v sklepu (17, 18). Linscheidov test se uporablja za ugotavljanje poškodbe ligamentov in nestabilnost drugega in tretjega karpometakarpalnega sklepa (slika 12) (11).

OBSEG GIBOV V ZAPESTJU

Merimo obseg pasivnih in aktivnih gibov. Če je obseg aktivnega giba manjši od obsega pasivnega giba, to nakazuje patologijo v zapestju. Ocenjujemo tudi bolečino in otrdelost v skrajnih legah (5, 7).

Najprej preverimo pasivno ekstenzijo in fleksijo, kot je prikazano na sliki 13.

Nato testiramo obseg aktivne gibljivosti. Bolnik naj ponavlja za nami in njegovi



Slika 13. Pasivna ekstenzija (levo) in fleksija (desno) zapestja. Normalen obseg fleksije položaja je do 80°, ekstenzije pa do 70°.

komolci naj bodo pokrčeni v pravem kotu. Testiramo fleksijo in ekstenzijo, ulnarne in radialno deviacijo ter pronacijo in supinacijo.

Pri testiranju aktivne ekstenzije (slika 14A) naj ima bolnik metakarpofalangealne sklepe pokrčene v pravi kot, da izničimo učinek kit fleksorjev prstov. Obratno naj ima pri ocenjevanju aktivne fleksije (slika 14B) metakarpofalangealne sklepe v ekstenziji, da sprostimo dolge ekstenzorje (6, 10). Ruptura ekstenzorjev zapestja ne povzroči nenadne izgube ekstenzije zapestja, saj bolnik lahko zapestje iztegne z intaktnimi ekstenzorji prstov. Diagnozo ruptur ECRL in ECRB lahko postavimo, kadar je pasivna ekstenzija zapestja večja kot aktivna (19). Normalen obseg fleksije iz nevtralnega položaja je do 80°, ekstenzije pa do 70°. Izguba polnega obsega fleksije zapestja je prvi znak razvijajočega se izliva v radiokarpalnem sklepu. Izguba fleksije in ekstenzije je premosorazmerna s stopnjo artritisa, z zvonom ali s poškodbami, kot sta zlom čolniča in perilunatna dislokacija (5, 10).

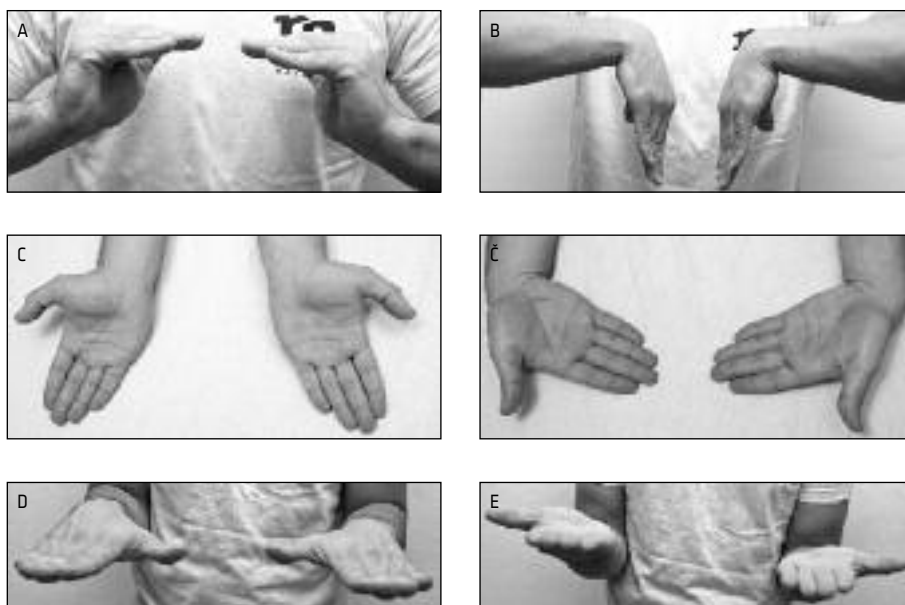
Pri testiranju radialne in ulnarne deviacije naj ima bolnik podlakti supinirane ter roke na mizi. Koželjnica je daljša od podlaktnice, zato je ulnarne deviacije lahko večja kot radialna – ulnarne deviacije (slika 14Č) je torej okoli 30°, medtem ko je radialna deviacije (slika 14C) do 20° (6, 10).

Pri testiranju pronacije (slika 14D) in supinacije (slika 14E) ima bolnik nadlaket in komolce tesno ob telesu ter komolce pokrčene v pravi kot. Normalen obseg pronacije in supinacije je 90° (6).

Bolniku lahko tudi naročimo, naj naredi pest in dela krožne gibe v zapestju, pri tem pa opazujemo, ali je gibanje tekoče, ter poslušamo morebitne klike (6).

ZAKLJUČEK

Za dober klinični pregled zapestja je ključno dobro poznavanje anatomije zapestja. Ključno je, da s pomočjo sistematičnega pregleda ugotovimo, katere strukture v zapestju so prizadete. Klinične značilnosti moramo interpretirati tudi v skladu s slikovno diagnostiko.



Slika 14. Aktivni gibi. A – ekstenzija, B – fleksija, C – radialna deviacija, Č – ulnarne deviacije, D – pronacija, E – supinacija. Normalen obseg ulnarne deviacije je 30°, radialne deviacije do 20°, pronacije in supinacije pa 90°.

LITERATURA

1. Reddy Srinivas R, Compson J. Examination of the wrist – surface anatomy of the carpal bones. *Curr Orthop*. 2005; 19 (3): 171–9.
2. Nelson DL. The importance of physical examination. *Hand Clin*. 1997; 13 (1): 13–5.
3. Atzei A, Luchetti R. Clinical approach to the painful wrist. In: Geissler WB, ed. *Wrist arthroscopy*. New York: Springer; 2005. p. 185–95.
4. Sachar K. Ulnar-sided wrist pain: evaluation and treatment of triangularfibrocartilage complex tears, ulnocarpal impaction syndrome, and lunotriquetral ligament tears. *J Hand Surg Am*. 2012; 37 (7): 1489–500.
5. Boggess BR. Evaluation of the adult with acute wrist pain [internet]. Alphen aan den Rijn: Wolter Kluwers Health – UpToDate; c2014 [citirano 2014 Oct 10]. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com/>
6. Reddy Srinivas R, Compson J. Examination of the wrist – soft tissue, joints and special tests. *Curr Orthop*. 2005; 19 (3): 180–9.
7. Vezeridis PS, Yoshioka H, Han R, et al. Ulnar-sided wrist pain. Part I: anatomy and physical examination. *Skeletal Radiol*. 2010; 39 (8): 733–45.
8. Garcia-Elias M. Clinical examination of the ulnar-sided painful wrist. In: del Piñal F, Mathoulin C, Nakamura T, eds. *Arthroscopic management of ulnar pain*. Berlin: Springer; 2012. p. 25–44.
9. Adams BD, Berger RA. An anatomic reconstruction of the radioulnar ligaments for posttraumatic distal radioulnar joint instability. *J Hand Surg Am*. 2002; 27 (2): 243–51.
10. Iyer KM. Examination of the wrist and hand. In: Iyer KM, ed. *Clinical examination in orthopedics*. London: Springer; 2012. p. 27–46.
11. Skirven T. Clinical examination of the wrist. *J Hand Ther*. 1996; 9 (2): 96–107.
12. Borley NR. Upper limb. In: Borley NR, ed. *Clinical surface anatomy*. London: Manson Publishing Ltd; 1997. p. 50–6.
13. Schuind F, Eslami S, Ledoux P. Kienbock's disease. *J Bone Joint Surg Br*. 2008; 90 (2): 133–9.
14. Saffar P. Clinical examination of the wrist. In: Saffar P, ed. *Carpal Injuries: anatomy, radiology, current treatment*. Paris: Springer; 2013. p. 11–6.
15. Ritchie JV, Munter DW. Emergency department evaluation and treatment of wrist injuries. *Emerg Med Clin North Am*. 1999; 17 (4): 823–42.
16. Sauve PS, Rhee PC, Shin AY, et al. Examination of the wrist: radial-sided wrist pain. *J Hand Surg Am*. 2014; 39 (10): 2089–92.
17. Weinzweig J, Watson KH. Examination of the wrist. In: Weinzweig J, Watson KH, eds. *The wrist*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 48–59.
18. Rex C. Examination of wrist. In: Rex C, ed. *Clinical assessment and examination in orthopaedics*. 2nd ed. New Delhi: Jaypee Brothers, Medical Publishers (P) Ltd; 2012. p. 52–65.
19. Lluch A. Examination of the rheumatoid hand and wrist. *Int Congr Ser*. 2006: 9–26.
20. Goubau JF, Goubau L, Van Tongel A, et al. The wrist hyperflexion and abduction of the thumb (WHAT) test: a more specific and sensitive test to diagnose de Quervain tenosynovitis than the Eichhoff's Test. *J Hand Surg Eur Vol*. 2014; 39 (3): 282–92.
21. Elliott BG. Finkelstein's test: a descriptive error that can produce a false positive. *J Hand Surg Br*. 1992; 17 (4): 481–2.
22. Bergh TH, Lindau T, Soldal LA, et al. Clinical scaphoid score (CSS) to identify scaphoid fracture with MRI in patients with normal x-ray after a wrist trauma. *Emerg Med J*. 2014; 31 (8): 659–64.
23. Johnson D, Evans DM. Wrist and hand. In: Standing S, Borley NR, Gray H, ed. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008. p. 857–98.
24. Beckers A, Koebeke J. Mechanical strain at the pisotriquetral joint. *Clin Anat*. 1998; 11 (5): 320–6.
25. Buterbaugh GA, Brown TR, Horn PC. Ulnar-sided wrist pain in athletes. *Clin Sports Med*. 1998; 17 (3): 567–83.
26. Rayan GM. Recurrent dislocation of the extensor carpi ulnaris in athletes. *Am J Sports Med*. 1983; 11 (3): 183–4.
27. Rhee PC, Sauve PS, Lindau T, et al. Examination of the wrist: ulnar-sided wrist pain due to ligamentous injury. *J Hand Surg Am*. 2014; 39 (9): 1859–62.

Krešimir Božikov¹

Sodobne rekonstrukcije za reanimacijo obraza po parezi obraznega živca

Modern Reconstructive Methods for Facial Reanimation after Facial Palsy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pareza obraznega živca, rekonstrukcija, kirurgija, reanimacija obraza

Pareza obraznega živca povzroča bolniku nezmožnost izražanja čustev ter različne funkcionalne motnje. Zdravljenje pareze obraznega živca je odvisno od njenega vzroka. V primeru, da je pareza obraznega živca dokončna, nastopimo plastični kirurgi, ki skušamo z različnimi rekonstrukcijskimi metodami nadomestiti izostalo mimiko obraza. Namen prispevka je predstaviti sodobne načine rekonstrukcije po parezi obraznega živca ter opozoriti na pomembnost hitre napotitve bolnikov z dokončno parezo v tovrstno obravnavo.

ABSTRACT

KEY WORDS: facial palsy, reconstruction, surgery, facial reanimation

Facial palsy causes substantive disfiguration and functional deficit of the affected side of the face. Treatment of facial palsy differs and depends on the underlying cause. When facial palsy is definitive and spontaneous regeneration of the facial nerve is not expected, then reconstructive procedures for facial reanimation are necessary. The aim of this article is to show the modern principles of facial reanimation and to stress the importance of an early referral of patients with definitive facial palsy to the specialized centers.

¹ Doc. dr. Krešimir Božikov, dr. med., Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; kresimirbozikov@yahoo.com

UVOD

Pareza obraznega živca povzroča bolniku nezmožnost izražanja čustev in druge različne funkcionalne motnje. Delovanje ustnega sfinktra je moteno, kar se kaže z iztekanjem sline in oteženo artikulacijo besed. Zaradi paralize krožne očesne mišice je oteženo solzenje, bolnik ne more zapreti oči, pojavi se paralitični izvih spodnje veke, kar lahko privede do ekspozicijske keratinopatii ali razjede roženice. Mnogokrat je oteženo tudi dihanje skozi nos. Zaradi razobličjenja obraza se prizadeti bolniki izogibajo javnim prostorom, njihova socializacija je motena.

ETIOLOGIJA

Pareza obraznega živca je pridobljena ali prirojena. Najpogostejši vzrok zanjo je idiopatski nevtitis obraznega živca ali Bellova paraliza, ki se pojavlja v več kot 50 % vseh primerov (1). Drugi dve najpogostejši skupini vzrokov pareze zajemata poškodbe (zlomi temporalne kosti ter lacerokontuzne rane v poteku obraznega živca) in tumorje (znotrajlobanjski, karcinomi obušesne žleze). Obojestranske pareze se pojavljajo v 0,3–2 % (2). Eden pogostejših vzrokov pridobljene obojestranske pareze je borelijoza (3). Prirojene pareze so zelo redke in se pojavljajo v 0,1–0,8 % (4). Večinoma niso popolne in zajamejo le posamezne veje obraznega živca.

ZDRAVLJENJE

Ker je pareza obraznega živca posledica različnih dogajanj v telesu, so tudi zdravljenja različna. Vedno je potrebno najprej ugotoviti vzrok pareze s primerno diagnostiko in se posledično odločiti za zdravljenje. Bellova paraliza je najpogostejši vzrok pareze obraznega živca. Prvič jo je že leta 1821 opisal škotski anatom Charles Bell. Vedeti moramo, da diagnozo Bellova paraliza postavimo z izključitvijo drugih vzrokov. Vzrok zanjo je vnetje in otekanje živca, kar povzroči njegovo utesnitev ter ishemijo

v kanalu temporalne kosti. Primarno poskusimo zdraviti z zdravili. Raziskave so pokazale boljši izid boleznin pri zgodnjem zdravljenju s kortikosteroidi. Istočasno zdravljenje z antivirusnimi agensi ni vsesplošno sprejeto (5). Bolnik s parezo potrebuje tudi sredstva za zaščito oči, in sicer umetne solze, lubrikante in po potrebi očesno komoro za čez noč – še posebej, če nima izraženege Bellovega pojava. V primeru atipičnega poteka oz. če niso prizadete vse veje obraznega živca, je nujno potreben pregled pri nevrologu, ki izključi nevrološko obolenje. Pregled pri okulistu je smiseln, če ima bolnik rdeče oko oziroma bolečine v očesu. Plastični kirurgi ne sodelujemo v procesu zdravljenja pareze obraznega živca. Naše delo se prične, ko se pareza obraznega živca ne popravi oz. ko se ugotovi, da je le ta dokončna in spontano izboljšanje ni možno.

REKONSTRUKTIVNI POSEGI ZA REANIMACIJO OBRAZA

Kadar regeneracija obraznega živca po preboleli boleznin ali poškodbi ni popolna ali je sploh ni, lahko ponovno vzpostavimo mimitko prizadete strani obraza z različnimi rekonstruktivnimi posegi.

Cilji rekonstrukcij so zagotoviti kompetenco ust in oči, povrniti simetrijo obraza v mirovanju ter povrniti hoten ali spontan nasmeh. Kirurško zdravljenje je odvisno od pretečenega časa od nastanka pareze. Če obstaja verjetnost za spontano regeneracijo delovanja obraznega živca, je potrebno s kirurškimi rekonstrukcijami počakati vsaj leto dni. V primeru, da regeneracije ne pričakujemo (npr. pri prekinitvi živca ob odstranitvi tumorja), je smiselno takoj pričeti z rekonstruktivnimi posegi, saj z zgodnjimi posegi dosežemo boljše rezultate kot s kasnejšimi (6).

Obdobje do dveh let po nastanku pareze obraznega živca

Obrazne mišice po denervaciji postopno atrofirajo in morfološko spreminjajo svojo

Tabela 1. Algoritem rekonstrukcij pri dokončni parezi obraznega živca.

Trajanje pareze	Rekonstrukcija
0–12 (24) mesecev	primarni šiv živca premostitveni presadek <i>n. trigeminus</i> (motorična veja za maseterno mišico) > <i>n. facialis</i> <i>n. hypoglossus</i> > <i>n. facialis</i> »jump« presadek
> 24 mesecev	statična rekonstrukcija prosti prenos funkcionalne mišice transpozicija regionalne mišice

strukturo, po dveh letih pa dokončno postanejo nefunkcionalne in vzpostavitev njihove aktivnosti ni več možna (6–8). Najenostavnejši in najučinkovitejši način zdravljenja v primeru prekinitve živca je takojšnji direktni šiv. V primeru živčne vrzeli je potrebno le-to nadomestiti z živčnim presadkom. Če nimamo funkcionalnega proksimalnega krna obraznega živca (po odstranitvi znotrajlobanjskih tumorjev), je v prvem letu po nastanku pareze smiselno uporabiti drugi motorični živec, ki ga povežemo z distalnim delom nedelujočega obraznega živca (7). Najprimernejša za ta način sta *n. hypoglossus* ali pa horizontalna motorična veja *n. tri-*

geminusa za mišico maseter (9, 10). Pri uporabi motorične veje za maseter le-to spojimo z distalnim krnom obraznega živca. Mimične gibe obraza bo bolnik na ta način dosegel s stiskom zob. Z anastomozo med *hypoglossusom* in distalno vejo obraznega živca se gib obraznih mišic doseže s premikom jezika. Ker posledično polovica jezika ostane hroma, je ta metoda rekonstruktivnih posegov zelo mutilantna in se danes ne uporablja več (7). Nadomestila jo je metoda uporabe živčnega presadka, s katerim povežemo neprekinjen ali le delno zarezan živec *hypoglossus* z distalnim delom obraznega živca (11). Živčni presadek kot povezavo med

**Slika 1.** Hypoglosso-facialni »jump« presadek.

obema živcema všijemo na *hypoglossus* s tehniko »konec s stranjo« ter na distalni del obraznega živca s tehniko »konec s koncem«. S to tehniko se izognemo parezi mišic jezika, hoten gib obraznih mišic pa bomo dosegli s premikom jezika (slika 1, tabela 1).

Obdobje po dveh letih od nastanka pareze obraznega živca

V kasnejšem obdobju operiramo večji del bolnikov s parezo obraznega živca. Mnogim bolnikom, ki so utrpeli dokončno parezo obraznega živca brez možnosti regeneracije, žal ne ponudijo možnosti zgodnjega rekonstrukcijskega posega in v našo ambulanto pridejo več let po nastanku pareze. Manjši del bolnikov predstavljajo bolniki s prirojeno parezo ter tisti, pri katerih smo pričakovali regeneracijo živca, vendar do te ni prišlo.

Izbira tehnike je odvisna od težav, želja ter starosti bolnika. Dinamične rekonstrukcije so primerne za bolnike, mlajše od 60. leta starosti, z njimi dosežemo hoten ali spontan nasmeh in zapiranje oči (6). Na mesto nedelujočih obraznih mišic prenesemo mišice, ki so v bližini obraza (*m. temporalis*, *m. maseter*) ali pa oddaljene mišice oz. njihove dele (*m. gracilis*, *m. latissimus dorsi*, *m. pectoralis minor*) (12).

Starejši bolniki in tisti s pričakovanim krajšim preživetjem so primerni za statične rekonstrukcije (7). Z njimi želimo doseči

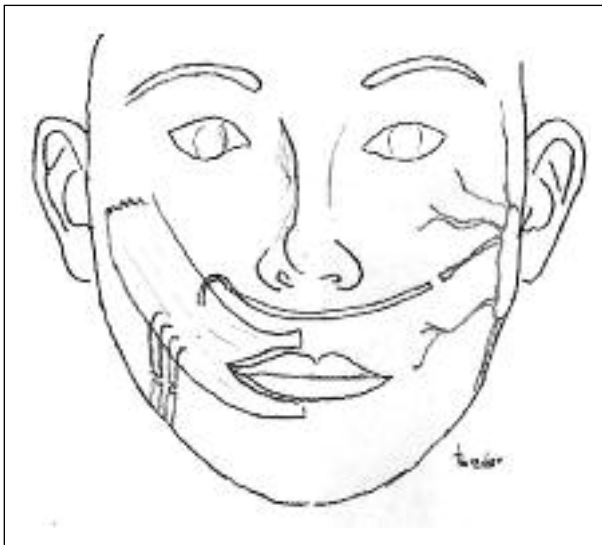
kompetenco ust, simetrijo obraza v mirovanju ter popraviti paralični izvih spodnje veke. V poštev pridejo suspenzija ustnega kota s fascijo lato ali suspenzija spodnje veke s tetivo *m. palmaris longus* (6, 7).

Največkrat za rekonstrukcijo tako nasmeha kot zapiranja oči uporabimo temporalno mišico (slika 2) (13–15). Zaradi izogiba sinkinezij jo navadno uporabimo le za eno izmed obeh možnosti. Ker je oko funkcionalno pomembnejši organ, temporalno mišico prenesemo za zapiranje oči, kadar ima bolnik lagoftalmus, s klinično izraženimi težavami (konjunktivitis, keratitis). S to metodo prenosa dela temporalne mišice lahko bolnik zapre oko s pomočjo stiska zob ali pa se nasmehne (v primeru prenosa mišice v področje ustnega kota) – prav tako s pomočjo stiska zob (15).

Najzahtevnejši posegi, s katerimi dosežemo spontan gib ust (nasmeh) na prizadeti stani, so funkcionalni mikrokirurški prosti prenosi mišice na mesto nedelujočih obraznih mišic. Uporabimo lahko del velike hrbtne mišice (lat. *m. latissimus dorsi*), del mišice *gracilis*, *serratus anterior* ali pektoralis minor (16–18). Nekaj motoričnih enot mišice odvezamo skupaj z motoričnim živcem izbrane mišice in jo prenesemo na lice. Preoperativno ugotovimo tip nasmeha zdrave strani in določimo optimalen vektor vleka nove mišice. Žilje anastomoziramo z obrazno



Slika 2. Uporaba temporalne mišice za reanimacijo oči ali ust.



Slika 3. Funkcionalni prosti prenos mišice za reanimacijo ustnega kota. Živec povežemo z vejo obraznega živca delujoče strani, žilje pa z obrazno arterijo in veno.

arterijo in veno ali s povrhnjim temporalnim žiljem. Za motorično vejo največkrat uporabimo bukalno ali zigomatično vejo delujočega obraznega živca nasprotne strani, ki jo s predhodno operacijo podaljšamo z živčnim presadkom, tako da dosežemo prizadeto stran obraza (angl. *cross facial nerve graft*) (slika 3) (18). Namesto dvofazne operacije lahko opravimo funkcionalni prenos mišice tudi v eni fazi; v tem primeru mora imeti mišica zadosti dolg živec (vsaj 12 cm), da dosežemo dajalsko vejo nasproti ležečega obraznega živca (19). Enofazni posegi so možni z *m. latissimus dorsi* (19). V strokovni javnosti so mnenja, ali je boljša enofazna ali dvofazna rekonstrukcija, deljena (16, 18, 19).

Pri vseh opisanih mišičnih prenosih in tudi oživčenju mišic z drugim motoričnim živcem je potrebno učenje novega giba, s katerim aktiviramo mišico (20). Pri prostem prenosu mišice, kjer je motorični živec veja obraznega živca nasprotne strani, to dosežemo z vajami, kjer bolnika naučimo tip nasmeha, pri katerem se maksimalno aktivira veja obraznega živca, ki služi kot dajalsko mesto (18).

RAZPRAVA

Z opisanimi rekonstruktivnimi posegi odpravimo oz. zmanjšamo funkcionalne težave bolnikov ter izboljšamo njihov videz in samopodobo. Rezultati rekonstruktivnih posegov niso odvisni le od kirurške tehnike, temveč tudi od sposobnosti regeneracije perifernih živcev ter plastičnosti možganov za priučitev novih gibov. Timski pristop z dobro fizioterapijo je zato ključen. Bolniki, ki niso motivirani, imajo zato slabše rezultate. Rezultati so boljši pri mlajših kot pri starejših bolnikih.

Trenutni izziv na področju reanimacije obraza je spontano zapiranje očesa pri dolgotrajnih parezah. Primerna mišica mora biti dovolj majhna in tanka. Platizma bi lahko v prihodnosti postala mišica izbora (21).

ZAKLJUČEK

Kirurško zdravljenje pareze obraznega živca je kompleksno. Potreben je timski pristop subspecializiranih plastičnih kirurgov ter fizioterapevtov. Zelo pomemben dejavnik je čas po nastanku pareze, saj je od nje odvisna vrsta rekonstrukcije. Boljše rezultate dosežemo s tehnikami, ki jih opravljamo

v prvem letu po dokončni parezi. Pri vseh bolnikih, kjer pričakujemo regeneracijo obraznega živca (Bellova paraliza), je potrebno konzervativno zdravljenje. Bolnike, za katere vemo, da je pareza dokončna, pa je potrebno čim prej napotiti v ustrezno usta-

no, kjer jim lahko svetujejo najprimernejši rekonstrukcijski poseg. Na Kliničnem oddelku za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana imamo ustanovljen konzilij, kjer obravnavamo tovrstne bolnike.

LITERATURA

- Hohman MH, Hadlock TA. Etiology, diagnosis, and management of facial palsy: 2000 patients at a facial nerve center. *Laryngoscope*. 2014; 124 (7): 283–93.
- Oosterveer DM, Bénit CP, de Schryver EL. Differential diagnosis of recurrent or bilateral peripheral facial palsy. *J Laryngol Otol*. 2012; 126 (8): 833–6.
- Francisco T, Marques M, Vieira J, et al. Bilateral facial palsy: a form of neuroborreliosis presentation in paediatric age. *BMJ Case Rep*. 2013; 8: 201–3.
- Choi J, Park SW, Kwon GY, et al. Influence of congenital facial nerve palsy on craniofacial growth in craniofacial microsomia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014; 67 (11): 1488–95.
- Baugh R, Basura G, Ishii L, et al. Clinical practice guideline: Bell's palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 149 (Suppl 3): 1–27.
- May M, Schaitkin BM. *Facial paralysis: rehabilitation techniques*. New York: Thieme; 2003.
- Johnson CH, Finical SJ. The paralyzed face. *Clin Plast Surg*. 2002; 29 (4): 461–82.
- Ylikoski A, Hitselberger WE, House WF, et al. Degenerative changes in the distal stump of the severed human facial nerve. *Acta Otolaryngol*. 1981; 92 (3–4): 239–48.
- Sforza C, Frigerio A, Mapelli A, et al. Facial movement before and after masseteric-facial nerves anastomosis: a three-dimensional optoelectronic pilot study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012; 40 (5): 473–9.
- Atlas MD, Lowinger DS. A new technique for hypoglossal-facial nerve repair. *Laryngoscope*. 1997; 107 (7): 984–91.
- May M, Sobol SM, Mester SJ. Hypoglossal-facial nerve interpositional-jump graft for facial reanimation without tongue atrophy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991; 104 (6): 818–25.
- Gousheh J, Arasteh E. Treatment of facial paralysis: dynamic reanimation of spontaneous facial expression—apropos of 655 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 128 (6): 693–703.
- May M, Drucker C. Temporalis muscle for facial reanimation. A 13-year experience with 224 procedures. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993; 119 (4): 378–84.
- Nduka C, Hallam MJ, Labbe D. Refinements in smile reanimation: 10-year experience with the lengthening temporalis myoplasty. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012; 65 (7): 851–6.
- Terzis JK, Olivares FS. Mini-temporalis transfer as an adjunct procedure for smile restoration. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 123 (2): 533–42.
- Gilleard O, Pease N, Shah R, et al. One muscle two functions: reconstructing a complex facial defect and providing facial reanimation with a split functional latissimus dorsi flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015; 68 (6): 131–3.
- Lifchez SD, Sanger JR, Godat DM, et al. The serratus anterior subslip: anatomy and implications for facial and hand reanimation. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 114 (5): 1068–76.
- Harrison DH. Surgical correction of unilateral and bilateral facial palsy. *Postgrad Med J*. 2005; 81 (959): 562–7.
- Ferguson LD, Shaw-Dunn J, Morley S, et al. Applied anatomy of the latissimus dorsi free flap for refinement in one-stage facial reanimation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011; 64 (11): 1417–23.
- Klebuc M. The evolving role of the masseter-to-facial (V–VII) nerve transfer for rehabilitation of the paralyzed face. *Ann Chir Plast Esthet*. 2015; 60 (5): 436–41.
- Hontanilla B, Marre D, Cabello A. Cross-face neurotized platysmal muscular graft for upper eyelid reanimation: an anatomic feasibility study. *J Craniofac Surg*. 2014; 25 (2): 623–5.

Jurij Janež¹

Multipli neuroendokrini tumorji želodca – prikaz primera

Multiple Gastric Neuroendocrine Tumors – a Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: neuroendokrini tumorji želodca, kirurško zdravljenje, sistemsko zdravljenje

Neuroendokrini tumorji želodca so redki tumorji prebavil in predstavljajo manj kot 2 % polipoidnih lezij želodca. Pogosto jih odkrijemo naključno pri gastroskopiji, lahko pa povzročajo simptomatsko anemijo ali bolečine v trebuhu. Izvirajo iz enterokromafinim celicam podobnih celic in imajo znan maligni potencial. Lahko gre za solitarne ali multiple tumorje. Neuroendokrini tumorji želodca se lahko pojavljajo sporadično, lahko pa tudi v sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije tipa 1 ali sindroma Zollinger-Ellison. Zdravljenje neuroendokrinih tumorjev želodca obsega endoskopsko, kirurško in sistemsko zdravljenje. V prispevku predstavljamo klinični primer bolnika, ki je bil prvotno diagnostično obdelan v drugi ustanovi in nato kirurško zdravljen na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

ABSTRACT

KEY WORDS: neuroendocrine tumors of the stomach, surgical treatment, systemic treatment

Neuroendocrine tumors of the stomach are rare tumors representing less than 2% of polypoid lesions of the stomach. They are frequently discovered incidentally on endoscopic examination, but they can also cause symptomatic anemia or abdominal pain. Gastric neuroendocrine tumors are derived from enterochromaffin-like cells and they have a known malignant potential. Usually they are multiple and associated with multiple endocrine neoplasia type 1 or Zollinger-Ellison syndrome, but they can be sporadic as well. Treatment of gastric neuroendocrine tumors can be endoscopic, surgical or systemic. In this article, we present a case report of a male patient, who was surgically treated at the Department of abdominal surgery at the University medical centre in Ljubljana.

¹ Asist. dr. Jurij Janež, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jurij.janez@gmail.com

UVOD

Epidemiologija in etiologija

Neuroendokrini tumorji (NET) želodca predstavljajo manj kot 2 % polipoidnih lezij želodca (1). Izvirajo iz enterokromafinim celicam podobnih (angl. *enterochromaffin-like*, ECL) celic in imajo znan maligni potencial (2). Kljub znanemu malignemu potencialu imajo običajno majhno mitotsko aktivnost in rastejo počasi. Razdelimo jih lahko v tri skupine. Prvo skupino NET želodca povezujejo s kroničnim atrofičnim gastritisom in perniciozno anemijo (tip 1, 70–80 %), drugo s sindromom Zollinger-Ellison ali sindromom multiple endokrine neoplazije tipa 1 (MEN-1) (tip 2, 5 %), tretjo pa s sporadičnimi NET želodca (tip 3, 15–20 %). Tipa 1 in 2 NET želodca povezujejo s prekomernim izločanjem gastrina oz. hipergastrinemijo in postopno hiperplazijo celic ECL v želodcu, kar privede do hiperplastičnih lezij in manjših, pogosto multiplih karcinoidnih tumorjev v želodcu. Sporadični NET želodca (tip 3) se pojavljajo v odsotnosti hipergastrinemije, so bolj agresivni in imajo slabšo prognozo. NET želodca tipa 1 so običajno multipli, manjši od 1 cm v premeru in ne kažejo infiltrativnega vzorca rasti; omejeni so na sluznico oz. podsluznično plast. Najpogosteje zasevajo v bezgavke in jetra, in sicer v manj kot 2,5 %. NET želodca tipa 2 so večinoma multipli in manjši od 1 cm v premeru, večinoma so omejeni na sluznico in podsluznično plast. Ti tumorji so bolj agresivni kot NET želodca tipa 1, saj v 30 % zasevajo v bezgavke, v 10 % pa v jetra in v jetra v 10 %. NET želodca tipa 3 se pojavljajo sporadično kot solitarni tumorji, so bolj agresivni in imajo slabšo prognozo. Povprečno preživetje teh bolnikov je 28 mesecev. Pogosto jih odkrijemo zaradi simptomov krvavitve iz želodčne razjede ali bolečin v trebuhu, ob odkritju so običajno večji od 1,5 cm v premeru. Pogosto vraščajo preko podsluznične plasti v mišično plast stene želodca, lahko pa tudi preraščajo vse sloje stene

želodca in vraščajo v okolna tkiva in strukture (1).

Patohistološka razdelitev

NET želodca lahko patohistološko razdelimo povsem enako kot druge NET, ki nastanejo na drugih mestih v telesu. V grobem lahko NET želodca delimo na dobro in slabo diferencirane (1). Glede na klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije delimo NET v štiri skupine, in sicer na dobro diferencirane NET (karcinoidi), dobro diferencirane neuroendokrine karcinome (maligni karcinoidi), slabo diferencirane neuroendokrine karcinome in mešane eksokrine-endokrine tumorje (2). Maligni potencial NET določamo na osnovi števila mitoz ali določanja proliferacijskega indeksa Ki67 (2, 3).

Klinična slika in diagnostika

Klinična slika

NET želodca so večinoma asimptomatski, lahko pa povzročajo simptomatsko anemijo (1). Poleg tega lahko povzročajo tudi bolečine v zgornjem delu trebuha ali pa se kažejo z znaki krvavitve iz zgornjih prebavil, ki nastane iz želodčne razjede na mestu tumorja (3). Na splošno bolnike z NET prebavil delimo glede na hormonsko aktivnost tumorja v dve skupini: na hormonsko aktivne in hormonsko neaktivne. Klasični primer je karcinoid, ki predstavlja dve tretjini vseh tumorjev. V 30 % sprošča serotonin (lahko tudi histamin, tahikinin), v preostalih 60 % pa je hormonsko neaktiven. Klinična slika karcinoidov se zato v tretjini primerov kaže z znaki karcinoidnega sindroma (oblivanje z vročico, driska, krči v trebuhu, potenje, bronhospazem, palpitacije, pozneje tudi zapleti na srčni mišici). Pri bolnikih s karcinoidnim sindromom lahko pride do obsežnega sproščanja bioaktivnih produktov iz tumorja, kar vodi v smrtno nevarno stanje – karcinoidno krizo. Dolgotrajna prisotnost karcinoidnega sindroma lahko vodi v nastanek t. i. karcinoidnega srca (v 10 %), za katerega sta značilna fibrozna zadebelitev

endokarda (običajno desnega srca) ter stenoza trikuspidalne in/ali pulmonalne zaklopke (4).

Diagnostika

NET želodca pogosto odkrijemo naključno pri endoskopiji zgornjih prebavil (1). V diagnostiki in spremljanju bolnikov z NET se določajo tudi različni neuroendokrini markerji, najpogosteje kromogranin A (angl. *chromogranin A*, CgA) in sinaptofizin, poznani pa so še drugi biokemični markerji, in sicer 5-hidroksiindolacetna kislina (angl. *5-hydroxyindoleacetic acid*), CD56, nevronska specifična enolaza in beljakovina p53 (5). V vsakdanji klinični praksi se za spremljanje bolnikov z NET najpogosteje določa serumska koncentracija CgA, ki jo v serumu bolnikov z NET odkrijemo ne glede na hormonsko aktivnost tumorja (4). CgA je beljakovina, ki jo neuroendokrina celica potrebuje za gradnjo in sproščanje sekretornih granul. Vrednost CgA narašča s tumorskim bremenom, zato je pri metastatski bolezni zelo občutljiv. Ob zdravljenju padec ali več kot 30 % zmanjšanje izhodiščne vrednosti nakazuje daljše preživetje (4).

Za večje tumorje želodca se uporablja tudi endoskopski UZ, s katerim ocenimo globino vraščanja tumorja v steno želodca, vraščanje v sosednje strukture ter povečane regionalne bezgavke (5, 6). Od ostalih slikovnih preiskav se uporabljata še CT in MRI trebušnih organov ter scintigrafija somatostatinskih receptorjev z oktreatidom (Octreoscan) (7). Octreoscan je v diagnostiki NET najbolj občutljivejša samostojna slikovna preiskava, pozitiven rezultat pa napoveduje učinek zdravljenja z analogi somatostatina (4).

Zdravljenje

NET želodca brez oddaljenih zasevkov zdravimo primarno kirurško, metastatske ali recidivne tumorje pa s sistemsko terapijo (5). V njihovem sistemskem zdravljenju uporabljamo predvsem analoge somatosta-

tina, za ostale oblike sistemskega zdravljenja pa se odločamo na podlagi biološkega potenciala tumorja, klinične slike in razširjenosti bolezni (4).

Cilj zdravljenja NET želodca je popolna odstranitev tumorja (5). Tumorje, manjše od 2 cm, lahko pogosto odstranimo pri endoskopiji zgornjih prebavil (8). Za tumorje, večje od 2 cm, multiple tumorje (več kot šest tumorjev) oz. napredovale oblike NET želodca je pogosto potrebna bolj radikalna operacija z odstranitvijo dela želodca ali celotnega želodca ter področnih bezgavk (5, 9). Pri napredovalih oz. metastatskih NET želodca se uvede tudi sistemsko zdravljenje s kemoterapijo in analogi somatostatina. V zadnjem času uvajajo v zdravljenje napredovalih oblik NET tudi obsevanje in novejša tarčna zdravila, ki zavirajo angiogenezo (5).

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Bolnik, star 49 let, je bil s strani izbranega zdravnika napoten v našo specialistično ambulantno zaradi dogovora o nadaljnjem zdravljenju ugotovljenega malignega polipa želodca. Predhodno je bil zaradi slabosti in kolapsa diagnostično obravnavan v drugi ustanovi, kjer je bila v krvni sliki ugotovljena megaloblastna anemija. Endoskopija zgornjih prebavil (gastroskopija) je pokazala polip na mali krivini v korpusu želodca, patohistološko je šlo za adenokarcinom. Opravljena je bila tudi kolonoskopija, ki je pokazala notranje hemoroide, drugih patoloških sprememb na debelem črevesu niso ugotovili. UZ trebuha in RTG prsnih organov nista pokazala znakov za širjenje osnovne bolezni. Na UZ trebuha je bila vidna klinično nepomembna 13 mm velika enostavna cista v spodnjem polu desne ledvice. Bolnik je navajal normalen apetit, normalno prebavo, le shujšal je deset kilogramov v nekaj mesecih. Bolnik ni imel drugih pridruženih bolezni, le pred leti je bil operiran zaradi levostranskih ledvičnih kamnov. V naši ustanovi je opravil še CT trebušnih organov s kontrastom, ki je pokazal 9 mm

veliko hipervaskularno spremembo, ki se je bočila iz stene male krivine želodca v lumen; znakov širjenja osnovne bolezni v trebušni votlini ni bilo videti.

Bolnik je bil nato po predoperativni pripravi v naši ustanovi operiran. Napravljena je bila totalna gastrektomija z ezofagojejunano anastomozo po Rouxu. Okrevanje po operaciji je bilo brez posebnosti, tako da je bil bolnik sedmi dan po operaciji odpuščen v domačo oskrbo. Ob odpustu v domačo oskrbo smo mu priporočili postresekcijsko dieto, beljakovinske napitke, prejemal je preventivni odmerek nizkomolekularnega heparina skupaj 30 dni od operacije in mesečne aplikacije vitamina B12. Bolnikovo dokumentacijo smo po odpustu predstavili tudi na multidisciplinarnem konziliju za NET, kjer so svetovali redne kontrole v ambulanti za boleznimi prebavil. Po operaciji smo bolnika spremljali na rednih ambulantnih kontrolah.

Patohistološki pregled odstranjenega želodca je pokazal, da gre za multiple NET želodca (karcinoide, šest tumorjev), ki so manjši od 1 cm, z nizkim proliferacijskim indeksom Ki-67 (< 1 %), brez atipij, brez invazije v mišično plast ter brez limfovaskularne invazije in se obnašajo benigno. V resekcijskih robovih ni bilo tumorske rasti (resekcija R0). Pregledanih je bilo 31 bezgavk, v nobeni ni bilo zasevkov.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČKI

NET želodca so redki tumorji prebavil in predstavljajo manj kot 2 % polipoidnih lezij želodca (6). Večinoma gre za manjše tumorje, ki rastejo počasi. Pogosto jih odkrijemo naključno pri endoskopiji zgornjih prebavil oz. v sklopu diagnostike simptomatske anemije. Glede na posamezen tip in patohistološke lastnosti se lahko obnašajo povsem benigno, lahko pa so visoko maligni in zasevajo najpogosteje v področne bezgavke in v jetra (7). NET želodca tipa 1 in 2 pogosto odkrijemo naključno in jih večinoma lahko odstranimo pri endoskopiji zgornjih preba-

vil. Pri izbranih bolnikih s številnimi in ponavljajočimi NET tipa 1 pride v poštev odstranitev antruma želodca (antrektomija), kar zmanjša maso celic, ki izločajo gastrin, s tem pa se zmanjša stimulus za proliferacijo ECL-celic. Pri bolnikih z NET želodca tipa 3 oziroma pri napredovelih NET kombiniramo kirurško in sistemsko zdravljenje s kemoterapijo (6). Pri napredovalem NET so pogosto potrebne multivisceralne resekcije, kar pomeni, da je pri operaciji potrebno odstraniti del želodca ali celoten želodec ter sosednje organe, v katere tumor vrašča (7). Cilj kirurškega zdravljenja je popolna odstranitev tumorja z negativnimi mikroskopskimi kirurškimi robovi (resekcija R0). V primeru neradikalne operacije oziroma kirurško neodstranljivega tumorja se poslužujemo dodatnega zdravljenja z analogi somatostatina, kemoterapije, radioterapije in novejših tarčnih zdravil (zaviralci angiogeneze) (4, 5, 7). Bolnike je potrebno redno spremljati; tudi pri bolnikih po popolni kirurški odstranitvi tumorja se priporoča redno sledenje (9).

Pri našem bolniku je CT trebušnih organov pred operacijo pokazal 9 mm veliko polipoidno spremembo, ki je izraščala iz male krivine želodca in je bila patohistološko opredeljena kot žlezni rak oz. adenokarcinom. Na podlagi lege in patohistološkega izvida opisanega tumorja smo se odločili za odstranitev celotnega želodca (totalna gastrektomija) z odstranitvijo področnih bezgavk (regionalna limfadenektomija).

Pri operaciji smo opravili totalno gastrektomijo z regionalno limfadenektomijo ter rekonstrukcijo prebavne cevi po Rouxu. V resekcijskih robovih ni bilo ostankov tumorja (resekcija R0), v vseh pregledanih bezgavkah ni bilo zasevkov. Patohistološki izvid je pokazal, da gre za šest manjših NET z nizkim proliferacijskim indeksom (Ki67 < 1 %), ki se obnašajo benigno. Za našega bolnika pomeni kirurško zdravljenje dokončno zdravljenje in glede na benigno naravo tumorjev ni potrebe po dopolnilnem sistemskem zdrav-

ljenju. Prognoza je dobra in glede na benigno naravo tumorjev je verjetnost za ponovitev bolezni zelo majhna. Bolnika smo redno spremljali na ambulantnih kontrolah in je po dobrem letu od operacije brez znakov za recidiv bolezni.

LITERATURA

1. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines – well differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*. 2010; 39: 735–52.
2. Okita N, Kako K, Takahari D, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer*. 2011; 14 (2): 161–5.
3. Durczynski A, Sporny S, Szymanski D, et al. Clinical experience in surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Pol Przegl Chir*. 2010; 82 (4): 212–8.
4. Moltara ME, Ocvirk J. Neuroendokrini tumorji prebavil. *Onkologija*. 2011; 15 (2): 88–92.
5. Li TT, Qiu F, Qian ZR, et al. Classification, clinicopathologic features and treatment of gastric neuroendocrine tumours. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (1): 118–25.
6. Shaib YH, Rugge M, Graham DY, et al. Management of gastric polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11 (11): 1374–84.
7. Svorcan P, Djordevic J, Maksimovic B. A rare gastric carcinoma – neuroendocrine tumors. In: Ismaili N, ed. *Management of gastric cancer*. Reka: InTech; 2011. p. 129–46.
8. Kubota K, Okada A, Kuroda J, et al. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: a case study. *Case Rep Med*. 2011 (2011): 1–3.
9. Christopoulos C, Papavassiliou E. Gastric neuroendocrine tumours: Biology and management. *Ann Gastroenterol*. 2005; 18 (2): 127–40.

Prispelo 15. 9. 2015

Lea Rupert¹, Peter Kordiš², Lojze Šmid³, Juš Kšela⁴

Kronična črevesna ishemija in prikaz primera

Chronic Mesenteric Ischemia and a Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična črevesna ishemija, trebušna angina

Kronična črevesna ishemija je redek, a pomemben vzrok trebušne bolečine, saj se lahko zaplete z življenjsko ogrožajočimi akutnimi poslabšanji, ki vodijo v masivni infarkt črevesja in posledično smrt bolnika. Najpogostejši vzrok je aterosklerotična zožitev ali zapora ustij črevesnih arterij. Bolezen je zaradi močnih kolateral med arterijami dolgo časa asimptomatska, kasneje pa se pojavijo postprandialne bolečine, izguba telesne teže in strah pred hrano. Diagnostično najpomembnejši metodi sta v današnjem času CT-angiografija in invazivna angiografija. Zdravljenje boleznij je odvisno od mesta in stopnje prizadetosti žilja ter bolnikovih spremljajočih boleznij, glavni obliki pa v današnjem času predstavljata kirurško zdravljenje z obvodom ter endovaskularna razširitev arterije s postavitvijo žilne opornice. Predstavljena sta dva primera boleznij z različnima potekoma. Razpravljamo o etiologiji in epidemiologiji boleznij, klinični sliki, diagnostičnem postopku ter izbiri zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic mesenteric ischemia, intestinal angina

Chronic intestinal ischemia is a rare but important cause of abdominal pain, as it may lead to acute intestinal ischemia and massive infarction of the bowel, which carries an extremely high mortality. The most common cause is atherosclerotic narrowing or blockage of the orifices of the intestinal arteries. Asymptomatic phase, which can persist due to extensive formation of the collateral arteries, is later followed by symptoms of postprandial pain, weight loss, and the fear of food. The most important diagnostic methods are CT angiography and invasive catheter angiography. Treatment depends on the location and degree of impairment of the patient's vasculature and accompanying diseases, the main forms of treatment being surgical bypass and percutaneous angioplasty with vascular stenting. Two cases of chronic mesenteric ischemia with different courses are presented. We discuss the etiology and epidemiology of the disease, clinical presentation, diagnostic procedure, and the choice of treatment.

¹ Lea Rupert, dr. med., Bistriška cesta 1, 1230 Domžale; learupert@hotmail.com

² Peter Kordiš, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

³ Lojze Šmid, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Juš Kšela, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Kronična trebušna bolečina je posledica številnih gastroenteroloških ali sistemskih bolezenskih stanj, med katerimi je kronična črevesna ishemija (KČI) eden redkejših in težje prepoznavnih vzrokov. Do KČI prideve zmanjšan pretok krvi po bolezensko spremenjenem splanhničnem žilju, ki ne zadosti presnovnim potrebam črevesa, kar povzroči ishemične simptome, ki se običajno pojavljajo v obdobjih po zaužitju hrane (postprandialno obdobje) (1–3). KČI ima v nezdravljeni obliki izjemno hude zaplete, ki se lahko končajo z akutnimi poslabšanji ishemije, obsežnim infarktom črevesa in s smrtjo bolnika, zato je pravočasna postavitev kliničnega suma ključnega pomena za pravočasno diagnostično obdelavo in uspešno zdravljenje posameznikov. Klasičnemu kirurškemu načinu zdravljenja z obvodi se je v zadnjih letih pridružilo tudi manj invazivno intravaskularno zdravljenje z balonsko razširitvijo in postavitvijo žilne opornice.

Namen pričujočega članka je orisati anatomijo in fiziologijo splahnličnega žilja, razložiti patofiziologijo in etiologijo bolezni, predstaviti epidemiologijo in klinično sliko ter opisati klasične kirurške in novejšje, endovaskularne načine zdravljenja KČI. Ob tem predstavljamo še dva zanimiva klinična primera KČI z različnimi simptomi, potekom bolezni, načinom in potekom zdravljenja ter različnim izhodom.

ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA

Od trebušne aorte se odcepijo tri večje črevesne arterije za prekrvavitev želodca, tankega in debelega črevesja: celiakalno deblo (*truncus celiacus*, TC), zgornja mezenterična arterija (*arteria mesenterica superior*, AMS), ki se od aorte odcepi približno 1 cm distalneje od TC, in spodnja mezenterična arterija (*arteria mesenterica inferior*, AMI), ki se od aorte odcepi 3–5 cm nad bifurkacijo abdominalne aorte (4). TC prehranjuje želodec, proksimalni dvanajstnik, jetra in vranico, AMS oskrbuje distalni dvanajstnik,

tanko črevo in proksimalni del debelega črevesa, AMI pa področje od vranične fleksure do zgornjega dela zadnjika (5, 6). TC in AMS povezujejo pankreatikoduodenalne in gastroduodenalne arterije, povezava med AMS in AMI pa poteka preko parakolične arkade (Riolanijevega loka) in obrobne Drummondove arterije. S hemoroidalnimi vejami je AMI povezana z notranjo iliakalno arterijo (*arteria iliaca interna*, AII) (7, 8).

V fizioloških pogojih teče skozi črevesne arterije približno 20 % minutnega volumna srca (MVS) oziroma 1000 ml krvi/min. Približno 70 % celotnega črevesnega pretoka služi za prekrvitev sluznice prebavil (4). V postprandialnem obdobju se delež pretoka skozi črevesne arterije poveča na 35–40 % MVS oziroma na okoli 2000 ml krvi/min. Porast postprandialne prekrvavitve se prične 30–60 minut po vnosu hrane in ostane povečan 2–6 ur po obroku hrane (6).

PATOFIZIOLOGIJA IN ETIOLOGIJA

V primeru kronične zožitve črevesnih arterij pride do prilagoditvenega povečanja števila kolateral med tremi glavnimi črevesnimi arterijami – TC, AMS in AMI; če so zožene vse tri, se razvijejo tudi močnejše kolaterale preko diafragmalnih, ledvenih in medeničnih arterij (7, 8). Kadar je zoženo izstopišče le ene črevesne arterije, naravni kolateralni obtok omogoči neprekinjeno oskrbo prebavne cevi v vsakem trenutku, tudi v primerih povečanih presnovnih potreb (kot na primer v postprandialnem obdobju) ali v primerih zmanjšane krvne preskrbe (kot na primer pri hipovolemiji). V primeru, da se zožitev pojavi na izstopiščih več arterij iz aorte, pa se pojavijo simptomi ishemije (7, 9). Tako je za pojav simptomov po navadi potrebna zožitev vsaj dveh od treh glavnih arterij, ki oskrbujejo prebavila (10).

Ob ishemiji mišičnih celic črevesne stene se pojavijo črevesne klavdikacije, ki jih imenujemo tudi trebušna angina. Mehaničen nastanka angine je podoben kot pri

klavdikacijah spodnjih udov, ko zaradi ishemije pride do motenj obnavljanja ATP, onemogočene sprostitve mišične napetosti in pojava krčevite bolečine (7).

V več kot 90 % primerov je vzrok KČI aterosklerotična zožitev ali zaprtje črevesnih arterij, ki nastane ob dobro znanih dejavnih tveganja: hiperlipidemiji, sladkorni bolezni, arterijski hipertenziji in kajenju (11–13). Aterosklerotične lehe se značilno pojavljajo na ustju izstopišč arterij iz trebušne aorte, saj so največkrat podaljški napredujoče ateroskleroze sprednje aortne stene (11).

Distalne zožitve so redke zaradi manjše verjetnosti nastanka ateroma v distalnem poteku žile. Izjema so bolniki s sladkorno boleznijo in kronično ledvično odpovedjo z difuzno aterosklerotično prizadetostjo distalnih arterij. Ti lahko že ob manjši zožitvi ene arterije razvijejo simptomatiko, saj imajo slabše sposobnosti nastanka kolateral (14). Distalne žile so občutljivejše na zmanjšan arterijski krvni pretok ob hujši bolezni, večji operaciji ali telesnem naporu, ko prihaja do relativne hipoperfuzije črevesa zaradi srčno-žilne homeostaze, ki najprej zmanjša pretok skozi gastrointestinalni trakt (9). Ishemiji je najbolj potrjeno področje lienalne fleksure, ker je oskrbovano z najbolj distalnimi vejami AMS in AMI, ki so slabše razvite (t. i. »watershed area«), in prav zato se v tem predelu najhitreje pokaže posledice hipoperfuzije (9).

Veliko redkejši vzroki zožitve ali zaprtja arterij so zunanji pritisk arkuatnega ligamenta na TC (angl. *celiac artery compression syndrome*), fibromuskularna displazija, Takayasu arteritis in drugi vaskulitisi. V redkih primerih je poleg zožitve vzrok nastanka KČI tudi aortoiliakalni sindrom kradeža (15).

V manj kot 10 % primerov kronično ishemijo povzroča tromboza črevesnih ven, najpogosteje zgornje mezenterične vene (*vena mesenterica superior*). Tromboza je posledica prirojenih ali pridobljenih motenj strjevanja krvi, trebušnih malignih tumor-

jev ter vnetnih procesov, na primer vnetja trebušne slinavke, vnetne črevesne bolezni, ciroze in drugih bolezni (1, 16).

EPIDEMIOLOGIJA

Epidemioloških raziskav KČI je v literaturi malo, zato o dobrih ocenah obolenosti in pojavnosti ne moremo govoriti. Presečna raziskava Pecorara in sodelavcev iz leta 2013, ki je zajela 34 člankov o dokazanih 1.795 primerih KČI v 25 letih, kaže na majhno obolenost in pojavnost KČI (17). Poročila obdukcijskih raziskav Alrayesa in sodelavcev pa nasprotno kažejo na večjo obolenost, saj so zožitev črevesnih arterij dokazali kar pri 30 % tistih bolnikov, ki so v anamnezi navajali bolečine v trebuhu (9).

Ločiti moramo obolenost radiološko dokazane zožitve ali zapore črevesnih arterij (angl. *chronic splanchnic disease*, CSD) od obolenosti bolnikov s CSD, ki so že razvili simptome, in imajo torej klinično diagnozo KČI (angl. *chronic splanchnic syndrome*). V angleški raziskavi Roobottoma in sodelavcev iz leta 1993 so z ultrazvočno preiskavo ocenili pogostost pojavljanja hemodinamsko pomembne zožitve črevesnih arterij (več kot 70 % lumna arterij) pri 184 asimptomatskih preiskovancih. Ugotovili so, da je imelo 11 % preiskovancev, starejših od 65 let, pomembno zožitev TC ali AMS in 7 % zožitev obeh (18). V ameriški presejalni raziskavi so pri 553 zdravih ljudeh z mediano starosti 84 let prišli do podobnih rezultatov: z ultrazvočno preiskavo so pomembne zožitve ene ali več arterij našli pri 17,5 % asimptomatskih posameznikov (19).

Ker večina teh ljudi nima nobenih simptomov, je obolenost KČI v populaciji težko določiti (20). Pojavnost je ocenjena na 1/100.000 ljudi na leto. V ZDA je po raziskavah delež sprejemov v bolnišnico zaradi KČI manjši od 1/100.000 sprejemov in manjši od 2 % sprejemov zaradi gastrointestinalnih bolezni (7, 12).

KLINIČNA SLIKA

Tipičen bolnik s KČI je oslabela ženska, starejša od 60 let, s trebušno bolečino, izgubo telesne mase in dolgoletno anamnezo kajenja. Ustrezna diagnoza se postavi v povprečju po letu in pol, v tem času pa so pri njej za izključevanje drugih vzrokov trebušne bolečine opravili še vrsto drugih diagnostičnih postopkov (10, 20, 21). KČI je za razliko od siceršnje aterosklerotične bolezni žil trikrat pogostejša pri ženskah (22).

Anamneza

Najpogostejši simptom, zaradi katerega bolniki pridejo do zdravnika, je bolečina, povezana z zaužitjem hrane (1, 3, 7, 20). Ta se začne 15–30 minut po obroku, ko bi bil potreben večji krvni pretok skozi črevesno žilje, a zaradi zožitve žilja do tega ne pride, in traja od 30 minut do 4 ure po koncu hranjenja. Navadno jo bolniki opišejo kot topo in krčevito bolečino v zgornjem delu trebuha z občasnim izžarevanjem v hrbet, z napredovanjem obstruktivnega procesa pa le-ta postane kronična in topa. Zaradi ponavljajočih se postprandialnih bolečin bolnik čez dan raje zaužije več manjših obrokov ali pa se prične hrani izogibati in se s tem za določen čas izogne simptomom trebušne angine. Takšno bolezensko odklanjanje hrane imenujemo sitiofobija. Posledica zavračanja hrane je zelo pogosto izguba telesne mase, ki v povprečju znaša 10–15 kg, oziroma 1,3 kg na mesec do postavitve diagnoze (10, 21, 23). V primeru KČI torej do izgube telesne mase ne pride zaradi zmanjšane absorpcije, kot bi morda lahko pričakovali glede na patofiziološke mehanizme nastanka bolezni, temveč zaradi zmanjšanega vnosa živil, saj se bolečina povečuje sorazmerno z količino zaužite hrane in je neodvisna od hranilne vrednosti obroka (5, 20).

Postprandialni bolečini so pogosto pridruženi tudi drugi simptomi: občutek siljenja na bruhanje, postprandialno bruhanje, dolgotrajnejša zaprtja ali vztrajajoče driske (kot posledica prehranjevalnih navad) in

bolečina v trebuhu po večjem telesnem naporu (kot posledica relativne hipovolemije), ki prav tako pripomorejo k izgubi telesne mase (5, 7, 20, 24). KČI lahko vodi v parezo želodca, želodčno razjedo, vnetje sluznice želodca ali dvanajstnika ter diskinezijo žolčnika (1, 20). Želodčna razjeda se pojavi v skoraj polovici primerov KČI, in sicer v predelu želodca z najslabšo prekrvavitvijo, je neodzivna na terapijo z zdravili in se po obnovitvi prekrvavitve razreši (20). Nezdravljena KČI vodi v stradanje, akutni ishemični infarkt črevesa in smrt (1, 12).

Glede na patofiziološke mehanizme nastanka ateroskleroze bi pri bolnikih pričakovali visoko pojavnost naslednjih značilnosti: prekomerna telesna masa, hipertenzija, hiperholesterolemija in sladkorna bolezen. Bolniki s KČI se v teh lastnostih razlikujejo od tipičnih bolnikov z aterosklerozo v zahodnem svetu (26). To je pokazala nizozemska raziskava Veenstra in sodelavcev iz leta 2012, v kateri so kot verjeten vzrok navedli nizkokalorično hrano, ki jo uživajo bolniki s postprandialnimi bolečinami. Kar 40–60 % teh bolnikov ima anamnezo predhodnih aterosklerotičnih zapletov, kot so srčni infarkt, možganska kap ali periferna žilna bolezen z intermitentnimi klavdikacijami (21, 26).

Klinični pregled

Samo s kliničnim pregledom bolnika ne moremo zanesljivo postaviti diagnoze KČI, saj so najdbe pri teh bolnikih neznčilne. Vseeno nam lahko nekateri znaki pomagajo na poti do diagnoze (7, 20). Bolnik je oslabel, pogosto lahko zaradi dolgoletnega kajenja odkrijemo produktiven kašelj ali znake kronične obstruktivne pljučne bolezni pri avskultaciji pljuč (8). Pri avskultaciji trebuha morda slišimo šume, ki nastanejo zaradi turbulentnega toka krvi preko aterosklerotičnih zožitev ustij arterij. Za diagnozo so ti šumi pomembni, vendar dokaj nespecifični (20). Podobno nespecifični so oslabljeni ali odsotni pulzi perifernih arterij (7). Bole-

čina v trebuhu je značilno nesorazmerna najdbam pri kliničnem pregledu, kjer najdemo le blago difuzno občutljivost trebuha. Lahko so prisotni tudi drugi znaki periferne žilne bolezni, kot so šum nad karotidnimi arterijama in znaki ishemije nog (9).

DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

Za diagnozo KČI je potrebno ujemanje klinične slike z radiološkimi najdbami in izključitev drugih pogostejših vzrokov trebušne bolečine. Do postavitve pravilne diagnoze bolnik navadno preneha številne diagnostične postopke (20). Ker ima bolniki nespecifične simptome in znake, se jo pogosto zamenja za malignom gastrointestinalnega trakta, včasih pa se simptome in znake pripiše drugim pridruženim boleznim bolnika (5). Raziskave so pokazale, da diagnostični proces po navadi traja več kot eno leto od začetka simptomov (21, 27–29).

Bolnike z visoko verjetnostjo diagnoze KČI po anamnezi in kliničnem pregledu najprej presegamo s CT-angiografijo (CTA) ali z dopplerskim ultrazvočnim pregledom za določitev anatomske slike arterij in njihovih zožitev (3, 7, 30). Za potrditev diagnoze naredimo invazivno angiografijo (1, 7, 20). Skoraj praviloma so pri bolnikih pred temi preiskavami napravljene še številne druge, bodisi kot izključevanje drugih vzrokov simptomov bodisi zaradi drugačne delovne diagnoze. Nativna rentgenska slika trebuha, gastroskopija, kolonoskopija in CT trebuha redko pokažejo patološke spremembe kronične ishemije, pomagajo pa izključiti druge diferencialne diagnoze, med njimi tudi malignom (3, 20, 31, 32). Z endoskopijo v primeru ishemije želodca lahko vidimo razjede, v debelem črevesju pa površinske razjede, edeme in krpasta področja belkaste ali modrikaste sluznice (3).

Dopplerski ultrazvočni pregled

Barvni dopplerski UZ postaja preiskava izbora za prvi pregled mezenterialnega žilja.

V primerjavi z angiografijo je preiskava neinvazivna, cenejša, njena izvedba je relativno hitra in izvedljiva ob postelji bolnika (5). Dopplerski UZ ima 99 % negativno napovedno vrednost, kar pomeni, da negativen izvid izključi klinično pomembno zožitev črevesne arterije, pozitiven izvid pa zahteva dodatno slikovno diagnostiko. Glavna omejitev dopplerskega ultrazvočnega pregleda je ta, da si s preiskavo lahko dobro prikažemo TC in AMS, bistveno slabša pa je preglednost AMI zaradi njenega poteka (33). Poleg tega je preiskava v veliki meri odvisna od preiskovalčeve usposobljenosti, prisotnosti plinov v črevesju in telesnih značilnosti preiskovanca. Intraperitonealni plini, dihalni gibi, debelost in predhodni operativni posegi v trebušni votlini lahko močno omejijo preiskavo (9). Dopplerski UZ izvajamo na teščih bolnikih, saj v nasprotnem primeru prisotnost plinov v črevesju oteži iskanje arterij (3). Tudi če UZ potrди zožitev mezenterialnega žilja in zmanjšan krvni pretok, ostaja diagnoza KČI klinična (5). Po dokončni postavitvi diagnoze je UZ primeren tudi za spremljanje bolnikov – bolnike je smiselno ultrazvočno kontrolirati na 6–12 mesecev (17).

Računalniška tomografija z angiografijo

CTA se je v zadnjih letih razvila v visoko občutljivo in specifično (oba parametra dosejata 95–100 %) diagnostično metodo za ugotavljanje pomembnih zožitev treh črevesnih arterij in njihovih glavnih vej (1, 7, 34). Glavni prednosti CTA sta hiter dokaz ali izključitev urgentnih stanj pri bolniku z akutnimi trebušnimi simptomi ter izključitev nekaterih diferencialno diagnostično pomembnih bolezni s podobno klinično sliko (3). Uporabna je tudi v primeru neprepričljivih rezultatov, dobljenih z ultrazvočno preiskavo ob prisotnosti plinov v črevesju (25). CTA je po priporočilih prva alternativa klasični invazivni angiografiji. Leta 2013 so Schaefer in sodelavci v prospektivni

raziskavi primerjali občutljivost in specifičnost različnih diagnostičnih postopkov – ocene stopnje zožitve arterij črevesa po CTA, MR-angiografiji (MRA) in dopplerskem UZ so primerjali s klinično sliko bolnikov in ugotovili, da ima CTA najboljšo diagnostično vrednost (35).

Magnetna resonanca z angiografijo

MRA je možna pri diagnostiki KČI, saj pokaže mezenterialno vensko in arterijsko žilje ter omogoči prikaz segmentne ishemije črevesa s prikazom zadebelitve stene črevesa in motenj motilitete črevesa. MRA za zdaj ni diagnostična metoda izbora, saj preiskava traja dalj časa, poleg tega pa je tudi manj zanesljiva pri prikazu AMI, ki jo zaradi njene lokalizacije in poteka zanesljivo prikaže le v 25 % (36, 37).

Klasična angiografija

Klasična angiografija še vedno velja za zlati standard zanesljive diagnoze KČI. Z njo lahko potrdimo izvide ultrazvočne ali CTA-preiskave, opravimo hkraten perkutan poseg na arteriji, če za to obstaja indikacija, in naredimo načrt kasnejšega kirurškega posega, če bo ta potreben (1, 7, 20). Ker je preiskava invazivna, jo navadno opravimo po tem, ko smo z neinvazivnimi preiskavami izločili pogostejše vzroke kronične trebušne bolečine (1). Poleg prikaza mezenteričnega žilja angiografija omogoča selektivno kateaterizacijo in merjenje tlakov preko zožitve in s tem določitev hemodinamske pomembnosti lezije (10). Svetovne smernice narekujejo izvedbo preiskave v dveh ali treh korakih. Anteroposteriorna angiografija trebušne aorte pokaže kolaterale, pretok v distalnih arterijah in anatomske različice žil. Sledi lateralna angiografija aorte v vdihu in izdihu za določitev stopnje zožitve ustij arterij in izključitev zunanjih pritiskov na TC ali redkeje AMS. Na koncu lahko napravimo še selektivno angiografijo vseh treh črevesnih arterij (3). Zadnji korak je le redko potreben, saj so patološke spremembe

pri veliki večini bolnikov omejene na proksimalne dele arterij (7, 20).

Pogosto med preiskavo opazimo zožitev ledvičnih arterij, kar se sklada s patofiziološkim procesom ateroskleroze na izstopiščih arterij iz aorte (20).

Ker je angiografija invazivna preiskava, ima določeno tveganje za nastanek hujših zapletov: poškodbe arterij, disekcijo aorte, krvavitev na mestu punkcije ali globoke venske tromboze. V literaturi navajajo verjetnost takšnih zapletov v 1,9–2,9 % primerov (5, 38).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Diferencialna diagnoza je odvisna od mesta pojava bolečine, vedno pa moramo najprej pomisliti na akutno ishemijo črevesja, če so simptomi pred kratkim postali stalni ali če so se pojavili simptomi draženja peritoneja (1). V primeru občasne bolečine v zgornjem delu trebuha je treba izključiti holecistitis, pankreatitis, gastroduodenalno razjedo ter karcinom trebušne slinavke ali želodca. Kadar se bolečina pojavlja v spodnjem delu trebuha, pomislimo na Crohnovo bolezen, divertikulitis, apendicitis, kolorektalni karcinom in sindrom razdražljivega črevesja. Če je bolečina prisotna periumbilikalno, gre lahko za zaporo črevesja ali malabsorpcijo (12). V diferencialno diagnozo moramo vključiti tudi vaskulitise, kot sta purpura Henoch-Schönlein in *polyarteritis nodosa*, ter infekcijski enteritis (39).

ZDRAVLJENJE

Trenutno veljavne smernice za asimptomatske bolnike z zožitvami črevesnih arterij priporočajo konzervativno zdravljenje. Med ukrepe sekundarne preventive štejemo statine, antiagregacijska zdravila, zdravila za zniževanje krvnega tlaka in glikoziliranege hemoglobina ter prenehanje kajenja (12). Pomembna je tudi sprememba življenjskega sloga, dieta z majhno vsebnostjo maščob in soli ter povečanje telesne aktivnosti. Poseben primer so asimptomatski bolniki

z zožitvami vseh treh arterij, saj imajo ti posamezniki izjemno visoko tveganje za akutni ishemični infarkt črevesa. Pri njih je treba pretehtati, ali so kandidati za terapevtski poseg (18).

Simptomatski bolniki z dokazanimi zožitvami arterij so kandidati za eno izmed oblik obnovitve prekrvavitve (revaskularizacije) (12). S to vrsto zdravljenja želimo odpraviti bolečino, preprečiti akutno ishemijo, infarkt črevesa, morebitno predrtje črevesa in sepsa, ter s tem omogočiti bolnikom ponovno pridobitev primerne telesne mase (3, 20). Ker je KČI redka bolezen in za učinkovitost različnih vrst zdravljenja obstajajo le retrospektivne raziskave, jasnih smerenic glede izbire terapije ni (20).

Več desetletij so bili osnova in edina oblika zdravljenja različni kirurški posegi: reimplantacija arterije v aorto, transaortna trombendarterektomija (TEA) ter anterogradni ali retrogradni obvod z arterijo, veno ali aloplastičnim materialom (1, 3). Pri anterogradnem obvodu povezovalna žila dobiva arterijsko prekrvavitve iz prsne ali trebušne aorte nad izstopiščem obolele arterije. Pri retrogradnem obvodu pritok arterijske krvi pride izpod odcepa ledvičnih arterij ali skupne iliakalne arterije (20, 23). Izbira metode je navadno odvisna od izkušenj in izbire kirurga, najboljše dolgoročne rezultate pa naj bi imel anterogradni obvod TC in AMS (1, 3). TEA in reimplantacija arterije se praktično ne uporabljata zaradi visokega deleža ponovne zožitve in ponovitve simptomov (1). Pri posegu za obvod se lahko uporabi bolnikovo veno, umetni biološki material ali grafte iz umetnih materialov. V raziskavi leta 2012 so primerjali uspešnost zdravljenja z avtovenskim in umetnim materialom ter ugotovili, da je smrtnost višja pri uporabi avtovenskih obvodov, vendar pa so bili venski obvodi uporabljeni pogosteje v primerih, ko so sumili, da je do infarkta črevesja že prišlo in je tako večja smrtnost verjetneje posledica nekroze črevesja in ne vrste obvoda. Pri programskih bolnikih,

pri katerih se operativno zdravljenje opravi v stabilni fazi bolezni, daje uporaba avtovenskega ali umetnega materiala podobne rezultate glede dolgoročne prehodnosti obvoda (40).

V zadnjih dveh desetletjih se je pojavila alternativa kirurškemu posegu: minimalno invazivno endovaskularno zdravljenje z balonsko razširitvijo obolelih arterij in morebitno hkratno vstavitvijo žilne opornice (3). Razširitev žile je le kratkotrajna rešitev in se brez postavitve žilne opornice uporablja zelo redko (20). Kadar gre za simptomatskega bolnika, se lahko poseg opravi ob diagnostični angiografiji (7, 20). Večinoma se uporabi pristop skozi brahialno arterijo zaradi ostrega kota, pod katerim iz aorte izstopajo črevesne arterije (3).

Izbira terapije

Zdravljenje z zdravili je po navadi rezervirano za bolnike, ki niso primerni za operativno ali endovaskularno zdravljenje. Konzervativno zdravljenje obsega dolgoročno jemanje antikoagulantnih zdravil, kot je varfarin. Nekaterim kratkotrajno pomagajo nitrati, vendar pa medikamentozno zdravljenje ne predstavlja tudi vzročnega zdravljenja (33).

Glavni obliki zdravljenja sta kirurško zdravljenje z obodom ter endovaskularna razširitev arterije s postavitvijo žilne opornice (41).

Kirurško zdravljenje je tehnično uspešna oblika zdravljenja in naj bi v 90–100 % izboljšalo simptome, vendar pa je povezano z visoko obolevnostjo (5–30 %) in smrtnostjo (5–12 %), ki sta posledici predhodnega splošnega stanja bolnika (predhodne izgube teže, podhranjenosti, elektrolitskih motenj, hipalbuminemije) in obsežnosti operativnega posega, ki ga je treba opraviti preko popolne mediane laparotomije z manipulacijo mejno prekrvljenega črevesja in obsežno preparacijo retroperitoneja, kjer ležijo aorta in odcepišča velikih vej (10).

Endovaskularno zdravljenje je prav tako visoko tehnično (90–100 %) in klinično

(80–100 %) uspešno zdravljenje. Zapleti se po določenih raziskavah pojavijo pri 9 %, 30-dnevna smrtnost pa je 3 % in tako manjša kot pri kirurškem zdravljenju. Zaradi nizke smrtnosti in obolenosti je ta oblika zdravljenja danes gotovo prva izbira zdravljenja bolnikov s KČI (10, 42). Ahanchi in sodelavci so v raziskavi uspešnosti endovaskularnega zdravljenja v odvisnosti od prizadete žile pokazali, da je uspešnost endovaskularnega zdravljenja lezij AMI bistveno večja kot endovaskularno zdravljenje lezij TC, saj se žilna stena v tem povirju slabše odziva na žilne opornice (43).

Do leta 2009 je bilo narejenih le 8 retrospektivnih raziskav, v katerih so primerjali rezultate obeh metod zdravljenja s skupno 412 bolniki s kirurško terapijo ter 227 bolniki z endovaskularnim zdravljenjem. Metaanalizo teh raziskav so leta 2010 naredili Van Petersen in sodelavci na Nizozemskem. Kirurško zdravljenje je imelo statistično pomembno pogostejšo obolenost v 30-dnevnem obdobju po operaciji, bolniki pa so po kirurškem posegu v povprečju ostali v bolnišnici trikrat dlje kot po endovaskularnem (41).

Več raziskav nakazuje, da je pojavnost ponovne zožitve arterij 9–37 %, tako je ponoven poseg potreben v 20–27 % po endovaskularnem zdravljenju in v 9 % po kirurškem zdravljenju (10, 41, 44). Odločanje o vrsti posega je individualno glede na anatomsko mesto zožitve arterije, bolnikovo splošno stanje in pridružene bolezni (44).

Interdisciplinarna skupina tako izbira med invazivnim endovaskularnim posegom z nižjo obolenostjo po posegu in z večjo verjetnostjo revaskularizacije zaradi krajšega časa prehodnosti žile ter kirurškim posegom z višjo obolenostjo, večjim zgodnjim tveganjem po posegu in boljše primarno prehodnostjo arterij. Po umrljivosti in smrtnosti pa sta si vrsti zdravljenja podobni (41, 44).

Na osnovi rezultatov raziskav je endovaskularno zdravljenje priporočeno za bol-

nike s pričakovano krajšo življenjsko dobo, visokim kardiorespiratornim tveganjem in kaheksijo. Kirurška terapija je primernejša izbira za bolnike, mlajše od 50 let, v dobri telesni kondiciji z malo spremljajočimi boleznimi (41, 44). Endovaskularno zdravljenje ima prednost pred kirurškim pri zožitvi ali kratki okluzivni leziji, kirurško zdravljenje pa je boljše izbira za dolge okluzije in bolnike z majhnim operativnim tveganjem (45). Dolgoročno daje kirurško zdravljenje boljše rezultate, endovaskularno pa je lahko premostitvena oblika zdravljenja pred kirurško oskrbo pri bolnikih, ki potrebujejo ponovno revaskularizacijo, če endovaskularna oblika ne prepreči nadaljnega kirurškega zdravljenja (17).

Prvi klinični primer

Bolnik je bil v svojem 61. letu prvič pregledan na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo (KOG) Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana zaradi 5 mesecev trajajočih občasnih trebušnih krčev, ki so se pojavljali približno 6 ur po jedi, vendar ne po vsaki hrani. Navajal je tudi občasno drisko. Zaradi vse pogostejših bolečin je kljub dobremu apetitu shujšal za 14 kg, saj se je bal jesti. Pred 20 leti so mu odstranili žolčnik, deset let se je zdravil zaradi hude arterijske hipertenzije, imel je tudi moteno toleranco za glukozo. Kadir je 35 let, približno škatlico cigaret na dan. Doma je jemal dvoletno antihipertenzivno terapijo (amlodipin, perindopril) in antiagregacijsko terapijo.

Pri kliničnem pregledu je izstopal sistolični šum na bazi srca s širjenjem v obe karotidni arteriji, sicer pa so bili vsi laboratorijski izvidi brez posebnosti. Ultrazvočni pregled trebuha, gastroskopija in irigografija so bili brez posebnosti, kolonoskopija pa je pokazala edematozno in otokasto hiperemično sluznico ileuma in nekaj posameznih razjed v debelem črevesju. Zaradi možnosti ovire prehoda v črevesju je bila opravljena še jejunoileografija, katere izvid je bil v mejah normale. Bolnik je bil naro-

čen na pregled čez tri mesece s protivnetno terapijo (mesalazin) in z opioidnim analgetikom po potrebi (tramadol).

Na kontrolnem pregledu je bolnik nava- jal tiščočje bolečine v srednjem delu trebu- ha, običajno 2 uri po jedi. Povedal je, da ima zelo dober apetit, vendar se boji jesti, zato je shujšal še 10 kg. Driske je zanimal. Od prvega pregleda je imel obojestransko vstavljene žilni opornici v skupni iliakalni arteriji (*arteria iliaca communis*). Na endo- skopskem ultrazvočnem pregledu je bila vidna izrazito kalcinirana trebušna aorta, CTA pa je poleg difuzne ateroskleroze aor- te pokazala še zožitev ustja TC in dodatno zožitev na razcepišču arterije ter kratko zaporo AMI. Vidna je bila še zapora desne notranje iliakalne arterije in izrazito zože- ni ledvični arteriji. Bolniku je bila svetova- na dieta z manjšimi obroki večkrat na dan, v primeru bolečine pa gliceriltrinitratno raz- pršilo. Po posvetu z interventnim radiolo- gom je bila z namenom hkratne premostitve zožitev predlagana angiografija in sprejem na KOGE.

Čez dva tedna je bil bolnik sprejet na KOGE. V desetih mesecih je do takrat skup- no shujšal za 25 kilogramov, še vedno so bile prisotne postprandialne bolečine, zopet je navajal drisko. Angiografija je bila spr- va opravljena s transfemoralnim pristopom levo, vidna je bila skoraj popolna zožitev TC in AMS. Zaradi ostrega anatomskega kota med aorto in AMS endovaskularno zdravl-jenje ni bilo uspešno. Čez dva dni je bil poseg ponovljen, tokrat s transaksilarnim pristopom. Ustje AMS je bilo najprej razšir- jeno z balonom premera 5 mm, nato pa je bila postavljena žilna opornica premera 6 mm in dolžine 17 mm. Kontrolna angio- grafija je pokazala hiter in dober pretok. Bol- nik je bil odpuščen z dvotirno antihiperten- zivno terapijo (amlodipin in perindorpil), antiagregacijsko terapijo (acetilsalicilna kislina, klopido- grel za tri mesece), statinom (atorvastatin) in zaviralcem protonske črpal- ke (pantoprazol).

Čez tri mesece je bolnik prišel na kon- trolo in povedal, da se dobro počuti in ni na dieti. Po jedi ni več občutil bolečin, pridob- il je 16 kg telesne mase. Blato je odvajal normalno. Dve leti kasneje je bil bolnik še vedno brez težav, z dobrim apetitom, od revaskularizacije se je zredil za 28 kg.

Drugi klinični primer

73-letni bolnik je bil preko Internistične prve pomoči poslan in sprejet na KOGE zaradi hudih bolečin v trebuhu, dan prej je bruhal vsebino temnorjave barve. Bolnik je povedal, da ima dva meseca in pol trajajo- če bolečine v spodnjem delu trebuha, ki se pojavijo po hranjenju in se po odvajanju zmanjšajo. Občasno je odvajal tekoče blato. Ob začetku simptomov je občutil poslab- šanje apetita, ki pa se je nato popravil. Bol- nik je shujšal približno 15 kg v mesecu in pol.

Gospod se je več let zdravil zaradi arte- rijske hipertenzije in kronične atrijske fibril- lacije. Pri 65 letih je imel narejen femoral- no-poplitealni obvod zaradi zapore desne povrhnje femoralne arterije. Z dolgoletnim kajenjem je prenehal pred osmimi leti. Doma je prejemal statin (simvastatin), tro- tirno antihipertenzivno terapijo (trando- lapril, verapamil, indapamid), antiagrega- cijsko terapijo (acetilsalicilna kislina) in analgetik (tramadol).

Ob sprejemu je bil orientiran in nepri- zadet, normokarden in brez tipnih perifer- nih pulzov na stopalih. Izmerjen tlak je bil 190/80 mmHg, slišen je bil šum nad levo karotidno arterijo. Trebuh je bil mehak in na otip neboleč, peristaltika je bila slišna. Laboratorijski izvidi so pokazali naslednje vrednosti (normalne vrednosti so v ok- lepaju): CRP 246 mg/l (do 5 mg/l), levkociti $20,3 \times 10^9/l$ ($4,0-10,0 \times 10^9/l$), kalij 2,32 mmol/l (3,8–5,5 mmol/l). Zaradi znanih divertiklov sta bila empirično uvedena fluorokinolon (ciprofloksacin) in imidazol (metronida- zol). Vnetje se je v nekaj dneh umirilo, 5 dni kasneje so izvidi pokazali občuten padec

vnetnih parametrov: CRP 65 mg/l, levkociti $11,4 \times 10^9/l$.

V naslednjih dneh je bil bolnik kardiorespiratorno stabilen, občasno je tožil nad bolečinami v spodnjem delu trebuha, ki so spontano ali po protibolečinski terapiji izzvenele. Ob sprejemu je bila napravljena rentgenska slika trebuha, ki je pokazala kalcinirano trebušno aorto in iliakalne arterije ter izključila ileus. Dan kasneje je bila opravljena CTA, ki je pokazala verjetno kronično zaporo začetnih delov TC in AMS. Zapora slednje je bila vidna v dolžini vsaj prvih 4 cm, vidne so bile kolateralne žile iz gastroduodenalne arterije. Gastroskopijska je pokazala ishemične spremembe distalnega dela želodca in dvanajstnika. Vidna je bila mestoma tanjša in brazgotinsko spremenjena sluznica, biopsije pa so pokazale omejene erozivne, atrofične in metaplastične spremembe. Naslednji dan je bila opravljena angiografija, ki je pokazala popolno zaporo ustja TC in AMS ter skoraj celotno zoženje ustja AMI. Viden je bil močan Riolanijev lok. Sprejeta je bila odločitev o vstavitvi žilne opornice v AMI, vendar pa je nekaj ur po diagnostični angiografiji pri bolniku prišlo do akutne ishemije spodnjih udov. Te so bile blede, hladne in brez femoralnih pulzov obojestransko. Bolnik je bil takoj premeščen na Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, UKC Ljubljana, za urgentni operativni poseg revaskularizacije spodnjih okončin. Med operativnim posegom so ugotovili, da je prišlo pri bolniku tudi do akutne ishemije črevesja, ki je bila nezdržljiva z življenjem in kljub podpornemu medikamentoznemu zdravljenju je bolnik umrl še isti dan.

RAZPRAVA

Opisana sta dva primera KČI, ki sta si precej različna kljub podobni klinični sliki ob začetku diagnostičnega procesa. Zelo pomembni za postavitvev suma na KČI so tipični anamnestični podatki, ki so bili prisotni pri obeh bolnikih: starost, dolgoletno

kajenje, arterijska hipertenzija in periferna žilna bolezen. Zaradi slednje sta imela oba bolnika že napravljena različna posega na arterijah.

Ob prvem pregledu sta bila pri obeh bolnikih prisotna oba značilna elementa: krčevite bolečine po jedi in velika izguba telesne mase. Pomembno se je zavedati, da je v primerih akutnih bolečin ali akutnega poslabšanja kronične ishemije mesto bolečine spremenljivo, saj gre za visceralni tip bolečine, ki (za razliko od parietalne bolečine, kot je peritonealno draženje) nima lokalizacijskega pomena – podobno kot pri srčni ishemiji. Zelo zanimiva je anamneza drugega bolnika, ki je navajal bolečine le dva meseca in pol. Za tako kratko anamnezo je vzrokov lahko več: kolateralni arterijski obtok je bil pri bolniku zelo dobro razvit in simptomi se kljub močnima zožitvama ASM in TC prej niso izrazili; morda pa je imel bolnik še povišano toleranco za bolečino in se je pozno odločil za obisk zdravnika. Izguba telesne mase je bila kljub dobremu apetitu zelo očitna pri obeh bolnikih že ob prvem pregledu: 14 kilogramov pri prvem in 15 kilogramov pri drugem bolniku. Vedno je treba vprašati po apetitu, saj navadno pri KČI ta ni zmanjšana. Prvi bolnik je celo zelo značilno povedal, da se kljub dobremu apetitu boji jesti. Oba sta od spremljajočih simptomov navajala drisko.

Laboratorijski izvidi so navadno brez posebnosti. Pri obeh bolnikih je bila upoštevana diferencialno diagnostične možnosti, napravljena obsežna diagnostika. Na endoskopskih preiskavah so bile vidne manjše ishemične spremembe na sluznici želodca in debelega črevesja. Ti rezultati preiskave se skladajo s spremembami, ki jih lahko pričakujemo pri KČI, lahko pa zdravnike usmerijo k drugi diagnozi. Pri drugem bolniku je bila diagnostika zaradi zelo resnega stanja in tipičnih simptomov izpeljana zelo hitro, v primeru prvega bolnika pa sta bili po kolonoskopiji najbolj verjetni diagnozi Crohnova bolezen in kolitis zaradi

zdravil, tudi zaradi neznačilno dolgega razmika od zaužitja hrane do pojava bolečin. Sum na KČI je bil tako postavljen tri mesece kasneje.

Kot diagnostična preiskava je bila v obeh primerih narejena CTA, ki ji je nato sledila še klasična angiografija. Zopet sta bila zanimiva rezultata preiskav pri drugem bolniku. Na CTA je bila poleg kroničnih zapor in zožitev vidna močna gastroduodenalna arterija, angiografija je zaporo TC in AMS potrdila, s selektivno angiografijo AMI pa je bila vidna zelo močna kolateralna – Riolanijev lok. Ta je bil praktično edini pomemben vir preskrbe prebavne cevi z arterijsko krvjo: najprej vej AMS, nato pa preko gastroduodenalne arterije tudi vej TC. Ob primerjavi CTA in angiografije drugega bolnika je bilo vidno dodatno napredovanje zožitev arterij v času med preiskavama, saj je bila AMS pri angiografiji že zaprta. Selektivna angiografija AMI je bila v tem primeru potrebna zaradi natančnejše določitve anatomske slike arterij.

Pri prvem bolniku izbor terapije ni bil vprašljiv: ob starosti preko 60 let in številnih pridruženih boleznih je bila terapija izbora povsem jasna – endovaskularno zdravljenje. Prvi poskus hkratne postavitve žilne opornice ob angiografiji je bil neuspešen zaradi ostrega kota med arterijami in aorto, v drugem poskusu s transaksialnim pristopom pa je uspel. V drugem primeru je bila odločitev o načinu zdravljenja težavnejša. Bolnik ni bil primeren za kirurško zdravljenje, zapletena pa bi bila tudi postavitve žilne opornice. Ker je bila prisotna popolna zapora TC in AMS, zožena AMI pa je edina oskrbovala prebavni trakt, bi namreč zaplet pri postavitvi žilne opornice lahko povzročil popolno zaporo AMI in posledično akutno ishemično črevesja oziroma masiv-

ni infarkt črevesja, ki ni združljiv z življenjem. Pred odločitvijo o najprimernejšem načinu zdravljenja je prišlo do nepričakovanega urgentnega zapleta – akutne zapore medeničnega žilja in nekaterih drugih vej aorte (tudi AMI), ki se je pokazal kot akutna ishemična spodnjih okončin in infarkt črevesja. Vzroka za nastanek akutnih težav sta lahko tromboza distalne aorte in njenih vej zaradi nizkih pretokov (t. i. »low flow« tromboza) ali pa trombembolija ob močno aterosklerotično spremenjeni distalni aorti in medeničnem žilju.

ZAKLJUČEK

KČI je redka bolezen z resnimi zapleti in visoko umrljivostjo. Ker je diagnoza predvsem klinična, je nujno, da zdravstveni delavci v vsakodnevni klinični praksi ob obravnavi bolnikov s kroničnimi trebušnimi bolečinami pomislijo tudi na KČI in pravočasno izpeljejo pravilne diagnostične postopke ter pričnejo bolnika zgodaj, pravilno in ciljano zdraviti. Pri vseh bolnikih, pri katerih sumimo na KČI, je smiselno čim prej narediti dopplerski UZ, ki ima dobro negativno napovedno vrednost, je neinvazivna, hitra in dobro dostopna preiskava. V zgodnji fazi bolezni, ko so spremembe na splahnničnem žilju še manj napredovale (omejene lezije z nižjimi stopnjami zožitev) in ko je bolnik še v dobrem splošnem stanju, je zdravljenje uspešno in izboljša tako kvaliteto življenja kot tudi preživetje bolnikov. Kadar je bolezen diagnosticirana v pozni obliki, pa sta zaradi slabših anatomskih razmer na splahnničnem žilju in zaradi slabega splošnega stanja posameznikov oba načina zdravljenja, torej tako endovaskularno kot kirurško, izjemno zahtevna, povezana z visokim tveganjem in zelo pogosto žal neuspešna.

LITERATURA

1. Sreenarasimhaiah J. Chronic mesenteric ischemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19 (2): 283–95.
2. Ter Steege RW, Sloterdijk HS, Geelkerken RH, et al. Splanchnic artery stenosis and abdominal complaints: clinical history is of limited value in detection of gastrointestinal ischemia. *World J Surg.* 2012; 36 (4): 793–9.
3. Kolkman JJ, Bargeman M, Huisman AB, et al. Diagnosis and management of splanchnic ischemia. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (48): 7309–20.
4. Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation. *Anatomy and physiology.* *Surg Clin N Am.* 1977; 77: 289–306.
5. Sneyder S, Baum E. Chronic mesenteric ischemia: a curable cause of failure to thrive. *Ann Longterm Care.* 2011; 19 (12): 34–8.
6. Moneta GL, Taylor DC, Helton WS, et al. Duplex ultrasound measurement of postprandial intestinal blood flow: effect of meal composition. *Gastroenterology.* 1988; 95: 1294–301.
7. Chandra A, Quinones-Baldrich WJ. Chronic mesenteric ischemia: how to select patients for invasive treatment. *Semin Vasc Surg.* 2010; 23 (1): 21–8.
8. Cognet F, Ben Salem D, Dransart M, et al. Chronic mesenteric ischemia: imaging and percutaneous treatment. *Radiographics.* 2002; 22 (4): 863–79.
9. Alrayes A, Piper MH. Chronic Mesenteric Ischemia [internet]. New York: Medscape; c1994–2016 [citirano 2015 May 20]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/183683-overview#aw2aab6b2b2>
10. Hohenwalter EJ. Chronic mesenteric ischemia: diagnosis and treatment. *Semin Intervent Radiol.* 2009; 26 (4): 345–51.
11. Van Bockel JH, Geelkerken RH, Wasser MN. Chronic splanchnic ischaemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001; 15 (1): 99–119.
12. Zeller T, Rastan A, Sixt S. Chronic atherosclerotic mesenteric ischemia (CMI). *Vasc Med.* 2010; 15 (4): 333–8.
13. Silva JA, White CJ, Collins TJ, et al. Endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 (5): 944–50.
14. Jaervinen O, Laurikka J, Sisto T, et al. Atherosclerosis of the visceral arteries. *Vasa.* 1995; 24: 9–14.
15. Smrkolj V. Kirurgija. Ljubljana: Sledi; 1995.
16. Abdu RA, Zakhour BJ, Dallis DJ. Mesenteric venous thrombosis – 1911 to 1984. *Surgery.* 1987; 101: 383–8.
17. Pecoraro F, Rancic Z, Lachat M, et al. Chronic mesenteric ischemia: critical review and guidelines for management. *Ann Vasc Surg.* 2013; 27 (1): 113–22.
18. Dubbins PA. Significant disease of the celiac and superior mesenteric arteries in asymptomatic patients: predictive value of Doppler sonography. *Am J Roentgenol.* 1993; 161: 985–8.
19. Hansen KJ, Wilson DB, Craven TE, et al. Mesenteric artery disease in the elderly. *J Vasc Surg.* 2004; 40 (1): 45–52.
20. Rutherford, RB. *Vascular surgery.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
21. Mensink PB, van Petersen AS, Geelkerken RH, et al. Clinical significance of splanchnic artery stenosis. *Br J Surg.* 2006; 93: 1377–82.
22. Aziz F. Abdominal Angina [internet]. New York: Medscape; c1994–2016 [citirano 2015 May 20]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/188618-overview#a0199>
23. Kazmers A. Operative management of chronic mesenteric ischemia. *Ann Vasc Surg.* 1998; 12: 299–308.
24. Famularo M, Lombardi J. Chronic mesenteric ischemia presenting as exercise-induced abdominal pain. *Ann Vasc Surg.* 2015; 29 (8): 17–9.
25. Jimenez JG, Huber TS, Ozaki CK, et al. Durability of antegrade synthetic aortomesenteric bypass for chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg.* 2002; 35: 1078–84.
26. Veenstra RP, Ter Steege RW, Geelkerken RH, et al. The cardiovascular risk profile of atherosclerotic gastrointestinal ischemia is different from other vascular beds. *Am J Med.* 2012; 125 (4): 394–8.
27. Mateo RB, O'Hara PJ, Hertzner NR, et al. Elective surgical treatment of symptomatic chronic mesenteric occlusive disease: early results and late outcome. *J Vasc Surg.* 1999; 29: 821–31.
28. Calderon M, Reul GJ, Gregoric ID, et al. Long-term results of the surgical management of symptomatic chronic ischemia. *J Cardio Vasc Surg (Torino).* 1992; 33: 723–8.
29. Hollier LH, Bernatz PE, Pairolero PC, et al. Surgical management of chronic intestinal ischemia: a reappraisal. *Surgery.* 1981; 90: 940–6.
30. White CJ. Chronic mesenteric ischemia: diagnosis and management. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011; 54 (1): 36–40.

31. Debus ES, Mueller-Huelsbeck S, Koelbel T, et al. Intestinal ischemia. *Int J Colorectal Dis.* 2011; 26 (9): 1087–97.
32. Mukherjee D, Cho L. Mesenteric artery stenosis. Guide to peripheral and cerebrovascular intervention [internet]. 2004 [citirano 2015 May 20]. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27423/>
33. Mitchell EL, Moneta GL. Mesenteric duplex scanning. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2006; 18 (2): 175–83.
34. Fleischmann D. Multiple detector-row CT angiography of the renal and mesenteric vessels. *Eur J Radiol.* 2003; 45: 79–87.
35. Schaefer PJ, Pfarr J, Trentmann J, et al. Comparison of noninvasive imaging modalities for stenosis grading in mesenteric arteries. *Rofo.* 2013; 18 5 (7): 628–34.
36. Lauenstein TC, Ajaj W, Narin, B, et al. MR imaging of apparent small-bowel perfusion for diagnosing mesenteric ischemia: feasibility study. *Radiology.* 2005; 234 (2): 569–75.
37. Heiss SG, Li KC. Magnetic resonance angiography of mesenteric arteries. A review. *Invest Radiol.* 1998; 33 (9): 670–81.
38. Balduf LM, Langsfeld M, Marek JM, et al. Complication rates of diagnostic angiography performed by vascular surgeons. *Vasc Endovasc Surg.* 2002; 369: 439–45.
39. Waldman SD. Abdominal Angina. Atlas of Uncommon Pain Syndromes [internet]. London: Elsevier Health Sciences; c2013 [citirano 2015 May 20]. Dosegljivo na: <https://books.google.si/books?id=1mDa08pQ-G0C&pg=PA213&pg=PA213&dq=abdominal+angina+differential+diagnosis&source=bl&ots=bB1aqxaTov&sig=XISxde5LVuMjHCoGIZgqKjVL9506Hl=sI&sa=X&ei=l6ZwVbXXlYGuswGkYCYBw&ved=0CFYQ6AEwBw#v=onepage&q=abdominal%20angina%20differential%20diagnosis&f=false>
40. Davenport DL, Shivazad A, Endean ED. Short-term outcomes for open revascularization of chronic mesenteric ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2012; 26 (4): 447–53.
41. Van Petersen AS, Kolkman JJ, Beuk RJ, et al. Open or percutaneous revascularization for chronic splanchnic syndrome. *J Vasc Surg* 2010; 51 (5): 1309–16.
42. Aschenbach R, Bergert H, Kerl M, et al. Stenting of stenotic mesenteric arteries for symptomatic chronic mesenteric ischemia. *Vasa.* 2012; 41 (6): 425–31.
43. Ahanchi SS, Stout CL, Dahl TJ, et al. Comparative analysis of celiac versus mesenteric artery outcomes after angioplasty and stenting. *J Vasc Surg.* 2013; 57 (4): 1062–6.
44. Atkins MD, Kwolek CJ, LaMuraglia GM, et al. Surgical revascularization versus endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia: a comparative experience. *J Vasc Surg.* 2007; 45 (6): 1162–71.
45. Nyman U, Ivancev K, Lindh M, et al. Endovascular treatment of chronic mesenteric ischemia: report of five cases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1998; 21 (4): 305–13.

Prispelo 5. 10. 2015

doreta[®] SR

tramadol in paracetamol
tablete s podaljšanim sproščanjem, 75 mg/650 mg

NOVO

Usklajeno
nad bolečino



Doreta[®] SR – manj tablet, učinkoviteje nad bolečino

Sestava Ena tableta s podaljšanim delovanjem vsebuje 75 mg tramadoljevega klorida, kar ustreza 65,88 mg tramadola, in 650 mg paracetamola. **Indikacije** Simptomatsko zdravljenje srednje močnih do močnih bolečin pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. **Očmerjanje in način uporabe** Odrasli in mladostniki (12 let in starejši) Zdravilo Doreta SR naj se uporablja le za bolnike s srednje močnimi do močnimi bolečinami, če zdravnik meni, da potrebuje kombinacijo tramadola in paracetamola. Odmerek je treba individualno prilagoditi glede na jakost bolečine in občutljivost posameznega bolnika. Običajno predpisemo najmanjši analgetični učinkoviti odmerek. Kot začetni odmerek se priporočata ena do dve tableti zdravila Doreta SR (kar ustreza 75 mg oz. 150 mg tramadoljevega klorida in 650 mg oz. 1300 mg paracetamola). Bolnik lahko po potrebi vzame dodatni odmerek, vendar ne več kot 4 tablete na dan (kar ustreza 300 mg tramadoljevega klorida in 2600 mg paracetamola). Med posameznimi odmerki mora miniti vsaj 12 ur. **Otroci** Pri otrocih, mlajših od 12 let, učinkovitosti in varna uporaba zdravila Doreta SR ni bila dokazana, zato zdravljenja z zdravilom Doreta SR pri tej skupini ne priporočamo. **Starejši bolniki** Prilagoditev odmerka pri bolnikih, ki so mlajši od 75 let in nimajo zmanjšane delovanja ledvic ali jeter, navadno ni potrebna. Pri bolnikih, starejših od 75 let, se izločanje tramadola lahko podaljša. **Bolniki z ledvično okvaro** Izločanje tramadola je podaljšano, zato je treba razmisliti o podaljšanju intervala odmerjanja glede na bolnikove potrebe. **Bolniki z jetno okvaro** Izločanje tramadola je podaljšano, zato je treba razmisliti o podaljšanju intervala odmerjanja glede na bolnikove potrebe. Zaradi prisotnosti paracetamola se zdravilo Doreta SR ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter. **Način uporabe** Peroralno jemanje. Tablete je treba pogoltniti cele in z zadostno količino tekočine. Ne smete jih zdrobiti ali zvečiti. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov. Akutna zastrupitev z alkoholom, uspalavi, centralno delujočimi analgetiki, opioidi ali psihotropnimi zdravili. Zdravilo Doreta SR se ne sme dajati bolnikom, ki jemljejo zaviralce monoamino oksidaze (MAO) ali pa so jih prenehali jemati pred manj kot dvema tednoma. Huda jetna okvara. Nežadostno zdravljena epilepsija. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Največji odmerek pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, naj ne preseže 4 tablet zdravila Doreta SR na dan. Da ne bi prišlo do nenamernega prevelikega odmerjanja, je treba bolnike opozoriti, naj ne presežejo priporočenega odmerka in naj brez posvetovanja z zdravnikom sočasno ne jemljejo nobenega drugega zdravila, ki vsebuje paracetamol (vključno z zdravili, ki se dobijo brez recepta) ali tramadoljevega klorida. Pri hudi ledvični okvari (kreatininski očistek < 10 ml/min) jemanje zdravila Doreta SR ni priporočljivo. Bolniki s hudo jetno okvaro zdravila Doreta SR ne smejo jemati. Tveganje za preveliko odmerjanje paracetamola je večje pri bolnikih z nečitročno alkoholno boleznijo jeter. Tramadol ni primeren kot nadomestek za bolnike, odvisne od opioidov. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s tramadolom in so bili dovzetni za epileptične napade ali pa so jemali druga zdravila, ki znižujejo prag za nastanek epileptičnih napadov, so poročali o konvulzijah. Bolniki, ki se zdravijo za epilepsijo, ali bolniki, ki so dovzetni za epileptične napade, se smejo z zdravilom Doreta SR zdraviti le v nujnih primerih. O pojavu konvulzij so poročali tudi pri bolnikih, ki so jemali tramadol v priporočeni odmerki. Zdravilo Doreta SR moramo uporabljati previdno pri bolnikih s poškodbami glave, bolnikih, ki so nagajeni h konvulzivnim motnjam, bolnikih z motnjami delovanja žolčnega trakta, bolnikih v šoku, z motnjami zavesti neznanega vzroka, okvarami dihalnega centra ali delovanja dihal ter pri bolnikih s povišanim

intrakranialnim tlakom. Sočasno jemanje opioidnih agonistov in antagonistov (nalbupina, buprenorfina, pentazona) ni priporočljivo. Klinično potrebo po zdravljenju z analgetiki je treba redno ocenjevati. Tudi pri uporabi terapevtskih odmerkov lahko pride do razvoja tolerance in fizične in/ali psihične odvisnosti. Bolniki, odvisni od opioidov, in bolniki, ki so v preteklosti zlorabljali droge ali bili odvisni od drog, se lahko zdravijo samo kratek čas in pod zdravniškim nadzorom. Redko so poročali o primerih odvisnosti in zlorabe zdravila. **Mesebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Sočasno jemanje z neselktivnimi zaviralci MAO, selektivnimi zaviralci MAO-A in selektivnimi zaviralci MAO-B je kontraindicirano. Odsvetujemo sočasno uporabo z alkoholom, karbamazeptinom in drugimi encimskimi induktori ter z opioidnimi agonisti in antagonistmi. Tramadol lahko povzroči konvulzije in poveča možnost, da selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), triciklični antidepresivi ali miltazapin, lahko povzročijo serotoninsko toksičnost. Drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), benzodiazepini in barbiturati lahko povzročijo povečano tveganje za depresijo dihanja, ki je pri prevelikem odmerjanju lahko usodna. Drugi zaviralci osrednjega živčevja, kot so drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), barbiturati, benzodiazepini, drugi anksiolitiki, uspalavi, sedativi, antidepresivi, sedativni antihistaminiki, nevroleptiki, centralni delujoči antihipertenzivi, talidomid in baklofen lahko okrepijo zaviranje osrednjega živčevja. Zaradi njihovega vpliva na budnost sta lahko vzneta ali upravljanje strojev nevarna. Pri sočasnem jemanju zdravila Doreta SR in kumarinskih derivatov (npr. varfarina) je potrebna previdnost zaradi poročil o povečanih vrednostih INR s hudimi krvavitvami in ehimozami pri nekaterih bolnikih. V omejenem številu študij se je pri predoperativnem ali pooperativnem dajanju antitumorskega ondansetrona pri bolnikih s pooperativno bolečino povečala potreba po tramadolu. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Doreta vsebuje fiksno kombinacijo zdravilnih učinkov, ki vključuje tramadol, zato je nosečnice in matere, ki dojijo, ne smejo jemati. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji** Doreta pomembno vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Lahko povzroča zaspanost ali omrtico, ki ju lahko dodatno okrepi pitje alkohola ali jemanje drugih zdravilcev osrednjega živčevja. Če je bolnik zaspan ali omrtičen, ne sme voziti ali upravljati strojev. **Preveliko odmerjanje** Pri prevelikem odmerjanju se lahko pojavijo znaki in simptomi zastrupitve s tramadolom ali paracetamolom oz. z obojema zdravilnima učinkovinama. **Neželeni učinki** Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri kliničnih preizkušanjih, opravljenih s kombinacijo paracetamola in tramadola, so bili navzea, omotica in zaspanost. Pogosto se lahko pojavijo glavobol, tresenje, zmedenost, spremembe razpoloženja (anksioznost, nevroznost, evforija), motnje spanja, probavne motnje (bruhanje, zaprtje, suha usta, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija, flatulenca), potenje in srbečica. Ostali neželeni učinki so občasni, redki ali zelo redki. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 30 in 60 tablet s podaljšanim delovanjem po 75 mg tramadoljevega klorida in 650 mg paracetamola. **Datum zadnje revizije besedila** 14. 10. 2015.

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



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

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

Nina Brvar¹, Jasna Grželj², Tatjana Mateović - Rojnik³, Vojko Rebolj⁴

Doreta SR: nova fiksna kombinacija tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem

Doreta SR: A New Prolonged-release Formulation of Fixed Combination of Tramadol and Paracetamol

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: tramadol, paracetamol, farmakokinetika, fiksna kombinacija, podaljšano sproščanje

Doreta SR je nova farmacevtska oblika fiksne kombinacije tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem. Edinstvene dvoplastne tablete združujejo plast s takojšnjim sproščanjem in plast s podaljšanim sproščanjem. Iz opisanih farmakokinetičnih lastnosti zdravila ter kliničnih izkušenj s podobnimi farmacevtskimi oblikami lahko sklepamo na potencialne prednosti Dorete SR: boljše sodelovanje bolnikov v zdravljenju in s tem izboljšana kontrola bolečine podnevi in ponoči hkrati pa hiter analgetični učinek. Bolniki farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem tramadola običajno tudi bolje prenašajo.

ABSTRACT

KEY WORDS: tramadol, paracetamol, pharmacokinetics, fixed combination, prolonged-release

Doreta SR is a new prolonged-release formulation of fixed combination of tramadol and paracetamol. Unique dual-layer tablets combine immediate-release and prolonged-release layers. Pharmacokinetic characteristics as well as clinical experience with similar formulations point to potential advantages of Doreta SR: improved patient compliance and thus improved pain control during the day and night, combined with quick analgesic effect. Patients are also usually more tolerable to tramadol in prolonged-release form.

¹ Dr. Nina Brvar, mag. farm., Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

² Jasna Grželj, mag. farm., Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

³ Dr. Tatjana Mateović - Rojnik, mag. farm., Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

⁴ Vojko Rebolj, dr. med., Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto; vojko.rebolj@krka.biz

UVOD

Fiksna kombinacija tramadola in paracetamola združuje učinkovini z dopolnjujočimi mehanizmi delovanja, kar poveča analgetično delovanje in hkrati zmanjša tveganje za neželene dogodke (1). Poleg farmakodinamične interakcije pa imata tramadol in paracetamol dopolnjujoč učinek tudi glede začetka in trajanja delovanja. Paracetamol zagotavlja hiter začetek analgetičnega delovanja (po približno 20 minutah), tramadol pa začne učinkovati nekoliko kasneje (a plazemska koncentracija tudi počasneje upade) ter tako poskrbi za daljše trajanje analgetičnega učinka (2–6). Ne glede na to pa fiksna kombinacija tramadola in paracetamola v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem zahteva jemanje tri- do štirikrat na dan, kar bolnikom otežuje redno jemanje, izpuščeni odmerki pa vodijo v slabši nadzor bolečine, kar ponoči poslabšuje kvaliteto spanja (7).

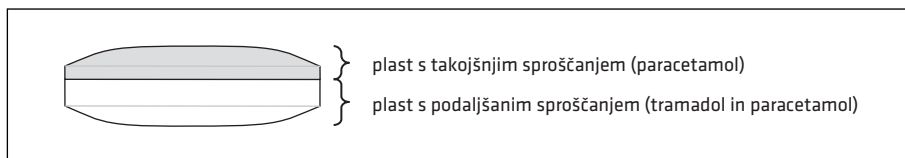
TABLETE DORETA SR S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM: FARMACEVTSKA OBLIKA IN FARMAKOKINETIKA

Pri razvoju tablet Doreta SR s podaljšanim sproščanjem smo želeli zagotoviti podaljšano delovanje, ki bi omogočalo jemanje zdravila dvakrat na dan, hkrati pa primerljivo hiter nastop analgetičnega delovanja kot pri obliki s takojšnjim sproščanjem. Te značilnosti smo dosegli z dvoplastnimi tabletami Dorete SR (slika 1). Sloj s takojšnjim sproščanjem vsebuje paracetamol in zagotavlja hitro analgetično delovanje, sloj s podaljšanim sproščanjem pa vsebuje tramadol in paracetamol in zagotavlja do 12-urno analgetično delovanje.

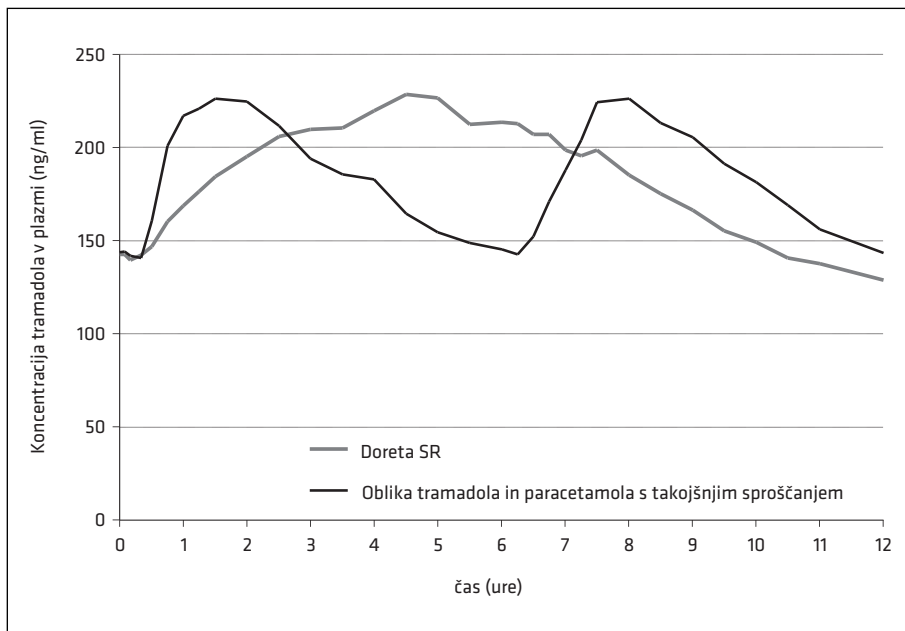
Farmakokinetične lastnosti Dorete SR smo ovrednotili v raziskavi, kjer smo tablete Doreta SR s 75 mg tramadola in 650 mg paracetamola primerjali z običajno fiksno kombinacijo s takojšnjim sproščanjem, ki vsebuje 37,5 mg tramadola in 325 mg paracetamola. Raziskava je bila izvedena v skladu z navzkrižnim načrtom: v enem delu raziskave so zdravi prostovoljci jemali po eno tableto Dorete SR na 12 ur 6 dni zapored, v drugem delu pa so isti prostovoljci jemali po eno tableto fiksne kombinacije paracetamola in tramadola s takojšnjim sproščanjem na 6 ur, prav tako 6 dni zapored. Skupni dnevni odmerek tramadola in paracetamola je bil v obeh obdobjih raziskave tako enak, odmerjanje enega in drugega izdelka pa v skladu s priporočili v obeh povzetkih glavnih značilnosti zdravila (8).

Skupno izpostavljenost tramadolu in paracetamolu izraža farmakokinetični parameter površina pod krivuljo (angl. *area under the curve*, AUC). V naši raziskavi so bile vrednosti AUC tramadola in paracetamola pri tabletah Doreta SR enake tistim pri tabletah s takojšnjim sproščanjem – dokazali smo primerljiv obseg absorpcije tramadola in paracetamola iz obeh testiranih izdelkov. Doreta SR tako zagotavlja enako dnevno izpostavljenost obema učinkovinama v zdravilu ob bolj programiranem doseganju zelenih plazemskih koncentracij.

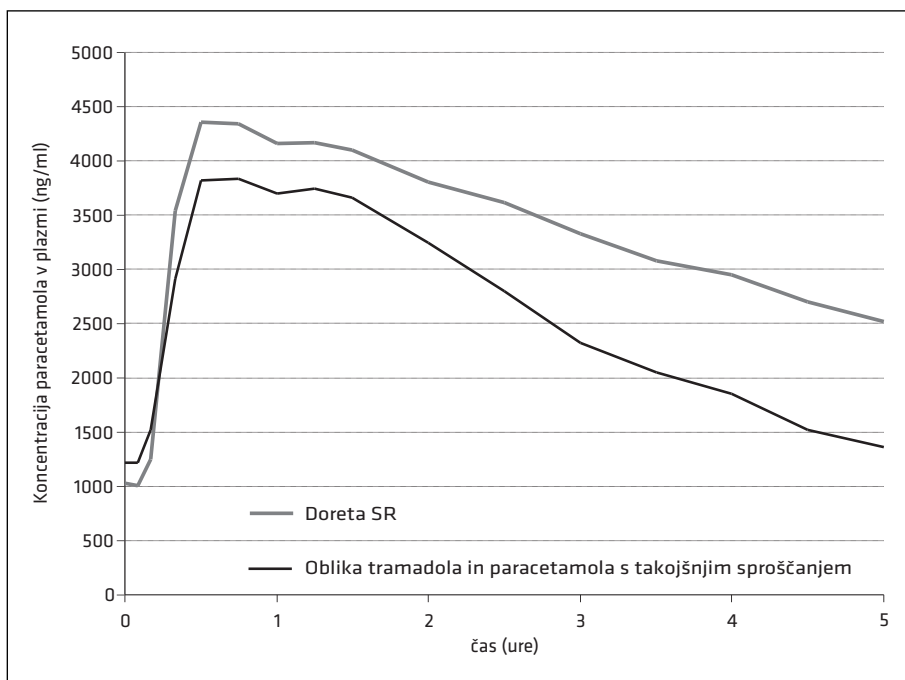
Drugi farmakokinetični parameter, pomemben pri analgetičnem učinku tramadola, je čas nad minimalno učinkovito koncentracijo (angl. *minimum effective concentration*, MEC), ki odraža trajanje lajšanja bolečine. Vrednost 100 mg/ml je najpogosteje navedena kot MEC za analgetični



Slika 1. Shema dvoplastne tablete Doreta SR.



Slika 2. Srednja koncentracija tramadola v plazmi po večkratnem jemanju Dorete SR in fiksne kombinacije tramadola in paracetamola s takojšnjim sproščanjem (podatki iz raziskave).



Slika 3. Srednja koncentracija paracetamola v plazmi po večkratnem jemanju Dorete SR in fiksne kombinacije tramadola in paracetamola s takojšnjim sproščanjem (podatki iz raziskave).

učinek tramadola (9–11). Tako Doreta SR kot fiksna kombinacija paracetamola in tramadola s takojšnjim sproščanjem ob rednem jemanju na 12 ur oziroma na 6 ur vzdržujeta plazemske koncentracije tramadola nad MEC (slika 2).

Tramadol izkazuje zamik v dosegu najvišjih koncentracijskih nivojev glede na profil farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem, kot je običajno za oblike s podaljšanim sproščanjem (slika 2).

Paracetamol doseže maksimalne koncentracije v krvi že 20 minut po zaužitju zdravila in s tem zagotavlja hiter začetek analgetičnega delovanja fiksne kombinacije tramadola in paracetamola (slika 3). To lastnost pri Doreti SR zagotavlja plast s takojšnjim sproščanjem. Iz plasti s podaljšanim sproščanjem pa se paracetamol sprošča s kinetiko, ki zagotavlja počasnejši upad plazemskih koncentracij kot oblika s takojšnjim sproščanjem.

Kot bi lahko pričakovali, jemanje tablet s podaljšanim sproščanjem povzroča manj pogosta nihanja v plazemski koncentraciji kot jemanje tablet s takojšnjim sproščanjem, kar se lahko odraža v stalnejšem učinku in manjšem pojavljanju od koncentracije odvisnih neželenih učinkov.

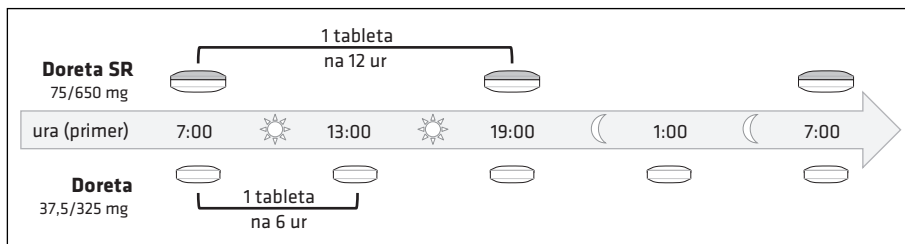
Udeleženci v raziskavi so dobro prenašali zdravilo Doreta SR, ki se je pokazalo kot splošno varno zdravilo. Ni bilo resnih neželenih dogodkov, nepričakovanih neželenih učinkov ali drugih klinično pomembnih neželenih dogodkov.

RAZPRAVA

Analgetični učinek ene tablete Doreta SR (75 mg/650 mg) dvakrat na dan je enak učinku ene tablete fiksne kombinacije tramadola in paracetamola s takojšnjim sproščanjem (37,5 mg/325 mg) štirikrat na dan (slika 4). Odmerjanje je eden od mnogih dejavnikov, ki vplivajo na sodelovanje bolnikov. Dokazano je, da zmanjšanje števila dnevnih odmerkov s formulacijami s podaljšanim sproščanjem izboljša sodelovanje bolnikov in omogoča boljši nadzor nad simptomi pri številnih bolezenskih stanjih (12, 13). Tudi specifično pri tramadolu in drugih opioidih je dokazano, da jemanje formulacij s podaljšanim sproščanjem izboljša sodelovanje bolnikov in lahko zmanjša neprijetnosti, povezane z rednim jemanjem kratkodelujočih opioidov (14, 15).

Neprekinjeno ohranjanje stalne koncentracije zdravila v plazmi je izjemnega pomena za dober nadzor bolečine brez pojava prebijajoče bolečine. Ker je sodelovanje bolnikov pri zdravljenju s kratko delujočimi analgetiki pogosto težavno, nastajajo vrzeli v nadzoru bolečine; smernice pri obvladovanju bolečine zato priporočajo uporabo zdravil z daljšim delovanjem. Poleg stalnejšega nadzora bolečine podnevi oblike s podaljšanim sproščanjem zagotavljajo tudi boljši nadzor bolečine ponoči (7).

Poleg stalnega lajšanja bolečine je zelo pomembno tudi hitro lajšanje bolečine – bodisi na začetku ob nastopu bolečine ali pa pri prebijajoči bolečini. Kljub podaljša-



Slika 4. Primer dnevnega odmerjanja primerljivih odmerkov Dorete SR in Dorete (fiksna kombinacija tramadola in paracetamola v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem).

nemu sproščanju tramadola in paracetamola iz Doreta SR plast tablete s takojšnjim sproščanjem zagotavlja hitro sproščanje paracetamola in tako hiter začetek analgetičnega delovanja, primerljiv s tistim pri tabletah tramadola/paracetamola s takojšnjim sproščanjem.

Farmacevtske oblike tramadola s podaljšanim sproščanjem povzročajo manjša nihanja koncentracij tramadola v plazmi, kar vodi do manjše izraženosti od koncentracije odvisnih neželenih učinkov, kot so slabost, omotica ali bruhanje (7, 15). V dvojno slepi raziskavi se je pri bolnikih, ki so jemali tramadol s podaljšanim sproščanjem, slabost pojavljala statistično pomembno redkeje, intenzivnost slabosti pa je bila manjša (16). Doreta SR vsebuje tramadol v obliki s podaljšanim sproščanjem, zato lahko upravičeno pričakujemo, da bo v klinični praksi pokazala podobne prednosti.

ZAKLJUČEK

Doreta SR je nova fiksna kombinacija tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem v obliki dvoplastnih tablet. Ponuja vse prednosti te kombinacije učinkovin, polega tega pa je učinek tablete Doreta SR v primerjavi s fiksno kombinacijo tramadola in paracetamola s takojšnjim sproščanjem enako hiter, vendar dolgotrajnejši. Tako omogoča stalnejši nadzor bolečine in manjši pojav prebijačoe bolečine, boljši nadzor bolečine ponoči in tako potencialno boljšo kakovost spanja. Lahko izboljša sodelovanje bolnika, saj poenostavlja režim odmerjanja s štirikrat na dvakrat na dan. Doreta SR je trenutno edina dostopna fiksna kombinacija tramadola in paracetamola v Evropi v obliki s podaljšanim sproščanjem.

LITERATURA

1. McClellan K, Scott LJ. Tramadol/paracetamol. *Drugs*. 2003; 63 (11): 1079–86.
2. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*. 2000; 60 (1): 139–76.
3. Desmeules J, Rollason V, Piguat V, et al. Clinical pharmacology and rationale of analgesic combinations. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2003; 28: 7–11.
4. Schug SA. Combination analgesia in 2005 – a rational approach: focus on paracetamol-tramadol. *Clin Rheumatol*. 2006; 25 (Suppl 1): 16–21.
5. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog*. 2001; 48 (3): 79–81.
6. Centralna baza zdravil [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2012–2014 [citirano 2016 Apr 21]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=%28\[TXIMELAS1\]=_doreta+sr*%29&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=%28[TXIMELAS1]=_doreta+sr*%29&SearchOrder=4&SearchMax=301)
7. Lee JH, Lee CS. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clin Ther*. 2013; 35 (11): 1830–40.
8. Merslavič M, Brvar N, Ulč I, et al. Randomizirana, navkrižna primerjalna študija biološke uporabnosti dveh formulacij tramadol hidroklorida/paracetamola po večkratnem odmerjanju zdravim prostovoljcem v dveh periodah in z dvema sekvencama [Podatki iz registracijske dokumentacije]. Novo mesto: Krka, d. d.; 2014.

9. Karhu D, Fradette C, Potgieter MA, et al. Comparative pharmacokinetics of a once-daily tramadol extended-release tablet and an immediate-release reference product following single-dose and multiple-dose administration. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50 (5): 544–53.
10. Lintz W, Barth H, Osterloh G, et al. Bioavailability of enteral tramadol formulations. 1st communication: capsules. *Arzneimittelforschung.* 1986; 36 (8): 1278–83.
11. Mongin G. Tramadol extended-release formulations in the management of pain due to osteoarthritis. *Expert Rev Neurother.* 2007; 7 (12): 1775–84.
12. Richter A, Anton SF, Koch P, et al. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther.* 2003; 25 (8): 2307–35.
13. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001; 23 (8): 1296–310.
14. Vallerand AH. The use of long-acting opioids in chronic pain management. *Nurs Clin North Am.* 2003; 38 (3): 435–45.
15. Pergolizzi JV Jr, Taylor R Jr, Raffa RB. Extended-release formulations of tramadol in the treatment of chronic pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12 (11): 1757–68.
16. Raber M, Hoffman S, Junge K, et al. Analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100 mg sustained-release capsules in patients with moderate to severe chronic low back pain. *Clin Drug Invest.* 1999; 17 (6): 415–23.

Prispelo 19. 4. 2016

Intenzivno zniževanje krvnega tlaka zagotavlja večjo zaščito pred srčno-žilnimi dogodki

Lancet, februar 2016

Intenzivno zniževanje krvnega tlaka zagotavlja večjo zaščito pred srčno-žilnimi dogodki, je zapisano v poročilu o ugotovitvah sistematičnega pregleda literature z metaanalizo izbranih randomiziranih kontroliranih raziskav. Opravili so ga raziskovalci iz več središč v Avstraliji, na Japonskem in Kitajskem, ki so v zadnji januarski številki revije Lancet (Lancet. 2016; 387: 435–43.) tudi zapisali, da je skupna korist intenzivnega zniževanja krvnega tlaka pri zelo ogroženih posameznikih velika.

Skupina je s poizvedovanjem po elektronskih bibliografskih in drugih virih dopolnila obstoječi sistematični pregled literature. Vanj so bile tako zajete randomizirane kontrolirane raziskave, objavljene v letih 1950–2015, v katerih so vsaj šest mesecev primerjali učinke intenzivnejšega in manj intenzivnega zniževanja krvnega tlaka. Merilom za vključitev v metaanalizo je zadostilo 19 raziskav s skupaj 44.989 bolniki z zvišanim krvnim tlakom, pri katerih so v povprečno 3,8 letih sledenja (razpon 1,0–8,4 leta) zabeležili 2.496 večjih srčno-žilnih dogodkov.

Povprečna vrednost krvnega tlaka je bila v skupini z intenzivnejšimi ukrepi 133/76 mmHg, v skupini z manj intenziv-

nimi ukrepi pa 140/81 mmHg. Intenzivno zniževanje krvnega tlaka je bilo povezano s 14 % (95 % razpon zaupanja 4–22 %) manjšim tveganjem za pojav večjega srčno-žilnega dogodka. Intenzivnejši ukrepi so bili povezani tudi s 13 % manjšim tveganjem za srčni infarkt, 22 % manjšim tveganjem za možgansko kap, 10 % manjšim tveganjem za albuminurijo in 19 % manjšim tveganjem za napredovanje retinopatije, niso pa imeli statistično pomembnega učinka na pogostost srčnega popuščanja, pogostost končne odpovedi ledvic, umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni in umrljivost zaradi vseh vzrokov.

Učinki so bili skladni v vseh podskupinah, izračuni pa so jasno pokazali korist dodatnega znižanja krvnega tlaka tudi pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo sistoličnega krvnega tlaka manj kot 140 mmHg. Raziskovalci so poudarili, da je bila absolutna korist največja v raziskavah, v katerih so bili vključeni bolniki s sladkorno boleznijo, okvaro delovanja ledvic ali obstoječo srčno-žilno boleznijo. Resna hipotenzija je bila ob intenzivnem zniževanju krvnega tlaka pogostejša, vendar je bil absolutni presežek primerov razmeroma majhen (0,3 % proti 0,1 % na oseba-letu).

Raven sečne kisline v serumu ni povezana z razširjenostjo nekaterih presnovnih in srčno-žilnih bolezni

Journal of the American College of Cardiology, februar 2016

Nekatero epidemiološke raziskave so nakazale povezavo med koncentracijo sečne kisline v serumu in pojavom presnovnih ter srčno-žilnih bolezni. Na vprašanje, ali gre pri tej povezavi za vzročnost, doslej ni bilo zanesljivega odgovora. Izsledki velike mednarodne dednostno randomizirane raziskave, objavljeni v februarški številki revije *Journal of the American College of Cardiology* (*J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 407–16.), ne kažejo, da bi se lahko ukrepi za znižanje serumske koncentracije sečne kisline odrazili v manjši pojavnosti presnovnih in srčno-žilnih bolezni.

Raziskovalci so preučili 28 enonukleotidnih polimorfizmov, vpletenih v uravnavanje serumske koncentracije sečne kisline, in njihovo povezavo z različnimi srčno-žilnimi in drugimi dejavniki tveganja. Štirinajst polimorfizmov, ki so povezani izključno s koncentracijo sečne kisline, so uporabili

v oblikovanju genske ocene tveganja in ovrednotili njeno povezavo s sladkorno boleznijo tipa 2, koronarno boleznijo srca, z ishemično možgansko kapjo in s srčnim popuščanjem v velikih skupinah več deset tisoč primerov in kontrolnih preiskovancev.

Analize so pokazale, da povečanje genske ocene tveganja za en standardni odklon ni bilo statistično značilno povezano z razširjenostjo nobenega od preučevanih bolezenskih stanj. Ta ugotovitev nasprotuje izsledkom nekaterih prejšnjih prospektivnih raziskav. Kontrolna analiza pri bolnikih s protinom in kontrolnih preiskovancih pa je pokazala, da je bilo povečanje genske ocene tveganja za en standardni odklon povezano s skoraj 6-krat večjo razširjenostjo protina (razmerje obetov 5,84; 95 % razpon zaupanja 4,56–7,49), kar je v skladu z dosedanjimi ugotovitvami.

Zdravljenje debelih nosečnic brez sladkorne bolezni z metforminom ne zmanjša porodne teže novorojenčka

The Journal of the American Medical Association, februar 2016

Debelost je povezana s povečanim tveganjem za zaplete v nosečnosti. Ukrepi za spremembo življenjskega sloga v dosedanjih raziskavah niso bili povezani z boljšimi izidi. Raziskovalci iz večih središč v Veliki Britaniji so v raziskavi MOP (Metformin in Obese Nondiabetic Pregnant Women) zato preverili hipotezo, da bo zdravljenje z metforminom zmanjšalo porodno težo novorojenčka pri debelih nosečnicah brez sladkorne bolezni bolj kot zdravljenje s placebom.

Štiristo nosečnic z indeksom telesne mase vsaj 35 kg/m^2 , ki ob vstopu v raziskavo niso imele sladkorne bolezni, so naključno razporedili v dve skupini, je zapisano v poročilu, objavljenem v februarski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2016; 374: 434–43.). Skupini sta prejemale bodisi metformin v odmerku 3 g dnevno bodisi placebo. Zdravlje-

nje je bilo dvojno zaslepljeno, preiskovanke so metformin oziroma placebo začele jemati v 12.–18. tednu nosečnosti in zdravljenje nadaljevale do poroda.

Med skupinama ni bilo statistično pomembne razlike v srednji z-vrednosti porodne teže novorojenčka, kar je bilo glavno merilo učinkovitosti. Srednja vrednost povečanja telesne teže do konca nosečnosti je bila 4,6 kg pri preiskovankah, ki so prejemale metformin, in 6,3 kg pri preiskovankah, ki so prejemale placebo. Razlika je bila statistično značilna, prav tako kot razlika v pojavnosti preeklampsije (3,0 % proti 11,3 %). Pogostost vseh neželenih učinkov je bila ob zdravljenju z metforminom večja kot ob zdravljenju s placebom, pogostost resnih neželenih učinkov pa je bila v obeh skupinah podobna.

Rutinsko zdravljenje z antibiotikom ne izboljša okrevanja otrok po akutni hudi podhranjenosti

The New England Journal of Medicine, februar 2016

Bakterijska okužba lahko zaplete okrevanje otrok s hudo podhranjenostjo. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je zato leta 1999 priporočila rutinsko zdravljenje teh otrok z antibiotikom širokega spektra ne glede na klinično indikacijo. Dokazi o koristi tega ukrepa so bili doslej pičli, pričanje o njegovi koristi pa bodo najbrž močno omajali rezultati raziskave, objavljeni v februarški številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2016; 374: 444–53.). Pokazali so, da rutinska uporaba amoksicilina pri otrocih z akutno hudo podhranjenostjo ni izboljšala njihovega okrevanja.

Raziskava, ki je potekala v štirih zdravstvenih središčih na podeželju Nigra, je zajela 2.412 otrok z nezapleteno akutno hudo podhranjenostjo, starih 6–59 mesecev. Hudo podhranjenost so opredelili kot z-vrednost telesne teže pod -3 po standardu SZO iz leta 2006, obseg nadlahti manj kot 115 mm

ali oboje. V raziskavo so vključili le otroke, ki so bili sicer ješčji in niso imeli zapletov, zaradi katerih bi jih bilo treba sprejeti v bolnišnico. Vsi otroci so bili zaradi podhranjenosti obravnavani po smernicah organizacije Zdravniki brez meja in zdravstvenih oblasti v Nigru, po naključnem izboru jih je ob tem polovica sedem dni prejela amoksicilin (80 mg/kg dnevno v dveh odmerkih), polovica pa placebo.

Delež otrok, pri katerih je v osmih tednih prišlo do okrevanja (povečanje z-vrednosti na več kot -2 in obsega nadlahti na več kot 115 mm ob odsotnosti zapletov), je bil 65,9 % v skupini, ki je prejela amoksicilin, in 62,7 % v skupini, ki je prejela placebo. Razlika ni bila statistično značilna (razmerje verjetnosti 1,05; 95 % razpon zaupanja 0,99–1,12). Zdravljenje z amoksicilinom je sicer zmanjšalo verjetnost za sprejem v bolnišnico za 14 %.

Uživanje marihuane povezano s pojavom drugih bolezni odvisnosti

JAMA Psychiatry, februar 2016

Številne presečne raziskave so pokazale povezavo med uporabo marihuane in duševnimi motnjami, izsledki dosedanjih raziskav z dolgotrajnim sledenjem pa so protislovnii. Ameriški in francoski raziskovalci so povezavo med uporabo marihuane in razširjenostjo motenj razpoloženja, tesnobe in bolezni odvisnosti ovrednotili z analizo podatkov iz ameriške raziskave NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions), v kateri so skrbno izločili vplive drugih dejavnikov. Poročilo o ugotovitvah je na svoji spletni strani objavila revija *JAMA Psychiatry* (*JAMA Psychiatry*. 2016; 73 (4): 388–395.).

V okviru omenjenih raziskav so bili opravljeni pogovori z nacionalno reprezentativnim vzorcem odraslih Američanov v letih 2001–2002 in 2002–2005. Raziskovalci so v analizo zajeli podatke za 34.653 preiskovancev, ki so opravili oba pogovora. Nekaj manj kot polovica jih je bila moških, stari so bili povprečno $45,1 \pm 17,3$ leta.

Uživanje marihuane, kar je v prvem pogovoru navedlo 1.279 preiskovancev, je bilo statistično značilno povezano z večjim

tveganjem za pojav bolezni odvisnosti v času do drugega pogovora (razmerje obetov 6,2; 95 % razpon zaupanja 4,1–9,4). Enako so ugotovili tudi za bolezni odvisnosti, povezane z alkoholom (2,7; 1,9–3,8), bolezni odvisnosti, povezane z drugimi drogami (2,6; 1,6–4,4) in odvisnost od nikotina (1,7; 1,2–2,4). Uživanje marihuane pa ni bilo povezano s pojavom motenj razpoloženja (1,1; 0,8–1,4) ali tesnobe (0,9; 0,7–1,1). Rezultati analiz, v katerih so upoštevali izhodiščne značilnosti, ki lahko prispevajo k odločitvi za uporabo marihuane (angl. *propensity score matching*), so bili večinoma podobni.

Raziskovalci so v zaključku opozorili, da rezultati ne potrjujejo vzročnosti povezave, čeprav temeljijo na prospektivno zbranih podatkih. Vendarle pa menijo, da utegnejo biti velike kohortne raziskave z dolgotrajnim sledenjem, kot je bila NESARC, najzanesljivejši vir podatkov glede na etične zadržke za izvedbo randomiziranih kontroliranih raziskav, v katerih bi ovrednotili to povezavo.

Vedenjski ukrepi zmanjšajo predpisovanje antibiotikov v primarni zdravstveni dejavnosti

The Journal of the American Medical Association, februar 2016

Večina antibiotikov, ki jih v ZDA (pa tudi drugje) predpišejo v primarni zdravstveni dejavnosti, je namenjena zdravljenju akutnih okužb dihal. Ocenjujejo, da gre v skoraj polovici primerov za bolezni, pri katerih so ta zdravila brez koristi. Raziskovalci iz več akademskih središč v ZDA so v randomizirani raziskavi preučili, ali je mogoče neustrezno predpisovanje antibiotikov zmanjšati z ukrepi, utemeljenimi na spoznanjih psihologije in vedenjske ekonomike, ki previdno usmerjajo zdravnikovo odločanje in ob tem ohranjajo njegovo svobodo izbire. Poročilo o ugotovitvah je objavila revija *The Journal of the American Medical Association* (JAMA. 2016; 315: 562–70.).

V raziskavi je v 47 središčih primarne zdravstvene dejavnosti v Bostonu in Los Angelesu sodelovalo 248 zdravnikov. Vsi zdravniki so ob vstopu v raziskavo sodelovali pri pouku o smernicah za predpisovanje antibiotikov, nato pa so bili naključno razporejeni v skupine, v katerih so 18 mesecev izvajali tri različne vedenjske ukrepe posamezno ali v kombinaciji, in v skupino, v kateri niso izvajali vedenjskih ukrepov. Vedenjski ukrepi so bili predlog drugačne-

ga zdravljenja (brez antibiotika), odgovorno utemeljevanje odločitve, pri čemer je bilo potrebno utemeljitev odločitve za zdravljenje z antibiotikom vnesti v bolnikovo elektronsko dokumentacijo in primerjava z drugimi, kjer so zdravniki po e-pošti prejeli podatke o svojem predpisovanju antibiotikov v primerjavi z zdravniki, ki so imeli najmanjši delež neustreznih predpisanih antibiotikov.

Učinek ukrepov so primerjali z analizo 14.753 pregledov pred začetkom izvajanja ukrepov in 16.959 pregledov med 18-mesečnim izvajanjem ukrepov. V kontrolni skupini, v kateri niso izvajali nobenih ukrepov se je pogostost predpisovanja antibiotikov zmanjšala s 24,1 % na 13,1 %. Pogostost predpisovanja antibiotikov se je ob predlogu drugačnega zdravljenja zmanjšala z 22,1 % na 6,1 %, ob odgovornem utemeljevanju s 23,2 % na 5,2 % in ob primerjavi z drugimi z 19,9 % na 3,7 %. Odgovorno utemeljevanje in primerjava z drugimi sta predpisovanje antibiotikov statistično pomembno zmanjšala, učinkovitost predloga drugačnega zdravljenja pa ni dosegla statističnega pomena.

Slovenski raziskovalci prvi predstavili prepričljive dokaze o vzročni povezavi med okužbo z virusom zika v nosečnosti in mikrocefalijo

The New England Journal of Medicine, februar 2016

Oktober 2015 so brazilske zdravstvene oblasti poročale o nenavadnem porastu števila primerov mikrocefalije pri novorojenčkih v brazilski zvezni državi Pernambuco, nadaljnje retrospektivne analize pa so razkrile znatno povečanje primerov mikrocefalije glede na povprečje zadnjih let tudi v drugih zveznih državah. Časovno sovpadanje epidemičnega širjenja virusa zika in povečane pojavnosti te in drugih prirojenih nepravilnosti osrednjega živčevja je vzbudilo močan sum, da gre za vzročno povezavo. Dokaz virusa v plodovnici in posteljici je nakazal možnost okužbe ploda med nosečnostjo. Slovenski raziskovalci z Inštituta za patologijo in Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani ter Kliničnega oddelka za perinatologijo Ginekološke klinike UKC Ljubljana so v poročilu, objavljenem na spletni strani ugledne revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2016; 374: 951–58.), prvi predstavili prepričljive dokaze, da so prirojene okvare osrednjega živčevja, povezane z okužbo z virusom zika v nosečnosti, posledica replikacije (pomnoževanja) virusa v možganih ploda.

Predstavili so primer prej zdrave mlajše Evropejke, pri kateri se je med bivanjem in delom v brazilski zvezni državi Bahia ob koncu prvega trimesečja nosečnosti pojavila vročinska bolezen z izpuščajem. Ultrazvočna preiskava je nepravilnosti ploda prvič prikazala v 29. tednu, v 32. tednu nosečnosti pa so z ultrazvokom prikazali zastoj rasti ploda, mikrocefalijo in kalcinacije in dru-

ge okvare v možganih brez bolezenskih sprememb drugih organov. Avtopsija ploda po prekinitvi nosečnosti je potrdila hude strukturne okvare možganov, med drugim mikrencefalijo (teža možganov za štiri standardne odklone manjša od povprečja), skoraj popolno izgubo možganskih vijug in notranji hidrocefalus. Mikroskopski pregled možganskega tkiva je potrdil spremembe, ki so značilne za virusno okužbo. Elektronska mikroskopija je v vzorcih možganskega tkiva prikazala virusom podobne delce in delce z značilnostmi flavivirusnih replikacijskih kompleksov (kar nakazuje pomnoževanje virusa v možganih).

Virološke preiskave z verižno reakcijo s polimerazo z reverzno transkriptazo (RT-PCR) so potrdile prisotnost RNK virusa zika in razmeroma veliko virusno breme (veliko število kopij virusne RNK na enoto tkiva) v vzorcih možganskega tkiva. Številne odvzete vzorce možganov in drugih organov in tkiv so testirali na prisotnost drugih flavivirusov (vključno z virusom denge in rumene mrzlice), drugih virusov (vključno z virusom chikungunye, citomegalovirusom in herpes virusi) in drugih možnih povzročiteljev bolezni. Virus zika je bil edini prisoten povzročitelj, odkrili pa so ga izključno v vzorcih možganskega tkiva. Prisotnost virusa so potrdili tudi z določitvijo nukleotidnega zaporedja celotne virusne RNK iz možganskega tkiva, ki je bila v 99,7 % skladna s sevoma virusa zika, ki so jih odkrili v Francoski Polineziji leta 2013 in v Sao Paulu v Braziliji leta 2015.

Predstavljene ugotovitve so močan dokaz teratogenih učinkov virusa zika. Prikaz virusnih delcev in velikega virusnega bremena v vzorcih možganskega tkiva, odsotnost drugih možnih povzročiteljev in sekvenciranje celotne virusne RNK pa so doslej najprepričljivejši dokaz, da so prirojene okvare osrednjega živčevja, povezane z okužbo z virusom zika v nosečnosti, posledica replikacije (pomnoževanja) virusa v možganih ploda.

Ne gre za absoluten dokaz, da virus zika povzroča mikrocefalijo, so v spremljajočem uvodniku (N Engl J Med. 2016; 374: 984–5.)

zapisali komentatorji s Harvard School of Public Health in Massachusetts General Hospital (Boston, ZDA) in spomnili na merila za dokaz vzročnosti, ki jih je že leta 1890 oblikoval Robert Koch. Vendarle, so zapisali, pa je Kochova merila težko uporabiti za redke, hude in pogosto neozdravljive bolezni. V teh primerih se je treba za presojo vzročnosti nasloniti na epidemiološke in temeljne znanstvene dokaze. Dokazi iz poročila slovenskih raziskovalcev so po njihovem mnenju utrdili vzročnost povezave med okužbo z virusom zika in mikrocefalijo.

Se pojavnost demence v zadnjih desetletjih zmanjšuje?

The New England Journal of Medicine, februar 2016

Pojavnost demence se je pri preiskovancih, ki jih sledijo v okviru raziskave Framingham Heart Study, v zadnjih treh desetletjih vseskozi zmanjševala, je v februarški številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2016; 374: 523–32.) poročala skupina raziskovalcev iz več akademskih središč v Bostonu (ZDA). V okviru te raziskave sledijo pojav demence od leta 1975. Skupina je opravila analizo podatkov za 5.205 preiskovancev, starih vsaj 60 let, in ovrednotila pojavnost demence v štirih desetletnih obdobjih od zgodnjih 70. let prejšnjega stoletja ob upoštevanju vpliva starosti, spola, genotipa apolipoproteina E in stopnje izobrazbe.

Skupna 5-letna pojavnost demence je bila ob upoštevanju starosti in spola 3,6 na

100 preiskovancev v prvem obdobju, 2,8 na 100 preiskovancev v drugem obdobju, 2,2 na 100 preiskovancev v tretjem obdobju in 2,0 na 100 preiskovancev v četrtem obdobju, ki se je zaključilo v zgodnjem drugem desetletju tega stoletja. Pojavnost demence se je glede na prvo obdobje v drugem, tretjem in četrtem obdobju zmanjšala za 22 %, 38 % in 44 %. Zmanjšanje pojavnosti demence je bilo statistično značilno le pri preiskovancih z vsaj srednješolsko izobrazbo. Razširjenosti večine srčno-žilnih dejavnikov tveganja, razen debelosti in sladkorne bolezni, so se v opazovanem obdobju zmanjšale, a to ni v celoti pojasnilo zmanjšanja pojavnosti demence.

Raziskovalci so poudarili, da naraščanje deleža starostnikov med prebivalstvom

napoveduje močno povečanje bremena demence. Predstavljeni rezultati previdno vzbujajo upanje, da bi bilo pričakovano naraščanje tega bremena mogoče zmanjšati s primarnimi in sekundarnimi prepreče-

valnimi ukrepi. Izpostavljajo pa tudi potrebo po nadaljnjih analizah, s katerimi bi zanesljiveje opredelili dejavnike, ki so najbolj prispevali k zmanjšanju pojavnosti demence v tej raziskavi.

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke povezano z večjo pojavnostjo kronične bolezni ledvic

JAMA Internal Medicine, februar 2016

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke je povezano z večjim tveganjem za pojav kronične bolezni ledvic, je pokazala analiza podatkov, prospektivno zbranih v raziskavi ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). Poročilo o rezultatih so ameriški raziskovalci predstavili v februarški številki revije *JAMA Internal Medicine* (*JAMA Intern Med.* 2016; 176: 238–46.).

Analiza je zajela podatke za 10.482 preiskovancev (povprečna starost $63,0 \pm 5,6$ let), ki so imeli ob vstopu v raziskavo vrednost ocenjene glomerulne filtracije vsaj $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in so jih sledili od februarja 1996 do konca leta 2011. Rezultate so preverili s podatki za 248.751 bolnikov, zbranimi v administrativni podatkovni zbirki sistema zdravstvenega zavarovanja Geisinger Health System. Podatke o jemanju zaviralcev protonske črpalke so v raziskavi ARIC prispevali preiskovanci sami, v administrativni podatkovni zbirki pa so bili zabeleženi podatki o receptih. Podatke o uporabi zaviralcev receptorjev H2 so upo-

rabili kot negativno kontrolo in kot aktivno primerjavo.

Rezultati so pokazali, da je bila uporaba zaviralcev protonske črpalke povezana s pomembno večjo pojavnostjo kronične bolezni ledvic (obstojno zmanjšanje vrednosti ocenjene glomerulne filtracije na manj kot $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) tako v statističnem izračunu brez (razmerje tveganj 1,45; 95 % razpon zaupanja 1,11–1,90) kot z upoštevanjem vpliva demografskih, družbenoekonomskih in kliničnih značilnosti (1,50; 1,14–1,96). Podobni so bili tudi rezultati analize, v kateri so upoštevali časovno spremenljivost uporabe zaviralcev protonske črpalke, in analiz, v katerih so uporabniki zaviralcev protonske črpalke primerjali z uporabniki zaviralcev receptorjev H2. Učinek zaviralcev protonske črpalke je bil pri bolnikih iz sistema Geisinger Health System nekoliko manjši, a prav tako statistično značilno povezan z večjo pojavnostjo kronične bolezni ledvic.

Intersticijske spremembe pljuč povezane z večjo umrljivostjo

The Journal of the American Medical Association, februar 2016

Intersticijske spremembe pljuč (področja povečane gostote v pljučih na računalniškotomografskih (CT) posnetkih prsnega koša) najdemo pri 2–10 % posameznikov brez prej znane intersticijske bolezni pljuč. Te spremembe so povezovali s slabšim izvidom nekaterih funkcijskih preiskav, kot so 6-minutni test s hojo ali difuzijska kapaciteta za ogljikov monoksid, zanesljivih podatkov o njihovi povezavi z umrljivostjo pa doslej ni bilo. Mednarodna skupina raziskovalcev je pomen teh sprememb ovrednotila z analizo podatkov, zbranih v štirih velikih raziskavah. V analizo je zajela podatke za 2.633 preiskovancev iz raziskave Framingham Heart Study, 5.320 preiskovancev iz raziskave AGES-Reykjavik, 2.068 preiskovancev iz raziskave COPDGene in 1.670 preiskovancev iz raziskave ECLIPSE.

Intersticijske spremembe v pljučih so bile prisotne pri 7–9 % preiskovancev iz teh raziskav. V srednjem času sledenja 3–9 let je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov statistično pomembno večja v vseh štirih raziskavah. V raziskavi Framingham Heart Study

je umrlo 7 % preiskovancev z intersticijskimi spremembami in 1 % ostalih preiskovancev, v raziskavi AGES-Reykjavik oziroma ECLIPSE pa sta bila ta deleža 56 % in 33 % (izrazito večjo umrljivost so pojasnili z večjo umrljivostjo zaradi pljučnih bolezni, predvsem pljučne fibroze) oziroma 11 % in 5 %. Statistična analiza, v kateri so izločili medsebojne vplive večih dejavnikov, je pokazala, da je bila v vseh štirih raziskavah prisotnost intersticijskih sprememb povezana z 1,3–2,7-krat večjim tveganjem za smrt.

Izsledki, so v zaključku poročila v februarski številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA. 2016; 315: 672–81.) zapisali raziskovalci, kažejo, da so intersticijske spremembe v pljučih, čeprav pogosto spregledane in brez simptomov, lahko povezane s slabšim preživetjem pri starejših odraslih. Klinični pomen te ugotovitve in dejavnike ter dogodke, ki prispevajo k smrti posameznikov z intersticijskimi spremembami, bi bilo treba opredeliti in prepoznati v nadaljnjih raziskavah.

ISC 2016: tihi možganski infarkti povezani s povečanim tveganjem za možgansko kap pri starostnikih

American Stroke Association, februar 2016

Tihi možganski infarkti so razmeroma pogosta najdba na posnetkih s sodobnimi magnetnoresonančnimi (MR) napravami. Ameriški raziskovalci z medicinske fakultete Weill Cornell Medical College (New York, ZDA) so njihov doslej nejasen klinični pomen skušali ovrednotiti s sistematičnim pregledom elektronskih bibliografskih virov in metaanalizo združenih podatkov iz izbranih raziskav. Rezultate so predstavili s plakatom na vsakoletni Mednarodni konferenci o možganski kapi, ki je letos potekala v Los Angelesu (ZDA).

V metaanalizo so zajeli podatke za 14.764 bolnikov, ki so sodelovali v 13 raziskavah. Povprečni čas sledenja je bil od 25,7 do 174 mesecev. Statistična analiza vseh podatkov je pokazala, da je bila prisotnost tihih možganskih infarktov povezana s skoraj 3-krat večjim tveganjem (relativno tveganje 2,94; 95% razpon zaupanja 2,24–3,86) za možgansko kap. Izračuni s podatki za 10.427 bolnikov iz osmih raziskav,

ki so jih opravili z upoštevanjem vpliva srčno-žilnih dejavnikov tveganja, pa so pokazali, da je bila prisotnost tihih možganskih infarktov povezana s približno 2-krat večjim tveganjem za pojav možganske kapi (2,08; 1,69–2,56). Analiza združenih podatkov za 9.483 preiskovancev iz velikih populacijskih raziskav, ki pred vključitvijo niso utrpeli možganske kapi, je razkrila prisotnost tihih možganskih infarktov pri približno 18% preiskovancev. Tudi v tej analizi je bila prisotnost tihih možganskih infarktov povezana s približno 2-krat večjim tveganjem za možgansko kap.

Raziskovalci so poudarili, da je zanesljivost analize nekoliko okrnjena zaradi uporabe različnih tehnik za odkrivanje tihih možganskih infarktov in uporabe starejših MR naprav. V nadaljnjih raziskavah pa bi po njihovem morali oceniti korist intenzivnih preprečevalnih ukrepov ob odkritju teh sprememb.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 1. januarja do 3. maja 2016

Diplomanti medicine

Batagelj Nevenka	5. 1. 2016	Kobal Lucijan	24. 2. 2016
Felbabić Tomislav	11. 1. 2016	Tacar Marija Pia	24. 2. 2016
Vičič Alja	11. 1. 2016	Šajn Mihela	25. 2. 2016
Lap Martin	26. 1. 2016	Mezgec Martina	26. 2. 2016
Bošnjak Klemen	27. 1. 2016	Urh Lucija	26. 2. 2016
Novak Nadja	27. 1. 2016	Kopač Cene	7. 3. 2016
Snoj Katarina	27. 1. 2016	Mihor Ana	9. 3. 2016
Zupan Martin	27. 1. 2016	Hiršel Rebeka	7. 4. 2016
Malić Sladana	2. 2. 2016	Kaiser Karmen	12. 4. 2016
Premzl Maša	2. 2. 2016	Grobelšek Tadej	18. 4. 2016
Lesjak Jernej	3. 2. 2016	Bitenc Mojca	19. 4. 2016
Bali Robert	5. 2. 2016	Hafner Mojca	19. 4. 2016
Korenčan Simona	5. 2. 2016	Leban Rok	19. 4. 2016
Rupert Lea	10. 2. 2016	Makovec Živa	19. 4. 2016
Možina Teja	11. 2. 2016	Mudrovčič Staša	19. 4. 2016
Beović Marija Lucija	15. 2. 2016	Cigoj Ana	20. 4. 2016
Vujkovic Ana Katarina	15. 2. 2016	Tominšek Janko	20. 4. 2016
Bergman Rok	16. 2. 2016	Sočan Katarina	21. 4. 2016
Gornik Matic	16. 2. 2016	Štefin Maruša	22. 4. 2016
Papež Dejan	16. 2. 2016	Jović Maja	25. 4. 2016
Verček Gregor	16. 2. 2016	Mask Vida	25. 4. 2016
Lakota Nina	17. 2. 2016	Rupnik Tjaša	25. 4. 2016
Čeleš Dejan	19. 2. 2016	Golob Andrej	26. 4. 2016

Diplomanti dentalne medicine

Milutinović Živin Aleksandra	15. 1. 2016	Kuštrin Barbara	24. 3. 2016
Logar Vanja	27. 1. 2016	Molnar Saša	24. 3. 2016
Bukovac Lea	29. 1. 2016	Veljak Veronika	24. 3. 2016
Jakovac Peter	29. 1. 2016	Jerenko Nuša	19. 4. 2016
Škarja Petra	29. 1. 2016	Sinič Eva	19. 4. 2016
Veljak Vanja	12. 2. 2016	Nagode Ema	20. 4. 2016
Kranjec Matic	10. 3. 2016	Adamlje Ester	22. 4. 2016
Vukčević Anja	10. 3. 2016	Pogorelčnik Taja	22. 4. 2016
Črv Alja	16. 3. 2016		

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Bogataj Ana	5. 1. 2016	Sajko Polona	16. 3. 2016
Paska Sanja	5. 1. 2016	Tovornik Jasmina	17. 3. 2016
Šolinc Sabina	5. 1. 2016	Podlesnik Ana	24. 3. 2016
Yermak Katsiaryna	8. 1. 2016	Prelog Luka	24. 3. 2016
Horvat Samo	4. 2. 2016	Lasbaher Tadej	25. 3. 2016
Lipič Martina	4. 2. 2016	Železnik Sandra	29. 3. 2016
Lazar Pia	5. 2. 2016	Tašner Tanja	11. 4. 2016
Šošić Luka	5. 2. 2016	Jalšovec Tadej	13. 4. 2016
Breznar Matej	7. 3. 2016	Jerič Valentina	13. 4. 2016
Jankovič Renata	7. 3. 2016	Zupančič Katarina	15. 4. 2016
Jelenko Dare	7. 3. 2016	Žganec Veronika	15. 4. 2016
Juhart Ida	7. 3. 2016	Matvoz Marjanca	25. 4. 2016
Novak Ines	7. 3. 2016		

Navodila avtorjem

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

PRIPRAVA PRISPEVKA

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

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

Jezik besedila

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

Avtorstvo

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

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

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

Etična načela in navzkrižje interesov

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

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

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

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

Struktura prispevka

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

Naslovna stran

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

Izvleček in ključne besede

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

Izhodišča, uvod

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

Metode

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

Rezultati

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

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

Razprava, zaključek

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

Tabele

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

Slike

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

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

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

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

Literatura

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

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

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

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

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

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

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

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

Volumen s suplementom

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

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

Številka s suplementom

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

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

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

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

Knjiga

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

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

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

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

Poglavje v knjigi

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

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

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

Poročila s kongresov

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

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

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

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

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

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

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

Pravne listine in zakoni

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

Internetna stran

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

Članek na internetu

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a casecontrol study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 347. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Knjiga na internetu

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. *Harrison's online* [internet]. 16th ed. Colum-

bus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Podatkovna baza na internetu

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. *FPR* [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kacmarek RM. *Advanced respiratory care* [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.

Meader CR, Pribor HC. *DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant* [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: MedTech USA; 2002.

Neobjavljeni prispevek

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. *Health Econ.* V tisku 2006.

ODDAJA PRISPEVKA

Prispevke in slike pošljite po elektronski pošti na naslov prispevki@medrazgl.si

V elektronskem sporočilu, s katerim odgovornemu uredniku oddajate prispevek, na kratko predstavite vsebino prispevka in pomembne nove ugotovitve v njem ter navedite korespondenčnega avtorja (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji.

Oddani prispevek mora obvezno spremljati izjava o avtorstvu in avtorskih pravicah, s katero potrjujete, da izpolnjujete kriterije ICMJE za avtorstvo prispevka in da se

strinjate s prenosom avtorskih pravic na Društvo Medicinski razgledi. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji in originalni izvod poslati po navadni pošti na naslov uredništva: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo objavili. Izjavo najdete na naši spletni strani: http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_izjava_o_avtorstvu.pdf

UREDNIŠKO DELO

Odgovorni urednik vsak oddani prispevek pregleda in se odloči o uvrstitvi v uredniški postopek. Prispevke, uvrščene v uredniški postopek, posreduje ostalim članom uredniškega odbora, ki poskrbijo za tehnične in slogovne popravke, ter popravljen prispevek vrnejo avtorjem v pregled. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recen-

zent ni seznanjen z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Avtor pred objavo prispevka dobi na vpogled krtačne odtise (t. i. prve korekture), vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Komentarje na krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da nimate pripomb.

Uredništvo pri svojem delu upošteva priporočila Committee on Publication Ethics (COPE), objavljena na <http://publication-ethics.org/>

Pri prispevkih, kjer je eden od avtorjev glavni urednik, odgovorni urednik, tehnični urednik ali član uredniškega odbora Medicinskih razgledov, se držimo priporočil COPE za zagotavljanje neodvisnega in preglednega uredniškega postopka.

Navodila avtorjem prispevkov so bila nazadnje posodobljena 23. 3. 2014. Navodila so dostopna na <http://www.medrazgl.si/>

Guidelines for Authors

Medicinski razgledi is a quarterly peer-reviewed scientific journal, which has been in continuous publication for over 50 years. It publishes research and review articles from all fields of biomedical sciences as well as clinical case reports. The scope of Medicinski razgledi is to offer its target readership, specifically medical and dental students as well as family doctors, information about the latest biomedical developments in Slovenian language and thus contribute to the advancement and recognition of Slovenian biomedicine. The aim of the editorial board is to publish good scientific manuscripts, regardless of topic and form, with a special emphasis on research articles and interesting clinical case reports.

MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscripts must conform to the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The recommendations are available at <http://www.icmje.org/recommendations/>

Only manuscripts that have not already been submitted and will not be submitted elsewhere are accepted. It is at the editorial board's discretion to decide whether a duplicate or an overlapping publication might be justifiable due to the nature of the manuscript (e.g. clinical guidelines and recommendations, published with the intent of reaching the broadest audience possible). If such an exception is to be made, the authors have to notify the editorial board of a possible duplicate or an overlapping publication in advance and obtain the permission of the editor of the journal to which the manuscript was originally submitted. All submitted manuscripts will be analyzed with plagiarism detection soft-

ware. If a part of a submitted manuscript was taken from another publication (e.g. figures and tables), the authors must obtain copyright permission from the author of the original publication and its publisher.

Language

The preferred language of Medicinski razgledi is Slovenian. The abstract and key words should be submitted in both Slovenian and US English.

Authorship

As per ICMJE recommendations, determination of authorship is based on the following four criteria:

- substantial contributions to the conception or design of the manuscript; or the acquisition, analysis, or interpretation of data,
- drafting of the manuscript or critical revision for important intellectual content,
- final approval of the version to be published, and
- agreement to be accountable for all aspects of the manuscript in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the manuscript are appropriately investigated and resolved.

All designated authors of a manuscript should meet all aforementioned criteria for authorship. Participation in data acquisition alone is insufficient for manuscript authorship. Any changes in the authorship of the manuscript after submission have to be confirmed to the editorial board in writing by everyone listed as authors in the originally submitted manuscript.

Ethical considerations and conflicts of interest

Manuscripts based on research involving humans or animals must list under methods

the approval of an appropriate ethical review board which states that the research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and other important documents pertaining to the ethics of biomedical research. Clinical trials should be registered in one of ICMJE-approved public trials registries in accordance with the World Health Organization standards; more information regarding clinical trial registration is available at <http://www.who.int/ictrp/en/>

It is mandatory for the authors of case reports to obtain permission from the patient (or, if that is not possible, close relatives) before submitting the case report. Permission is not required only if the authors can guarantee that the case cannot be identified.

Authors should disclose information on any possible conflict of interest (financial, personal, academic etc.) that could influence the objectivity and validity of the manuscript.

Organization of the manuscript

Manuscripts should be edited using Microsoft Word® or OpenOffice.org software and submitted as .doc or .docx files. The font should be Times New Roman, size 12 pt, with line spacing of 1.5 and margins of 2.5 cm. The length of the manuscript should not exceed 30 pages, including the first (title) page and references. The manuscript must contain a first page, abstracts and key words in Slovenian and English as well as a list of references. Research articles should have the following structure: introduction, methods, results and discussion. Review articles and case reports can be structured differently, but have to include an introduction and conclusions.

First (title) page

The first page should carry the article title in both Slovenian and English, full names of the authors (including their academic and

professional titles), contact e-mail and address of the institution, institute or clinic to which the work should be attributed. The title should be concise, descriptive and not affirmative (no sentences). Sources of financial support, equipment, drugs etc. should be stated along with the disclosure of conflicts of interest.

Abstract and key words

The second page should contain the abstracts in Slovenian and English. The abstracts should be between 150 and 250 words in length. Research article abstracts should have the following structure: backgrounds, methods, results and conclusions. Review article abstracts and case report abstracts should be unstructured. The purpose of the abstract is to present the aim of the manuscript while recapitulating the content. The abstract should not contain abbreviations. Authors must list up to seven key words, which summarize the content of the manuscript.

Introduction

The authors should present the problem in a brief, yet structured way, proceeding from the general, broad context and already known facts, to the problem itself and its solutions within the manuscript (the so-called funnel structure). In research articles, the introduction should contain a clear hypothesis.

Methods

The methods chapter should describe the protocol authors used to find an answer to a problem or to test the hypothesis. Protocol description should be precise enough to allow for the repeatability of the research. Authors have to state the type and manufacturer of the scientific equipment and chemicals used in the research. Methods and software used for statistical analysis have to be clearly described. The approval of relevant ethical committees must also be

stated (for more information see chapter Ethical considerations and conflicts of interest).

Results

The text of the results chapter should clearly state the main findings, with additional details provided in tables and figures. Authors should avoid repeating the data from the tables and figures in the text. They should provide exact P-values (at least three decimal places).

Discussion, conclusions

The purpose of the discussion is not to recapitulate results, but to interpret them and compare them with relevant existing publications. Conclusions (in review articles or in clinical case reports they should form a separate chapter), are intended for the authors to discuss the implications of their findings and possible considerations for future research.

Tables

Tables should be logically inserted into the text and sequentially numbered. Each table has to be referenced in the text of the manuscript. Tables should contain a title with the sequential number and an explanation of all the abbreviations and non-standard units used in the table.

Figures

Figures should be professionally designed or photographed and submitted in digital form and in print quality (300 DPI). Figures can be submitted as raster graphics (.jpeg, .tiff, .png, .gif etc.) or as vector graphics (.ai, .eps, .cdr etc.) Simple schemes can be created using Microsoft Word® software. Letters, numbers or symbols shown in the figures should be clear, uniform, and large enough to be readable once the figure is minimized. Figures from which the identity of the patient can be determined must be accompanied by written consent of the patient.

In the text, every figure has to be referenced. As well as being inserted into the appropriate place in the manuscript, figures should be also submitted as separate files, with file names containing the sequential number of the figure and the name of the first author of the manuscript. Legends under the figures should contain the sequential number, figure title and the information necessary for the understanding of figure content. Figures together with accompanying legends should be understandable without reading the body text. All abbreviations in the figures must be explained. If you have any doubts about the technical adequacy of figures, please consult the editorial board before submission.

Units of measurement

All units of measurement used in the manuscript should be stated using the International System of Units (SI).

Abbreviations

The chapter headings and abstracts should not contain abbreviations. All non-standard abbreviations should be explained in the following way: the term should be written in full the first time it appears in the text, followed by the abbreviation in parentheses. The exception to this rule are standard units of measurement and abbreviations (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, US, USA).

References

Every citation or fact stated in the text, figures or tables must be supported with a reference. References should be listed with sequential Arabic numbers in parentheses before the full stop or colon, written in italic formatting (so-called Vancouver citation style). The reference numbers included only in the figures and tables should follow the same sequence as in the text. The section listing all the references appearing

in the manuscript should be included at the end of the manuscript. Reference formatting described in the National Library of Medicine's Citing Medicine guide (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>) should be used. Journal names should be abbreviated as on PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). The names of the first three referenced authors of the manuscript should be stated, followed by et al.

Examples of correct reference formatting:

Journal article

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

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

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

Journal article with organization as author

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

Journal article volume with supplement

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

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

Journal article issue with supplement

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

Journal article with type of article indicated

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

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

Book

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

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. *Proceedings*

of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHs); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

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

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

Dissertations and theses, scientific reports

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

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after

femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Books on the internet

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. *Harrison's online* [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Databases on the internet

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folk-med.ucla.edu/>

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. *FPR* [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

Kacmarek RM. *Advanced respiratory care* [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

Meader CR, Pribor HC. *DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant* [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: Med-Tech USA; 2002.

Forthcoming journal articles

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. *Health Econ*. V tisku 2006.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts and figures should be submitted via e-mail to prispevki@medrazgl.si

The submission should be accompanied by a Letter to the Editor stating the topic

and major findings of the manuscript along with corresponding author's information (full name, phone number and e-mail address).

All submitted manuscripts must be accompanied by the Authorship and Copyright Statement Form, with which the authors confirm that they fulfill the ICMJE criteria for manuscript authorship and that the copyright of all material published is vested in Društvo Medicinski razgledi. All authors must sign the statement form and send the original to the following address: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia. Accepted manuscripts will not be published until signed statements from all authors have been received. The Authorship and Copyright Statement Form is available at http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_statement_of_authorship.pdf

EDITORIAL WORK

The editor reviews every submitted manuscript. Accepted manuscripts are forwarded to editorial board members for technical

editing. The manuscripts are then returned to the authors and subsequently forwarded to peerreviewers. The peerreview process is confidential with neither the authors nor the peerreviewers being aware of each other's identity. Manuscripts are also proofread by readers for Slovenian and English. Before publication, authors receive page proofs. The authors must notify the editorial board of any print errors in the page proofs in three working days, as no further corrections are possible afterwards.

The editorial board conducts its work in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines, which are available at <http://publicationethics.org/>

Manuscripts which are co-authored by the editor-in-chief, editor, production editors or members of the editorial board are subject to COPE recommendations for an independent and unbiased editing.

Guidelines for manuscript authors were last updated on 23. 3. 2014 and are available at <http://www.medrazgl.si>

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 524 23 56 **F** +386 1 543 70 11

E info@medrazgl.si

W www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF

Rok Kučan

MANAGING EDITOR

Matej Goričar

PRODUCTION EDITORS

Valentina Ahac, Tjaša Gortnar,
Sara Kukman, Urban Neudauer

EDITORIAL BOARD

Tjaša Divjak, Kristina Jevnikar, Vanesa
Koračin, Nik Krajnc, Irena Krapež,
Klemen Lovšin, Andraž Nendl, Jure
Puc, Lana Vodnik, Nika Vrabič, Hana
Zavrtanik

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič,
Kristijan Armeni

READER FOR ENGLISH

Kristijan Armeni

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

Nonparel d. o. o.

FRONT COVER

Ajda Zelič

MEDICINSKI RAZGLEDI IS ABSTRACTED AND/OR INDEXED BY

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

SUPPORTED BY

Faculty of Medicine, Ljubljana
Slovenian Research Agency
Student Organization of University
of Ljubljana

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 2,100 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2016

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without written permission from the publisher.



- 139 Are Surgically Treated Patients with Epilepsy more Content than Healthy Population? (Slovenian Research Results) – Črt Zavrnik, Bogdan Lorber
- 153 Psychopathology: Disorders of Perception – Petra Bukovec, Lea Žmuc Veranič
- 163 Dysautonomy in Children and Youth with Case Presentations – Tina Bregant, David Neubauer
- 177 Orbital Diseases – Role of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging – Katarina Šurlan Popovič
- 189 Eisenmenger syndrome – Nejc Pavšič, Katja Prokšelj
- 201 Clinical Examination of the Wrist – Saša Štupar, Andrej Strahovnik
- 213 Modern Reconstructive Methods for Facial Reanimation after Facial Palsy – Krešimir Božikov
- 219 Multiple Gastric Neuroendocrine Tumors – a Case Report – Jurij Janež
- 225 Chronic Mesenteric Ischemia and a Case Report – Lea Rupert, Peter Kordiš, Lojze Šmid, Juš Kšela
- 239 Doreta SR: A New Prolonged-release Formulation of Fixed Combination of Tramadol and Paracetamol – Tatjana Mateović - Rojnik, Nina Brvar, Jasna Grželj, Vojko Rebolj
- 245 News
- 257 List of Graduated Students
- 265 Guidelines for Authors