



Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA ZDRAV VESTN, LETNIK 67, JANUAR 1998, str. 1-52, ŠT. 1

VSEBINA

STROKOVNI PRISPEVKI

Uspešno zdravljenje obstruktivnega šoka ob masivni pljučni tromemboliji s kratkotrajno infuzijo tkivnega aktivatorja plazminogena, B. Salobir-Pajnič, M. Noč, M. Horvat 1

Zlom otroške petnice, M. Andoljšek 5

Pancoastov tumor, P. Strojan, M. Debevec, V. Kovač 9

Razmerje med težo nenormalnega obščitničnega tkiva, intaktnim parathormonom in serumskim kalcijem pri primarnem hiperparatiroidizmu, J. Eržen, A. Kocijančič, J. Jerman, U. Gantar-Rott, T. Rott 13

Insulinom z vidika kliničnih znakov, razpoznave in zdravljenja, A. Janež, F. Mrevlje 19

Netravmatski spinalni hematomi, T. Strojnik 23

PREGLEDNI PRISPEVKI

Uporaba karbamazepina v psihiatriji, M. Z. Dernovšek, R. Tavčar, J. Darovec 29

RAZGLEDI

Strokovna srečanja 33

Zanimivo je vedeti 35

Zdravniški vestnik pred 60 leti 36

Nove knjige 37

Aktualna sporočila 39

V tej številki so sodelovali 17

Oglasi 4, 18, 28, 38, 50, 51



Zdravniški vestnik

Glavni urednik/Editor-in-Chief:

J. Drinovec

Odgovorni urednik/Responsible Editor:

M. Janko

Urednika/Editors:

M. Cevc, P. Dolenc

Uredniški svet/Editorial Council:

P. Kapš (predsednik/president),
I. Švab (namestnik predsednika/vice-president),
J. Bedernjak, F. Dolšek, J. Drinovec, M. Janko,
I. Kapelj, V. Kostevc-Zorko, F. Košir, M. F. Kenda,
S. Levak-Hozjan, V. Petrič, A. Prijatelj, P. Rode, B. Šalamun,
Z. Turk, F. Urlep, T. Vahtar, F. Verovnik, G. Voga, T. Zorko, M. Žargi

Uredniški odbor/Editorial Board:

B. R. Binder, Dunaj - Avstrija, B. Brinkmann, Münster - Nemčija, V. Dolenc,
D. Ferluga, S. Herman, S. Julius, Ann Arbor - ZDA, M. Jung, Zürich - Švica, P.
Kapš, D. Keber, M. Kordaš,
M. Kožuh, I. Krajnc, G. J. Krejs, Graz - Avstrija, G. Lešničar, M. Likar, J. Milič,
Montreal - Kanada,
A. P. Monaco, Harvard - ZDA, D. Pokorn, S. Primožič, M. Rode,
E. Stållberg, Uppsala - Švedska,
J. Šorli, J. Trontelj, B. Vrhovac, Zagreb - Hrvaška, B. Žekš

Poslovna tajnica uredništva/Secretary of the Editorial Office:

K. Jovanovič

Lektorja za slovenščino/Readers for Slovenian:

J. Faganel, T. Korošec

Lektor za angleščino/Reader for English:

J. Gubenšek, A. Snedec

Naslov uredništva in uprave/**Address of the Editorial Office and Administration:**

1000 Ljubljana, Komenskega 4, tel. (061) 317-868

Tekoči račun pri/Current Account with

LB 50101-678-48620

UDK 61+614.258(061.1)=863=20

CODEN: ZDVEEB ISSN 1318-0347

To revijo redno indeksirajo in/ali abstrahirajo:

Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica,
BIOSIS, Medlars

Zdravniški vestnik izhaja praviloma vsak mesec.

Letna naročnina za člane SZD je vključena v članarino.

To številko so financirali:

Ministrstvo za znanost in tehnologijo in

Ministrstvo za zdravstvo, Zavod za zdravstveno zavarovanje R Slovenije

Po mnenju Urada vlade RS za informiranje št. 4/3-12-1388/95-23/294

šteje Zdravniški vestnik med proizvode, za katere se plačuje

5% davek od prometa proizvodov.

- Tisk Tiskarna JOŽE MOŠKRIČ d. d., Ljubljana - Naklada 4100 izvodov

The Journal appears regularly every month.

Yearly subscription for members of the Slovene Medical Society

is included in the membership amounting.

The issue is subsidized by Ministry for Research and Technology,

Ministry for Health

- Printed by Tiskarna JOŽE MOŠKRIČ d. d., Ljubljana - Printed in 4100 copies

USPEŠNO ZDRAVLJENJE OBSTRUKTIVNEGA ŠOKA OB MASIVNI PLJUČNI TROMBEMBOLJI S KRATKOTRAJNO INFUZIJO TKIVNEGA AKTIVATORJA PLAZMINOGENA

SUCCESSFUL TREATMENT OF OBSTRUCTIVE SHOCK DUE TO MASSIVE PULMONARY THROMBEMBOLISM WITH BOLUS INFUSION OF TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR

Barbara Salobir-Pajnič¹, Marko Noč², Matija Horvat²

¹ Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Klinični center, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana

² Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1997-01-20, sprejeto 1997-10-28; ZDRAV VESTN 1998; 67: 1-3

Ključne besede: obstruktivni šok; masivna pljučna trombembolija; trombolitično zdravljenje; tkivni aktivator plazminogena

Key words: obstructive shock; massive pulmonary thrombembolism; thrombolytic treatment; tissue plasminogen activator

Izvleček – Izhodišča. Pri zdravljenju masivne pljučne trombembolije, ki povzroči obstruktivni šok, so primerna trombolitična zdravila. Uporabimo lahko streptokinazo, urokinazo ali tkivni aktivator plazminogena, ki jih navadno dajemo sistemsko kot večurne infuzije.

Abstract – Background. Massive pulmonary thrombembolism accompanied with obstructive shock is usually treated with thrombolytic agents including streptokinase, urokinase and tissue plasminogen activator. These drugs are administered systemically as continuous infusions over several hours.

Zaključki. Za razliko od klasičnih načinov trombolitičnega zdravljenja smo pri naši bolnici z obstruktivnim šokom zaradi pljučne trombembolije uspešno uporabili enostavnejši način zdravljenja s kratkotrajno infuzijo (15 minut) tkivnega aktivatorja plazminogena (0,6 mg/kg telesne teže).

Conclusions. In contrast to these regimens we report a patient with massive pulmonary thrombembolism and obstructive shock successfully treated with a brief infusion (15 minutes) of tissue plasminogen activator (0.6 mg/kg body weight).

Uvod

Obstruktivni šok pri masivni pljučni trombemboliji nastane zaradi enega ali več krvnih strdkov, ki pomembno ovirajo pretok krvi v pljučnem krvnem obtoku (1). Krvni strdki izvirajo bodisi iz površja sistemskih ven ali iz votlin desnega srca (1). Ker šok v nekaj urah lahko postane ireverzibilen, je poleg simptomatskega zdravljenja z infuzijami tekočin, pozitivnimi inotropnimi zdravili in vazopresorji nujno potrebna čimprejšnja odstranitev krvnih strdkov. Poleg kirurške odstranitve, ki se je poslužujemo le izjemoma (2-4), po navadi uporabljamo trombolitična zdravila. Trombolitična zdravila aktivirajo plazminogen v plazmin, ki nato razgradi fibrinsko mrežo krvnih strdkov. Pljučni krvni obtok tako postopoma spet postane prehodan (5). Pri nas so dosegljive tri vrste trombolitičnih zdravil, in sicer streptokinaza, urokinaza in tkivni aktivator plazminogena (t-PA). Trombolitična zdravila se običajno uporabljajo v obliki večurnih infuzij (6-12). S primerom bolnice z obstruktivnim šokom ob masivni pljučni trombemboliji pa želimo prikazati tudi uspešno uporabo kratkotrajne infuzije t-PA (13, 14).

Klinični primer

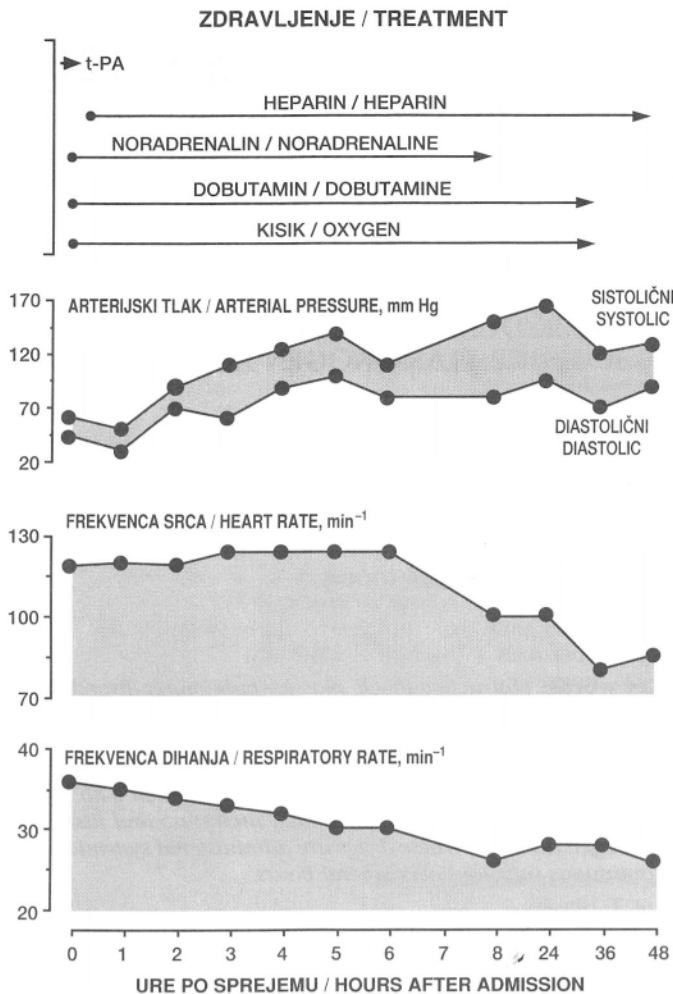
56-letno bolnico so zdravili v psihiatrični ustanovi zaradi kronične psihoze in nevroleptičnega sindroma. Zdravila se je tudi zaradi arterijske hipertenzije. Približno 12 ur pred sprejemom na Klinični oddelek za intenzivno interno medicino (KOIM) je pričela tožiti o slabem počutju, težkem dihanju in bolečinah v trebuhu. Krvni tlak je kljub ukinitvi antihipertenzivnih

zdravil znašal le 90/60 mmHg. Ob tem, ko je vstala, je prehodno izgubila zavest. V veno je dobila 10 mg analeptika etilefrina (Effortila), po katerem je ponovno postala pogovornljiva. Potem so jo poslali na Internistično prvo pomoč.

Ob prihodu na KOIM je bila bolnica pri zavesti, vendar močno prizadeta, frekvenca dihanja je znašala 36/min, frekvenca srca 120/min, arterijski tlak pa 60/45 mmHg. Vratne vene so bile napolnjene v celoti in izrazito nabrekle. Koža je bila hladna in suha, izraženi sta bili tudi centralna in periferna cianoza. Obe goleni sta bili blago, simetrično otekli.

Plinska analiza arterijske krvi ob vdihavanju 8L kisika na minuto po nosnem katetru je pokazala skoraj popolnoma kompenzirano respiratorno alkalozo (pH 7,43, pCO₂ 3,51 kPa, HCO₃ 18,1 mmol/L) in blago hipoksemijo (pO₂ 8,2 kPa, saturacija hemoglobina s kisikom 93%). Drugi laboratorijski testi so pokazali povečane vrednosti sečnine (10,8 mmol/L), kreatinina (177 mmol/L) in levkocitozo (14,4×10⁶/L). Vrednosti elektrolitov in encimov so bile v normalnem območju. V elektrokardiogramu smo zabeležili sinusni ritem s frekvenco 120/minuto in znake obremenitve desnega prekata. Rentgenska slika prsnega koša je pokazala normalno velikost srca, slabše vidno pljučno žilno risbo v desnem pljučnem krilu in zasenčenju levega spodnjega pljučnega režnja. S pomočjo ultrazvočne preiskave srca smo ugotovili povečana desni predvor in desni prekat, ki sta stiskala leve srčne votline. Prisotna je bila tudi trikuspidalna insuficienca. Povečan gradient prek trikuspidalne zaklopke je kazal na pljučno hipertenzijo.

Menili smo, da gre pri bolnici za obstruktivni šok zaradi masivne pljučne trombembolije. Za perfuzijsko-ventilacijsko scintigrafijo pljuč ali pljučno angiografijo, ki bi našo diagnozo potrdili, zaradi bolnične prizadetosti ni bilo časa. Razen tega pa omenjeni preiskavi ponoči, ko je bila bolnica sprejeta, tudi sicer ne bi bili takoj izvedljivi. Za diagnozo je bila odločilna ultrazvočna preiskava srca ob klinični sliki, značilni za obstruktivni šok. Z



Sl. 1. Zdravljenje in klinični potek pri bolnici z obstruktivnim šokom ob masivni pljučni trombemboliji. t-PA – tkivni aktivator plazminogena.

Fig. 1. Treatment and clinical course in patient with obstructive shock due to massive pulmonary thromboembolism. t-PA – tissue plasminogen activator.

ultrazvokom srca smo tudi ugotovili, da pri bolnici ne gre za tamponado srca, infarkt desnega prekata ali motnje v sistolični funkciji levega prekata ali delovanju zaklopk. Rentgenska slika prsnega koša je z veliko verjetnostjo izključila tenzijski pnevmotoraks.

Zdravljenje in klinični potek sta prikazana na sliki. Bolnica je takoj prejela bolus heparina (5000 IE), ki mu je sledila infuzija t-PA (Actilyse 0,6 mg/kg telesne teže, skupaj 50 mg) v 15 minutah (13, 14). Po končani infuziji t-PA smo nadaljevali zdravljenje s heparinom v terapevtskih odmerkih (sprva 1000 IE/minuto, kasneje smo odmerke prilagajali glede na vrednosti aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa). Zaradi hipoksemije je bolnica vdihavala kisik prek 50% maske Ventii. Vzpostavljeno s trombolitičnim zdravljenjem smo uvedli podporno zdravljenje z infuzijami koloidnih raztopin, dobutamina in noradrenalina. Začetni odmerek dobutamina, ki je znašal 5 µg/kg/minuto, smo povečali na 15 µg/kg/minuto, noradrenalin pa je bolnica dobivala v odmerku do 40 µg/minuto. Do prvega izboljšanja je prišlo po dveh urah, ko je sistemski krvni tlak porastel na 100/60 mmHg, ponovno pa so se vzpostavile tudi diureze. Izboljšalo se je stanje zavesti in bolnica je razumljivo povedala, da je žejna. Do dodatnega bistvenega izboljšanja je prišlo med šesto in osmo uro po pričetku zdravljenja. Sistemski krvni tlak je porastel na 130/70 mmHg, srčna frekvenca se je iz 130/min zmanjšala na 100/min. Frekvenca dihanja se je zmanjšala na 28/minuto, saturacija hemoglobina s kisikom pa je ob vdihavanju 50% kisika postopoma narasla na 100%. Noradrenalin smo lahko ukiniteli že prvi dan, dobutamin pa drugi dan. Tudi dodajanje kisika vdihanemu zraku drugi dan ni bilo več potrebno. Približno 10 ur po sprejemu smo opravili perfu-

zijsko-ventilacijsko scintigrafijo pljuč, ki je pokazala številne segmentne trikotne izpade perfuzije v področju desnega in levega pljučnega krila brez izpadov ventilacije. S tem smo potrdili veliko verjetnost pljučnih tromboembolizmov. Bolnica je bila četrty dan premeščena na navadni internistični oddelek, po uvedbi oralnega antikoagulacijskega zdravljenja pa nazaj v psihiatrično ustanovo.

Razprava

Umrljivost bolnikov z masivno pljučno embolijo je velika. V raziskavi, ki smo jo leta 1977 izvedli na KOIIM, je izmed 18 bolnikov kljub trombolitičnemu zdravljenju s streptokinazo umrlo osem bolnikov (15). Večina bolnikov z masivno pljučno embolijo umre v prvih dveh urah po začetku simptomov (16). Za masivno pljučno tromboembolijo je namreč značilna huda prizadetost krvnega obtoka (arterijska hipotenzija in tahikardija z ali brez znakov obstruktivnega šoka) ter motena izmenjava plinov v pljučih (arterijska hipoksemija). Ker le z infuzijami tekočin, pozitivnimi inotropnimi zdravili, vazopresorji in dodajanjem kisika vdihanemu zraku delovanja krvnega obtoka in pljuč v takih primerih ne uspejo izboljšati, je treba krvne strdke v pljučnem krvnem obtoku čimprej odstraniti. Zaradi bolnikove neposredne življenjske ogroženosti namreč ni časa, da bi raztapljanje strdkov prepustili le spontani fibrinolizi, kljub temu da je fibrinolitična aktivnost v pljučnem krvnem obtoku zelo velika (17). Na voljo imamo tri načine odstranjevanja krvnih strdkov: kirurško odstranitev krvnih strdkov (2–4), mehansko drobljenje krvnih strdkov z lokalnim trombolitičnim zdravljenjem ali brez njega (18, 19) in sistemsko trombolitično zdravljenje (6–14, 20–21).

Sistemsko trombolitično zdravljenje je v primerjavi z ostalimi načini tehnično bolj enostavno, manj invazivno in dostopno praktično vsaki bolnišnici. Kot smo že omenili, se danes uporabljajo tri vrste trombolitičnih zdravil: streptokinaza, urokinaza in t-PA. Streptokinaza je najstarejše trombolitično zdravilo. Je bakterijskega izvora in zato alergogena. Proizvaja jo β-hemolitični streptokok skupine C po Lancefieldu. Trombolitično deluje posredno prek vezave v komplekse s plazminogenom. Aktivirani kompleks aktivirajo plazminogen v plazmin, ki razgrajuje tako fibrinsko mrežo strdkov, kot tudi prosti fibrinogen in nekatere koagulacijske dejavnike. Urokinaza je serinska proteaza, ki je bila prvotno izolirana iz urina in za razliko od streptokinaze ni alergogena. Plazminogen aktivira v plazmin po encimski poti. Tudi med zdravljenjem z urokinazo pride do razgradnje tako fibrinske mreže strdkov kot tudi prostega fibrinogena in koagulacijskih faktorjev. t-PA je glavni aktivator fibrinolitičnega sistema v telesu. Tako kot urokinaza je tudi t-PA serinska proteaza, ki ni alergogena. Pridobivamo ga z rekombinantno DNA tehnologijo. Za razliko od urokinaze in streptokinaze, ki aktivirata tako prosti kot na fibrin vezani plazminogen, t-PA aktivira le plazminogen, ki je vezan na fibrin. Zato ne pride do razgradnje prostega fibrinogena in koagulacijskih faktorjev v plazmi. Predvsem zaradi fibrinske specifičnosti naj bi bil t-PA bolj učinkovit kot streptokinaza in urokinaza. Ker t-PA ne razgradi prostega fibrinogena in koagulacijskih dejavnikov, naj bi povzročal tudi manj krvavitev, ki so najpomembnejši stranski učinki trombolitičnega zdravljenja. Kljub omejenim prednostim pa dosedanji klinične raziskave niso potrdile, da bi bil pri zdravljenju masivne pljučne tromboembolije t-PA boljši kot streptokinaza ali urokinaza (22). Tudi način dajanja in odmerka trombolitičnega zdravila sta pri bolnikih z masivno pljučno embolijo zaenkrat prepuščena presoji zdravnika. Kljub temu je večina raziskovalcev s tega področja bolj naklonjena uporabi bodisi urokinaze ali t-PA (12).

Pri naši bolnici streptokinaze nismo uporabili, ker nismo imeli podatkov o morebitnem poprejšnjem zdravljenju s streptokinazo. Le-to bi lahko zmanjšalo njeno učinkovitost ali sprožilo alergično reakcijo z arterijsko hipotenzijo. Prednost t-PA pred urokinazo smo dali zaradi manjšega in bolj preprostega zdravljenja, ki je tudi cenovno bolj ugodno (tab. 1). t-PA se običajno uporablja v odmerku 100 mg, ki ga bolnik dobi v obliki infuzije v dveh urah

Tab. 1. Različne sheme intravenskega trombolitičnega zdravljenja in cene posameznih načinov. Standardne sheme so povzete po priporočilih iz leta 1995, izoblikovanih na četrtem posvetu Ameriškega kolegija zdravnikov za bolezni prsnega koša o antitrombotični terapiji (12). Alternativna shema za zdravljenje z urokinazo je povzeta po Bottingerju in sod. (21), shema za alternativno zdravljenje s tkivnim aktivatorjem plazminogena pa po Goldhaberju in sod. (13). Cene so izračunane glede na nabavne cene pri Kemofarmaciji d.d., Ljubljana, in Salus d.d., Ljubljana. IU – mednarodna enota.

Tab. 1. Different schedules and prices of thrombolytic treatment. Standard schedules are from Fourth American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic therapy (12). Alternative schedule for treatment with urokinase is cited from paper of Bottinger and Co. (21) and alternative schedule for treatment with tissue plasminogen activator is cited from paper of Goldhaber and Co. (13). Prices are calculated according to market prices given by Kemofarmacija d.d., Ljubljana, and Salus d.d., Ljubljana. IU – international unit.

Zdravilo	Shema dajanja	Cena v SIT za 75 kg težkega bolnika
Drug	Schedule of treatment	Price in SIT for patient of 75 kg body weight
Streptokinaza (Streptase®)	Standardna shema 250.000 IU v 30 minutah, nato 100.000 IU/uro, teče 24 ur	70.000
Streptocinase (Streptase®)	Standard schedule 250,000 IU in 30 minutes, then 100,000 IU/hour for 24 hours	70.000
Urokinaza (Ukidan®)	Standardna shema 4.400 IU/kg telesne teže v 15–30 minutah, nato 4.400 IU/kg telesne teže/uro, teče 12 ur Alternativna shema 2.000.000–3.000.000 IU v 120 minutah	2.500.000 1.100.000–1.650.000
Urocinase (Ukidan®)	Standard schedule 4,400 IU/kg body weight in 15–30 minutes, then 4,400 IU/kg body weight/hour for 12 hours Alternative schedule 2.000,000–3.000,000 IU in 120 minutes	2.500,000 1.000,000–1.650,000
Tkivni aktivator plazminogena (Actilyse®)	Standardna shema 100 mg v 120 minutah Alternativna shema 0,6 mg/kg telesne teže največ do 50 mg v 15 minutah	180.000 90.000
Tissue plasminogen activator (Actilyse®)	Standard schedule 100 mg in 120 minutes Alternative schedule 0,6 mg/kg body weight (maximum 50 mg) in 15 minutes	180,000 90,000

(12). Nedavna raziskava, v kateri so primerjali učinkovitost takega zdravljenja in kratkotrajne infuzije (0,6 mg/kg telesne teže do največ 50 mg v 15 minutah) pri bolnikih z masivno pljučno tromboembolijo, pa je pokazala, da med obema načinoma zdravljenja ni pomembnih razlik (13). V skupini s kratkotrajno infuzijo je preživel 55 od 60 bolnikov, v skupini z dveurno infuzijo pa 26 od 27 bolnikov. Tudi pojavljanje zapletov, predvsem krvavitve, je bilo primerljivo v obeh skupinah. Manjše krvavitve je v skupini s kratkotrajno infuzijo t-PA utrpelo šest bolnikov (10%), v skupini z dveurno infuzijo pa štirje bolniki (15%). Večje krvavitve sta imela

v vsaki skupini po dva bolnika. Krvavitve v možgane ni imel nihče od bolnikov iz skupine s kratkotrajno infuzijo in dva bolnika iz skupine z dveurno infuzijo. Vse te razlike niso bile statistično značilne. Na osnovi te raziskave, ki ni pokazala pomembnih razlik med obema shemama, smo se odločili za 15-minutno infuzijo t-PA, ki je preprostejša in cenejša (tab. 1).

V zaključku bi radi še enkrat poudarili, da je trombolitično zdravljenje primerno le pri bolnikih z masivno pljučno tromboembolijo. Pomembno je, da ga uporabimo čimprej in da ob trombolizu ne pozabimo na simptomatsko zdravljenje obstruktivnega šoka in arterijske hipoksemije, s katerim skušamo premostiti kritično obdobje, ko se krvni strdek še raztaplja.

Literatura

- Dexter L. Pulmonary embolism and acute cor pulmonale. In: Hurst JW, Logue RB eds. The heart. New York: McGraw Hill, 1970: 1139–9.
- Eisenmann B, Jeanblanc B, Kurtz MTH, Kieny MTH, Kieny R. Embolies pulmonaires massives: 10 Trendelenburg et 15 embolectomies sous circulation extracorporelle avec succes. 7th European Congress of cardiology. Abstract book 1976: 484–4.
- Miller GAH. Treatment of massive pulmonary embolism: heparin, streptocinase or embolectomy? 7th European Congress of cardiology. Abstract book 1976: 484–4.
- Schmid C, Zietlow S, Wagner TOF, Laas J, Borst HG. Fulminant pulmonary embolism: symptoms, diagnostics, operative technique, and results. Ann Thorac Surg 1991; 52: 1102–7.
- Marder VJ, Donahue JF, Bell WR et al. Changes in the plasma fibrinolytic system during urokinase therapy: comparison of tissue culture urokinase with urinary source urokinase in patients with pulmonary embolism. J Lab Clin Med 1978; 92: 721–9.
- Urokinase Pulmonary Embolism Trial. Phase I results. JAMA 1970; 214: 2163–72.
- The Urokinase Pulmonary Embolism Trial. A national cooperative study. Circulation 1973; Suppl 47: 1–100.
- Urokinase Streptokinase Pulmonary Embolism Trial. Phase II results. JAMA 1974; 229: 1606–13.
- Goldhaber SZ, Vaughn DE, Markis JE et al. Acute pulmonary embolism treated with tissue plasminogen activator. Lancet 1986; 2: 886–9.
- Come PC, Ducksoo K, Parker JA et al. Early reversal of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism after treatment with intravenous tissue plasminogen activator. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 971–8.
- Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J et al. Randomized controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. Lancet 1988; 2: 293–8.
- Hyers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Fourth American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic therapy. Chest 1995; Suppl 108: 335S–51S.
- Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine M. Reduced dose bolus alteplase vs. conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. Chest 1994; 106: 718–24.
- Sors H, Pacouret G, Azarian R et al. Hemodynamic effects of bolus vs. 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial. Chest 1994; 106: 712–7.
- Horvat M, Bručan A, Rode P. Masivna pljučna tromboembolija. Med Razgl 1977; 16: 277–87.
- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Progr Cardiovasc Surg 1975; 17: 259–70.
- Giles AR, Nesheim ME, Hoogendoorn H, Tinlin S. A fibrinolytic deficiency state induced by hypoxia is associated with increased levels of tissue type plasminogen activator (t-PA). Thromb Haemostas 1985; 54: 217–7.
- Timisit JR, Reynaud P, Meyer G, Sors H. Pulmonary embolism by catheter device in massive pulmonary embolism. Chest 1991; 100: 655–8.
- Horstkotte D, Heintzen MP, Struer BE. Kombinierte mechanische und thrombolitische Wiedereröffnung bei massiver Lungenarterienembolie mit kardiogenem Schock. Intensivmed 1990; 27: 124–32.
- Levine M, Hirsh J, Weitz J et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in acute pulmonary embolism. Chest 1990; 98: 1473–9.
- Böttinger BW, Böhrer H, Bach A, Motsch J, Martin E. Bolus injection of thrombolytic agents during cardiopulmonary resuscitation for massive pulmonary embolism. Resuscitation 1994; 28: 45–54.
- Verstraete M, Collen D. Thrombolytic agents. In: Fuster V, Verstraete M eds. Thrombolysis in cardiovascular disorders. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 175–89.

Zdravljenje hiperholesterolemije je najučinkovitejši preventivni ukrep pri bolnikih s koronarno boleznijo.

HOLSTAR[®]

tablete po 20 mg lovastatin

- učinkovito in varno zdravi izolirano primarno hiperholesterolemijo
- upočasni napredovanje ateroskleroze
- zmanjša tveganje za ponovitev kardiovaskularnih zapletov pri bolnikih z angino pectoris in prebolelim srčnim infarktom

Skrajšano navodilo

Indikacije

- primarna hiperholesterolemija tipa IIa in IIb
- kombinirana hiperlipidemija, če je hiperholesterolemija osnovna motnja

Doziranje

začetna doza 1 tableta po 20 mg, zvečer med obrokom
največja doza* 80 mg**

* 40 mg za bolnike, ki jemljejo tudi imunosupresive.

** Večjo dozo zdravila bolnik lahko vzame v celoti zvečer ali pa v dveh odmerkih.

Dozo po potrebi spremenimo po 4 tednih.

Kontraindikacije: Preobčutljivost za katerokoli sestavino zdravila, aktivna faza jetrne bolezni, trajno povečana aktivnost serumskih transaminaz, nosečnost in dojenje. **Previdnostni ukrepi:** Zdravljenje z lovastatinom moramo prekiniti, če se izrazito poveča aktivnost kreatinske fosfokinaze (10-kratno povečanje zgornje meje normalne vrednosti), če ugotovimo miopatijo, pri bolnikih s hudimi akutnimi obolenji, ki kažejo na miopatijo ali pomenijo potencialno nevarnost za razvoj ledvičnega odpovedovanja po rhabdomiolizi. **Interakcije:** Sočasno jemanje lovastatina in antikoagulantov lahko podaljša protrombinski čas, ki ga je treba redno kontrolirati. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo imunosupresive, niacin v odmerkih, ki zmanjšujejo koncentracijo maščob, ali fibrate, je nevarnost pojava miopatije večja. **Stranski učinki:** Napijnanje in bolečine v trebuhu, driska, zaprtje, prebavne motnje, anoreksija, krči in bolečine v mišicah, slabost, vrtoglavica, zamegljen vid, glavobol in kožni izpuščaji. Redkeje se pojavijo utrujenost, srbečica, suha usta, nespečnost, motnje spanja in okusa, sindrom preobčutljivosti, rhabdomioliza. Nenormalno povečane vrednosti laboratorijskih testov (povečana aktivnost transaminaz, alkalne fosfataze in nekardialne frakcije kreatinske fosfokinaze ter povečana koncentracija bilirubina) so večinoma začasne. **Oprema:** 20 tablet po 20 mg.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

Strokovni prispevek/Professional article

ZLOM OTROŠKE PETNICE

FRACTURE OF THE CHILD'S CALCANEUS

Matej Andoljšek

Kirurški oddelek, Splošna bolnišnica Jesenice, 4270 Jesenice

Prispelo 1997-02-20, sprejeto 1997-11-18; ZDRAV VESTN 1998; 67: 5-8

Ključne besede: petnica; zlom; otrok; zdravljenje

Izvešček – Izhodišča. Zlom otroške petnice je izjemno redka poškodba. Diagnostika zlomov petnice je pri otrocih težja kot pri odraslih. Kot večino drugih otroških zlomov tudi zlome otroške petnice praviloma zdravimo konzervativno.

Zaključki. V prispevku avtor opozarja na redke indikacije za operativno zdravljenje otroških zlomov petnice, med katerimi je najpomembnejša prizadetost subtalarnega sklepa. Le-to lahko ocenimo le z razširjeno rentgensko diagnostiko, ki poleg stranske in aksialne slike vključuje tudi Brodenove projekcije subtalarnega sklepa in/ali računalniško tomografijo.

Key words: calcaneus; fracture; child; treatment

Abstract – Background. Fracture of the child's calcaneus is rare injury. Diagnosis of calcaneal fracture in children is more difficult than in adults. Most of fractures in childhood are treated conservatively, and calcaneal fracture is not an exception.

Conclusions. In this paper rare indications for operative treatment of fracture of the child's calcaneus are discussed. Among them, the most important is involvement of the subtalar joint, which can be accurately assessed by complete X-rays diagnostics (lateral and axial as well as Broden's views) and/or computed tomography.

Uvod

Zlom otroške petnice je izjemno redka poškodba. Kot večino drugih otroških zlomov tudi zlome otroške petnice praviloma zdravimo konzervativno. Pri mladostnikih, kjer je petnica bolj podobna petnici odraslih, so zlomi petnice bolj podobni zlomom odraslih, zato dislocirane zlome petnice pri mladostnikih zdravimo tudi operativno.

Na Kirurškem oddelku Splošne bolnišnice Jesenice smo zdravili štiri zlome otroške petnice. Dva zloma smo zdravili konzervativno, dva pa operativno. V prispevku analiziram indikacije za operativno zdravljenje otroških zlomov petnice.

Bolniki

Bolnik 1. S. P., deklica, rojena 17. 3. 1987, si je 3. 2. 1992 pri sankanju poškodovala desno peto. Nedislociran zlom petnice (sl. 1a) smo zdravili konzervativno. Zlom se je v treh tednih popolnoma zarastel (sl. 1b). Pet let po poškodbi je deklica brez kakršnihkoli težav.

Bolnik 2. S. P., deček, rojen 29. 4. 1980, si je 11. 4. 1993 pri eksploziji karbida poškodoval levo peto. Takoj po poškodbi je bil deček pregledan v domači bolnišnici, kjer so mu zlom leve petnice (sl. 2a) imobilizirali z dokolensko longeto. Po kontrolnem pregledu čez nekaj dni je bil napoten k nam. Z dodatnim rentgenskim slikanjem (Brodenove projekcije) smo ugotovili, da ima intraartikularni zlom z impresijo sklepne ploskve zadnjega subtalarnega sklepa (sl. 2b). 17. 4. 1993 smo zlom petnice oskrbeli operativno. Po repoziciji smo zlom učvrstili s Kirschnerjevimi iglami in postero-superiorni sklepni fragment podprli s heterolognim kostnim transplantatom (sl. 2c). Zapletov ni bilo. Tri leta po poškodbi je deček brez težav. Tudi anatomski rezultat je odličen, kar smo potrdili s klasičnim rentgenskim slikanjem (sl. 2d) in z računalniško tomografijo.

Bolnik 3. R. R., deček, rojen 26. 9. 1981, si je 25. 12. 1994 pri skoku z višine v sneg poškodoval levo peto. Zlom petnice je bil pri prvem pregledu spregledan (sl. 3a). 3. 1. 1995 smo z dodatnim slikanjem (stranska in aksialna slika, Brodenove projekcije) dokazali dislociran intraartikularni

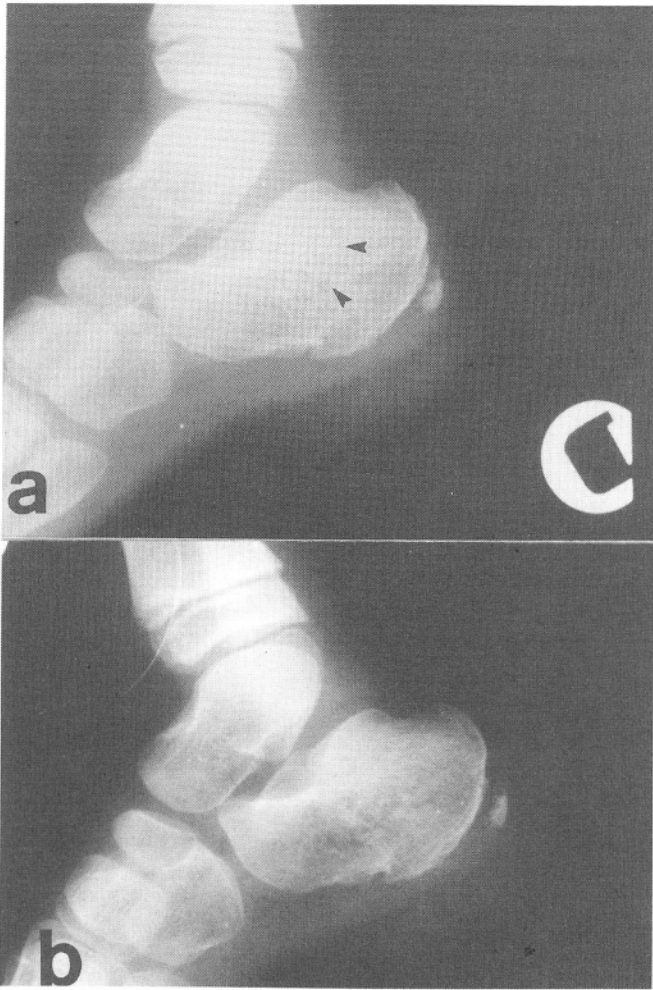
zlom leve petnice (sl. 3b, c). Zaradi pomembnih premikov fragmentov (izravnava Boehlerjevega kota, razširjenje petnice, skrajšava tuberja, fibulo-kalkanearni impingement) smo 5. 1. 1995 zlom petnice oskrbeli operativno. Zlom smo učvrstili na enak način kot pri drugem bolniku (sl. 3d). Zapletov ni bilo. Dve leti po poškodbi je deček brez težav.

Bolnik 4. A. K., deček, rojen 27. 3. 1989, si je 3. 12. 1995 pri sankanju poškodoval levo peto. Nedislociran zlom leve petnice (sl. 4a, b) smo zdravili konzervativno. Leto dni po poškodbi je deček brez težav.

Razpravljanje

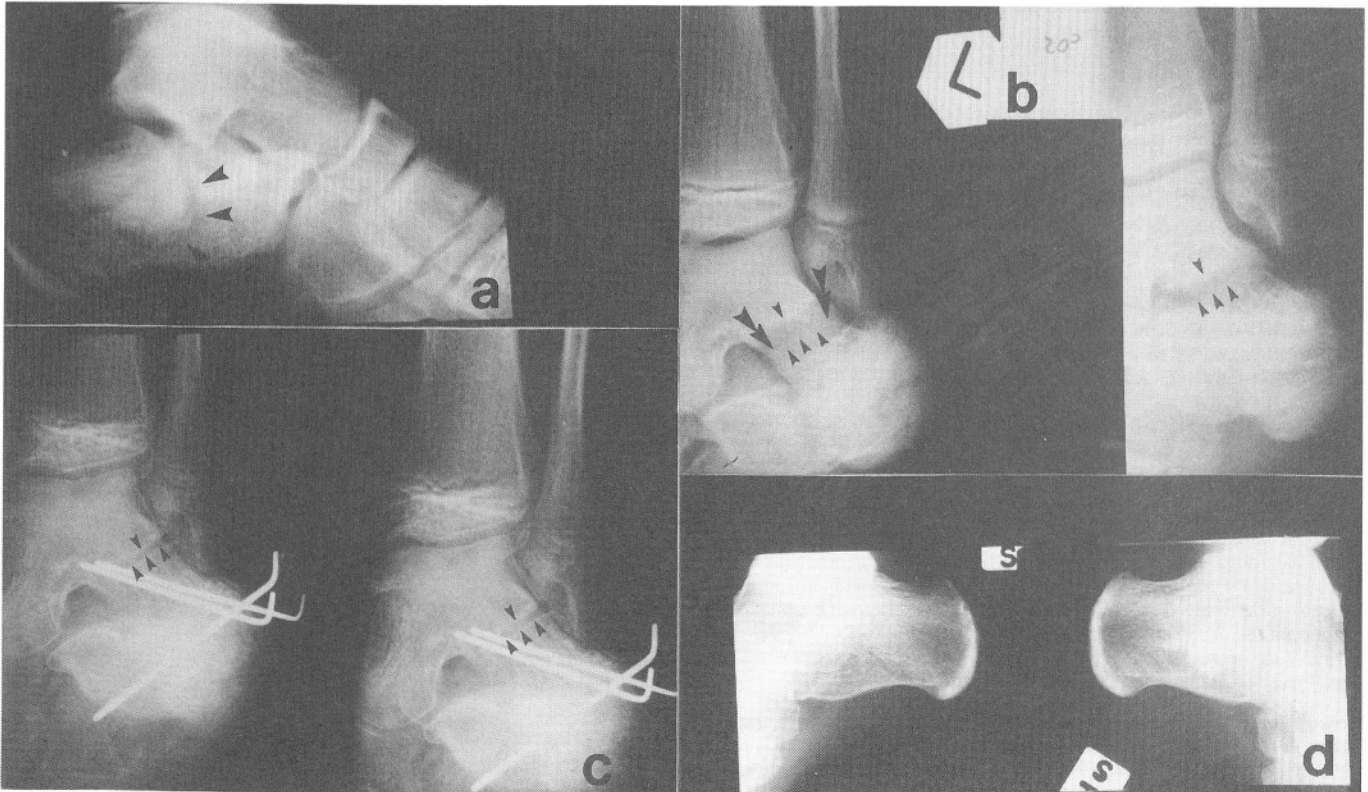
Otroci si petnico zlomijo tako redko, da so le redki avtorji opisali več kot le nekaj primerov (1-4). Jonasch (5) je med otroškimi zlomi našel samo 0,005% zlomov petnice. Po izračunih Landina (6) je letna incidenca otroških zlomov petnice 0,41 zloma/10.000 otrok.

Diagnostika zlomov petnice je pri otrocih težja kot pri odraslih. S kakšnimi težavami se pri tem srečamo, vidimo tudi pri naših štirih bolnikih. Pri prvi bolnici je bil zlom petnice ugotovljen pri prvem pregledu. Kirurg, ki je deklico pregledal, jo je predstavil kot kandidatko za operativno zdravljenje, čeprav je bilo že na prvih slikah videti, da je oblika petnice ohranjena in da subtalarni sklep ni prizadet (sl. 1a). Deklico smo uspešno zdravili konzervativno (sl. 1b). Pri drugem bolniku je bil zlom petnice prav tako ugotovljen pri prvem pregledu. Pri njem so se v domači bolnišnici sprva odločili za konzervativno zdravljenje. Njihova odločitev je temeljila le na stranski sliki poškodovane petnice, na kateri je bil jasno viden impresijski zlom z zmanjšanim Boehlerjevim kotom (sl. 2a). Potem, ko smo na kontrolnem pregledu z Brodenovimi projekcijami dokazali pomembne premike fragmentov (sl. 2b), smo bolnika uspešno zdravili operativno (sl. 2c, d). Pri tretjem bolniku je bil pri prvem pregledu zlom petnice spregledan, čeprav je bil na rentgenski sliki stopala viden v sprednjem delu petnice (sl. 3a). Zlom je bil pri tem bolniku spregledan tudi zato, ker stranska



Sl. 1. S. P., 5 let; a – stranska slika petnice po poškodbi, b – stranska slika petnice po treh tednih.

Fig. 1. S. P., 5 years; a – lateral view of the calcaneus after injury, b – lateral view of the calcaneus three weeks later.



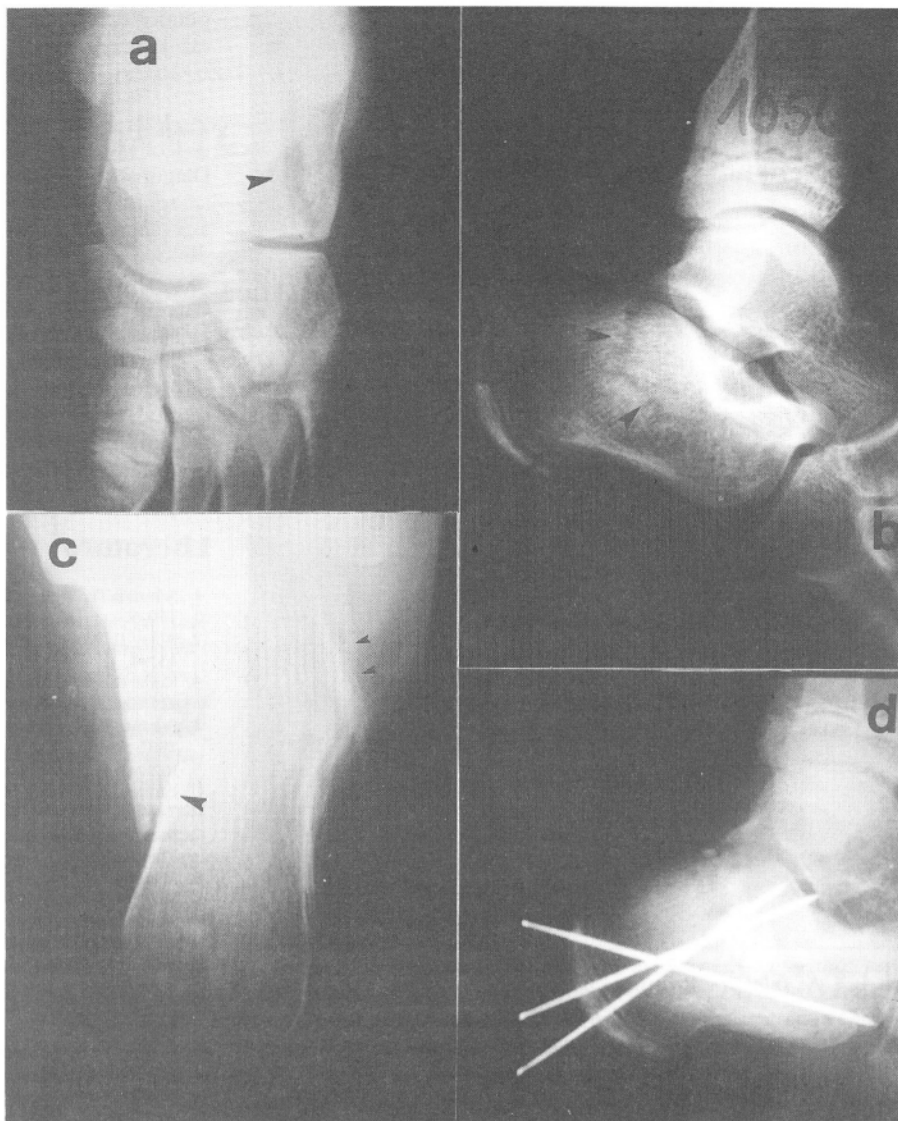
Sl. 2. S. P., 13 let; a – stranska slika petnice po poškodbi, b – Brodenove projekcije pred operacijo, c – Brodenove projekcije po operaciji, d – stranski sliki petnic po treh letih.

Fig. 2. S. P., 13 years; a – lateral view of the calcaneus after injury, b – Broden's views before the operation, c – Broden's views after the operation, d – lateral views of both calcanei three years later.

slika stopala ni bila posneta pod pravilnim kotom. Dodatna rentgenska diagnostika je razkrila naravo zloma (sl. 3b, c), ki je bil nato uspešno zdravljen operativno (sl. 3d). Zanimivo je, da je bila pri obeh operativno zdravljenih zlomih sklepna ploskev zadnjega subtalarnega sklepa v celoti del postero-superiornega fragmenta. Pri odraslih taki zlomi večinoma razdelijo sklepno ploskev na dva ali celo tri dele. Pri četrtem bolniku je bil zlom petnice ugotovljen in pravilno ocenjen pri prvem pregledu (sl. 4a, b), zato težav pri zdravljenju ni bilo.

Tudi drugi avtorji ugotavljajo, da je diagnostika otroških zlomov petnice težka in da pozna diagnoza teh zlomov ni izjema (1, 2). Glavni vzroki za to so trije. Prvič, na te zlome redko posumimo. Drugič, otrok poškodbo neredko skriva. In tretjič, zlom petnice na prvih rentgenskih slikah ni vedno viden. Zaradi nezrele kostne strukture in pogosto zelo nežnih rentgenskih znakov zlom otroške petnice hitro spregledamo (1, 2, 4, 7). Schmidt in Weiner (1) sta ugotovila, da se pri prvem pregledu spregleda vsak tretji zlom otroške petnice in da je med spregledanimi zlomi kar štiri petine intraartikularnih. Zato pri sumu na zlom petnice in pri negativnih prvih rentgenogramih slikanje ponovimo čez 7 do 10 dni, ko pride do resorpcije kosti na mestu zloma. Menim, da je pri sumu na zlom otroške petnice v vsakem primeru upravičena razširjena rentgenska diagnostika (2, 8), ki vključuje aksialno sliko petnice, Brodenove projekcije subtalarnega sklepa in za primerjavo tudi stransko sliko nepoškodovane petnice. Samo tako lahko zmanjšamo število spregledanih zlomov otroške petnice. Podatkov o vlogi računalniške tomografije v takih primerih v literaturi nisem našel.

Še težja kot sama diagnoza otroškega zloma petnice je ocena prizadetosti subtalarnega sklepa in dislociranosti fragmentov. Ekstraartikularni zlomi petnice so pri otrocih večinoma nedislocirani (1, 9), zato pri teh zlomih dvomov o izbiri metode zdravljenja ni; zdravimo jih konzervativno. Kaj pa intraartikularni zlomi petnice? Tudi intraartikularne zlome otroške petnice večinoma zdravimo konzervativno. Pred dokončno odločitvijo o načinu zdravljenja intraartikularnega zloma petnice pa je nujna natančna rentgenska analiza zloma. Zanimajo nas premiki fragmentov in prizadetost subtalarnega sklepa. Na prizadetost subtalarnega sklepa oz. vtisnenje zadnje sklepne površine in spongiozno jedro petnice nas opozarja izbočenje lateralne stene petnice, ki je najbolje vidno na aksialni sliki petnice (sl. 3c, male puščice). Na isti sliki ocenimo tudi razširjenje petnice, skrajšavo in položaj valgus/varus tuberja. Prizadetost subtalarnega sklepa ocenimo na Brodenovih projekcijah (sl. 2b, 4b) ali v zadnjem času z računalniško tomografijo. Merjenje Boehlerjevega kota na stranski sliki petnice vedno zahteva primerjavo z zdravim stranjo (sl. 2d). Merjenje Boehlerjevega kota pa ima pri otrocih manjši pomen kot pri odraslih. Pri otrocih je delež dislociranih intraartikularnih zlomov petnice manjši (8–39%) kot pri odraslih, raste pa s starostjo otrok (1, 10). Schmidt in Weiner (1) sta ugotovila, da so zlomi petnice pri otrocih, starih do 7 let, skoraj brez izjeme ekstraartikularni, da je pri otrocih, starih od 8 do 14 let, ekstraartikularnih zlomov še

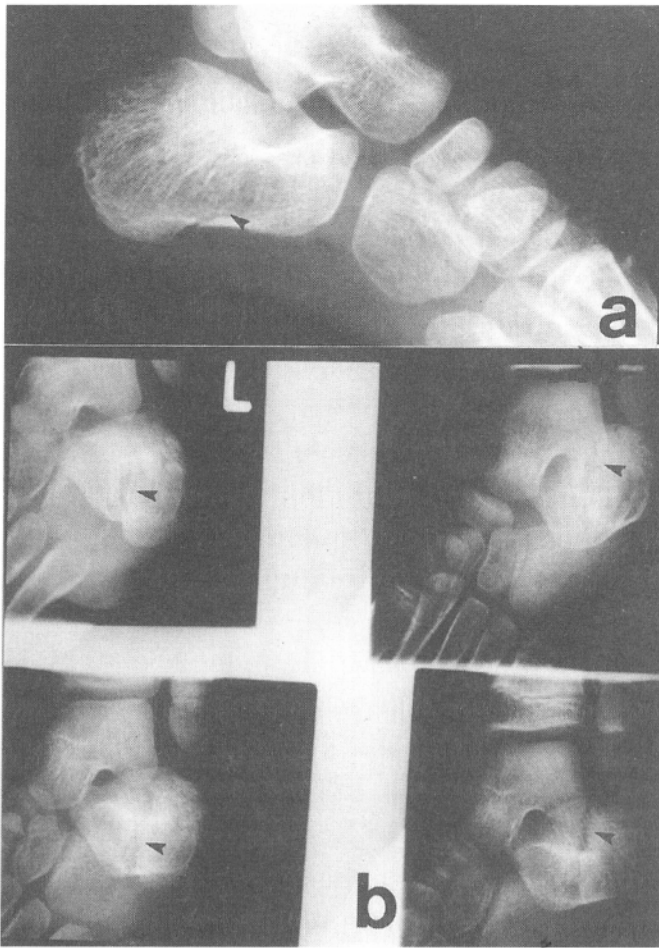


Sl. 3. R. R., 13 let; a – sliki stopala po poškodbi, b – stranska slika petnice, c – aksialna slika petnice, d – stranska slika petnice po operaciji.

Fig. 3. R. R., 13 years; a – foot views after injury, b – lateral view of the calcaneus, c – axial view of the calcaneus, d – lateral view of the calcaneus after the operation.

vedno več kot intraartikularnih, in da intraartikularni zlomi petnice prevladujejo le pri otrocih, starejših od 15 let. Večina intraartikularnih zlomov petnice pri otrocih ni pomembno dislociranih (1, 9).

Večina avtorjev meni, da so rezultati konzervativnega zdravljenja zlomov otroške petnice dobri ne glede na vrsto zloma (1, 3, 9, 11–13). To sta v eni redkih večjih študij otroških zlomov petnice potrdila tudi Schantz in Rasmussen (10). Nasprotno pa sta Wiley in Profitt (2) že pred tem ugotovila, da so funkcionalni rezultati konzervativnega zdravljenja minimalno dislociranih in nedislociranih intraartikularnih zlomov otroške petnice sicer res dobri, da pa pri večji dislokaciji fragmentov petnice ostane pomembno motena subtalarna gibljivost. Ker vemo, da ima omejena gibljivost subtalarnega sklepa z leti za posledico artrozo zgornjega skočnega sklepa, menim, da moramo pri pomembni dislokaciji fragmentov intraartikularni zlom petnice tudi pri otrocih oskrbeti operativno. To priporočajo tudi Marti (14), von Laer (7) ter Linhart in Hoellwarth (15), vendar zadnja avtorja le za starejše otroke oz. mladostnike, pri katerih je petnica bolj podobna tisti pri odraslih. Za nekatere avtorje (7) je pri otroškem zlomu petnice že samo



Sl. 4. A. K., 6 let; a – stranska slika petnice po poškodbi, b – Brodenove projekcije.

Fig. 4. A. K., 6 years; a – lateral view of the calcaneus after injury, b – Broden's views.

zmanjšanje Boehlerjevega kota pod 25 stopinj indikacija za operativno zdravljenje. To merilo pa je vprašljivo, kajti merjenje Boehlerjevega kota je pri otrocih nezanesljivo. Ker pa je pri majhnih otrocih celo pri dislociranih zlomih možna popolna remodelacija

petnice (2, 8), lahko pri njih tako rekoč vse zlome petnice zdravimo konzervativno.

Zaključek

Diagnostika otroških zlomov petnice je težka. Pri odločanju o vrsti zdravljenja zloma otroške petnice je nujna razširjena rentgenska diagnostika (stranska slika obeh petnic, aksialna slika in Brodenove projekcije poškodovane petnice in/ali računalniška tomografija).

Otroški zlomi petnice so večinoma ekstraartikularni. Med redkejšimi intraartikularnimi zlomi prevladujejo nedislocirani, zato večino otroških zlomov petnice zdravimo konzervativno. Pri majhnih otrocih lahko zaradi remodelacije kosti konzervativno zdravimo tudi dislocirane zlome. Pri mladostnikih, kjer je delež intraartikularnih zlomov večji in so le-ti lahko pomembno dislocirani, se pogosteje odločamo za operativno zdravljenje.

Literatura

- Schmidt TL, Weiner TS. Calcaneal fractures in children. Clin Orthop 1982; 171: 150–5.
- Wiley JJ, Proffit A. Fractures of the os calcis in children. Clin Orthop 1984; 188: 131–8.
- Kurtz von W, Gruendel Th, Hardtmann H. Fusswurzelfrakturen im Kindesalter. Zbl Chirurgie 1984; 109: 984–90.
- Schantz K, Rasmussen F. Calcaneus fracture in the child. Acta Orthop Scand 1987; 58: 507–9.
- Jonasch E. Fersenbeinbrüche bei Kindern. Hefte Unfallheilk 1979; 134: 170–0.
- Landin LA. Fracture pattern in children. Acta Orthop Scand 1983; 54: Suppl 202: 74–4.
- Laer von L. Frakturen und Luxationen im Wachstumsalter. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1986: 249–50.
- Matteri RE, Frymoyer JW. Fracture of the calcaneus in young children. J Bone Joint Surg 1973; 55A: 1091–4.
- Sandermann J, Torp FT, Thomsen PB. Intraarticular calcaneal fractures in children. Arch Orthop Trauma Surg 1987; 106: 129–31.
- Schantz K, Rasmussen F. Good prognosis after calcaneal fracture in childhood. Acta Orthop Scand 1988; 59: 560–3.
- Chapman HG, Galway HR. Os calcis fracture in childhood. J Bone Joint Surg 1977; 59B: 510–0.
- Hainboeck R. Fersenbeinfrakturen im Kindesalter. Hefte Unfallheilk 1979; 134: 169–70.
- Jaschke W, Hiemer W. Funktionelle Behandlung von Fersenbeinfrakturen ohne Gelenkbeteiligung im Kindesalter. Akt Traumatol 1983; 13: 235–8.
- Marti R. Talus- und Kalkaneusfrakturen. In: Weber BG, Brunner CH, Freuler F. Die Frakturbehandlung bei Kindern und Jugendlichen. Berlin: Springer-Verlag, 1978: 382–7.
- Linhart WE, Hoellwarth ME. Frakturen des kindlichen Füßen. Orthopaede 1985; 15: 242–50.

Strokovni prispevek/Professional article

PANCOASTOV TUMOR

PANCOAST TUMOR

Primož Strojani¹, Miba Debevec², Viljem Kovač¹

¹ Onkološki inštitut, Zaloška 2, 1105 Ljubljana

² Onkolog d.o.o., Topniška 35e, 1000 Ljubljana

Prispelo 1997-04-02, sprejeto 1997-04-28; ZDRAV VESTN 1998; 67: 9–12

Ključne besede: pljučni rak; tumor zgornjega pljučnega sulkusa; diagnoza; zdravljenje; prognoza

Izvleček – Izhodišča. *Pancoastov tumor (PT)* – imenujejo ga tudi tumor zgornjega pljučnega sulkusa – je tumor v pljučnem vrhu, dorzalno v kosto-vertebralnem sulkusu, v višini od 1. do 4. rebra. Širjenje tumorja v strukture, ki se nabajajo v tem predelu prsnega koša, povzroča značilno bolečino in Hornerjev sindrom. Kombinirano zdravljenje s predoperativnim obsevanjem in resekcijo tumorja en bloc ter stene prsnega koša velja danes za metodo, ki daje najboljše rezultate. Zaradi zakasnele diagnoze ostaja večina bolnikov s PT samo pri obsevanju. To je običajno paliativno, vendar učinkovito prispeva k lažšanju bolečine, s tem pa bistveno vpliva na kakovost bolnikovega preživetja.

Metode. *Prispevek prikazuje simptomatiko, diagnostiko, patologijo, klasifikacijo, zdravljenje in prognozo PT ter analizira 48 bolnikov s PT, zdravljenih na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v obdobju 1981–1994.*

Zaključki. *PT je redka vrsta raka – v Sloveniji je bilo v 14-letnem obdobju komaj 0,5% tega pljučnega raka. Bolezen poteka počasi. Diagnoza sloni na rentgenskem slikanju pljuč (vključno CT in MR). Najboljše rezultate daje kombinacija predoperativnega obsevanja in operacije. Obsevanje ima pomembno vlogo pri ublažitvi bolečine.*

Uvod

Pancoastov tumor (PT), imenovan tudi tumor zgornjega pljučnega sulkusa, je tumor v pljučnem vrhu, dorzalno v kosto-vertebralnem sulkusu, v višini od 1. do 4. rebra (1). Predstavlja do 5% primarnih pljučnih karcinomov (2, 3). Širi se v strukture, ki se nahajajo v tem predelu prsnega koša: limfne žile, plevro, brahialni pletež, medrebrne živce, zgornji torakalni in spodnji cervikalni ganglij simpatika, ki sta često združena v ganglion stellatum, sosednja rebra in vretenca (sl. 1). To povzroča značilno in hudo bolečino ter Hornerjev sindrom. Zasevki v področje bezgavke in oddaljene organe se pojavljajo razmeroma pozno.

Prvi ustrezno dokumentiran opis tumorja v pljučnem vrhu, ki je vraščal v ganglije simpatika in brahialni pletež, je objavil Hare leta 1838 (4). Leta 1932 je Tobias podal podroben opis kliničnega sindroma, ki je bil posledica razraščanja primarnega pljučnega karcinoma tega področja. Imenoval ga je apiko-kosto-vertebralni sindrom (5). Sindrom imenujemo danes po ameriškem radiologu H. K. Pancoastu, ki je v svojem članku z naslovom »Superior Pulmonary Sulcus Tumor«, objavljenem leta 1932, opisal šest prime-

Key words: lung cancer; superior sulcus tumor; diagnosis; therapy; prognosis

Abstract – Background. *Pancoast tumor (PT)* – called also superior sulcus tumor – is a tumor situated in the apex of the lung, dorsally in the costovertebral sulcus, at a level between the first and the fourth rib. Spread of the tumor into the structures found in this part of the thorax causing pain and Horner's syndrome. Combined modality treatment with preoperative radiotherapy and en bloc resection of the tumor and thoracic wall has been found as a method to yield the best results. Owing to late diagnosis a majority of patients only receive radiotherapy, usually with palliative intent. It is indisputable that radiotherapy contributes to an effective pain control, which improves considerably the quality of patient's survival.

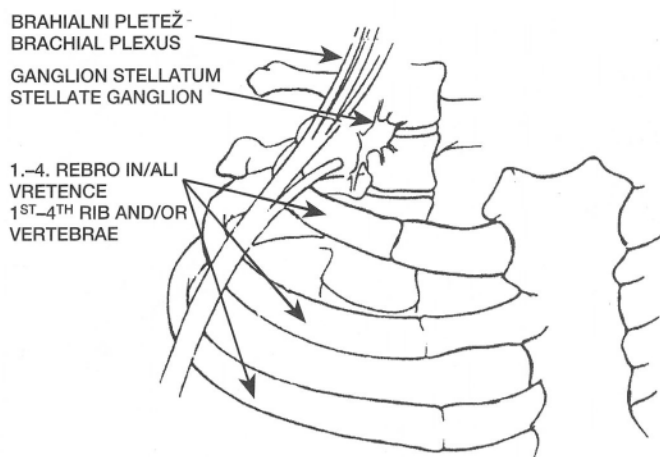
Methods. *The article is concerned with symptoms, diagnostics, pathology, classification, therapy and prognosis of PT, as well as with the analysis of 48 patients with PT treated at the Institute of Oncology in Ljubljana in the period between the years 1981–1994.*

Conclusions. *PT is a rare type of cancer – it represents only 0.5% of all lung cancers in Slovenia. The course of disease is relatively slow. The diagnosis based on X-ray imaging of the lung (including CT and MR). The best survival rates are obtained by combination of preoperative radiotherapy and surgery. Radiotherapy has an important role in pain relief.*

rov z značilnimi simptomi (6), ali pa po obeh avtorjih – Pancoast-Tobiasov sindrom, sam tumor pa Pancoastov tumor.

Simptomi in znaki

Prvi klinični simptom je običajno bolečina, omejena na ramo in vertebralni rob lopatice. Pozneje se ta razširi po ulnarni strani nadlakti do komolca (prizadetost dermatoma Th1) in končno na ulnarne strani podlakti, mezinca ter prstanca (prizadetost dermatoma C8). Kot posledica vraščanja tumorja v simpatikove ganglije se pojavi Hornerjev sindrom: ptoza, mioza in enoftalmus z anhidrozo iste strani obraza in zgornje okončine. Bolečina je dokaj intenzivna in stalna. Bolniki sami kmalu ugotovijo, da jim podpora skrčenega komolca z zdravo roko in addukcija nadlakti prizadete okončine v t.i. antalgicnem položaju odpravlja napetost v rami in nadlakti. Z razraščanjem tumorja se pojavi oslabelelost in atrofija mišic dlani, ugasne lahko tudi tricepsov refleks (1). Pljučni simptomi so redki, neznačilni in manj izraziti. To pojasnjuje pogoste navedbe bolnikov o pregledih pri revmatologu, or-



Sl. 1. Prizadetost anatomskih struktur, ki povzročajo Pancoastov sindrom.

Fig. 1. Affection of anatomical structures leading to Pancoast syndrome.

topedu, nevrologu, nevrokirurgu, okulistu ali fiziatru ter sorazmerno dolgo časovno obdobje – običajno 6–8 mesecev – do ugotovitve prave diagnoze.

Diagnoza

Diagnoza PT sloni na značilni anamnezi in rentgenski sliki pljuč (sl. 2). Na njej je v skrajnem vrhu prsnega koša vidno okroglasto zasenčenje, v začetku še brez jasne destrukcije reber in/ali vretenc. Pri tem je potrebno poudariti, kako pomembna je kakovost posnetka: če slika ni ostra ali dobro centrirana in je del pljučnega vrha odrezan, je tako slikanje bolj škodljivo, kot če ga opustimo. Daje namreč lažno upanje, da so pljuča v redu, odloži ponovno slikanje in zamuja se čas, ko bi bilo zdravljenje še lahko uspešno.

Zaradi periferne lege tumorjev so rezultati citologije sputuma pogosto negativni; tudi mikroskopski pregled z bronhoskopijo pridobljenega materiala je bolj redko pozitiven. Za opredelitev lezije se največ uporablja perorakalno igelno biopsijo, ki daje pozitivne rezultate v 70–90% primerov (7, 8).

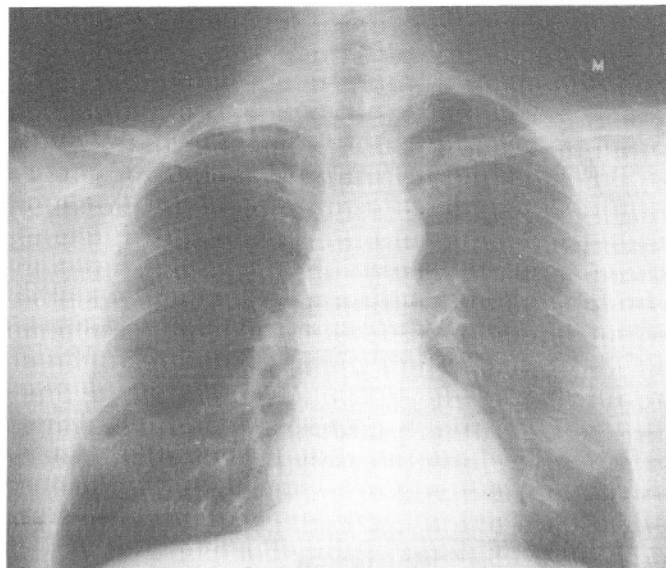
Z uvedbo računalniške tomografije (CT) se je močno povečala natančnost določitve stadija bolezni in s tem resektabilnosti oz. izbire vrste zdravljenja. CT posnetki služijo zlasti za ugotavljanje invazije v kosti ali mediastinum ter povečanih bezgavk (9). Prizadetost mehkih tkiv (žilja, živcev, plevre) bolje prikaže magnetna resonanca (MR). Zato jo danes smatrajo kot metodo izbire za oceno razširjenosti PT v okolna tkiva (10). Primerjava natančnosti ocene tumorske invazije z eno in drugo metodo je dala naslednje rezultate: MR – 94% in CT – 63% (11).

Patologija in klasifikacija

Vzrok Pancoastovega sindroma so lahko tudi drugi maligni tumorji in ne le primarni pljučni karcinom. Med primarnimi tumorji so to mielom, karcinom ščitnice, limfom in mezoteliom, seveda pa se lahko na tem mestu pojavijo tudi metastaze (12).

Histološko prevladujejo ploščatocelični karcinomi. Velikoceličnih (nediferenciranih) je skoraj prav toliko. Redkejši so adenokarcinomi – ti so tudi pogostejše metastatični kot drugi histološki tipi, medtem ko so drobnocelični karcinomi tega področja zelo redki (1).

V skladu s klasifikacijo UICC TNM je PT opredeljen kot T3 tumor; v napredovalih primerih, ko vrašča v telo vretenca ali mediastinalne organe, pa kot T4 lezija (13).



Sl. 2. 57-letni bolnik z eno leto trajajočo bolečino v desni rami v anamnezi in kliničnimi znaki Hornerjevega sindroma ob postavitvi diagnoze. Brez učinka zdravljen nekaj mesecev pri fiziatru s fizikalno terapijo. Na rentgenski sliki in CT je vidno zasenčenje v desnem pljučnem vrhu z destrukcijo 2. rebra.

Fig. 2. A 57-year old patient with one-year history of pain in the right shoulder and clinical signs of Horner's syndrome at diagnosis. A few months lasting physical therapy turned out ineffective. Chest X-ray and CT-scan show evidence of opacity in the right apex of the lung with destruction of the 2nd rib.

Zdravljenje in prognoza

PT so v preteklosti smatrali za neozdravljivega. Obsevanje ali operacija sta le redkokdaj dala dolgoletno preživetje. V večini primerov je dokaj hitro prišlo do ponovitve bolezni in širjenja tumorja v okolico (1).

Leta 1975 je Paulson (14) objavil rezultate zdravljenja 61 bolnikov s PT s predoperativnim obsevanjem in *en bloc* resekcijo tumorja in stene prsnega koša: dosegel je 34% 5-letnega in 29% 10-letnega preživetja. S tem je uveljavil kombinirano zdravljenje (predoperativno obsevanje, operacija in če je potrebno še pooperativno obsevanje – z brahiterapijo ali teleterapijo) kot metodo, ki daje najboljše rezultate.

Njemu so sledili drugi avtorji, ki so dosegali podobne rezultate (tab. 1). Vsa objavljena poročila obsevanih in operiranih bolnikov s PT zajemajo dolga obdobja, pa kljub temu nobeno ne dosega števila 100 bolnikov. Iz tega lahko sklepamo, da so bili le zelo redki bolniki primerni za tako kombinirano zdravljenje.

Kriteriji resektabilnosti oz. neresektabilnosti tumorja pa niso povsem določeni. Popolnoma razvit Pancoast-Tobiasov sindrom s Hornerjevim sindromom smatrajo za neresektabilen. Vrašcanje tumorja v mediastinum, obsežna prizadetost brahialnega pleteža in paraspinalne regije – še posebej medvretenčnih lin, plošč ali teles vretenc – štejejo kot znake neresektabilnosti. Če manjka kateri od znakov sindroma (Hornerjev sindrom, destrukcija rebra ali vretenca), poskušajo z operacijo. Zasevki v mediastinalnih bezgavkah in prizadetost podključnične arterije sta relativni kontraindikaciji za kirurški poseg (23).

Večina bolnikov s PT se zdravi samo z obsevanjem. Rezultati tovrstnega zdravljenja so slabši kot rezultati kombiniranega zdravljenja (tab. 2). Petletno preživetje je največ 23% (26), pri večini poročil pa po petih letih ni bilo preživelih (16, 19, 24, 25). Tudi v tem primeru je objavljeno število bolnikov majhno, saj nobeno poročilo ne presega 36 bolnikov.

Tab. 1. Zdravljenje bolnikov s Pancoastovim tumorjem s kombinacijo operacije in obsevanja.
 Tab. 1. Treatment of patients with Pancoast tumor with combination of surgery and irradiation.

Avtor (ref.) Leto publiciranja Author (ref.) Year of publication	Obdobje vključevanja bolnikov Patient entry	Število bolnikov No. of patients	Predoperativna RT Preoperative RT	Pooperativna RT* Postoperative RT*	Preživetje Survival
1. Paulson (14) 1975	1956–1973	61	3000 cGy, 300 cGy/dan, v 12 dneh	ni podatkov	34% (5 let) 29% (10 let)
2. Anderson in sod. (15) 1986	1956–1985	21	3000–4500 cGy, v 10–15 dneh (povprečna vrednost: 3678 cGy)	¹⁹² Ir žice (6 bolnikov) TRT (12 bolnikov)	34% (5 let)
3. Beyer in Weisenburger (16) 1986	1960–1983	15	3000 cGy, 300 cGy/dan	¹⁹² Ir, 2000 in 2500 cGy (2 bolnika) TRT, 1700–3100 cGy (9 bolnikov)	48% (5 let)
4. Hilaris in sod. (17) 1987	1960–1982	82	4000 cGy, 200 cGy/dan, v 4 tednih ali 2000 cGy, 400 cGy/dan, v 1 tednu	zrna ¹²⁵ I ali ¹⁹² Ir žice oz. TRT – ob neustrezni dozni distribuciji v implantatu	29% (5 let)
5. Shahian in sod. (18) 1987	1972–1985	18	3000–4000 cGy	TRT (10 bolnikov) zrna ¹⁹⁸ Au (2 bolnika) TRT + zrna ¹⁹⁸ Au ali ¹⁹² Ir žice (2 bolnika)	56% (5 let)
6. Wright in sod. (19) 1987	1976–1985	21	3000–4500 cGy (povprečna vrednost: 3800 cGy)	TRT, 2200 cGy (11 bolnikov)	55% (3 leta) 27% (5 let)
7. Neal in sod. (20) 1991	1964–1987	29	3000–3800 cGy, v 10–12 frakcijah ali 4500–5000 cGy, v 20–27 frakcijah	TRT, 2800 cGy, v 10 frakcijah (1 bolnik)	21% (5 let)
8. Sartori in sod. (21) 1992	1981–1990	42	3000–4000 cGy, 250–300 cGy/dan v 15–21 dneh	TRT (5 bolnikov)	36% (3 leta) 25% (5 let)
9. Okubo in sod. (22) 1995	1977–1993	18	3000–4000 cGy (14 bolnikov) 5000–7000 cGy (4 bolniki)	TRT (11 izmed 14 bolnikov, do celokupne doze 5000–7000 cGy)	38,5% (5 let)

RT – radioterapija; TRT – teleradioterapija

* Bolniki so bili deležni pooperativnega obsevanja zaradi neradikalnosti kirurškega posega (mikro- ali makroskopski ostanek tumorja) ali resekcijskega robu, potekajočega v bližini tumorja

RT – radiotherapy; TRT – teleradiotherapy

* Patients were irradiated postoperatively due to incomplete surgical resection (micro- or macroscopic tumor residue) or because the tumor was growing closely to the resection margin

Tab. 2. Zdravljenje bolnikov s Pancoastovim tumorjem z obsevanjem.
 Tab. 2. Treatment of patients with Pancoast tumor with irradiation.

Avtor (ref.) Leto publiciranja Author (ref.) Year of publication	Obdobje vključevanja bolnikov Patient entry	Število bolnikov No. of patients	Obsevalna doza Radiation dose	Preživetje Survival
1. Bretz in sod. (24) 1970	1964–1968	13	1500–6000 cGy (povprečna vrednost: 3000–3500 cGy), 200–300 cGy/dan, v 5 dneh do 8 tednih	povprečna vrednost: 9,7 meseca 0% (5 let) – nakazano v besedilu
2. Morris in Abadir (25) 1979	1969–1977	22	skupina 1: 1912–2097 retov (12 bolnikov) skupina 2: 1131–1802 retov (10 bolnikov)	povprečna vrednost: 7,4 oz. 12 mesecev 0% (5 let) – nakazano v besedilu
3. Komaki in sod. (26) 1981	1963–1977	36	4000–6400 cGy, v 5,5–8 tednih (srednja vrednost: 5800 cGy/dan)	23% (5 let)
4. Anderson in sod. (15) 1986	1956–1985	27	4500–6000 cGy (povprečna vrednost: 4863 cGy)	0% (5 let)
5. Beyer in Weisenburger (16) 1986	1960–1983	13	4500–6000 cGy (srednja vrednost: 5000 cGy)	0% (5 let)
6. Van Houtte in sod. (27) 1986	1967–1980	31	2000–7000 cGy, v 2–7 tednih kontinuiran oz. »split« režim: 23 oz. 8 bolnikov	18% (5 let)
7. Neal in sod. (20) 1991	1964–1987	32	5650–7500 cGy, 180–200 cGy/dan	13% (5 let)

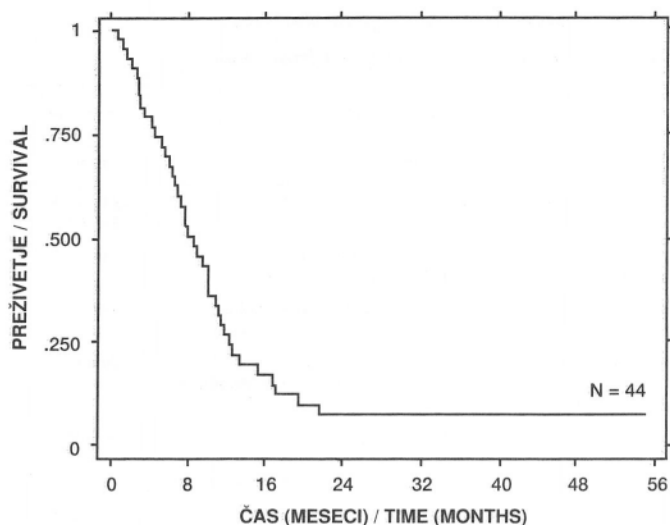
Nesporno je, da obsevanje učinkovito prispeva k lažšanju bolečin. Ravno bolečina pa bistveno prizadene kakovost bolnikovega življenja. Praviloma so potrebni močni analgetiki, tudi blokada živcev z lokalnimi anestetiki, včasih tudi protibolečinske operacije, kot sta rizotomija in hordotomija.

Kazuistika Onkološkega inštituta v Ljubljani, 1981–1994

V 14-letnem obdobju se je na Onkološkem inštitutu v Ljubljani zdravilo 48 bolnikov s PT. V istem obdobju je bilo v Sloveniji na

novo registriranih 11.416 primerov pljučnega raka. PT je bilo torej manj kot 0,5%.

Med 48 bolniki je bilo 46 moških in 2 ženski, stari so bili od 29–88 let (mediana 60 let); 22 bolnikov je imelo bolezen stadija N0, 5 N1, 12 N2 in 9 N3. Pri 10 bolnikih so bili ugotovljeni oddaljeni zasevki (stadij M1). Zaradi pomanjkanja razpoložljivosti CT natančna določitev T-stadija ni bila možna. Tumor je bil mikroskopsko potrjen pri 37 bolnikih, in sicer: iz materiala, odvzetega pri bronhoskopiji pri 20, s peroralno igelno punkcijo pri devetih, iz sputuma pri treh in iz nadključničnih bezgavk pri petih bolnikih. Pri tem je bilo 12 ploščatoceličnih, osem velikoceličnih, en drobnocelični, osem žleznihi in osem neklasificiranih malignih karcinomov.



Sl. 3. Preživetje bolnikov s Pancoastovim tumorjem, zdravljenih na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, 1981–1994.

Fig. 3. Survival of patients with Pancoast tumor treated at the Institute of Oncology in Ljubljana, 1981–1994.

Stanje zmogljivosti (Karnofsky indeks) smo ocenili kot >90 pri osmih, 70–90 pri 31 in <70 pri devetih bolnikih.

Od nastopa bolečine do diagnoze je minilo od 1 do 36 mesecev (mediana 5 mesecev). Bolečine so imeli vsi bolniki; šest bolnikov je imelo tudi hemoptize, 14 Hornerjev sindrom in štirje Hornerjev sindrom skupaj s parezo zgornje okončine. Zaradi bolečin v rami so pred prvim rentgenskim slikanjem pljuč pregledovali in zdravili različni specialisti 19 bolnikov.

Samo tumorski infiltrat apikalno je bil ugotovljen pri 13, destrukcija reber pri 31, destrukcija reber in korpusov vretenc pri štirih bolnikih.

Z obsevanjem je bilo zdravljenih 39 bolnikov (22 s paliativnimi in 17 z radikalnimi dozami), s kombinacijo operacije in obsevanja sedem, z obsevanjem in kemoterapijo en bolnik z drobnoceličnim rakom; samo simptomatskega zdravljenja je bil deležen en bolnik. Operacija je bila radikalna pri štirih bolnikih, pri treh pa dela tumorja ni bilo mogoče odstraniti. Trije bolniki so bili obsevani pred operacijo, ostali štirje pa samo po operaciji.

Štirje bolniki, vsi prebivalci drugih republik nekdanje Jugoslavije, se po končanem zdravljenju niso več vračali na redne kontrolne preglede v Ljubljano. Eno- in štiriletno specifično preživetje vseh 44 bolnikov je bilo 27% oz. 11% (sl. 3). Eden izmed sedmih operiranih bolnikov je preživel 44 mesecev, 2/39 obsevanih bolnikov pa 37 oz. 56 mesecev. Vsi ostali bolniki so umrli v obdobju 24 mesecev od postavitve diagnoze. Boljše specifično preživetje obsevanih bolnikov je koreliralo z višjo tumorsko dozo, boljšim stanjem zmogljivosti in M0-stadijem bolezni.

Delež bolnikov, pri katerih je bilo po obsevanju doseženo zmanjšanje bolečine, se med skupino paliativno in radikalno obsevanih bolnikov ni razlikoval: v obeh primerih je znašal 81% (28).

Sklep

PT je redka vrsta tumorja. V Sloveniji je bilo v 14-letnem obdobju komaj 0,5% tega pljučnega raka. Nanj moramo pomisliti vedno, kadar traja bolečina v rami več tednov in ne ugotovimo drugega obolenja oz. vzroka zanjo.

Poleg slike rame je vedno potrebno narediti kakovostno rentgensko sliko pljuč. Tudi če rentgenska slika ne pokaže jasnega tumorja v pljučnem vrhu, je ob klinični sliki PT potreben CT ali MR posnetek tega predela. Če vse te preiskave ne potrdijo kliničnega suma na PT, bolečine pa ne prenehajo, je potrebno preiskave čez nekaj

tednov ponoviti. Čas trajanja simptomatike, pri naših bolnikih celo do 36 mesecev, dokazuje, da bolezen poteka razmeroma počasi in je morda le še mogoče ujeti pravi čas za uspešno zdravljenje. Najučinkovitejše zdravljenje je načrtovano predoperativno obsevanje in vsaj poskus operacije. Če ta ni radikalna, sledi še pooperativno obsevanje. Kemoterapija je indicirana samo v primeru drobnoceličnega raka. Zato naj bi bil namen diagnostike poleg zamejitve bolezni tudi mikroskopska potrditev, na kateri pa ne gre vztrajati za vsako ceno. Kadar obstajajo pogoji za operativno zdravljenje, je bronhoskopija nujno potrebna.

Če operacija iz kateregakoli razloga ni možna, je indicirano obsevanje. Obsevati je potrebno z visokimi dozami (tudi prek 6000 cGy). Radioterapija ima pomembno vlogo pri ublažitvi bolečin. Vsaj začasno prenehanje bolečine smo dosegli pri 4/5 naših bolnikov.

Prav vsem bolnikom s PT moramo omogočiti strokovno analgezijo.

Literatura

- Paulson DS. Management of superior sulcus carcinomas. In: Choi NC, Grillo HC eds. Thoracic oncology. 2nd ed. New York: Raven Press, 1986: 147–62.
- Berrino F. Epidemiology of superior pulmonary sulcus syndrome (Pancoast syndrome). In: Bonica JJ, Ventafridda V, Pagni CA eds. Management of superior sulcus syndrome (Pancoast syndrome). New York: Raven Press, 1981: 15–21.
- Millar J, Ball D, Worotniuk V, Smith J, Crennan E, Bishop M. Radiation treatment of superior sulcus lung carcinoma. Australas Radiol 1996; 40: 55–60.
- Hare ES. Tumor involving certain nerves. London Med Gaz 1838; 23: 16–8.
- Tobias JW. Síndrome apico-costo-vertebral dolorosa por tumor, apexiano. Su valor diagnóstico en el cancer primitivo pulmonar. Rev Med Lat Am 1932; 17: 1522–66.
- Pancoast HK. Superior pulmonary sulcus tumor. JAMA 1932; 99: 1391–6.
- Walls WJ, Thornbury JR, Naylor B. Pulmonary needle aspiration biopsy in the diagnosis of Pancoast tumors. Radiology 1974; 111: 99–102.
- Paulson DL, Weed TE, Rian RL. Cervical approach for percutaneous needle biopsy of Pancoast tumors. Ann Thorac Surg 1985; 39: 586–97.
- Glazer HS, Duncan-Meyer J, Aronberg DJ, Moran JF, Levitt RG, Sagel SS. Pleural and chest wall invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. Radiology 1985; 157: 191–4.
- Tagasaki JE, Rapoport S, Shaw C. Superior sulcus tumors: The role of imaging. J Thorac Imaging 1989; 4: 41–8.
- Heelan RT, Demas BE, Caravelli JF et al. Superior sulcus tumors: CT and MR imaging. Radiology 1989; 170: 637–41.
- Rockoff SD. Apical lung cancer masquerading as Pancoast tumor. Am J Radiol 1982; 139: 163–5.
- Harmamek P, Sobin LH. TNM Classification of malignant tumours. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag, 1992: 77–9.
- Paulson DL. Carcinoma in the superior pulmonary sulcus. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70: 1095–104.
- Anderson TM, Moy PM, Holmes EC. Factors affecting survival in superior sulcus tumors. J Clin Oncol 1986; 4: 1598–603.
- Beyer DC, Weisenburger T. Superior sulcus tumors. Am J Clin Oncol (CTT) 1986; 9: 156–61.
- Hilaris BS, Martini N, Wong GY, Nori D. Treatment of superior sulcus tumor (Pancoast tumor). Surg Clin North Am 1987; 67: 965–77.
- Shahian DM, Neptune WB, Ellis FH. Pancoast tumors: Improved survival with preoperative and postoperative radiotherapy. Ann Thorac Surg 1987; 43: 32–8.
- Wright CD, Moncre AC, Shepard JAO, Wilkins EW, Mathisen DJ, Grillo HC. Superior sulcus lung tumors. Results of combined treatment (irradiation and radical resection). J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 94: 69–74.
- Neal CR, Amdur RJ, Mendenhall WM, Knauf DG, Block AJ, Million RR. Pancoast tumor: Radiation therapy alone versus preoperative radiation therapy and surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 651–60.
- Sartori F, Rea F, Calabro F, Mazzucco C, Bortolotti L, Tomio L. Carcinoma of the superior pulmonary sulcus. Results of irradiation and radical resection. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104: 679–83.
- Okubo K, Wada H, Fukuse T et al. Treatment of Pancoast tumors. Combined irradiation and radical surgery. Thorac Cardiovasc Surg 1995; 43: 284–6.
- Paulson DL. Extended resection of bronchial carcinoma in the superior pulmonary sulcus. In: Shields TW ed. General thoracic surgery. 3rd ed. Philadelphia: Lea&Febiger, 1989: 394–7.
- Bretz G, Lott S, El-Mahdi A, Hazra T. The response of superior sulcus tumors to radiation therapy. Radiology 1970; 96: 145–50.
- Morris RW, Abadir R. Pancoast tumor: The value of high dose radiation therapy. Radiology 1979; 132: 717–9.
- Komaki R, Roh J, Cox JD, Lopes da Conceicao A. Superior sulcus tumors: Results of irradiation of 36 patients. Cancer 1981; 48: 1563–8.
- Van Houtte P, MacLennan I, Poulter C, Rubin P. External radiation in the management of superior sulcus tumor. Cancer 1984; 54: 223–7.
- Strojan P, Debevec M, Kovač V. Superior sulcus tumor: Management at the Institute of Oncology in Ljubljana, Slovenia, 1981–1994. Lung cancer 1997; 17: 249–59.

Strokovni prispevek / Professional article

RAZMERJE MED TEŽO NENORMALNEGA OBŠČITNIČNEGA TKIVA, INTAKTNIM PARATHORMONOM IN SERUMSKIM KALCIJEM PRI PRIMARNEM HIPERPARATIROIDIZMU

THE RELATIONSHIP BETWEEN WEIGHT OF ABNORMAL PARATHYROID TISSUE, INTACT PARATHORMONE AND SERUM CALCIUM LEVEL IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Janez Eržen¹, Andreja Kocijančič², Jože Jerman¹, Urška Gantar-Rott², Tomaž Rott³

¹ Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

³ Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova ulica 2, 1525 Ljubljana

Prispelo 1997-06-12, sprejeto 1997-11-05; ZDRAV VESTN 1998; 67: 13-7

Ključne besede: paratiroidektomija; adenom; hiperplazija; predvidena gmota

Izvleček – Izhodišča. Namen načrtovane študije je preverjanje zanesljivosti razmerja med težo občitničnega tkiva pri primarnem hiperparatiroidizmu (PHPT) z vrednostjo serumskega kalcija (Ca) in parathormona (PTH), na osnovi česar bi se med operacijo odločali o obsegu odstranitve občitničnega tkiva.

Metode. V študijo je bilo vključenih 40 bolnikov s simptomatskim sporadičnim PHPT, ki ga je povzročal adenom ali hiperplazija občitničnih žlez. Pred operacijo je bila pri vseh določena vrednost celotnega in popravljenega kalcija v serumu ter intaktnega parathormona (iPTH). Pri operaciji je bilo odstranjeno občitnično tkivo stebano z miligramsko natančnostjo. Iz padca iPTH in koncentracije kalcija se po operaciji lahko zanesljivo sklepa, da je znana gmota odstranjenega tkiva povzročala bolezen. Z regresijsko korelacijsko multivariantno analizo je prikazano razmerje med težo kot neodvisno spremenljivko in iPTH ter kalcijem kot odvisnima spremenljivkama

Rezultati. Značilna korelacija je med težo in iPTH ($r = 0,549$, $p < 0,05$), medtem ko je povezava med težo in kalcijem šibka ($r = 0,309$). Regresijski koeficient pri odnosu teža : iPTH je 2,94, kar je statistično pomembno ($p < 0,05$). Enake teže občitničnega tkiva izločajo različne količine PTH, obenem pa so pri enaki vrednosti kalcija teže občitničnega tkiva zelo različne. Zanesljivejša je bila korelacija pri 28 bolnikih, ki so imeli pred operacijo vrednosti iPTH < od 300 ng/l. Regresijski koeficient pri teh je bil 10,146, kar pomeni statistično značilno povečanje teže pri porastu iPTH za eno enoto ($p < 0,05$).

Zaključki. Povezava med težo občitničnega tkiva, ki povzroča PHPT, vrednostmi iPTH in koncentracijo kalcija je pozitivna, vendar premalo zanesljiva, da bi iz nje pred operacijo lahko predvideli ali ocenili težo občitničnega tkiva ali da bi se lahko odločali o obsegu operacije. Kirurgu pa je lahko v pomoč pri presoji, kdaj je paratiroidektomija zadostna.

Key words: parathyroidectomy; adenoma; hyperplasia; predicted mass

Abstract – Background. The purpose of this prospective study is to determine whether the relationship between the weight of parathyroid tissue, serum calcium (Ca) and parathyroid hormone (PTH) in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) can serve as a reliable parameter allowing for an accurate intraoperative estimate of extent of parathyroid tissue to be removed.

Methods. The study included 40 patients with symptomatic sporadic PHPT due to parathyroid adenoma or hyperplasia. Preoperative measurements of total and corrected serum calcium and intact parathyroid hormone (iPTH) levels were carried out in all patients. The weight (in mg) of parathyroid tissue removed at operation was determined. The drop in iPTH and calcium levels established after surgery clearly indicates that the disorder was caused by the removed parathyroid tissue mass. The regression correlation multivariate analysis showed that the weight of the removed tissue as an independent variable correlated with iPTH and calcium levels as dependent variables.

Results. The amount of parathyroid tissue correlated strongly with iPTH ($r = 0.549$, $p < 0.05$), but rather poorly with serum calcium levels ($r = 0.309$). The parathyroid tissue weight : iPTH regression coefficient was 2.94, suggesting statistical significance ($p < 0.05$). Parathyroid tissue masses of equal weight were found to secrete varying levels of PTH, while equal calcium levels were found with varying weights of parathyroid tissue. In 28 patients with preoperative iPTH < 300 ng/l, this correlation was found to be more reliable. Their regression coefficient was 10.146, which implies that the parathyroid tissue weight increased significantly with the increase of iPTH by one unit ($p < 0.05$).

Conclusions. There is a positive correlation between the weight of the parathyroid tissue causing PHPT, and iPTH and calcium levels, yet the correlation is not reliable enough to be used by the operating surgeon to make an accurate intraoperative estimate of the weight of parathyroid tissue, or plan the extent of parathyroid surgery. The obtained information, however, helps the surgeon judge whether the performed parathyroidectomy was adequate.

Uvod

Po prvi odstranitvi adenoma občitne žleze, ki jo je Mandel leta 1925 napravil na Dunaju, so bile tovrstne operacije še nekaj časa zelo redke (1). Število na novo odkritih bolnikov s primarnim hiperparatiroidizmom (PHPT) pa se je močno povečalo okrog leta 1970, ko so pričeli v večini laboratorijev rutinsko določati vrednost serumskega kalcija. Tudi pri nas so bile v tistem času narejene prve operacije na občitnih žlezah (2), ki pa so bile do leta 1984 zelo redke. Po tem obdobju pa na Kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo v Ljubljani vsako leto operiramo 10–15 bolnikov s PHPT in 5–10 bolnikov s sekundarnim hiperparatiroidizmom.

PHPT je posledica nepravilnega delovanja ene ali več občitnih žlez. Posamezni adenom je vzrok za PHPT pri 75 do 85% bolnikov (3). Lahko pa PHPT povzroča hiperplazija vseh žlez, in sicer pri 10–15% bolnikov, številnejši adenomi, ki jih najdemo pri 4–5% bolnikov, ali rak, ki je prisoten pri 1% bolnikov (3–5).

Klinična slika pri PHPT je običajno zelo pestra. Bolniki imajo lahko najrazličnejše težave s prizadetostjo enega ali več organov (tab. 1). Bolezen pa lahko poteka tudi tiho in jo odkrijemo naključno. Pri PHPT so najpogosteje prizadete ledvice, kosti in mišice, prebavila in centralno živčevje (3, 6, 7).

Tab. 1. *Klinični kazalniki primarne hiperparatiroidizma.*

Tab. 1. *Clinical manifestations of hyperparathyroidism.*

1. splošni: 1. general:	hujšanje, utrujenost, žeja, neješčnost. weight loss, fatigue, thirst, appetit loss.
2. nevrološki: 2. neurological:	depresija, zaspanost, pozabljivost, zmedenost, otopelost, psihotičnost, glavobol, pomanjkanje volje in entuziazma. depression, lethargy, memory loss, confusion, apathy, psychosis, headache, lack of energy and enthusiasm.
3. mišično-kostni: 3. musculoskeletal:	bolečine v kosteh in sklepih, vnetje sklepov, putika in lažna putika, nabiranje kalcija v hrustancih, zmanjšana moč v mišicah. bone and joint pain, arthritis, gout and pseudogout.
4. ledvični: 4. renal:	kolike, krvav seč, ledvena bolečina, pogosto mokrenje, žeja. colic, haematuria, polyuria, thirstiness.
5. želodčnočrevesni: 5. gastrointestinal:	razjede želodca ali dvanajstnika, zaprtje, slabost, bruhanje, vnetje trebušne slinavke. stomach and duodenal peptic ulcer disease, constipation, nausea, emesis, pancreatitis.
6. srčno-žilni: 6. cardiovascular:	zvečan krvni tlak, motnje srčnega ritma. hypertension, cardiac rithm disturbance.

Diagnoza ni težka in je zanesljiva. Moramo pa biti zelo previdni, da PHPT ne zamenjamo z drugimi boleznimi, pri katerih je tudi prisotna hiperkalcemija (tab. 2). Diagnoza temelji na določanju vrednosti kalcija v serumu in parathormona (PTH). Zvišane vrednosti PTH s hiperkalcemijo, pri normalnem delovanju ledvic, pomeni skoraj zanesljivo diagnozo.

Za pravilno vrednotenje serumskega kalcija je pomembno, da poznamo delovanje ledvic in vrednost serumskih albuminov.

Funkcijo občitnic pokaže bolje od določanja celotnega kalcija merjenje ioniziranega kalcija v serumu, ki odkrije že neznatne spremembe v njegovi koncentraciji (8).

PTH določamo z imunoradiometrično metodo. V krvi je prisotnih več oblik PTH. Prevladuje karboksifracija parathormona (cPTH), ki je biološko neaktivna. Glavna bioaktivna oblika je intaktni parathormon (iPTH). Amino oblika (nPTH) tega hormona, ki je tudi biološko aktivna, ima verjetno pomembno vlogo pri uravnavanju kalcija v serumu zgodaj po operativni odstranitvi občitničnega tkiva (9).

Pred prvo operacijo kirurg ne potrebuje preiskav, s katerimi se skuša odkriti mesto bolezensko spremenjenih občitnic, ki so odgovorne za PHPT. Drugače pa je pri ponovnih operacijah, kjer

Tab. 2. *Najbolj pogosti vzroki za hiperkalcemijo.*

Tab. 2. *The most frequent causes of hypercalcemia.*

– primarni hiperparatiroidizem primary hyperparathyroidism
– maligne bolezni (pljučni rak, rak ledvic, rak dojke, mielom, limfomi) malignant diseases (lung cancer, renal cell carcinoma, breast cancer, myeloma, lymphoma)
– granulomatozne bolezni (sarkoidoza, berilioza, tuberkuloza) granulomatous diseases (sarcoidosis, berylliosis, tuberculosis)
– endokrine bolezni (tirotoksikoza, hipotiroidizem, hipoadrenalizem, feohromocitom, akromegalija, vipomi) endocrine diseases (thyrotoxicosis, hypothyroidism, hypoadrenalism, pheochromocytoma, acromegaly, vipoma)
– čezmeren vnos kalcija, vitaminov D in A, mlečnih izdelkov in alkalij excessive ingestion of calcium, vitamins D and A, milk products and alkali
– tiazidni diuretiki thiazide diuretics
– daljša imobilizacija pri mladih ljudeh ali Pagetova bolezen long term immobilization in young patients or Paget's disease
– familiarna hipokalcirična hiperkalcemija familial hypocalciuric hypercalcemia

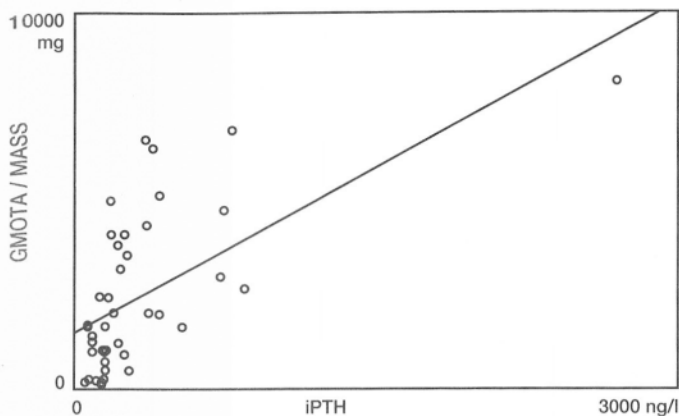
je poseg zaradi zarastlin in spremenjenih anatomskih razmer neprimerno težji. Za kirurga je zato koristen vsak namig, kje naj išče občitnično tkivo, ki ga je treba odstraniti. Dandanes v ta namen uporabljamo večinoma neinvazivne preiskovalne metode. Najbolj zanesljive rezultate daje odštevna scintigrafija s tehnecijem – 99m sestamibi in jodom 123 ali talijem 201 (10–12).

Dobre rezultate daje tudi ultrazvok (12, 13). Kadar se izvida obeh omenjenih preiskav ujemata, je zanesljivost skoraj 100% (12). Računalniška tomografija (CT) je manj zanesljiva in je koristna v primerih, kadar leži povečana občitnica izven običajnega mesta, predvsem v mediastinumu. Približno enakovredna CT je preiskava z magnetno resonanco.

Najboljši način zdravljenja pri PHPT je operacija. Pri operaciji odstranimo adenom ali adenome, če jih je več, normalne žleze pa pustimo. Kadar pa je vzrok tej bolezni hiperplazija občitnih žlez, odstranimo vse žleze, pustimo približno za normalno žlezo občitničnega tkiva. Operacija je indicirana vedno, kadar so zaradi PHPT že nastali zapleti, kot so: ledvični kamni, spremembe na kosteh, hiperkalcemična kriza, duševne spremembe, peptične razjede želodca in dvanajstnika ter vnetje trebušne slinavke. Pri asimptomatskem PHPT so mnenja o operaciji malo različna, čeprav je večkrat dokazano, da tudi tem bolnikom operacija koristi (14–16). Drugi način zdravljenja je uničenje adenoma z vbrizganjem alkohola ali kontrastnega sredstva (17), v poskusni fazi pa je tudi zdravljenje z antagonistom PTH (18).

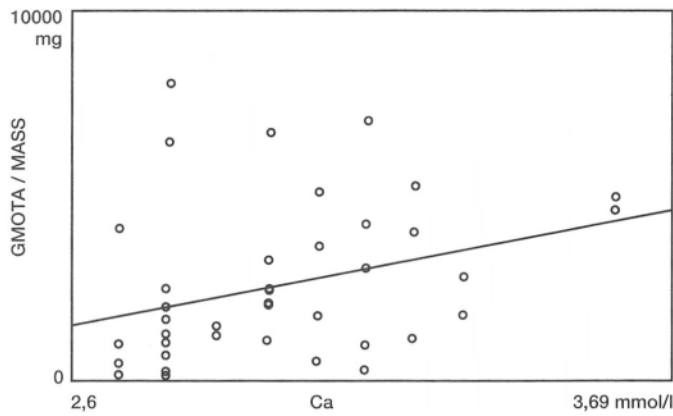
Operacija je uspešna pri 90 do 98% bolnikov, kadar jo napravi izkušen kirurg (3–5). Kirurg mora dobro poznati embriologijo in anatomijo občitnic, operirati mora natančno in brezkrvno, na oko mora ločiti občitnično tkivo od drugih tkiv, obenem pa mora razlikovati bolezensko spremenjene občitnične žleze od normalnih. Pri operaciji je treba vedno pregledati obe strani vratu, kjer občitnice običajno ležijo, in poiskati vse (19, 20). Nekateri kirurgi menijo, da pri posameznih adenomih zadostuje pregled ene strani, če je druga žleza na strani, kjer smo našli adenom, normalna (21–23). Med operacijo je kirurg večkrat v zadregi, ker ne ve, ali je našel in odstranil vse občitnično tkivo, ki povzroča bolezen. To je še posebej pomembno pri ponovnih operacijah ali pri multiglandularni bolezni.

Ker so že od začetka razvoja teh operacij ugotavljali, da so bolezenska slika, kot tudi nekatere laboratorijske vrednosti pozitivno povezane z gmoto občitničnega tkiva, ki povzroča PHPT (24–27), smo se z načrtovano študijo odločili to preveriti pri naših bolnikih. Obenem smo si zastavili vprašanje, koliko zanesljivo je mogoče predvideti ali celo izračunati gmoto bolezenskega občitničnega tkiva, ki jo je treba pri operaciji odstraniti.



Sl. 1. Razmerje med gmoto odstranjenega občitničnega tkiva in vrednostjo iPTH pred operacijo ($r = 0,59937$, $p < 0,05$).

Fig. 1. Relationship between weight of removed parathyroid tissue and iPTH value before operation ($r = 0.59937$, $p < 0.05$).



Sl. 2. Razmerje med gmoto odstranjenega občitničnega tkiva in vrednostjo kalcija v serumu pred operacijo ($r = 0,309$, NS).

Fig. 2. Relationship between weight of removed parathyroid tissue and serum calcium value before operation ($r = 0.309$, NS).

Bolniki in metode

Klinični podatki

V študijo smo vključili 40 bolnikov s sporadičnim PHPT, ki so bili operirani na Kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo Kliničnega centra v Ljubljani v obdobju od začetka 1993 do maja 1996. Vsi so imeli simptomatično bolezen. Bilo je 31 žensk. Bolniki so bili stari od 37 do 74 let, povprečno $56,9 \pm 11,27$ leta. Trideset bolnikov je imelo istočasno znamenja boleznih več organov. Najpogosteje so to bile želodčne in prebavne težave, ledvični kamni in bolečine v kosteh ter sklepah (tab. 3).

Tab. 3. Klinični kazalniki primarnega hiperparatiroidizma pri naših bolnikih.

Tab. 3. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism.

1. Želodčne, prebavne težave in vnetje trebušne slinavke Stomach and digestive disturbances, pancreatitis	33
2. Ledvični kamni Nephrolithiasis	27
3. Kostne in sklepne težave Bone and joint troubles	20
4. Zvečan krvni tlak Hypertension	16
5. Utrujenost, slabost, slabo počutje Fatigue, nausea	13
6. Duševne motnje Psychotic disturbances	4
7. Hiperkalcemična kriza Hypercalcemic crisis	1

Laboratorijski podatki

Pri vseh bolnikih je bila diagnoza ugotovljena z določitvijo iPTH, cPTH ter celotnega in popravljenega kalcija v serumu. Drugi vzroki za hiperkalcemijo so bili izključeni. Kalcij je bil pri vseh izmerjen vsaj trikrat. Poleg teh preiskav so bile pri vseh bolnikih določene vrednosti aktivnosti alkalne fosfataze, kloridov, fosfata, krvnega sladkorja, bilirubina, transaminaz, sečnine, kreatinina v serumu, urata, belih in rdečih krvničk ter trombocitov, sedimentacije, diferencialne krvne slike, hemoglobina in hematokrita. Vsem bolnikom je bila narejena tudi analiza seča.

Lokalizacijske preiskave

Ultrazvočni pregled občitnih žlez je bil napravljen pri 36, odštevnih scintigram s talijem 201 in tehnecij 99m pertehnetatom pri 33 in

CT pri 20 bolnikih. Druge preiskave za lokalizacijo občitnih žlez niso bile narejene.

Statistične analize so bile narejene s Solo 4,0 BMDP Statistical Software programu. Razmerje med težo odstranjenega občitničnega tkiva, serumskim kalcijem in iPTH je prikazano z regresijsko-korelacijsko univariantno analizo. Numerične spremenljivke so prikazane s srednjo vrednostjo (\bar{x}) in standardnim odklonom (\pm SD). Vrednost je značilna, kadar je manjša od 0,05.

Operacija

Petindvajset operacij je naredil en kirurg, dva pa 11 oziroma 4. Za večino bolnikov je bila to prva operacija na vratu, trije so pred tem že imeli operacije ščitnice, pri enem pa je bila že prej narejena ablacija adenoma občitne žleze z alkoholom.

Pri operaciji smo vedno odstranili le adenom oziroma adenome, če jih je bilo več, normalne žleze pa pustili. Pri hiperplaziji smo povsem odstranili tri žleze, ostalo pa le delno, tako da je ostalo za normalno žlezo občitničnega tkiva. Vedno smo pregledali obe strani in poskušali najti vse občitnice. Kadar makroskopska identifikacija ni bila zanesljiva, smo to storili s pomočjo histološkega pregleda po metodi zaledenelega reza. Odstranjeno občitnično tkivo smo skrbno očistili ostalih tkiv, največkrat maščevja, izpraznili, če je bilo cistično spremenjeno, in stehali na isti tehtnici z miligramsko natančnostjo.

Šestnajst bolnikov (40%) je imelo poleg adenoma ali hiperplazije občitnih žlez tudi gomoljaste golše, pri devetih smo poleg operacije na občitnicah obenem naredili še resekcijo ščitnice na eni ali obeh straneh.

Rezultati

Pri vseh operiranih bolnikih je bila diagnoza pravilna. Vsi so imeli hiperkalcemijo in simptomatično bolezen. Netipično lego občitnih žlez smo našli pri 15 (12,5%) bolnikih.

Trikrat (7,5%) so bile žleze v ščitnici, pri dveh (5%) pa smo jih našli v zgornjih rogovih priželjca. Nadštevilčne žleze, in sicer 5, je imela ena bolnica, štiri žleze je imelo 28 (70%) bolnikov, tri žleze pa smo našli pri 10 (25%) bolnikih in samo 2 žlezi pri enem bolniku.

Posamezni adenom je imelo 35 (87,5%) bolnikov, številnejše adenome pa le eden (2,5%). Trije bolniki so imeli hiperplazijo žlez, eden pa je imel istočasno hiperplazijo treh žlez, četrta pa je imela histološke značilnosti adenoma.

Najvišjo vrednost kalcija v serumu (3,69 mmol/l) sta imela dva bolnika, povprečna vrednost je bila 3,02 mmol/l ($\bar{x} = 3,02 \pm 0,26$). Vsi bolniki, razen treh, so imeli zvišane vrednosti iPTH. Normalna vrednost z iPTH v našem laboratoriju je 10 do 65 ng/l. Povprečna

vrednost iPTH je bila 316,7 ng/l ($x = 316,7 \pm 429,3$), če upoštevamo izredno visoko vrednost 2669 ng/l, ki jo je imel le en bolnik. Če pa te visoke vrednosti ne upoštevamo, je povprečna vrednost iPTH 256,4 ng/l ($x = 256,4 \pm 201,1$).

Štiri in dvanajst ur po operaciji smo bolnikom izmerili vrednosti celotnega kalcija v serumu. Po 24 urah smo to merjenje ponovili, obenem pa izmerili še vrednosti iPTH in cPTH. Padec serumskega kalcija in iPTH je pomenil uspešno paratiroidektomijo. Na ta način smo iz gmote, ki je bila točno izmerjena, lahko zanesljivo skleпали, da je ta povzročala PHPT.

Pri vseh uspešno operiranih so se vrednosti iPTH po 24 urah normalizirale. Po tem času je 19 bolnikov (47,5%) še vedno imelo vrednosti iPTH, ki so bile manjše od normalne ($x = 4,67 \pm 3,40$ ng/l). Pri treh neuspešno operiranih so vrednosti iPTH ostale nespremenjene.

Vrednosti serumskega kalcija so se zmanjševale počasneje. Štiri ure po operaciji so bile manjše v povprečju za 5 do 32% osnovne vrednosti ($x = 2,46 \pm 0,62$ mmol/l), 12 ur po posegu pa so bile še manjše ($x = 2,19 \pm 0,56$ mmol/l).

Teže odstranjenega obščitničnega tkiva so bile od 150 do 8000 mg ($x = 2471,42 \pm 2106,6$ mg). Regresijski koeficient pri odnosu gmota : iPTH je bil 2,94, kar je statistično pomembno ($p < 0,05$).

Korelacija med težo obščitničnega tkiva in iPTH je značilna ($r = 0,599$, $p < 0,05$) (sl. 1), medtem ko to ni značilno med težo in kalcijem v serumu ($r = 0,309$) (sl. 2). Odstotek pojasnjene deleža za težo pri skupnem upoštevanju iPTH in kalcija je 0,3997. Analiza razmerja gmote in iPTH pojasnjuje le 0,3997 deleža variabilnosti teže, kar v resnici pomeni, da enako težki adenomi izločajo zelo različne količine hormona. Še manj je omenjeni delež zanesljiv pri odnosu teže in kalcija (0,083), kar pomeni, da so bile teže obščitničnega tkiva pri enakih vrednostih kalcija zelo različne. Zanesljivejšo korelacijo pa je imela izbrana skupina bolnikov, ki niso imeli vrednosti iPTH večje kot 300 ng/l. Pri teh je bil regresijski koeficient 10,146, kar pomeni statistično značilno ($p < 0,05$) povečanje obščitnične teže pri povečanju iPTH za eno enoto.

Razpravljanje

Temeljni problem za kirurga pri operacijah obščitnih žlez je, da jih najde, da loči normalne od nenormalnih in da odstrani ravno toliko obščitničnega tkiva, da bo bolnik postal normokalcemičen. Prva operacija pri posameznem adenomu je navadno enostavna in tudi učinkovita. Hude preglavice pa delajo: ponovna operacija na področju obščitnic, multiglandularna bolezen ali hiperplazija obščitnih žlez ter nadstevilčne in izven običajnega mesta ležeče obščitnice. V teh primerih so operacije manj uspešne, zelo zahtevne in imajo več zapletov. Ni čudno, da so kirurgi poskušali in še iščejo rešitve, da bi že pred operacijo ali vsaj med njo zanesljivo vedeli, kje tiči bolezensko tkivo, ki ga je treba odstraniti, koliko ga je in koliko je ob njem še normalnega. V ta namen je bilo narejenih in se tudi uporablja več različnih postopkov, ki kirurgu pomagajo razpoznati, kdaj je paratiroidektomija ustrezna.

Nussbaum (27) priporoča merjenje padca iPTH med operacijo s posebno občutljivo imunoradiometrično metodo, ki že 15 minut po odstranitvi adenoma zanesljivo pokaže, kdaj je operacija zadostna.

Norton (28) in Darling (29) smatrata, da je isto mogoče doseči z merjenjem padca vrednosti urinskega cikličnega adenosinmonofosfata (UcAMP). Rosen (30) je iz znižanja vrednosti ioniziranega kalcija med operacijo sklepal o ustreznosti paratiroidektomije.

Že zelo zgodaj, ko so se operacije na obščitnih žlezah razmahnile, so se pojavila opažanja in poročila, da je teža obščitničnega tkiva, ki povzroča bolezen, v pozitivno povezavi z nekaterimi laboratorijskimi vrednostmi. Začetna poročila o tem kažejo, da je ta povezava zanesljiva (24–26), novejša študije pa kažejo, da je omenjeno razmerje zanesljivo le do določene mere (31, 32).

Pri naših bolnikih smo dobili pozitivno korelacijo med težo obščitničnega tkiva in vrednostjo iPTH ($r = 0,599$, $p < 0,05$),

medtem ko je omenjeno razmerje med težo in kalcijem manj zanesljivo ($r = 0,309$) in ni značilno. Podobne rezultate imajo tudi drugi avtorji (31, 32). Kaj je vzrok, da enaka gmota obščitničnega tkiva izloča tako različne količine PTH, ni znano. Prav tako niso pojasnjene različne vrednosti kalcija v serumu pri enakih gmotah obščitnic. V zvezi s kalcijem je možno, da so na naše rezultate vsaj do neke mere vplivali neenotni pogoji pri jemanju vzorca krvi. Znano je, da izločanje PTH in s tem tudi raven kalcija v serumu čez dan poteka v zagonih z dvema vzponoma in padcema (33). Prav tako vplivajo na količino kalcija v serumu razne diete post, različna zdravila in hormoni. Koliko bi enotni pogoji pri jemanju krvnih vzorcev vplivali na naše rezultate, je težko napovedati. Da je verjetno tako, nam potrjujejo rezultati analize 24 bolnikov iz naše skupine. Skupno tem je bilo, da so imeli pred operacijo enakomerno spremenjeni obe vrednosti, tako iPTH kot serumski kalcij. Pri majhnih vrednostih iPTH so imeli tudi majhne vrednosti kalcija, pri večjih ali velikih vrednostih ene omenjenih spremenljivk pa je bila ustrezno velika tudi druga. V tej skupini je bila korelacija med težo in iPTH značilna ($r = 0,5586$), še bolj zanimivo pa je, da je bila korelacija značilna tudi med težo in kalcijem ($r = 0,4298$).

Vsi uspešno operirani bolniki so imeli 24 ur po operaciji močno znižane vrednosti iPTH. Čeprav je znano, da je omenjeni padec najbolj izrazit že štiri ure po operaciji in začne po 24 urah ponovno naraščati, je imelo kar 19 naših bolnikov 24 ur po operaciji še vedno vrednosti iPTH, ki so bile manjše od normalne ($4,67 \pm 3,40$). Zakaj so ti bolniki kljub temu normokalcemični, ni znano, kaže pa, da so preostale normalne obščitne žleze zavrite.

Vrednosti serumskega kalcija po uspešni operaciji padajo počasneje. Šestnajst bolnikov iz naše skupine je imelo štiri ure po operaciji še vedno hiperkalcemijo ($x = 2,84$ mmol/l), po 12 urah pa le še trije. Vsi trije so imeli pred operacijo visoke vrednosti kalcija ($x = 3,23$). Neujemanje teže z vrednostmi iPTH pri adenomu gre v določeni meri tudi na rovaš nefunkcionalnega žleznega tkiva, kot so: kalcinacije, krvavitve, nekroze, vezivje in ciste.

Williams (32) je ugotovil, da adenomi, ki so lažji od 750 mg, izločajo več PTH na miligram teže kot večji adenomi. Isto smo opazili tudi pri naših bolnikih. Deset bolnikov, ki so imeli od 170 do 900 mg teže adenome, so imeli vrednosti iPTH od 54 do 208 g/l ($143,7 \pm 67,62$). Enajst bolnikov s 1000 do 2000 mg težkimi adenomi pa vrednosti iPTH niso bile 2- do 3-krat večje, kot bi glede na težo pričakovali, ampak so bile od 61 do 526 ng/l ($187 \pm 148,44$). To potrjuje, da večji adenomi izločajo manj PTH na enako enoto teže.

Med našimi 40 bolniki smo pri desetih (25%) našli samo tri obščitne žleze, pri enem pa le dve. Vsi neuspešno operirani spadajo mednje, kar pomeni, da pri treh nismo odstranili vsega nenormalnega obščitničnega tkiva in so imeli več obščitnih žlez, kot smo jih našli. Če odštejemo omenjene tri, ostane še vedno osem (20%) bolnikov, ki naj bi imeli manj kot štiri obščitne žleze, kar je še vedno več, kot poročajo drugi (3–5). Ker je bil potek pri teh osmih bolnikih po operaciji normalen, smemo sklepati, da so bile pogrešane žleze lahko tudi normalne, kar je verjetnejše, kot da jih v resnici v vseh primerih sploh ni bilo. Število tistih bolnikov, pri katerih smo našli manj kot štiri žleze, kot tudi odstotek neuspešnih operacij, sta bila v obratnem razmerju s številom opravljenih operacij pri določenem kirurgu.

Zaključki

Obstaja pozitivna povezava med gmoto obščitničnega tkiva, ki povzroča PHPT, in vrednostmi iPTH ter serumskega kalcija. To razmerje je trdnije med gmoto in iPTH kot med gmoto in serumskim kalcijem. Omenjena povezava pa ni toliko zanesljiva, da bi pred operacijo lahko predvideli težo bolezenskega obščitničnega tkiva, ki ga je treba odstraniti. Prav tako se kirurg na osnovi teh rezultatov med operacijo ne sme in ne more odločiti o obsežnosti operacije, vedno mora poiskati vse normalne in ne-

normalne obščitnične žleze. Do neke mere pa so mu ti podatki v pomoč posebej v težkih razmerah, kot so pri ponovnih operacijah ali multiglandularni bolezni.

Literatura

- Cady B. History of thyroid and parathyroid surgery. In: Cady B, Rossi RL eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1991: 1–4.
- Končan O. Hormonsko aktivni tumorji paratiroidce. In: Zbornik predavanj VIII. podiplomskega tečaja iz kirurgije. Ljubljana 1972: 71–7.
- Clark OH. Hyperparathyroidism. In: Clark OH ed. *Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands*. St. Louis: The C. V. Mosby Company, 1985: 172–240.
- Rossi RL, Cady B. Surgical anatomy. In: Cady B, Rossi RL eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991: 13–30.
- Bruining HA, Houten JR. Results of operative treatment of 615 patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1981; 5: 85–90.
- Clerkin EP. Hyperparathyroidism. In: Cady B, Rossi RL eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991: 243–53.
- Clark OH, Amdur CD. Hyperparathyroidism: incidence, diagnosis and problems. In: Kaplan EL ed. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Clinical surgery international. Vol. 6. Edinburgh: Churchill Livingstone 1983: 143–57.
- Forster J, Momchik JM, Martin HF. A comparative study of serum ultrafiltrable, ionized, and total calcium in the diagnosis of primary hyperparathyroidism in patients with intermittent or no elevation in total calcium. *Surg* 1988; 113:7–42.
- Schachter PP, Christy MD, Shabtay M, Aylon A, Leight GS. The role of circulating N-terminal parathyroid adenectomy period. *Surg* 1991; 110: 1048–52.
- Geatti O, Shapiro B, Orsolon PG, Prots G, Guerra UP, Antonucci F, Gasparini D. Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium – 99 m metoxyisonitrite and thallium – 201 scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 17–22.
- Hindie E, Melliere D, Simon D, Perlemuter L, Galle P. Primary hyperparathyroidism: is technetium 99 m – Sestamibi / iodine – 123 subtraction scanning the best procedure locate enlarged glands before surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1302–7.
- Cases AT, Burke GJ, Sathyanarayana, Mansberger AR Jr, Wei JP. Prospective comparison of technetium – 99 m – sestamibi / iodine 123 radionuclide scan versus high – resolution ultrasonography for the preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with previously unoperated primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 1993; 166 (4): 369–73.
- Taillandier J, Kaufman P, Raynaud F, Ptak Y, Dauplat J. Localization preoperative des adenomes parathyroidieus. Place de l'ecographie cervicale. *Presse Med* 1994; 23: 117–20.
- Sholz DA, Purnell DC. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 473–3.
- Kaplan RA et al. Metabolic effects of parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocr Metab* 1976; 42: 415–5.
- Hoolgson SF, Heath H. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: treat or follow. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 521–1.
- Geelhold GW, Krudy AG, Doppman JL. Long-term follow-up of patients with hyperparathyroidism treated by transcatheter staining with contrast agent. *Surg* 1983; 94: 849–62.
- Rosenblatt M. Peptide hormone antagonists that are effective in vivo: Lessons from parathyroid hormone. *N Engl J Med* 1986; 315: 1004–13.
- Prades JM, Pallot-Prades B, Estour B, Billard G, Mayand R, Martin C. Strategie diagnostique et chirurgicale de l'hyperparathyroidie primaire sporadique. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1991; 108: 406–10.
- Weber CY, Sewell CW, McGarity WC. Persistent and recurrent sporadic primary hyperparathyroidism: histopathology, complications and results of reoperation. *Surg* 1994; 116: 991–8.
- Obara T. Diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism. *Folia Endocrinologica Japonica* 1992; 68: 1667–76.
- Pearl AJ, Chapnik JS, Freeman JL, Bain J, Salem S, Kirsh J, Noyk AM. Pre-operative localization of 25 consecutive parathyroid adenomas: a prospective imaging / surgical correlative study. *Otolaryngol* 1993; 22 (4): 301–6.
- Worsley MJ, Carty SE, Watson CG. Success of unilateral neck exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surg* 1993; 114 (6): 1024–9.
- Purnell DC, Smith LH, Sholz DA, Elveback LR, Amand CD. Primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study. *Ann J Surg* 1971; 50: 670–8.
- Mallette LE, Bilezikian JP, Heath DA, Aurbach GD. Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features. *Medicine* 1974; 53: 127–46.
- Poloyan E, Laurence AM, De Jong S. In: Cady B, Rossi RL eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*: 3rd ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1991: 290–4.
- Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD, Wang C. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery* 1988; 104: 1121–7.
- Norton JA, Brennan MF, Saxe AW et al. Intraoperative urinary cyclic adenosine monophosphate as a guide to successful reoperative parathyroidectomy. *Ann Surg* 1984; 200: 389–95.
- Darling GE, Marx SJ, Spiegel AM, Aurbach GD, Norton JA. Prospective analysis of intraoperative and postoperative urinary cyclic adenosine 3', 5' – monophosphate levels to predict outcome of patients undergoing reoperations for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1988; 104: 1128–36.
- Rosen JB, Pallard A. Ionized calcium in monitoring effective parathyroidectomy: a preliminary report. *World J Surg* 1988; 12: 630–4.
- Saxe AW, Linceberg S, Hamburger SW. Can the volume of abnormal parathyroid tissue be predicted by preoperative biochemical measurement? *Surgery* 1987; 102: 840–5.
- Williams JE, Wheeler MH, Aston JP, Brown RC, Woodhead JS. The relationship between adenoma weight and intact (1–84) parathyroid hormone level in primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 1992; 163: 301–4.
- Fuleihan GE, Klerman E, Brown EN, Choe Y, Brown E, Czeisler CA. The parathyroid hormone circadian rhythm is truly endogenous – A general clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 281–6.

V tej številki so sodelovali:

Matej Andoljšek, dr. med., specialist kirurg, Splošna bolnišnica Jesenice prim. Jože Darovec, dr. med., specialist psihiater, Psihiatrična klinika, KC Ljubljana

prof. dr. Andrej Debeljak, dr. med., specialist internist, Bolnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Golnik

prof. dr. Miha Debevec, dr. med., specialist radioterapevt in onkolog, Ljubljana

asist. dr. Mojca Z. Dernovšek, dr. med., specialistka psihiatrinja, Psihiatrična klinika, KC Ljubljana

asist. mag. Janez Eržen, dr. med., specialist kirurg, Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, KC Ljubljana

Urška Gantar-Rott, dr. med., specialistka internistka, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, KC Ljubljana

prof. dr. Matija Horvat, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, KC Ljubljana

Andrej Janež, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, KC Ljubljana

Jože Jerman, dr. med., specialist kirurg, Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, KC Ljubljana

Peter Kadiš, dr. med., Inštitut za sodno medicino, MF Ljubljana

prof. dr. Andreja Kocijančič, dr. med., specialistka internistka, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, KC Ljubljana

asist. mag. Viljem Kovač, dr. med., specialist radioterapevt, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Marko Noč, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, KC Ljubljana

doc. dr. Anton Prijatelj, dr. med., specialist medicine dela, Nova Gorica

prof. dr. Tomaž Rott, dr. med., specialist patolog, Inštitut za patologijo, MF Ljubljana

mag. Barbara Salobir-Pajnič, dr. med., specialistka internistka, Klinični oddelek za žilne bolezni, KC Ljubljana

mag. Primož Strojjan, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

mag. Tadej Strojnik, dr. med., specialist nevrokirurg, Splošna bolnišnica Maribor

asist. dr. Rok Tavčar, dr. med., specialist psihiater, Psihiatrična klinika, KC Ljubljana

asist. Ivan Vidmar, dr. med., specialist pediater, Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, KC Ljubljana

asist. dr. Stanko Vidmar, dr. med., specialist kirurg, Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, KC Ljubljana

forte Pentilin®

**SAMO DVAKRAT
NA DAN!**

retardne tablete po 600 mg pentoksifilina

- **hemoreološko in antitrombotično zdravljenje periferne arterijske obliteracijske bolezni**
- **podaljšuje hojo brez bolečin**
- **izboljšuje periferno cirkulacijo na kritičnih mestih**

Živahna misel in korak

Skrajšano navodilo

Indikacije: Motnje periferne arterijskega obtoka in mikrocirkulacije zaradi ateroskleroze, sladkorne bolezni in vnetij (intermitentna klavdikacija, diabetična makro- in mikroangiopatija, endangiitis obliterans); distrofične motnje (potrombotični sindrom, varikozni ulkus na goleni, gangrena, zmrzline); angionevropatije (redkeje); motnje možganskega krvnega obtoka (prehodni ishemični napadi, posledice možganske tromboze in krvavitve ter kronična cerebrovaskularna insuficienca) in motnje prekrvljenosti očesa (akutna in kronična stanja zaradi nezadostnega krvnega obtoka v mrežnici).

Doziranje in uporaba

PERORALNO

Pentilin, tablete po 400 mg	3-krat 1 tableta na dan
Pentilin forte, tablete po 600 mg	2-krat 1 tableta na dan

PARENTERALNO

i.v. infuzija	100–400 mg v 250–500 ml infuzijske raztopine	90–180 minut
i.v. injekcija	100 mg/dan	5 minut

Bolniki s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek manjši kot 10 ml/min; serumski kreatinin večji kot 9 mg/100 ml ali 800 μ mol/l) smejo dobiti le 50 do 70 % običajne doze. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za Pentilin in podobna zdravila oziroma snovi iz skupine ksantinskih derivatov, kot so teofilin, kofein, holin teofilinat, aminofilin ali teobromin. Pentilina ne dajemo ob akutnem srčnem infarktu, pri porfiriji, zelo močnih krvavitvah in bolezenskih stanjih z veliko nevarnostjo krvavitve. Za parenteralno dajanje so relativne kontraindikacije huda koronarna ali možganska ateroskleroza ob povečanem krvnem tlaku in hude motnje srčnega ritma. **Stranski učinki:** Stranski učinki so zelo redki. Najpogosteje se pojavljajo prebavne motnje (tiščanje v žlički, slabost, bruhanje, napenjanje), redkeje pa rdečica obraza, glavobol, omotica, nespečnost, tremor, bolečina v prsih ter neredno ali močno utripanje srca. Pri daljšem zdravljenju priporočamo pogostejše kontrole krvnega sladkorja, protrombinskega časa, levkocitov in trombocitov. **Oprema:** 20 retardnih tablet po 400 mg in 600 mg, 5 ampul po 100 mg/5 ml.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

Strokovni prispevek/Professional article

INSULINOM Z VIDIKA KLINIČNIH ZNAKOV, RAZPOZNAVJE IN ZDRAVLJENJA

INSULINOMA: CLINICAL SIGNS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Andrej Janež, Franc Mrevlje

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1997-07-31, sprejeto 1997-10-17; ZDRAV VESTN 1998; 67: 19–22

Ključne besede: *insulinom; hipoglikemija; hiperinsulinizem; diagnostika; preiskovalne metode*

Key words: *insulinoma; hypoglycaemia; hyperinsulinism; diagnosis; investigations*

Izvleček – Izhodišča. Sestavek zbirno obravnava insulinom kot benigni ali maligni hormonsko aktivni tumor pankreasa s posebnim ozirom na klinične znake, razpoznavo in zdravljenje. Insulinom se sorazmerno redko pojavlja. Benigni tumorji so povprečne velikosti do 2,5 cm, maligni pa presegajo 3 cm.

Abstract – Background. *Insulinomas are benign or malignant hormone secreting pancreatic tumours with a comparatively low prevalence. Benign tumours have an average diameter of 2.5 cm, while malignant ones measure over 3 cm.*

Metode. *Klinično se kaže z znaki hipoglikemije, ki so lahko adrenergični ali/in nevroglükopenični. Pestrost klinične slike lahko zavaja pri razpoznavi med nevrološkimi in psihiatričnimi diagnozami. Insulinom je potrebno najprej laboratorijsko potrditi z dokazom endogenega hiperinsulinizma, nato pa s preiskovalnimi metodami določiti njegovo lokalizacijo.*

Methods. *The tumour manifests itself clinically by signs of hypoglycaemia, which may be adrenergic or/and neuroglycopenic. The clinical picture varies widely and may be confused with variety of neurologic and psychiatric disorders. The diagnosis must be confirmed by laboratory tests demonstrating endogenous hyperinsulinism. The site of lesions is established by different investigations.*

Zaključki. *Temeljno zdravljenje insulinoma je kirurško, v inoperabilnih primerih pa le simptomatsko. Znanih je več zdravil, uporabljata pa se le diazoksid in oktreotid, ki zavreta sproščanje insulina in s tem preprečujeta hipoglikemije.*

Conclusions. *The principal treatment is surgical removal. Inoperable tumours are managed by symptomatic therapy. Several drugs are known to be effective, but only diazoxide and octreotide, which prevent hypoglycaemia by inhibiting insulin release, are in widespread use.*

Opredelitev

Insulinom je benigni ali maligni hormonsko aktivni tumor endokrinega dela pankreasa, ki povzroča endogene hipoglikemije na tešče in/ali ob telesnem naporu.

Prvo odkritje insulinoma sega v leto 1927, ko so bolniku na kliniki Mayo v ZDA kirurško odstranili maligno tkivo pankreasa in ga vsadili zajcu. Vsadek je povzročil hipoglikemijo. Dogodek je pomenil začetek razmišljanja o patofiziologiji insulinoma. Stefanini in sod. (1) navajajo, da so tumorji v 90% benigne narave in se pojavljajo pogosteje pri ženskah (60%). Tumorji so najpogosteje posamični (83%), v 17% pa so multipli. Analizirali so rezultate 1067 obolelih, zbranih od 147 avtorjev, in ugotovili, da so tumorske rašče v 99% primerov v sami žlezi, kjer so enakomerno razporejene v glavi, telesu in repu pankreasa. Podobne rezultate navaja tudi Gower (2). En odstotek insulinomov se nahaja zunaj matičnega tkiva (pankreatična heterotopija): v želodcu, dvanajstniku, žolčnih vodih, Meckelovem divertiklu in drugod, kar navajata Elfving in Hastbacka (3). Pri multiplih tumorjih je Boden (4) ugotovil pojav z multiplo endokrino neoplazijo tipa 1 (sindrom MEN-1).

Glede pojavnosti insulinoma imajo avtorji različne ocene. Kavlie in White (5) ter Watson s sod. (6) navajajo, da je letno en primer

insulinoma na milijon prebivalcev, medtem ko Creutzfeldt (7) meni, da je pogostejši. Repše in sod. (8) so leta 1988 poročali o osmih bolnikih z insulinomom. V temeljiti študiji Stefaninija in sod. (1) so ugotovili, da se insulinom najpogosteje pojavlja v starosti med 30 in 60 leti, kar potrjujejo tudi druge raziskave.

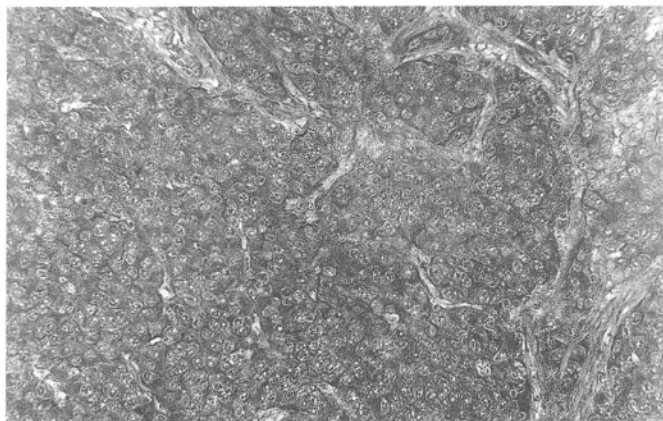
Patologija in patofiziologija

Velikost insulinomov je v razponu od 0,4 do 8 cm s povprečno vrednostjo manj kot 2,5 cm pri benignih ter več kot 3 cm pri malignih tumorjih (1). Podobne rezultate navajajo tudi drugi avtorji. Creutzfeldt (7) navaja podatek, da ni korelacije med velikostjo insulinoma ter stopnjo kliničnih znakov. Podobno trditev najdemo tudi pri drugih avtorjih.

Iz malignih tumorjev, ki jih ocenjujejo na 10% vseh primerov insulinomov, se metastaze iz njih razvijejo in pojavijo v 5% (Hayashi in sod. – 9). Metastaze so zanesljiv znak malignosti in se večinoma razvijejo v lokalnih bezgavkah in jetrih. Oddaljene metastaze so redkejše.

Tumorske celice (sl. 1)* nastanejo iz pluripotentne matične celice sistema APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation).

* Vse slike v članku so posnete na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center.



Sl. 1. Mikroskopski posnetek insulinoma v glavi trebušne slinavke. Tipične tumorske celice s sekretornimi granuli v citoplazmi. Otok celic omejuje vezivno tkivo. Povečava 150-kratna. (Preparat je izdelal Inštitut za patologijo MF.)

Fig. 1. Microscopic snap of insulinoma in the pancreas head. Typical tumour cells with secretory granules in the cytoplasm. The connective tissue restrains cells islets. Magnified 150 times (the preparation was made by the Institute for Pathology of the Faculty of Medicine).

Zato ga uvrščamo med apudome (10). Je multihormonalni tumor, ki poleg insulina lahko izloča še druge polipeptide (proinsulin, glukagon, somatostatin idr.).

Insulinomske celice vsebujejo manj insulina kot zdrave beta celice Langerhansovih otočkov, ker imajo manj sekretornih granul. Kljub temu pa je celokupna količina insulina večja kot v okolnem zdravem tkivu, ker je tumorskih celic bistveno več.

Na osnovi ultrastrukturne analize celic oziroma sekretornih granul deli Creutzfeldt (10) insulinom v štiri tipe:

- prisotnost tipičnih granul beta,
- prisotnost tipičnih ter atipičnih granul,
- prisotnost atipičnih granul,
- agranularni insulinom.

Klasifikacija je zasnovana na količini insulina v tumorskih celicah, na količinskem odnosu med proinsulinom in insulinom, na histološkem barvanju z aldehyd-thioninom in na kliničnem odgovoru pri zdravljenju z diazoksidom in somatostatinom. Insulinomske celice imajo zmanjšano sposobnost shranjevanja proinsulina. Posledica tega je neustrezno in nenadzorovano sproščanje insulina ne glede na koncentracijo krvnega sladkorja, zato klinično ugotovimo znake hipoglikemije (10).

Klinični znaki

Vrsta in pojav kliničnih znakov sta odvisni od hitrosti padca koncentracije krvnega sladkorja. Kadar koncentracija krvnega sladkorja hitro pade v hipoglikemično območje, prevladujejo adrenergični znaki hipoglikemije. Bolnik to občuti kot vznemirjenost, lakoto, znojenje, prisotna je tahikardija, krvni tlak je povečan, pojavita se lahko bledica ter tremor rok. Vzrok temu je obrambna reakcija organizma na kritični padec koncentracije glukoze v krvi z izločanjem hormonov hitrega delovanja, adrenalina in glukagona. Kadar pa je padec koncentracije sladkorja počasen oziroma postopen, pa v klinični sliki prevladujejo nevroglükopenični znaki, ki se kažejo kot utrujenost, vrtoglavica, glavobol, motnje vida, dezorientiranost, nenaravno vedenje, pojavijo se lahko tudi generalizirani krči in koma (tab. 1). Značilno za insulinom je, da so klinični znaki hipoglikemije lahko tipični ali pa prav nenavadni. Oponašajo lahko različne nevrološke in duševne motnje. Da bi se bolniki izognili hipoglikemiji, čezmerno jedo (reaktivna hiperfagija), od tod pri polovici bolnikov z

Tab. 1. Klinični znaki hipoglikemije.

Tab. 1. Clinical signs of hypoglycemia.

Adrenergični Adrenergic	Nevroglükopenični Neuroglycopenic
Slabost Faintness	Glavobol Headache
Bledica Anaemia	Vrtoglavica Vertigo
Potenje Perspiration	Motnje vida Dim sight
Tremor Tremor	Vedenjske motnje Conduct disorders
Tahikardija Tachycardia	Dezorientacija Disorientation
Anksioznost Anxiousness	Mišični krči Muscular spasm
Povečan krvni tlak Increased blood pressure	Izguba zavesti Loss of consciousness

insulinomom pojav čezmerne debelosti. Zaradi pogostih hipoglikemičnih reakcij pešajo emocionalne ter intelektualne sposobnosti.

Prav zaradi pestrosti klinične slike je pravilna razpoznavna pogosto težavna. Zato se ti bolniki lahko nekaj let zdravijo pod različnimi neustreznimi nevrološkimi ter psihiatričnimi diagnozami. Pri nekaterih lahko pozna prepoznavna bolezní vodi v trajno možgansko okvaro z mentalno retardacijo.

Izredno pomemben anamnestičen podatek je pojav simptomatike na tešče oz. ob telesni obremenitvi ter izboljšanje simptomov ob zaužitju hrane. Za insulinom je klinično značilno:

- hipoglikemija na tešče in/ali ob telesnem naporu,
- dokazana znižana koncentracija glukoze v krvi,
- takojšnje prenehanje simptomov po dajanju glukoze (11).

Ferichs in sod. (12) ugotavljajo, da se v večini primerov hipoglikemije v začetku pojavljajo občasno, z vmesnimi obdobji, ko bolnik več tednov ali mesecev nima znakov hipoglikemije. To še dodatno otežuje zgodnje odkritje bolezní.

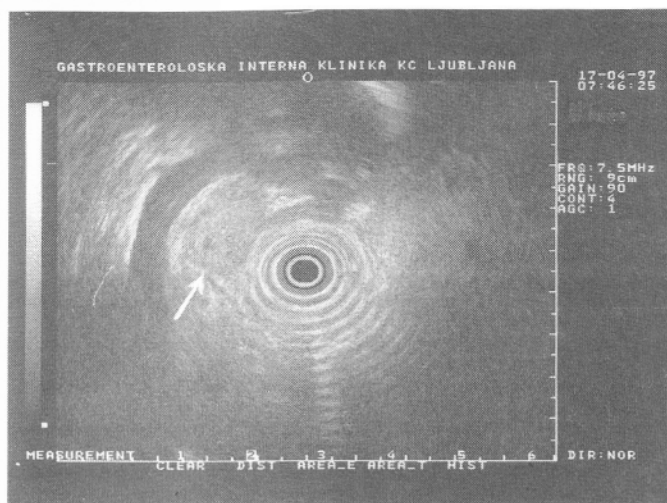
Razpoznavna tumorja

Kljub svoji redkosti je insulinom pomemben v diferencialni diagnostiki hipoglikemij. Sorazmerno lahko ga je diagnosticirati in je v večini primerov ozdravljiv. Za potrditev diagnoze je sprva potrebno biokemično dokazati prisotnost organskega hiperinsulinizma. V ta namen uporabljamo stradalni test. Bolnik popolno strada od 24 do 72 ur. Ves čas mu določamo vrednosti krvnega sladkorja, insulina ter peptida C. Pri večini se znaki hipoglikemije pojavijo v 24 urah. Takrat test prekinemo.

V primeru, ko laboratorijsko in klinično v 72 urah ne dokažemo hipoglikemije, zaključimo test s telesno obremenitvijo. Service in sod. (13) ugotavljajo v svoji študiji, da ima 75% bolnikov z insulinom že prvih 24 ur vrednost krvnega sladkorja nižjo od 2,2 mmol/l (40 mg/dl) ter da ima v 48 urah že 98% bolnikov adrenergične ali nevroglükopenične znake hipoglikemije. Do konca stradalnega testa je bila hipoglikemija potrjena pri vseh bolnikih z insulinom. Poleg stradalnega testa je v literaturi opisanih več spodbujevalnih testov za določanje čezmernosti izločanja insulina (levcinski, glukagonski, tolbutamidski...), ki pa v klinični praksi niso razširjeni.

Za insulinom je zaradi neustreznega sproščanja insulina značilno, da je ob nizki glikemiji lahko vrednost insulina zvišana ali normalna. Zato ni toliko pomembna absolutna vrednost koncentracije glukoze in insulina v serumu, temveč njuno medsebojno razmerje – to je insulin-glukozni indeks:

$$\frac{\text{insulin v plazmi (mE/l)}}{\text{glukoza v plazmi (mg/dl)}}$$



Sl. 2. Endoskopski ultrazvočni posnetek insulinoma v glavi pankreasa. Puščica kaže na tumor velikost 2,3×1,6 cm, ki je bolj ehogen od okolnega tkiva.

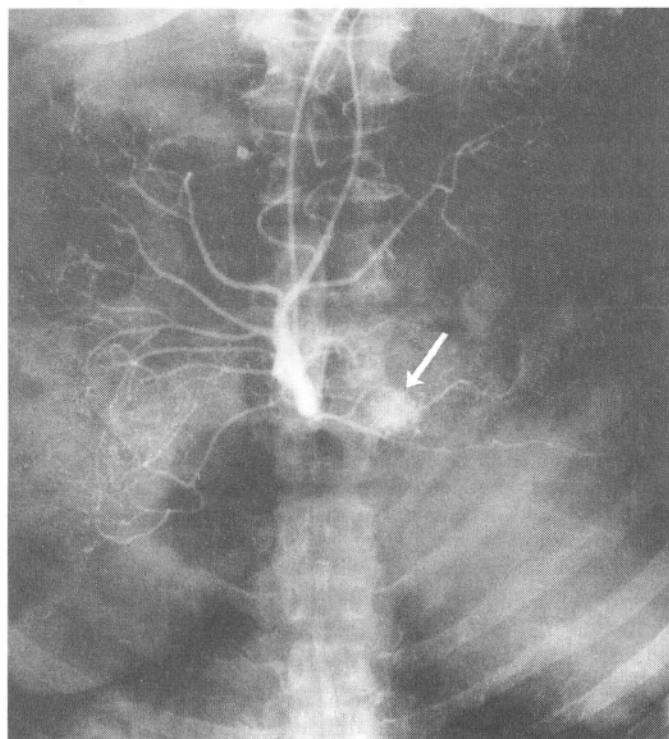
Fig. 2. Endoscopic ultrasound snap of insulinoma in the pancreas head. The arrow shows a tumour of 2.3×6.1 cm size, and is more echogenic than the surrounding tissue.

Normalno je to razmerje manjše od 0,3 do 0,4, pri organskem hiperinsulinizmu pa je navadno večje od 0,5 in celo 1.

Za izključitev morebitne nepristne hipoglikemije določamo raven imunoreaktivnega insulina (IRI). Prav tako za insulinom značilne visoke vrednosti peptida C izključujejo morebitni eksogeni vnos insulina. V zadnjem času se z razvojem radioimunskih tehnik določajo tudi koncentracije proinsulina. Doslej objavljene študije navajajo, da ima 85% bolnikov z insulinom povišane vrednosti proinsulina, kar ne velja za druge vzroke hipoglikemij (7). Normalne vrednosti pa diagnoze ne izključujejo. Prav tako tudi plazemska koncentracija proinsulina ne napoveduje, ali je insulinom benigne ali maligne narave, čeprav opažajo višje vrednosti pri metastatski obliki bolezni. Podobno opažajo tudi pri koncentraciji insulina v krvi. Neustrezno visoke koncentracije insulina, peptida C in proinsulina v krvi, odvzete v času dokazane hipoglikemije v stradalnem testu, so značilnost insulinoma (7).

Ko je biokemično dokazan organski hiperinsulinizem oziroma je postavljen sum na insulinom, je vsa nadaljnja strategija odvisna od natančne lokalizacije tumorja in morebitne ugotovitve prisotnih metastaz. Danes je na voljo širok spekter diagnostičnih metod (ultrazvok, računalniška tomografija, magnetna resonančna tomografija, angiografija ter somatostatinska receptorska scintigrafija), ki z različno stopnjo zanesljivosti odkrijejo primarni tumor ter morebitno sočasno prisotnost metastaz. Kljub temu pa je treba poudariti, da vse našete metode niso dovolj občutljive, dokler je premer tumorja manjši od 10 mm.

Endoskopski ultrazvok (sl. 2) je varna in neinvazivna diagnostična tehnika, ki naj bi imela po multicentrični študiji, narejeni l. 1992 (14) kar 80-odstotno občutljivost pri odkritju tumorja. Drugačne izkušnje imajo Schumacher in sod. (15), ki so diagnosticirali 14 primerov insulinoma v letih od 1992 do 1994. Ob tem navajajo le 57-odstotno občutljivost te metode. Menijo pa, da je senzitivnost odvisna predvsem od mesta, kjer se insulinom v pankreasu nahaja. Občutljivost metode je bila kar 83-odstotna, če se je tumor nahajal v glavi pankreasa (5 od 6 primerov) in le 37-odstotna, če je bilo njegovo mesto v repu trebušne slinavke (3 od 8 primerov). Prav tako ugotavljajo, da se je v večini primerov, ko endoskopski ultrazvok ni odkril tumorja, le-ta nahajal v repu pankreasa. Danes je to prednostna diagnostična metoda, ker je enostavna, neinvazivna, lahko jo pogosto ponavljamo in ima ob tem primerljive diagnostične uspehe z drugimi metodami.



Sl. 3. Angiografski prikaz dobro vaskulariziranega insulinoma v glavi trebušne slinavke. Nanj kaže bela puščica.

Fig. 3. Angiographic presentation of a well vascularized insulinoma in the pancreas head. It is shown by the white arrow.

Selektivna angiografija (sl. 3) je dolgo časa predstavljala »zlati standard« pri lokalizaciji tumorja in je bila verjetno najpogosteje uporabljena metoda pri odkritju. Objavljeni podatki o uspešnosti te metode variirajo od 16% do 95% glede na vrsto izvedbe ter velikost tumorja (16). Občutljivost te metode se razlikuje po raziskovalnih centrih. V zadnjem desetletju naj bi se pojavnost hipervaskularnih insulinomov zmanjšala, zato naj bi tudi občutljivost te metode padla z 80% na manj kot 50% (17).

Računalniška tomografija (CT) in magnetna resonančna tomografija (MRT) sta vse pogosteje uporabljene metode, saj sta v kombinaciji z abdominalnim ultrazvokom zelo zanesljivi pri odkrivanju morebitnih obstoječih metastaz. Sama občutljivost metode pri tomografiji zelo variira: od 30% do 75% in od 62% do 75% pri magnetni resonančni tomografiji. Metodi sta zelo uporabni, zato se na splošno čezmerno uporabljata. Postopek magnetne resonančne tomografije je kljub vsem prednostim, ki jih ima, ekonomsko najmanj primeren (18).

Somatostatinska receptorska scintigrafija je novejša metoda pri lokalizaciji insulinoma. Ugotovljeno je bilo, da se pri približno 50% vseh insulinomov nahajajo receptorji za somatostatin. Radiojodiran somatostatinski analog oktreotid, ki ga vbrizgamo intravensko, se veže na somatostatinske receptorje tumorja. S pomočjo gama kamere izsledimo mesto tumorja ter morebitno prisotnost metastaz. Prav pri odkritju oddaljenih metastaz, kot npr. v bezgavkah, pljučih, kosteh ipd., ima ta metoda veliko prednost, saj da pozitivni scintigram možnost zdravljenja z oktreotidom (19).

Perkutana transhepatalna portalna katetrizacija s selektivnim odvzemom vzorcev krvi za določitev insulina v posameznih vejah portalnega sistema sodi med invazivne diagnostične tehnike. Metoda se zaradi zahtevnosti ter nevarnih stranskih učinkov ni širše uveljavila. Po podatkih Bottergerja in sod. (10) naj bi bila metoda priporočljiva pri tumorjih, ki niso bili odkriti z drugimi predoperativnimi diagnostičnimi metodami. Občutljivost te metode naj bi bila kar 75-odstotna. Njena slabost je v tem, da temelji na

gradientu koncentracije insulina in ker zajame preširoko območje trebušne slinavke, ne le samega tumorja.

Medoperativna ultrazvočna metoda, s katero kirurg in radiolog določita s pomočjo ultrazvočne sonde lokalizacijo tumorja med samim operativnim posegom, je zanesljiva. Metoda je še posebej uporabna, ko se z laboratorijskimi testi potrdi insulinom, druge diagnostične metode za lokalizacijo pa tumorja niso odkrile. Občutljivost same metode naj bi bila približno 90-odstotna, v kombinaciji s kirurško palpacijo pa je kar 100-odstotna. Ta tehnika omogoča tudi prikaz okolnih struktur v bližini tumorja med operativnim posegom, kar zmanjša morebitno poškodbo vitalnih struktur, kot so pankreatični vodi, portalne vene ipd. (21).

Zdravljenje

V zdravljenju je na prvem mestu operativna odstranitev (enukleacija) tumorja, ko je lokalizacija znana ter izključena metastatska oblika bolezni. Glede na mesto, kjer se tumor v pankreasu nahaja, se kirurg odloči za vrsto posega, ki je lahko le enukleacija ali pa delna resekcija pankreasa. Tudi kadar je prisotna maligna oblika bolezni z metastazami, se je smiselno odločiti za poseg z namenom, da se zmanjša raven plazemskega insulina in s tem izboljša klinična slika bolezni (7, 21, 22).

V primeru, ko je operativni poseg kontraindiciran zaradi slabega fizičnega stanja bolnika ali prisotne metastatske oblike bolezni, se odločimo za zdravljenje z zdravili, ki zavirajo sproščanje insulina iz beta celic pankreasa in s tem preprečijo hipoglikemije. Poznanih je več vrst zdravil (difenilhidantoin, diazoksid, fenitoin, blokatorji kalcijevih kanalov, somatostatin itn.), toda le diazoksid in somatostatin sta dovolj učinkovita ter v praksi uporabljana.

Diazoksid je benzotiadiazin, ki nima diuretičnega učinka. Njegovo delovanje temelji na zavori sproščanja sekretornih granul iz normalnih beta celic ter insulinomskih celic. Zato je neučinkovit, če so tumorske celice agranularnega tipa. Njegovi stranski učinki so zastoj natrija in soli, slabost, zaviranje tvorbe krvnih celic v kostnem mozgu, hirutizem pri ženskah ipd. (7).

Oktreotid je somatostatinski analog z dolgotrajnim delovanjem. Bolnikom, ki imajo na tumorskih celicah prisotne somatostatinske receptorje, zavira sproščanje insulina in s tem dvigne koncentracijo krvnega sladkorja. Uporabljajo ga predvsem pri bolnikih, ki imajo neoperabilen insulinom. Novejše študije ugotavljajo, da poleg insulina zavira tudi sproščanje glukagona in rastnega hormona, kar še dodatno vodi v hipoglikemijo. Pri malignih insulinomih uporabljajo tudi kemoterapevtik **streptozocin**, ki dokaj specifično uničuje beta celice. Ugotovljeno je, da pri polovici bolnikov

zmanjša tumorsko maso. Njegovi stranski učinki so slabost, bruhanje, nefrotoksičnost in hepatotoksičnost (22). Značilnost malignih insulinomov je počasna tumorska rast (9), zato je zdravljenje z zdravili vendarle potrebno, ker izboljšajo kakovost življenja in podaljšajo preživetje.

Literatura

1. Stefanini P, Carboni M, Patrasi N, Basoli A. Beta islet cell tumors of the pancreas: Results of a study on 1067 cases. *Surgery* 1974; 75: 597-607.
2. Gower WR, Fabri PJ. Endocrine neoplasms of the pancreas. *Semin Surg Oncol* 1990; 6: 98-109.
3. Elfvig G, Hastbacka J. Pancreatic heterotopia and its clinical importance. *Acta Chir Scand* 1965; 130: 593-602.
4. Boden G. Glucagonomas and insulinomas. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 831-45.
5. Kavlie H, White TT. Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia: Experience in 14 Seattle hospitals. *Ann Surg* 1972; 175: 326-35.
6. Watson RGP, Johnston CF, O'Hare MMT et al. The frequency of gastrointestinal endocrine tumors in a well-defined population - Northern Ireland 1970-1985. *QJ Med* 1989; 72: 647-57.
7. Creutzfeldt W. Insulinomas: Clinical presentation, diagnosis and advances in management. In: Mignon M, Jensen RT. *Endocrine tumors of the pancreas*. Karger Basel, 1995: 148-65.
8. Repše S, Mrevlje F, Jelenc F, Gadžijev E. Endokrini tumorji pankreasa - lastne izkušnje. *Zdrav Vestn* 1988; 57: 431-5.
9. Hayashi M, Floyd JC, Pek S, Fajans SS. Insulin, proinsulin, glucagon and gastrin in pancreatic tumors and in plasma in patients with organic hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 681-94.
10. Creutzfeldt W, Arnold R, Creutzfeldt C et al. Biochemical and morphological investigations of 30 human insulinomas. *Diabetologia* 1973; 9: 217-31.
11. Fajans SS, Floyd JC. Fasting hypoglycemia in adults. *N Engl J Med* 1976; 294: 436-44.
12. Frerichs H, Creutzfeldt W. Hypoglycemia in insulin secreting tumors. *Clin Endocrinol Metab* 1976; 5: 747-67.
13. Service FJ, Dale AJD, Elveback LR, Jiang NS. Insulinoma. Clinical and diagnostic features in 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 417-29.
14. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF et al. Localization of pancreatic endocrine 14 tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326: 1721-6.
15. Schumacher B, Lubcke HJ, Frieling T, Strohmeyer G, Starke AAR. Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1996; 28: 273-6.
16. Vinik AI, Moattari AR. Treatment of endocrine tumors of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 793-804.
17. Doppman JL, Shawker TH, Miller DL. Localization of islet cell tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 793-804.
18. Hammond PJ, Jackson JA, Bloom SR. Localization of pancreatic endocrine tumors. *Clinical Endocrinology* 1994; 40: 3-14.
19. Arnold R, Frank M, Kajdan U. Management of gastroenteropancreatic endocrine tumors: The place of somatostatin analogues. *Digestion* 1994; 55: 107-13.
20. Botter TC, Weber W, Beyer J, Junginger T. Value of tumor localization in patients with insulinoma. *World J Surg* 1990; 14: 107-14.
21. Lewis V, Huth JF, Cance WG. Insulinoma: pitfalls in preoperative localization. *Eur J Surg Oncol* 1995; 3: 326-8.
22. Debas HT, Gittes G. Somatostatin analogue therapy in functioning neuroendocrine gut tumors. *Digestion* 1993; 54: Suppl 1: 68-71.

Strokovni prispevek/Professional article

NETRAVMATSKI SPINALNI HEMATOMI

Prikaz primerov

NONTRAUMATIC SPINAL HEMATOMAS

Case reports

Tadej Strojnik

Nevrokirurški oddelek, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 1997-09-01, sprejeto 1997-11-06; ZDRAV VESTN 1998; 67: 23-7

Ključne besede: epiduralni in subduralni spinalni hematomi; klinična slika; diagnostični postopki; laminektomija**Izvleček** – Izhodišča. Netraumatski spinalni hematomi so redki. Pomembno je zgodnje odkrivanje, da je še možno uspešno zdravljenje. Spinalni hematomi se kažejo z značilno, a nespecifično kliničnosliko: (a) nenadna huda lokalna bolečina v hrbtenici, (b) kmalu se bolečina razširi po poteku živčne korenine, (c) v kratkem času (nekaj ur ali dni) se razvijejo nevrološki izpadi različne stopnje.**Metode.** Prikazujemo šest bolnikov, ki so se zaradi netraumatskega spinalnega hematoma v letih 1972 do 1997 zdravili na našem oddelku. Pri petih bolnikih je bil hematoma v epiduralnem prostoru, pri enem pa v subduralnem prostoru. Pri bolnikih smo zabeležili anamnezo, naredili klinični nevrološki pregled, standardne laboratorijske preiskave in radiološke preiskave (RTG slikanje hrbtenice, mielografijo s CT-jem). Bolnike smo zdravili z laminektomijo (9 ur do 28 dni po začetku težav).**Rezultati.** Dejavnike tveganja smo potrdili le pri enem bolniku. Z mielografijo smo v dveh primerih ugotovili delni blok in v štirih primerih popolni spinalni blok. Dva bolnika sta v nekaj urah po začetku hude bolečine popolnoma obromela in oba smo operirali isti dan (po 9 oz. 15 urah). Ena bolnica je ob odpustu iz bolnišnice lahko samostojno hodila, druga pa je bila premeščena na Inštitut za rehabilitacijo in po končanem programu pri njih lahko hodi ob berglah. Tudi pri ostalih bolnikih, ki niso popolnoma obromeli, je bilo operativno zdravljenje uspešno in lahko samostojno hodijo.**Zaključki.** Pri obravnavi bolnika z nenadno hudo bolečino v križu ali vratu moramo pomisliti tudi na spinalni hematoma. Pri bolniku s hudo motorično prizadetostjo in mielografsko ugotovljenim blokom je indicirana takojšnja laminektomija. Odlaganje s posegom lahko vodi v nepopravljivo okvaro živčnih struktur. Uspeh operacije je odvisen od stopnje nevrološke okvare pred posegom in od časa, ki je potekel od začetka bolečin do razbremenilne operacije.**Key words:** epidural and subdural spinal hematomas; clinical manifestations; diagnostic procedures; laminectomy**Abstract**—Background. Nontraumatic spinal hematomas are rare. Nevertheless we should be aware of this possibility since the delay in operative management may lead to a permanent neurological deficit. The onset of the illness is of sudden occurrence with local pain in the spine followed by radicular spread of pain. Progressive sensory and/or motor deficit may develop within hours or days and corresponds to the level of spinal involvement.**Methods.** Six patients with nontraumatic spinal hematoma were admitted to the Department of Neurosurgery in the General Hospital Maribor between 1972 and 1997. Five of the hematomas were situated in the epidural space and one was found in the subdural space. Clinical evaluation consisted of the patients medical history, neurological examination, laboratory investigation and each one underwent the myelography with computer tomography (CT). All patients had subsequent laminectomy.**Results.** A risk factor for spinal hematoma was identified in only one of our 6 patients. Myelography revealed a total spinal block in 4 patients and a spinal canal narrowing was found in two. A complete lower limb paralysis developed some hours following the onset of local spinal pain in two patients. Both were operated on the same day after 9 and 15 hours respectively. One of them could walk unaided at the time of discharge after two weeks and the other required a course of rehabilitation before she could walk with crutches. The rest of the patients were left with incomplete motor deficit but could walk without help after the operation.**Conclusions:** A sudden onset of severe spinal pain should remind us of the possibility of nontraumatic spinal hematoma. If we in addition find neurological deficit in the limbs we should proceed immediately with myelography CT (or MRI) in order to ascertain the nature of the process. At the time of laminectomy the diagnosis of spinal hematoma is confirmed. Our aim is to achieve a decompression of spinal canal as soon as possible. The outcome of our management depends on our ability to assess the clinical picture, on the preoperative neurological status and duration of the spinal canal compression.

Uvod

Pri bolniku, ki ga obravnavamo zaradi nenadnih hudih bolečin v vratu ali križu, moramo v diferencialni diagnozi pomisliti tudi na možnost, da se je razvil spinalni hematoma. Spinalni hematomi, ki niso posledica poškodbe, so redki (1–5). V glavnem so epiduralni, lahko pa so tudi subduralni. Netravmatski epiduralni spinalni hematoma so prvič opisali leta 1869, subduralni hematoma pa 1948. Od tedaj je bilo opisanih okoli 300 primerov epiduralnih in manj kot 100 primerov netravmatskih subduralnih spinalnih hematomov (1, 3, 6).

Glede na etiologijo so spinalni hematomi lahko travmatski ali spontani. Poleg hematomov, ki se razvijejo pri poškodbi hrbtenice, prištevamo k travmatskim hematoma tudi tiste, ki se razvijejo pri bolniku po lumbalni punkciji ali nastanejo kot zaplet epiduralne anestezije. Do tega pride pogosteje pri bolnikih, ki prejema-jo antikoagulantno terapijo ali pa imajo bolezen, pri kateri je moteno strjevanje krvi (1, 2, 4, 7–9).

K spontanim spinalnim hematoma prištevamo hematome, ki so posledica krvavitve iz žilne nepravilnosti, iz tumorja in druge, za katere vzroka ne poznamo. Med vzročne dejavnike uvrščajo tudi zvišan krvni tlak, alkoholizem, nosečnosti, Pagetovo bolezen hrbtenice in tumorje (1, 2, 4, 7–11). Pri 40–50% spontanih spinalnih hematomov ne odkrijemo vzroka krvavitve, niti dejavnikov tveganja (7, 8, 10).

Krvavitev se lahko pojavi na kateremkoli odseku hrbtenice, vendar so v prsnem predelu 2-krat pogostejši kot v vratnem in ledvenem (1, 3). Vključenih je lahko od 1 do 10 vretenc. Po navadi prizadene bolezen odrasle ljudi, pogosteje moške (12, 13). Najpogosteje so hematomi za hrbtenjačo (1, 3).

Pri spinalnem hematoma se razvije klinična slika, ki ima tri značilnosti:

- bolnik nenadoma začuti hudo lokalno bolečino v predelu hrbtenice;
- istočasno ali pa kmalu zatem lahko bolečina izžarjava po poteku živčne korenine;
- običajno sledi hitro slabšanje nevrološkega stanja bolnika in v kratkem času se razvije delni ali popolni motorični in/ali senzorični izpad (1, 3, 7, 10, 12, 13).

Klinična slika pri netravmatskih spinalnih hematoma je značilna, žal pa ne tudi specifična. Na osnovi klinične slike ne moremo sklepati na vzrok težav (3). Včasih bolečina nastopi brez vzroka, lahko pa tudi po napornem gibu ali blagi poškodbi brez preloma ali premika vretenc. Včasih se bolnik nevrološkega izpada niti ne zaveda, ker zaradi hudih bolečin obleži v postelji (1, 3, 14).

Diferencialna diagnoza boleznih je obsežna. Upoštevati moramo predvsem kužne bolezni (absces), tumor, boleznih medvretenčne ploščice, motnje prekrvitve (1, 3, 4, 6, 15). Diagnozo napravimo na osnovi klinične slike in mielografije z računalniško tomografijo (CT) (3, 6, 8, 13). V zadnjem času se za diagnosticiranje spinalnih hematomov uporablja magnetna resonančna tomografija (MRT), ki pa žal ni na voljo v vseh bolnišnicah (2, 10, 12, 15–17). Tako je včasih dokončna diagnoza boleznih postavljena šele med operativnim zdravljenjem (7).

Običajno je najboljšo zdravljenje z laminektomijo. Čim prej napravimo razbremenilni operativni poseg, tem manjša je okvara živčnega tkiva zaradi pritiska in zato je tudi okrevanje hitrejše in popolnejše (13, 18). Opisani so posamezni primeri spontanega okrevanja, vendar je treba bolnike stalno spremljati z MRT-jem v ustreznih časovnih razmakih (1, 6, 12, 19).

Prikaz primerov

V naši bolnišnici, ki pokriva področje severovzhodne Slovenije (700.000 prebivalcev), se je od leta 1972 do 1997 zdravilo šest bolnikov s spinalnim hematoma, med katerimi je avtor v zadnjih dveh letih operiral tri bolnike.

V tabeli je prikazanih šest bolnikov s hematoma hrbtenice. Pet hematomov je bilo lokaliziranih v epiduralnem in en hematoma v subduralnem prostoru. V naši skupini bolnikov sta bila dva moška in štiri ženske, stari so bili od 32 do 73 let.

Klinična slika

Trajanje težav. Pri vseh bolnikih so se težave začele nenadno in so trajale od nekaj ur do tri tedne pred sprejemom na nevrokirurški oddelek.

Dejavniki, ki lahko sodelujejo v etiologiji hematoma hrbtenice. Pri eni bolnici (P. E.), ki je pogosto uživala alkohol, smo ugotovili mejno znižano število trombocitov v krvi ($80 \times 10^9/l$). Pri drugih bolnikih nismo odkrili motenj strjevanja krvi. Noben bolnik ni užival antikoagulantnih zdravil. Dve bolnici (P.M. in P.E.) sta nekaj dni preden je nastopila nenadna huda bolečina v križu, padli, vendar nista utrpeli poškodbe skeleta in pred začetkom boleznih nista imeli težav.

Simptomi in znaki. V klinični sliki je bila značilna nenadna huda lokalna bolečina v križu (pet primerov) oziroma v vratu (en primer), ki se je istočasno ali hitro za začetkom lokalne bolečine razširila v ude. Pri enem bolniku (O.E.) je ostala bolečina omejena na vrat.

Pri vseh bolnikih so se hitro razvili motorični in senzorični izpadi v spodnjih udih. Pri dveh bolnicah (P. E. in P. M.) se je v kratkem času pol ure (P. E.) oz. 2 uri (P. M.) razvila paraplegija in skoraj popolna anestezija v obeh spodnjih udih od ingvinalnega predela navzdol (L1) (P. E.) oz. od popka (Th10) (P. M.) navzdol. Obe sta imeli retenco urina. Pri bolniku (O. E.) s hudo bolečino v vratu se je v času 12 ur razvila hemiplegija po desni strani. Po levi strani je bila sprva pareza, hujša v nogah. Sprejet je bil na nevrološki oddelek in čez noč se je nevrološki izpad zmanjšal. Hemiplegija je po zdravljenju z manitolom in kortikosteroidi izzvenela, refleksi so bili izzivni, tonus normalen, Babinski je bil pozitiven na obeh straneh. Motenj občutkov ni bilo. Imel je retenco urina.

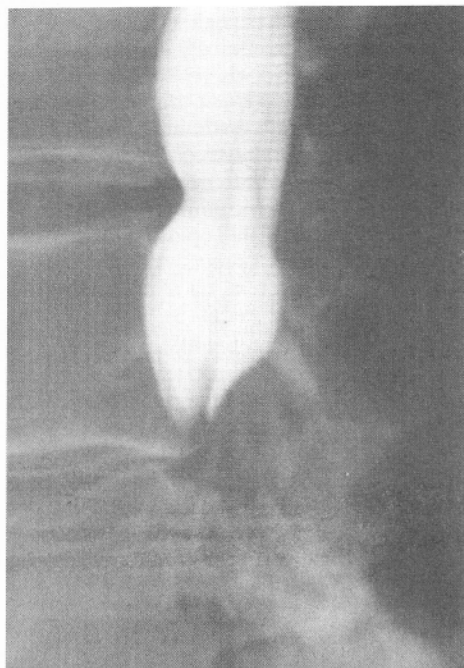
V ostalih treh primerih smo ugotovili delni motorični izpad v spodnjih udih. Bolnica (Po. Ma.) je imela prizadete dorzalne fleksorje desnega stopala (ocena 4). Bolnica (K. L.) pa je imela oslabiljeno grobo mišično moč za fleksijo in ekstenzijo v kolkih in kolenih na obeh straneh (ocena 4) ter tudi prizadetost za dorzalno in plantarno fleksijo v obeh stopalih (ocena 3). Ugotovili smo izrazito hipestezijsko po zadnji strani obeh stegen, okoli zadnjice in spolovila (S1, S2, S3, S4). Imela je retenco urina. Bolnik (M. M.) pa je imel hujšo prizadetost dorzalnih in plantarnih fleksorjev levega stopala (ocena 2 oz. 3). Pri tem bolniku smo našli hipestezijsko po zunanji strani leve goleni in na hrbitišču levega stopala (L5). Bolnica (Po. Ma. in M. M.) nista imela sfinktrskih motenj.

Trajanje od prvega simptoma, tj. začetka bolečine v križu ali vratu, pa do razvoja parapareze oz. paraplegije je bil v dveh primerih zelo kratek (P.E. 30 minut in P.M. 2 uri). Pri dveh bolnikih se je ohromelost (O. E.) oz. pareza (M. M.) razvila v nekaj urah in pri dveh bolnikih v nekaj dneh (Po.Ma. in K.L.).

Diagnostika

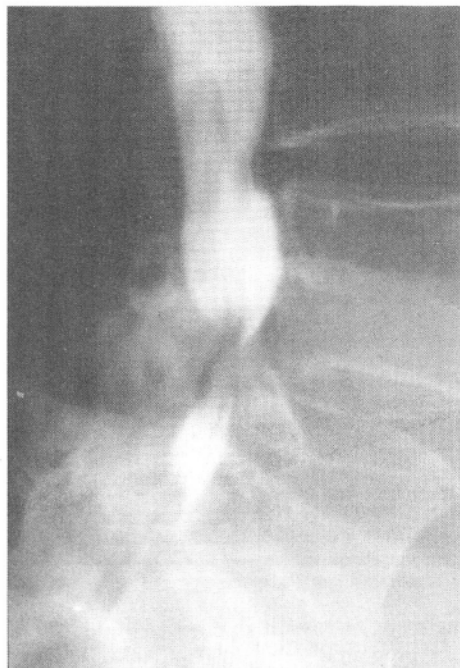
Preiskave. Pri vseh bolnikih smo opravili pregledne rentgenske slike hrbtenice, ki so v treh primerih pokazale zmerne degenerativne spremembe. Pri mielografiji smo ugotovili popolni blok pri štirih bolnikih (sl. 1) in delni blok pri dveh bolnikih (sl. 2) (glej tab. 1). Na CT-jih smo ugotovili, da je ekstraduralno prisoten ekspanzivni proces, ki utesnjuje duralno vrečo (sl. 3, sl. 4).

Lokacija hematoma. Z mielografijo smo ugotovili utesnitev v področju vratne hrbtenice (O. E.: C5–C6), v prsni hrbtenici (P. M.: Th9–Th10), na prehodu prsne v ledveno hrbtenico (P. E.: Th12–L1) in v ledveni hrbtenici pri treh (Po. Ma. in M. M.: L3–L4, K. L.: L5–S1).



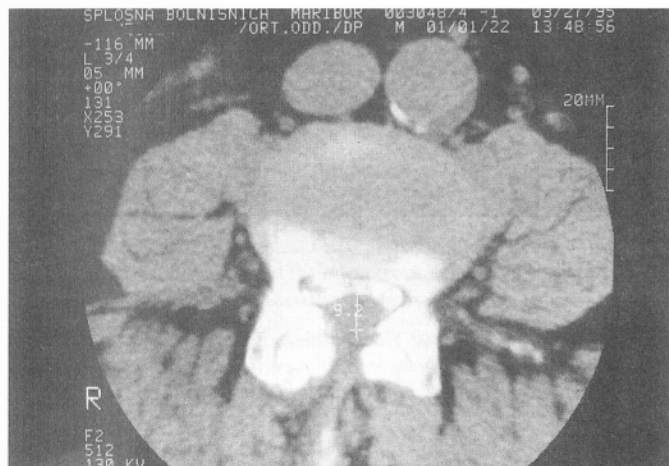
Sl. 1. Mielografija bolnika M.M. je pokazala epiduralni proces, ki se je začel v višini telesa tretjega ledvenega vretenca.

Fig. 1. Myelography of patient M.M. revealed an epidural mass, beginning at the level of the third lumbar vertebral body.



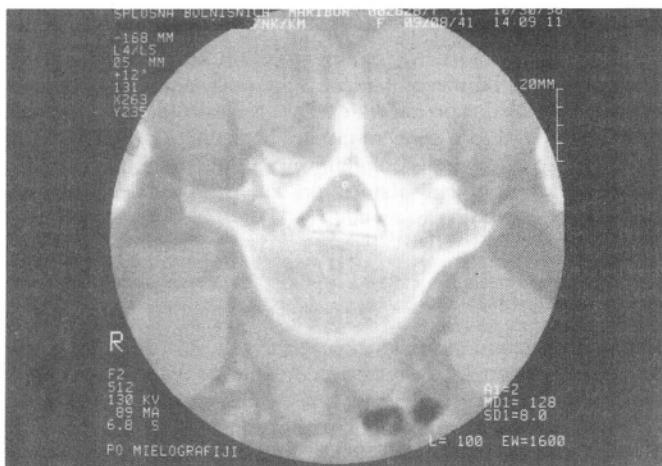
Sl. 2. Mielografija bolnice K.L. je bila nespecifična. Pokazala je zoženje stolpca kontrastnega sredstva od nivoja L4-L5 navzdol.

Fig. 2. Myelography of patient K.L. was unspecific and it revealed a narrowing of the column of the contrast medium at the level of L4-L5 and at the levels below.



Sl. 3. CT bolnika M.M. je pokazal epiduralni intraspinalni proces z gostoto krvi, ki je odmikal duralno vrečo.

Fig. 3. CT scan of patient M.M. revealed an extradural intraspinal mass with the density of blood, displacing the dural sac.



Sl. 4. CT po mielografiji bolnice K.L. (sl. 2) je pokazal intraspinalno maso, ki je odmikala duralno vrečo. Med operacijo smo našli subduralni hematoma.

Fig. 4. CT scan after myelography of patient K.L. (fig. 2) revealed an intraspinal mass displacing the dural sac. During the operation subdural hematoma was found.

Zdravljenje

Pri vseh bolnikih smo napravili laminektomijo in odstranili krvni strdek. Dve bolnici (P. E. in P. M.) sta bili operirani prvi dan, ko so se razvile bolečine (po 15 urah in po devetih urah). Trije bolniki so bili operirani nekaj dni po začetku bolečin (O. E. štiri dni, M. M. devet dni in K. L. sedem dni). Ena bolnica (Po. Ma.) pa je bila operirana štiri tedne po nastopu bolečin v križu.

Operativni izvid. Pri petih bolnikih smo pri operaciji odkrili epiduralni hematoma. V dveh primerih (P. E. in P. M.) je šlo za svežo krvavitev, pri treh (Po. Ma., O. E. in M. M.) pa je bil hematoma že

delno organiziran. Pri eni bolnici (K. L.) smo odkrili in odstranili subduralni hematoma. Tudi z natančnim pregledom s pomočjo mikroskopa nismo odkrili izvora krvavitve niti nenormalnosti v intraduralnem poteku živčnih korenin. Odvzeli smo vzorce za histološko analizo. V vseh primerih je patolog potrdil hematoma. Histološka analiza ni odkrila žilne malformacije ali tumorske rašče.

Uspeh zdravljenja

Operativno zdravljenje je bilo uspešno pri vseh bolnikih. Ena bolnica (P.E.), pri kateri smo ob sprejemu ugotovili paraplegijo,

Tab. 1. Prikaz šestih bolnikov s spinalnim hematomom.

Bolnik	Antikoagulantni	Druge bolezni – zdravila	Predop. nevrol. izpadi	Motnja sfinktrov	Predop. preiskave	Čas od nastopa bolečin do op.	Operacija	Uspeh
Po. Ma. ž 54 let	ne	ne	delni M	ne	mielogr. delni blok L3–L4	28 dni	laminektomija L4 do L5 epiduralni h.	sama hodi
O. E. m 32 let	ne	ne	delni M	da	mielogr. s CT blok C5–C6	4 dni	laminektomija C6 do C7 epiduralni h.	sam hodi
M. M. m 73 let	ne	ne	delni M delni S	ne	mielogr. s CT blok L3–L4	9 dni	laminektomija L3 do L4 epiduralni h.	sam hodi
P. E. ž 66 let	ne	alkohol nizki trombociti	popolni M in S	da	mielogr. blok Th12–L1	15 ur	laminektomija Th10 do L2 epiduralni h.	hodi z berglo
K. L. ž 55 let	ne	ne	delni M delni S	da	mielogr. s CT delni blok L5–S1	7 di	laminektomija L4 do S1 subduralni h.	sama hodi
P. M. ž 69 let	ne	aspirin	popolni M in S	da	mielogr. s CT blok Th9–Th10	9 ur	laminektomija Th7 do Th10 epiduralni h.	sama hodi

je bila premeščena na Inštitut za rehabilitacijo in po opravljenem 3-mesečnem programu rehabilitacije lahko hodi ob berglah. Šestnajst mesecev po operaciji smo pri ambulantnem pregledu ugotovili spastično paraparezo. Ima urgentne mikcije. Druga bolnica (P. M.) s paraplegijo ob sprejemu pa je ob odpustu iz bolnišnice 16. pooperativni dan že sama hodila. Na ambulantnem pregledu sedem mesecev po operaciji nismo ugotovili nevroloških izpadov. Pri bolniku (O. E.) s prehodno hemiplegijo po desni strani in hemiparezo po levi strani so se nevrološki izpadi popravili po uvedbi zdravil proti edemu. Bolnik je bil operiran četrty dan po nastopu bolečin. Deveti dan je zapustil bolnišnico. Hodil je brez pomoči. Ni imel nevroloških izpadov. Pri ostalih treh bolnikih je bil razvoj klinične slike počasnejši. Operirani so bili od 7 do 28 dni po začetku težav. Nevrološki izpadi pri teh bolnikih so bili ob sprejemu manj izraženi. Ob odpustu iz bolnišnice pri teh treh bolnikih nismo ugotovili nevroloških izpadov, razen pri eni bolnici, pri kateri so ostale sfinktrske motnje – občasno uhajanje vode (K. L.).

Razpravljanje

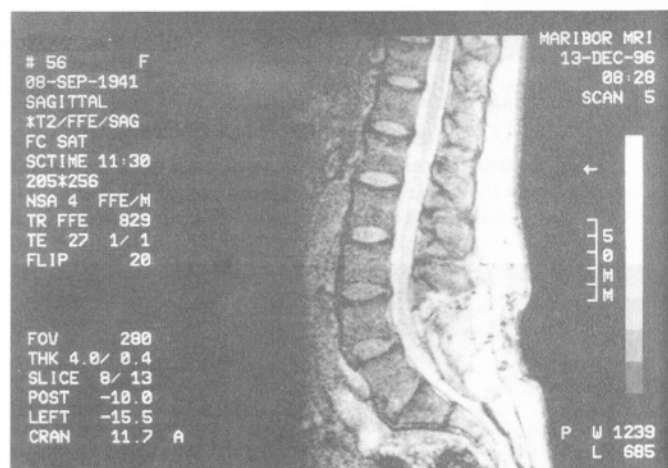
Spinalni hematomi so redka bolezen (5, 12, 13). Med dejavniki tveganja za nastanek bolezni sta na prvem mestu antikoagulantno zdravljenje in motnje strjevanja krvi. V naši skupini bolnikov se nobeden ni zdravil z antikoagulantnimi zdravili. Pri eni bolnici (P. E.), ki je sicer čezmerno uživala alkohol, smo odkrili motnjo strjevanja krvi – mejno znižano število trombocitov v krvi. Pri nobenem bolniku med operacijo nismo odkrili žilne nepravilnosti ali tumorja. Ena bolnica (P. M.) je redno jemala aspirin. Za enkrat še ni potrjeno, da bi aspirin sodeloval pri nastanku spinalnega hematoma, vendar študije opozarjajo na to možnost (8, 20). Pri petih bolnikih nismo odkrili dejavnikov tveganja za spinalni hematoma. Mednje sodi tudi bolnica z akutnim spontanim subduralnim spinalnim hematomom, kjer tudi kontrolno slikanje hrbtenice z magnetno resonanco tri mesece po odstranitvi hematoma (sl. 5) ni odkrilo nobene patološke spremembe. Ta primer je zanimiv zato, ker so primeri spinalnih subduralnih hematomov, ki smo jih zasledili v literaturi, običajno etiološko pojasnjeni:

- zaplet epiduralne anestezije (9, 14, 20, 21),
- motnja strjevanja krvi (19),
- tumor (11),
- drenaža likvorja (15),
- poškodba (18).

Natančen izvor krvavitve pri spontanem spinalnem hematomu še ni potrjen. Dolgo so menili, da je krvavitev pri spinalnih hematomih

iz obsežnega epiduralnega venskega sistema. Novejše anatomske raziskave pa kažejo, da je krvavitev dejansko arterijskega izvora. Ugotovili so, da je pritisk v vratnih epiduralnih venah nižji od pritiska v duralni vreči. Krvavitev iz venskega sistema zato ne more povzročati pritiskanja na živčne strukture (3, 10, 22). Pogostejše pojavljanje epiduralnih spinalnih hematomov v primerjavi s subduralnimi pojasnjujejo s tem, da je epiduralni prostor bogatejši za žilami (3).

Pri vseh bolnikih z nenadno hudo bolečino v hrbtenici je treba po skrbni anamnezi (dejavniki tveganja, nagel razvoj klinične slike) in kliničnem nevrološkem pregledu **takoj** napraviti mielografijo s CT-jem. Zanjih deset let se uporablja tudi MRT. S to preiskavo običajno pravilno ugotovijo spinalni hematoma (2, 10, 12, 15–17). V Mariboru je preiskava na voljo zadnje leto, žal



Sl. 5. MRT posnetek (sagitalen, T2 utežen, TR 800, TE 30) bolnice K.L. tri mesece po operaciji ni pokazal patoloških sprememb v področju odstranjenega subduralnega hematoma.

Fig. 5. MRI scan (sagittal T2-weighted, TR 800, TE 30) of patient K.L. three months after the operation revealed no pathological changes in the region of the evacuated subdural hematoma.

pa ne v sklopu bolnišnice, tako da v nujnih primerih premeščanje bolnika ni možno. Opiramo se na klinične podatke in mielografijo s CT-jem.

Spinalne hematome zdravimo praviloma z laminektomijo. Odločitev za poseg ni vedno enostavna. Čeprav so radiološki diagnostični kriteriji za epiduralni pritisk dobro določeni, pa po pregledu slik še vedno lahko obstaja dvom o vzroku pritiska (tumor, del medvretenčne ploščice, hematoma, gnoj...). Tako je pravilna diagnoza spinalnega hematoma lahko ugotovljena šele med operacijo ali pa celo šele po opravljeni histološki analizi odvzetega vzorca tkiva. Tako se zaradi dvoma o diagnozi lahko zgodi, da se z operativnim posegom odlašajo več dni. To ni koristno za bolnika, saj študije kažejo, da je potrebna čimprejšnja razbremenitev živčnega tkiva, da ne pride do nepopravljive okvare (1, 13).

Kadar je res nenaden pojav hude bolečine in v nekaj urah ali celo minutah nastopi popolna motorična okvara, ne smemo odlašati z operacijo. Bolnika takoj operiramo in odstranimo hematoma. Naši primeri potrjujejo podatke iz literature, da na izid zdravljenja vpliva predvsem stopnja nevrološke okvare pri bolniku pred posegom in čas, ki je potekel od začetka bolečin do razbremenitve

operacije. Dve bolnici, ki sta bili pred operacijo paraplegični in sta bili operirani 9 oz. 15 ur po pojavu bolečine, sta po operaciji popolnoma okrevale in lahko samostojno hodita. Kadar pa nevrološki izpadi pri bolniku niso hudo izraženi, je lahko izhod operacije dober, tudi če se operira nekaj dni po začetku težav, kot je razvidno tudi iz treh naših primerov (10, 13).

Zaključek

S prispevkom želim prikazati, da je pri bolniku z opisano klinično sliko treba v diferencialno diagnozo vključiti tudi spinalni hematoma. Za uspešno zdravljenje je pomembno, da bolezen hitro prepoznamo. Metoda izbora za diagnozo je MRT. Pri nas aparata v sklopu bolnišnice nimamo, tako da rutinsko slikanje ni možno. Opiramo se na klinični pregled ter takojšnjo mielografijo s CT-jem. Zdravljenje je operativno s čimhitrejšo razbremenilno laminotomijo.

Zahvala

Zahvaljujem se predstojniku oddelka dr. Mateju Lipovšku za pomoč in koristne nasvete pri oblikovanju prispevka.

Literatura

- Greenberg MS. Handbook of neurosurgery. Lakeland, Florida: Greenberg Graphics Inc., 1994: 512-3.
- Nakagami W, Yokota S, Ohishi Y et al. Chronic spontaneous lumbar spinal epidural hematoma. *Spine* 1992; 17: 1509-11.
- Mattle H, Sieb JP, Rohner M, Mumenthaler M. Nontraumatic spinal epidural and subdural hematomas. *Neurology* 1987; 37: 1351-6.
- Boukobza M, Guichard JP, Boissonet M et al. Spinal epidural haematoma: report of 11 cases and review of the literature. *Neuroradiology* 1994; 36: 456-9.
- Lonjon MMC, Paquis P, Chanalet S, Grellier P. Nontraumatic spinal epidural hematoma: Report of four cases and review of the literature. *Neurosurg* 1997; 41: 483-7.
- Kingery WS, Seibel M, Date ES, Marks MP. The natural resolution of a lumbar spontaneous epidural hematoma and associated radiculopathy. *Spine* 1994; 19: 67-9.
- Morio Y, Kuranobu K, Yamamoto K. Chronic spontaneous cervical epidural hematoma. *Spine* 1993; 18: 405-7.
- Heye N. Is there a link between acute spinal epidural hematoma and aspirin? *Spine* 1995; 20: 1931-2.
- Likar R, Mathiaschitz K, Spindel M, Krumpholz R, Martin E. Akutes spinale Subduralhematom nach Spinalanesthesieversuch. *Anaesthesist* 1996; 45: 66-9.
- Jamjoom ZAB. Acute spontaneous spinal epidural hematoma: The influence of magnetic resonance imaging on diagnosis and treatment. *Surg Neurol* 1996; 46: 345-9.
- Vazquez-Barquero A, Pascual J, Quintana F, Figols J, Izquierdo JM. Cervical schwannoma presenting as a spinal subdural haematoma. *Br J Neurosurg* 1994; 8: Suppl 6: 739-41.
- Saito S, Katsube H, Kobayashi Y. Spinal epidural hematoma with spontaneous recovery demonstrated by magnetic resonance imaging. *Spine* 1994; 19: 483-6.
- Foo D, Rossier AB. Preoperative neurological status in predicting surgical outcome of spinal epidural hematomas. *Surg Neurol* 1981; 15: 389-401.
- Lao TT, Halpern SH, MacDonald D, Huh C. Spinal subdural haematoma in a parturient after attempted epidural anaesthesia. *Can J Anaesth* 1993; 40: 340-5.
- Wurm G, Pogady P, Lungenschmid K, Fischer J. Subdural haemorrhage of the cauda equina. A rare complication of cerebrospinal fluid shunt. Case report. *Neurosurg Rev* 1996; 19: Suppl 2: 113-7.
- Langmayr JJ, Ortler M, Dessel A, Twerdy K, Aichner F, Felber S. Management of spontaneous extramedullary spinal haematomas: results in eight patients after MRI diagnosis and surgical decompression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 442-7.
- Firsching R, Zanella F, Lanfermann H. The dynamics of magnetic resonance findings in patients with a spinal haematoma. *Paraplegia* 1993; 31: Suppl 3: 180-5.
- Shimada Y, Sato K, Abe E, Miyakoshi N, Tsutsumi Y. Spinal subdural hematoma. *Skeletal Radiol* 1996; 25: Suppl 5: 477-80.
- Kalina P, Drehobl KE, Black K, Woldenberg R, Sapan M. Spinal cord compression by spontaneous spinal subdural haematoma in polycythemia vera. *Postgrad Med J* 1995; 71: Suppl 836: 378-9.
- Prlye BJ, Carter JA, Cadoux-Hudson T. Delayed paraplegia following spinal anaesthesia. Spinal subdural haematoma following dural puncture with a 25 G pencil point needle at Th12-L1 in a patient taking aspirin. *Anaesthesia* 1996; 51: Suppl 3: 263-5.
- Tekkloh IH, Carter DA, Brinker R. Spinal subdural haematoma as a complication of immediate epidural blood patch. *Can J Anaesth* 1996; 43: Suppl 3: 306-9.
- Beatty RM, Winston KR. Spontaneous cervical epidural hematoma. *J Neurosurg* 1984; 61: 143-8.

MIACALCIC®

synthetic salmon calcitonin



MIACALCIC® prava poteza pri dokazani osteoporozi

MIACALCIC® ampule in pršilo za nos

Obe obliki sta učinkoviti za zdravljenje osteoporoze, imata pa tudi močno analgetično delovanje

MIACALCIC®: sintetični lososov kalcitonin; ampule (1 ml) 100 I.E. / 1 ml; pršilo za nos 14 odmerkov po 50 ali 100 I.E. v 1 steklenički. **Indikacije:** osteoporoza, hiperkalcemija ali hiperkalcemična kriza, bolečine v kosteh zaradi osteolize in / ali osteopenije; Pagetova kostna bolezen, nevrodistrofične motnje (Sudeckova bolezen); akutni pankreatitis.

Doziranje: odvisno od indikacije in načina uporabe. **Stranski učinki:** slabost in včasih bruhanje, občutek vročine v glavi z rahlo rdečico na licu; poliurija. Preobčutljivostne reakcije so redke. Opisanih je nekaj primerov anafilaktične reakcije (tahikardija, hipotenzija, kolaps). Stranski učinki so redkejši pri uporabi pršila za nos. Za popolno informacijo zahtevajte navodilo o uporabi ali pokličite SANDOZ PHARMA SERVICES Predstavnštvo v Ljubljani, Dunajska 107/XI, 61113 Ljubljana; Tel: (061) 168 14 22; Fax: (061) 34 00 96.

 **SANDOZ**

Pregledni prispevek/Review article

UPORABA KARBAMAZEPINA V PSIHIATRIJI

USE OF CARBAMAZEPINE IN PSYCHIATRY

Mojca Z. Dernoušek, Rok Tavčar, Jože Darovec

Psihiatrična klinika, Klinični center, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje

Prispelo 1997-07-07, sprejeto 1997-10-28; ZDRAV VESTN 1998; 67: 29–32

Ključne besede: antiepileptična zdravila; manija; depresija; shizofrenija; smernice**Key words:** antiepileptic drugs; mania; depression; schizophrenia; guidelines**Izvleček** – Izhodišča. Karbamazepin je triciklična spojina, podobna imipraminu. V neurologiji se uporablja pri zdravljenju epilepsije in trigeminusne nevralgije, v psihiatriji pa najpogosteje pri motnjah razpoloženja in nekaterih vedenjskih motnjah.**Abstract** – Background. Carbamazepine is a tricyclic compound structurally related to imipramine. It is prescribed for the treatment of trigeminal neuralgias and as an anticonvulsant. In psychiatry certain mood and behavioural disorders are treated with carbamazepine.

Zaključki. Avtorji podajajo pregled literature o uporabi karbamazepina v psihiatriji, opišejo farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti zdravila ter navajajo neželene učinke in najpogostejše interakcije z drugimi zdravili. Opisane so tudi osnovne smernice uporabe karbamazepina v psihiatriji pri nas.

Conclusions. The authors review the current literature on clinical applications of carbamazepine in psychiatry. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles are described. The adverse effects and drug interactions are discussed. The guidelines for its use are given.

Uvod

Karbamazepin (KZ) je triciklična spojina, strukturno podobna antidepresivu imipraminu in antiepileptiku fenitoinu. KZ se že skoraj 30 let uporablja v neurologiji pri zdravljenju nevralgije trigeminusa in epilepsije (predvsem psihomotorne) (1). Slučajno so opazili tudi ugodne vplive KZ na razpoloženje, spoznavne funkcije in vedenje (2). Ta opažanja so v sedemdesetih letih privedla do kliničnih poskusov uporabe KZ pri zdravljenju duševnih motenj. Danes se KZ v psihiatriji pogosto uporablja, čeprav za to indikacijo v večini držav ni registriran (3, 4). Patentna zaščita zdravila je že zdavnaj potekla, na trgu je vrsta generičnih preparatov KZ, zato verjetno nobena od farmacevtskih tovarn ni pripravljena plačati dolgega in dragega postopka registracije za psihiatrične indikacije.

Farmakokinetika in farmakodinamika

KZ se dobro absorbira iz prebavil. Najvišja koncentracija v serumu se pojavi po 4–24 urah. Razpolovni čas po enem odmerku zdravila znaša 18–54 ur, po 3–5 tednih pa se zaradi indukcije encimov v jetrih skrajša na približno 12 ur (5). V 80% je zdravilo vezano na plazemske beljakovine. Njegov aktivni metabolit karbamazepin-10,11-epoksid je na beljakovine vezan le v 50%. Presnova KZ poteka v jetrih, večinoma prek citokroma P₄₅₀ oksidaze. Izloča se skozi ledvice in le 1% skozi žolč (5, 6). KZ zviša prag in prepreči netenje epileptične aktivnosti v limbicnem sistemu (7), verjetno zaradi delovanja na adenoziński A₁ receptor (8) in manjšanja količine somatostatina v možganih (9). Povzroča vrsto sprememb v možganih. Zmanjša ponovni privzem noradrenalina (10) in dopamina, vendar ne vpliva na dopaminergične receptorje (11). Zmanjša obrat GABA in s tem večja učinkovitost tega nevrottransmitterja, morda pa deluje tudi prek benzodiazepinskega receptorja (12).

Zveča količino acetilholina v striatumu (13). Integracija tega znanja s kliničnimi učinki trenutno še ni možna (14, 15).

Indikacije**Motnje razpoloženja**

Prednost pri zdravljenju bipolarnih motenj razpoloženja ima litij, vendar pri približno 60–70% bolnikov ni učinkovit, ga ne prenašajo ali pa obstajajo kontraindikacije (16). Takrat pridejo v poštev ostala zdravila: KZ, valproat, klonazepam, klonidin, kalcijevi antagonisti in lamotrigin (16, 17). Od navedenih zdravil je KZ najbolj preizkušen.

Pred 20 leti so japonski raziskovalci primerjali učinek KZ in klorpromazina pri bolnikih z akutno manijo in ugotovili, da je KZ pri 70%, klorpromazin pa pri 60% bolnikov privedel do vidnega izboljšanja (18). Pregled rezultatov ameriških in japonskih raziskav pa je pokazal, da se je akutna manija izboljšala pri 60% bolnikov, zdravljenih s KZ (19). Pri bolnikih z akutno manijo je bila učinkovitost KZ enaka litiju oziroma je bil KZ učinkovit tudi pri nekaterih bolnikih, ki se niso izboljšali po zdravljenju z litijem (20, 21).

Po nekaterih avtorjih naj bi imel KZ antidepresivni učinek (22). KZ lahko predpišemo skupaj z antidepresivom pri depresivnih bolnikih, ki so nagnjeni k impulzivnemu vedenju, ob ponavljajoči se depresiji in če je bil litij brez učinka ali pa ga bolnik ni prenašal (23–25). KZ priporočajo tudi pri bolnikih s kratkotrajnimi in številnimi spremembami razpoloženja z manijo in depresijo (rapid cycler) (26). Za razliko od hitrega antiepileptičnega učinka, ki nastane že po prvem odmerku zdravila, se največji antimanični učinek pojavi po 2–3 tednih, antidepresivni učinek pa po 4 tednih (27, 28). Pri skoraj tretjini bolnikov se bolezen ponovi v naslednjih petih letih (29). Učinkovitost KZ pri preprečevanju motenj razpoloženja je po nekaterih raziskavah podobna litiju (30), po drugih

pa je nekoliko manjša (31). KZ naj bi ponovitve bolezni preprečilo pri 70% bolnikov s ponavljajočimi se manijami in pri 60% bolnikov s ponavljajočimi se depresijami (32–34).

Možne so kombinacije zdravil: litij s KZ, KZ z valproatom ali celo litij, KZ in valproat skupaj (33, 35). V naturalističnih raziskavah zdravljenja bipolarnе motnje razpoloženja in shizoafektivne motnje so ugotovili, da se psihiatri pri 10–20% bolnikov odločajo za KZ ali kombinacijo KZ in litija (36, 37).

Shizoafektivna motnja in shizofrenija

Zdravilo so z uspehom uporabili kot dodatek nevroleptiku pri shizoafektivni motnji, kronični shizofreniji in shizofreniji z agresivnimi preboji ter hkrati prisotnimi nespecifičnimi abnormnostmi v EEG (18, 38, 39). Učinkovitost KZ pri shizoafektivni motnji je približno primerljiva z učinkovitostjo pri motnjah razpoloženja, opisanih zgoraj (36, 37), čeprav je o tem na voljo manj podatkov. Psihiatri se za zdravljenje s KZ odločajo pri približno 24% bolnikov (36). Pri bolnikih s shizofrenijo, ki so zelo vznemirjeni, imajo hudo izraženo simptomatiko, se nasilno vedejo, so pretirano aktivni in imajo slabšo kontrolo impulzov ali zlorablajo alkohol, priporočajo dodatek KZ antipsihotiku (40–43). Glede zdravljenja rezistentne shizofrenije ni na voljo dovolj podatkov, ki bi dokazovali učinkovitost KZ (44, 45), vendar nekateri avtorji priporočajo poskusiti tudi s tem zdravilom (46, 47).

Druge indikacije

Pri bolnikih z osebnostno motnjo, pri katerih gre za neobvladovane impulzov ali za nihanje razpoloženja, lahko KZ ublaži neugodno vedenje in zmanjša čustvene stiske (48–50). Priporočajo ga tudi kot vzdrževalno zdravljenje (51). Pri otrocih s hudimi vedenjskimi motnjami je bil KZ brez učinka (52). Pri postravmatski stresni motnji KZ zmanjša število nočnih mor (53, 54). Pri nekaterih bolnikih s torzijsko distonijo ima KZ ugodne učinke, mehnična delovanja pa ne poznamo (55). Bolnike s sindromom Gilles de la Tourette, ki ne prenašajo nevroleptikov ali klonidina, lahko poskusimo zdraviti s KZ (56). Pri bolnikih z demenco, ki so nagnjeni k razvoju agitacije in pri katerih izključimo druge vzroke motnje (hipoksija, hipoglikemija, tumor, neželeni učinki zdravil), lahko KZ privede do izboljšanja (57), zlasti če se niso popravili po zdravljenju z nevroleptiki (58). KZ se lahko uporabi tudi pri zdravljenju odtegnitvenega stanja pri odvisnosti od alkohola, zlasti če ima bolnik epilepsijo ali pa epileptične napade v sklopu same odtegnitvene reakcije (59). Pri tem naj bi bil enako učinkovit kot benzodiazepini (60). Nekateri avtorji so ugotovili, da uporaba KZ zmanjša porabo kokaina pri odvisnikih (59), drugi pa menijo, da je KZ brez učinka (61, 62). Uporaben je tudi pri zdravljenju odtegnitvenega sindroma pri odvisnosti od benzodiazepinov (63).

Kontraindikacije

KZ upočasni atrioventrikularno prevajanje in je zato pri bolnikih z AV blokom kontraindiciran (64). Prav tako je kontraindiciran pri bolnikih z okvaro jeter in krvnimi diskrazijami (65). Zdravljenja z litijem med nosečnostjo ne priporočajo, saj je možnost prirojenih okvar pri otrocih večja (66, 67). Najprej so menili, da je uporaba KZ in valproata varnejša (68), kasneje pa so ugotovili, da je pri teh otrocih večja možnost nastanka spine bifide (69) in srčnih anomalij (70). Pogostost omenjenih motenj je bila manjša, če so matere med nosečnostjo poleg KZ prejemale folno kislino (70). Ni dokazov, da bi KZ povzročal duševno manjrazvitost (71). Nosečnost mora biti pri bolnicah, ki prejemajo vzdrževalno zdravljenje s KZ, načrtovana in mora biti ženska dva meseca pred zanositvijo brez terapije, nato pa vsaj prvo trimesečje. Dojenje se ne priporoča zaradi izločanja KZ v mleku (70).

Neželeni učinki in zapleti

Neželene učinke, ki so večinoma blagi in prehodni, najdemo pri četrtini bolnikov (72). Od odmerka odvisni neželeni učinki so

omotica, zaspanost, dvojni vid, motnje spoznavnih funkcij, hiponatremija, zmanjšan apetit, ataksija, povečanje aktivnosti jetrnih encimov v serumu (65) in benigno znižanje levkocitov, ki navadno ne padejo pod $3,0 \times 10^9/l$ (73). Navedene neželenе učinke zmanjšamo s postopnim uvajanjem zdravila in prilagajanjem odmerka.

Od odmerka neodvisni neželeni učinki so slabost, bruhanje in retenca tekočin. Med idiosinkratičnimi neželenimi učinki najdemo predvsem hude in nevarne krvne diskrazije (levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza in aplastična anemija), ki se pojavijo pri 1 od 20.000–40.000 bolnikov (74). Lahko se pojavi tudi huda okvara jeter in trebušne slinavke (75–77).

Med kožnimi idiosinkratičnimi reakcijami je najpogostejši makulopapulozni srbeč izpuščaj, ki se lahko pojavi v prvih tednih zdravljenja pri 15% bolnikov (72), zelo redko pa se razvije Stevens-Johnsonov sindrom (78). Opisujejo postopno in počasno uvajanje KZ in desenzitizacijo pri bolnici, ki je razvila izpuščaj (79). Med idiosinkratične reakcije sodijo tudi zgoraj opisani učinki na plod. KZ lahko pri nekaterih bolnikih zmanjša koncentracijo hormonov ščitnice (T_3 , T_4) v serumu, ne vpliva pa na koncentracijo TSH. Znižanje koncentracije T_3 in T_4 ne vpliva na delovanje ščitnice, vendar pa so ugotovili, da je KZ pri teh bolnikih bolj učinkovit (80). Prevelik odmerek KZ povzroči zmedenost, ataksijo, dvojni vid, glavobol, slabost, bruhanje, komo, atrioventrikularni blok, hiponatremijo in motnje dihanja. Nastane kot posledica pretiranega odmerka ali pa kot posledica interakcije z drugimi zdravili. Smrtnost je majhna, saj so bolniki preživeli tudi odmerek do 20 g (81). Pri komatoznem bolniku, ki je zastrupljen s KZ, lahko uporabimo flumazenil (82). Včasih se pri bolniku razvije neodzivnost na KZ in zdravilo izgubi antiepileptični učinek (83). Morda se podobno lahko zgodi tudi z učinkom na razpoloženje.

Medsebojni učinki z drugimi zdravili

KZ pogosto predpisujemo bolnikom, ki že prejemajo druga zdravila. Interakcije navadno ne predstavljajo kontraindikacije, upoštevati pa moramo medsebojno delovanje zdravil ter prilagajati odmerke. Pogoste in pomembne interakcije so:

- Indukcija encimov za razgradnjo KZ v jetrih (P_{450}) zniža koncentracijo doksiciklina, haloperidola, hormonskih kontraceptivov, metadona, teofilina, varfarina, klonazepama, fenobarbitona, primidona, amitriptilina, imipramina in mianserina v serumu (84–86).
- Zaradi vpliva eritromicina, cimetidina, verapamila, diltiazema, nimodipina, fluoksetina, izoniazida, viloksazina in fluvoksamina na P_{450} se lahko zmanjša razgradnja KZ in se pojavijo znaki zastrupitve (87–91).

- Tveganje za nastanek agranulocitoze je večje pri bolnikih, ki istočasno prejemajo klozapin in KZ, zato to kombinacijo odsvetujemo (16).

- Valproat zveča količino aktivnega presnovka KZ (92), zato lahko pri bolniku nastanejo znaki zastrupitve ob normalni serumski koncentraciji KZ (93).

- KZ zmanjša ledvični očistek litija, zato zveča koncentracijo litija v serumu (94).

- KZ poveča učinek vazopresina na nivoju receptorja, zato ga lahko uporabimo za zmanjšanje poliurije pri diabetesu insipidusu (95). Lahko zniža koncentracijo natrija v serumu in celo povzroči zastrupitve z vodo (96). Ob stanju zmedenosti zato vedno preverimo koncentracijo natrija v serumu.

Previdnostni ukrepi

Pred uvajanjem KZ opravimo naslednje preiskave: popolno krvno sliko (vključno z retikulociti in krvnimi ploščicami), jetrne funkcije, sečnino in kreatinin v serumu. Zdravljenje pričetno postopno z odmerkom 100–200 mg zvečer, da bi preprečili neželenе učinke, za katere se pozneje razvije toleranca (82). Običajni odmerki so med 400 in 1600 mg na dan v dveh do treh odmerkih (23). Koncentracija v serumu mora biti za antiepileptični učinek 16–50 $\mu\text{mol/l}$. Pri učinkih na duševnost pa povezava med serumsko

koncentracijo in učinkom ni tako jasna, saj se nekateri bolniki odzovejo tudi na manjše koncentracije (97). Določanje koncentracije zdravila v serumu lahko uporabimo za nadzor sodelovanja bolnika pri zdravljenju (98). Pri starejših bolnikih, ki velikokrat prejemajo tudi druga zdravila zaradi pridruženih bolezni, preverimo tudi morebitne interakcije z zdravili (99).

Po uvedbi zdravila opravljamo preiskave po naslednji shemi:

1. Krvno sliko in koncentracijo KZ v serumu enkrat tedensko v prvem mesecu zdravljenja, nato mesečno naslednjih pet mesecev, kasneje pa vsake tri mesece.
2. Teste delovanja jeter in ledvic ter koncentracije elektrolitov po prvem mesecu zdravljenja, nato vsakih šest mesecev.
3. Ob vsakem sumu na infekcijo ali druge neželene učinke ponovimo ustrezne preiskave.

Zdravljenje je potrebno prekiniti ob vrednostih belih krvničk pod $3,0 \times 10^9/l$, krvnih ploščic pod $100 \times 10^9/l$, hemoglobina pod $110 g/l$, retikulocitov pod 3% ali ob večjih odstopanjih vrednosti testov delovanja jeter.

Zaključek

KZ je uporaben predvsem pri bolnikih z motnjami razpoloženja, ki se ne odzovejo na litij ali ga ne prenašajo (100). Bolniki, ki jemljejo KZ, potrebujejo stalno spremljanje. Čeprav za psihiatrične indikacije ni registriran, so izkušnje z njegovo uporabo dobre (101). Na tržišču je tudi keto derivat KZ okskarbazepin, ki se uporablja v nevrologiji (102), o njegovih vplivih na duševnost pa še ni podatkov. Poleg valproata, ki je bil nedavno v Združenih državah Amerike registriran tudi za psihiatrične indikacije, si tudi drugi antiepileptiki (lamotrigin, klonazepam, gabapentin) utirajo pot v psihiatrijo (103).

Literatura

1. McElroy SL, Pope HG. Use of anticonvulsants in psychiatry: recent advances. New Jersey: Clifton, 1988: 14.
2. Dalby MA. Antiepileptic and psychotropic effect of carbamazepine (Tegretol) in the treatment of psychomotor epilepsy. *Epilepsia* 1971; 12: 325-34.
3. Woods M. Carbamazepine for bipolar disorder. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1986; 20: 49-52.
4. Bowden CL. Role of newer medications for bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: Suppl 1: 48-55.
5. Bertilsson L, Tomson T. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide: an update. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 177-81.
6. Israel M, Beaudry P. Carbamazepine in psychiatry: a review. *Can J Psychiatry* 1988; 33: 577-84.
7. Wada JA. Pharmacological prophylaxis in the kindling model of epilepsy. *Arch Neurol* 1977; 34: 389-95.
8. Van Calker D, Steber R, Klotz KN, Grein W. Carbamazepine distinguishes between adenosine receptors that mediate different second messenger responses. *Eur J Pharmacol (Mol Pharmacol Sect)* 1991; 206: 285-90.
9. Lahtinen H, Pitkanen A, Tuomisto L, Riekkinen P. Effect of antiepileptic drugs on somatostatin release in vitro. *Neuropeptides* 1990; 17: 29-34.
10. Waldmeier PC, Baumann PA, Fehr B. Carbamazepine decreases catecholamine turnover in the rat brain. *Pharm Exp Ther* 1984; 231: 166-72.
11. Post RM, Rubinov DR, Uhde TW. Dopaminergic effects of carbamazepine. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 392-6.
12. Weiss SRB, Post RM, Patel J. Differential mediation of the anticonvulsant effects of carbamazepine and diazepam. *Life Sci* 1985; 36: 2413-9.
13. Consolo S, Bianchi S, Ladinsky H. Effects of carbamazepine on cholinergic parameters in rat brain areas. *Neuropharmacology* 1976; 15: 653-7.
14. Post RM, Uhde TW, Putman FW. Kindling and carbamazepine in affective illness. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170: 717-31.
15. Waldmeier PC, Baumann PA, Wicki P, Feldtrauer JJ, Stierlin C, Schmutz M. Similar potency of carbamazepine, oxcarbazepine and lamotrigine in inhibiting the release of glutamate and other neurotransmitters. *Neurology* 1995; 45: 1907-13.
16. Berstein JG. Handbook of drug therapy in psychiatry. St. Louis: Mosby, 1995: 228-31.
17. Calabrese JR, Fatemi SH, Woynshville MJ. Antidepressant effects of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1236-6.
18. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double blind controlled study. *Psychopharmacology* 1979; 66: 211-7.

19. Post RM, Uhde TW. Carbamazepine in bipolar illness. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 10-7.
20. Lerer B, Moore N, Meyendorff E, Cho SR, Gershaw ES. Carbamazepine versus lithium in mania: a double blind study. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 89-93.
21. Small JG, Klapper MH, Milstein V, Kellams JJ. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 915-21.
22. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1986; 29: 29-34.
23. Folks DG. Carbamazepine treatment of selected affectively disordered inpatients. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 115-7.
24. Post RM, Leverich GS, Rosoff AS, Altschuller LL. Carbamazepine prophylaxis in refractory affective disorders: a focus on long-term follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 318-27.
25. Cullen M, Mitchell P, Brodaty H. Carbamazepine for the treatment-resistant melancholia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 472-6.
26. Post RM, Kramlinger KG, Altschuller LL, Ketter TA, Denicoff K. Treatment of rapid cycling bipolar illness. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 37-42.
27. Small Klapper MH, Marhenke JD, Milstein V, Woodham GC, Kellams JJ. Lithium combined with carbamazepine or haloperidol in the treatment of mania. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 265-72.
28. Sachs GS. Bipolar mood disorder: practical strategies for acute and maintenance phase treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: Suppl 1: 32-47.
29. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1635-40.
30. Placidi GF, Lenzi A, Lazzarini F, Cassano GB, Akiskal HS. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 490-4.
31. Watkins SE, Callender K, Thomas DR, Tidmarsh SF, Shaw DM. The effect of carbamazepine and lithium on remission from affective illness. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 180-2.
32. Stupaeck CH, Barnas C, Schwitzer J. Carbamazepine in the prophylaxis of major depression: a 5-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 146-50.
33. Ballenger JC, Post RM, Bunney WE. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 782-90.
34. Post RM, Uhde TW, Ballenger JC. Prophylactic efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1602-4.
35. Kramlinger GK, Post RM. The addition of lithium to carbamazepine. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 794-800.
36. Fenn HH, Robinson D, Luby V et al. Trends in pharmacotherapy of schizoaffective and bipolar disorder: a 5-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 711-3.
37. Stefos G, Bauwens F, Staner L, Pardo D, Mendlewicz J. Psychosocial predictors of major affective recurrences in bipolar disorder: a 4-year longitudinal study of patients on prophylactic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 420-6.
38. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R et al. Clinical efficacy of carbamazepine in affective, schizoaffective and schizophrenic disorders. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 47-53.
39. Okuma T. Use of antiepileptic drugs in schizophrenia: a review of efficacy and tolerance. *CNS Drugs* 1994; 1: 269-73.
40. McAllister TW. Carbamazepine in mixed frontal lobe epilepsy and psychotic disorder. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 393-4.
41. Simhandel C, Meszaros K. The use of carbamazepine in the treatment of schizophrenic and schizoaffective psychoses. *J Psychiatry Neurosci* 1992; 17: 1-14.
42. Hakola HP, Laulumaa VAO. Carbamazepine in the treatment of violent schizophrenics. *Lancet* 1982; 1: 1358-8.
43. Luchens DJ. Carbamazepine in violent non-epileptic schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20: 569-71.
44. Marder S. Defining and characterising treatment-resistant schizophrenia. *Eur Psychiatry* 1995; 10: Suppl 1: 7-10.
45. Sramek J, Herrera J, Costa J, Heh C, Tran-Johnson T, Simpson G. A carbamazepine trial in chronic, treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 748-50.
46. Johns CA, Thompson JW. Adjunctive treatment in schizophrenia: pharmacotherapies and electroconvulsive therapy. *Schizophr Bull* 1995; 21: 607-19.
47. Simhandel C, Meszaros K, Denk E, Topitz A, Thau K. Adjunctive carbamazepine or lithium in resistant chronic schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 317-7.
48. Gardner DL, Cowdry RW. Positive effects of carbamazepine on behavioural dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 519-22.
49. Gardner DL, Cowdry RW. Development of melancholia during carbamazepine treatment in borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 236-9.
50. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 111-9.
51. Tardiff K. The current state of psychiatry in the treatment of violent patients. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 493-9.
52. Cueva JE, Overall JE, Small AM, Armenteros JL, Perry R, Campbell M. Carbamazepine in aggressive children with conduct disorder. *J Am Acad Child Psychiatry* 1996; 35: 480-90.
53. Davidson J. Drug therapy of post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 309-14.
54. McIvor RJ, Turner SW. Drug treatment in post-traumatic stress disorder. *Br J Hosp Med* 1995; 53: 501-6.
55. Greene P, Fahn S. Treatment of torsion dystonia. In: Johnson RT ed. Current therapy in neurologic disease. Philadelphia: Decker, 1990: 267-70.
56. Bernstein JG. Handbook of drug therapy in psychiatry. St. Louis: Mosby, 1995: 432-2.

57. Gleason RP, Schneider LS. Carbamazepine treatment of agitation in Alzheimer's outpatients refractory to neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 115-8.
58. Lemke MR. Effect of carbamazepine on agitation in Alzheimer's inpatients refractory to neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 354-7.
59. Gorelick DA. Overview of pharmacologic treatment approaches for alcohol and other drug addiction. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16: 141-56.
60. Malcolm RJ, Ballenger JC, Sturgis E, Anton RF. A double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 617-21.
61. Mentoya ID, Levin FR, Fudal PJ, Gorelick DA. Double-blind comparison of carbamazepine and placebo for treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 1995; 38: 213-9.
62. Kranzler HR, Bauer LO, Hersh D, Klinghoffer V. Carbamazepine treatment of cocaine dependence: a placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 1995; 38: 203-11.
63. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 448-50.
64. Steiner C, Wit AL, Weiss MB. The antiarrhythmic actions of carbamazepine (Tegretol). *J Pharmacol Exp Ther* 1970; 173: 323-5.
65. Calabrese JR, Bowden C, Woysville MJ. Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. In: Bloom FE, Kupfer DJ eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995: 1099-111.
66. Weinstein MR, Goldfield MD. Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 529-31.
67. Schou M. Lithium treatment during pregnancy, delivery and lactation: an update. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 410-3.
68. Niebyl JR, Blake DA, Freeman JM. Carbamazepine levels in pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 139-40.
69. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Eng J Med* 1991; 324: 674-7.
70. Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: Prescriptions counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology* 1992; 42: Suppl 5: 149-60.
71. Scolnik D, Nulman I, Rovet J. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA* 1994; 271: 767-70.
72. Livingston S, Pauli LL, Bernau W. Carbamazepine (Tegretol) in epilepsy: nine year follow-up study with special emphasis on untoward effects. *Dis Nerv Syst* 1974; 35: 103-7.
73. Joffe RT, Post RM, Roy-Byrne PP, Uhde TW. Hematological effects of carbamazepine in patients with affective illness. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1196-9.
74. Pisciotto AV. Hematologic toxicity of carbamazepine. In: Penry JK, Daly DD eds. *Complex partial seizures and their treatment*. Advances in neurology, Vol. 11. New York: Raven Press, 1975: 355-68.
75. Pellock JM. Carbamazepine side effects on children and adults. *Epilepsia* 1987; 28: Suppl 3: 64-9.
76. Kong KH. Carbamazepine-induced hepatitis (case report). *Arch Phys Med Rehab* 1996; 77: 305-6.
77. Moore NC, Lerer B, Mayendorff E. Three cases of carbamazepine toxicity. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 974-5.
78. Murphy JM, Mashman J, Miller JD, Bell JB. Suppression of carbamazepine-induced rash with prednisone. *Neurology* 1991; 41: 144-7.
79. Boyle N, Lawlor BA. Desensitization to carbamazepine skin rash. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1234-4.
80. Marangell L, George MS, Bissett G, Pazzaglia PJ, Huggins T, Post RM. Carbamazepine increases CSF thyrotropin-releasing hormone in affectively ill patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 177-80.
81. Spiller HA, Krenzlog EP, Cookson E. Carbamazepine overdose: a prospective study of serum levels and toxicity. *J Clin Toxicol* 1990; 28: 445-8.
82. Post RM. Carbamazepine. In: Kaplan HI, Sadock BJ eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 1964-72.
83. Weiss SRB, Post RM. Development and reversal of conditioned inefficacy and tolerance to the anticonvulsant effects of carbamazepine. *Epilepsia* 1991; 32: 149-53.
84. Kidron R, Averbuch I, Klein E, Belmaker RH. Carbamazepine-induced reduction of blood levels of haloperidol in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 199-228.
85. Kahn EM, Shultz SC, Perel JM. Change in haloperidol level due to carbamazepine: a complicating factor in combined medication for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 54-7.
86. Leinonen E, Lilsunde P, Laukkanen V. Effects of carbamazepine on serum antidepressant concentrations in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 313-8.
87. Jaster P, Abbas D. Erythromycin-carbamazepine interactions. *Neurology* 1986; 36: 594-5.
88. MacPhee G. Verapamil potentiate carbamazepine neurotoxicity: a clinical important inhibitory interaction. *Lancet* 1986; 1: 700-3.
89. Eimer M, Carter BL. Elevated serum carbamazepine concentration following diltiazem initiation. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 340-2.
90. Ketter TA, Post RM, Worthington K. Principles of clinically important drug interactions with carbamazepine I. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 198-203.
91. Ketter TA, Post RM, Worthington K. Principles of clinically important drug interactions with carbamazepine II. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 206-12.
92. Svinarov DA, Pippenger CE. Valproic acid-carbamazepine interaction: is valproic acid a selective inhibitor of epoxide hydroxylase? *Ther Drug Monit* 1995; 17: 217-20.
93. McKee PJW, Blacklaw J, Butler E. Variability and clinical relevance of interaction between sodium valproate and carbamazepine in epileptic patients. *Epilepsy Res* 1992; 11: 193-8.
94. Shukla S, Godwin CD, Long LEB. Lithium carbamazepine neurotoxicity and risk factors. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1604-6.
95. Yassa R, Nastase C, Camille Y. Carbamazepine, diuretics and hyponatremia: A possible interaction. *J Clin Psychiatry* 1978; 48: 281-3.
96. Glassman R, Salzman C. Interactions between psychotropic and other drugs: an update. *Hosp Community Psychiatry* 1987; 38: 236-42.
97. Bernstein JG. *Handbook of drug therapy in psychiatry*. St. Louis: Mosby, 1995: 230-1.
98. Schoeneberger RA, Tanasiewicz MJ, Jha A, Bates DW. Appropriateness of antiepileptic drug level monitoring. *JAMA* 1995; 174: 1622-6.
99. Tariot PN, Frederiksen K, Erb R et al. Lack of carbamazepine toxicity in frail nursing home patients: a controlled study. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1026-9.
100. Lader M, Herrington R. *Biological treatments in psychiatry*. Oxford, New York, Tokio: Oxford University Press, 1990: 210-1.
101. Adler L, Ulrich M, Lehmann K et al. Praxis der stationären Akutbehandlung von Manien. *Fortschr Neurol Psychiat* 1994; 62: 479-88.
102. Houtkooper MA, Lammertsma A, Meyer JWA. Oxcarbazepine (GP47 680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia* 1987; 28: 693-8.
103. Sachs GS. Adjuncts and alternatives to lithium therapy for bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 51: Suppl 1: 31-4.

Strokovna srečanja

POROČILO Z 8. SVETOVNE KONFERENCE O PLJUČNEM RAKU

Dublin, 10. do 15. avgusta 1997

Miba Debevec, Andrej Debeljak, Stanko Vidmar

Konferenco je organizirala IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), potekala pa je v prostorih dublinskega univerzitetnega kolidža. Sodelovalo je več kot 2200 aktivnih udeležencev iz 62 držav.

Pljučni rak je v razvitih deželah najpogostejši vzrok smrti med vsemi vrstami raka in, kot kaže, bo še dolgo tako. Ključ do te bolezni je še vedno kajenje cigaret. Zato ne preseneča, da je med štirimi nagradenci za najbolj pomembne dosežke v triletnem konferenčnem obdobju tudi pravnik Clifford E. Douglas. Nagrado, imenovano po McCullenu, si je prislužil za svoja uspešna prizadevanja za ureditev omejevalne tobačne zakonodaje v ZDA.

Največji del konference so izpolnjevali trije temeljni načini zdravljenja pljučnega raka: kirurški, kemoterapijski in obsevalni ter seveda različne kombinacije teh metod zdravljenja.

Pri kirurgiji pljučnega raka so očitne širše indikacije pri napredovalih stadijih bolezni, ki so dolgo veljale kot neprimerne za tako zdravljenje, ker so bili uspehi zelo skromni tako glede na preživetje kot glede na kakovost življenja po posegu. Sedaj pogosteje operirajo tudi III.b in celo IV. stadij nedrobnoceličnega raka in dosegajo rezultate, ki to opravičujejo: bistveno boljše kratkoročno (dveletno) preživetje, pri nekaterih bolnikih pa tudi pomemben odstotek preživelih po petih letih. Tako operirajo tudi bolnike z malignim plevralnim izlivom, prizadeto zgornjo votlo veno in celo zajetim srčnim preddvorom. Mediastinalne bezgavke na nasprotni strani dosežejo in odstranijo prek sternotomije. Trdijo, da naj bi šele na tak način zanesljivo določili prizadetost mediastinalnih bezgavk. Prikazali so tudi primer bolnika, pri katerem so zaradi bronhiolo-alveolarnega raka naredili pnevmonektomijo najprej na eni strani, nato pa tudi na drugi strani in hkrati presadili polovico pljuč. Čeprav se nekateri ogrevajo za operativno zdravljenje III. stadija tudi pri drobnoceličnem raku, večina še vedno meni, da sta primerna za operacijo I. in II. stadij tega raka.

Vse več je izkušnejš s torakoskopsko kirurgijo (VATS = video-assisted thoracic surgery) kot diagnostično in terapevtsko metodo. Glede na to, da je med solitarnimi nodularnimi lezijami na pljučih do 40% malignomov, je VATS bistvena pridobitev za odstranjevanje in histološko opredelitev le-teh. Tudi za natančno določitev stadija malignoma se je uveljavila VATS kot uporabna in zanesljiva metoda, zlasti pri ugotavljanju razsoja po plevri, ki poteka v 4,5% primerov brez izliva. VATS se je izkazala tudi kot terapevtska metoda pri perifernih karcinoidih in perifernih karcinomih stadija T1N0 in T2N0, velikih do 5 cm, pri katerih ni pogojev za torakotomijsko resekcijo. Petletno preživetje je bilo primerljivo s preživetjem po klasični torakotomiji (40-60%). Poleg same ekscizije delajo z VATS tudi že lobektomijo.

Randomizirana študija ni pokazala bistvenih razlik med VATS in klasično mini torakotomijo glede izgube krvi, dolžine intubacije in dobe hospitalizacije. Ugotovili so naslednje zaplete: implantacijo tumorja, masovno krvavitev, podaljšano uhajanje zraka in tumorski razsoj. Približno 10% posegov je potrebno zaključiti s torakotomijo.

Na drugi strani pa se kirurško zdravljenje vse pogosteje izvaja kot paliativno z namenom olajšati težave in izboljšati kakovost preživetja. Med take posege spadajo t.i. debulking operacije, endoskopska sprostitev sapnika in velikih bronhijev z laserjem, zmrzovanjem, termokavterjem ter vstavitvijo različnih stentov v bronhialni sistem in požiralnik, pa tudi kirurška plevrodeza, perikardiektomija in fenestracija. Resekcijo in rekonstrukcijo zgornje votle vene, ki se izvaja predvsem pri mediastinalnih tumorjih z dobro prognozo, naredijo včasih tudi pri pljučnem raku. Pri tumorjih

zgorjega sulkusa tudi neradikalna resekcija bistveno zmanjša bolečino. Prav tako včasih pomaga proti bolečinam tudi resekcija rebra ali dela prsnice.

Odstotek operiranih bolnikov s pljučnim rakom ponekod narašča. Boljši rezultati preživetja pa so po ugotovitvah avtorjev z Japonske posledica večjega števila zgodaj diagnosticiranih tumorjev in zato nižjih stadijev bolezni in ne bistvenega napredka kirurškega zdravljenja.

Kemoterapijo pljučnega raka je obravnavalo največ udeležencev konference. Pri drobnoceličnem raku se je ta način zdravljenja v zadnjih desetletjih povsem utrdil, čeprav se petletna preživetja tudi z uvajanjem novih citostatikov niso izboljševala. Tako je srednje preživetje pri omenjenem stadiju večinoma do 16 mesecev in pri razširjenem stadiju največ 12 mesecev. Najpogosteje uporabljajo »klasične« citostatike ciklofosamid, etopozid, cisplatin, doksorubicin in vinkristin. Glede na doseženo preživetje so kombinacije teh citostatikov praktično enakovredne.

Pri nedrobnoceličnem raku, pri katerem standardna kemoterapija še vedno ni določena, zbuja upanje za boljše preživetje novi citostatiki, ki so bili v zadnjih letih že toliko preizkušeni, da so pripravljeni za rutinsko uporabo. O njih je bilo največ poročil. To so predvsem: taksana paclitaxel (Taxol) iz pacifiške tise in docetaxel (Taxotere) iz evropske tise, vinca alkaloid vinorelbin (Navelbine), analog citozin arabina gemcitabin (Gemzar), derivata iz alkaloida kitajske rastline Camptotheca acuminata z imenom irinotecan (CPT-11) in topotecan (Hycamptin). Za vsakim izmed naštetih citostatikov stoji močna farmacevtska družba. Vse so konferenco sponzorirale, nekatere med njimi so pridobile tudi posebne mini simpozije. Na njih so izbrani strokovnjaki celovito predstavili rezultate zdravljenja z novimi zdravili. Čeprav odstotek odgovora na posamezne citostatike ni bistveno boljši kot pri nekaterih že znanih zdravilih, pa sta spodbudna doseženi odgovor in preživetje pri nedrobnoceličnem raku, ki so ga zdravili z nekaterimi kombinacijami novih in starih citostatikov. Zlasti je pomembno, da so dosegli regres tudi v primerih, ko že uporabljena kemoterapija ni imela učinka. Če je verjeti poročilom, je pri tej vrsti pljučnega raka najbolj učinkovita kombinacija paclitaxel-cisplatin oz. carboplatin, ki so jo ponekod že sprejeli kot standardno kombinacijo. Terapevtski odgovor lahko pričakujemo pri 40% bolnikov. Z metaanalizami kombiniranega citostatskega zdravljenja bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom so ugotovili 1,5 meseca daljše srednje preživetje, 10% več bolnikov pa je preživele eno leto. Pričakovana smrtnost zaradi toksičnosti kemoterapije je 1%. Najmanjšo toksičnost med novimi zdravili je pokazal gemcitabin. Z njim so dosegli pri bolnikih v III. in IV. stadiju bolezni 30-54% odgovora, srednje preživetje pa je bilo med 7 in 15 mesecev.

Preživetje nedrobnoceličnega raka skušajo podaljšati s kombinacijo t.i. neoadjuvantne kemoterapije in operacije ali pa kemoterapije z obsevanjem po t.i. konkurentnem načinu. Vendar se taki načini zdravljenja uporabljajo le v kontroliranih kliničnih študijah, ker še niso toliko preverjeni, da bi bila opravičljiva rutinska uporaba.

Dosežke obsevanja pljučnega raka skušajo izboljšati na eni strani z večjim številom frakcij, na drugi strani pa s točnejšim načrtovanjem ciljnega volumna. Po postopku CHART (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy) se obseva večkrat dnevno v nekajurnih točno določenih intervalih. S tem se skrajša skupni čas obsevanja in lovi podvojitveni čas hitro rastočih tumorjev, obenem pa onemogoči okrevanje rakastih celic, prizadetih zaradi obsevanja. Randomizirana multicentrična študija 563 bolnikov z nedrobnoceličnim rakom je pokazala po takem obsevanju boljše dveletno preživetje, manj lokalnih ponovitev in daljši interval brez bolezni. Pri tem so bile težave zaradi samega obsevanja, predvsem ezofagitis, znosne.

Natančnejšo omejitev obsevalnega volumna omogoča 3-DCRT (three-dimensional conformal radiotherapy). Zato se lahko dajejo višje tumorske doze ob enaki prizadetosti zdravega tkiva. To pa omogoča nekaj mesecev daljša srednja preživetja.

Z enkratno endobronhialno brahiterapijo so pri centralnih tumorjih dosegli enako paliacijo kot s teleterapijo.

Vloga kombiniranega zdravljenja z operacijo in obsevanjem še vedno ni bila dokončno ocenjena na podlagi dovolj obsežne randomizirane študije. Za bolnike v I. in II. stadiju nedrobnoceličnega raka, ki so bili operirani radikalno, velja, da je obsevanje nepotrebno. Drugače je pri III. stadiju bolezn. Tu so bili rezultati preživetja po kombiniranem zdravljenju različni. Predoperativno obsevanje je v navadi le pri tumorjih zgornjega sulkusa. Za oceno vrednosti pooperativnega obsevanja pa poteka prva metaanaliza vseh randomiziranih študij, med njimi je tudi slovenska iz obdobja 1988-92, ki bo zaključena do prihodnjega leta.

Profilaktično obsevanje glave (PCI) pri drobnoceličnem raku je bilo pred leti zelo razširjeno. Potem se je zaradi ugotovljenih nevro-psiholoških posledic, domnevno zaradi obsevanja, ta način dodatnega zdravljenja manj uporabljal. Novejše prospektivne študije so dokazale, da PCI brez sočasne kemoterapije ne povzroča takih okvar in da ima le-te 40-60% bolnikov že od prej, po obsevanju se samo izraziteje pokažejo. Preživetje po PCI je bilo pri nekaterih študijah značilno daljše. Vse to in pa manjša pogostnost možganskih metastaz po PCI so vzrok, da se PCI spet pogosteje izvaja. Nekateri zagovarjajo PCI tudi pri nedrobnoceličnem raku, kjer je tudi visok odstotek možganskih metastaz. Pri že ugotovljeni solitarni metastazi nedrobnoceličnega raka daje najboljše rezultate kirurška odstranitev in nato obsevanje celih možganov. Za multiple metastaze korist takega načina zdravljenja ni dokazana. Proti pričakovanju je bilo na tej konferenci razmeroma malo poročil o imunskem zdravljenju. O interferonu je bilo komaj kaj poročanega, nekaj več je bilo prispevkov o interleukinih. Novost pa je genska terapija pljučnega raka. Znano je, da je pojav raka povezan z gensko okvaro regulacije celične rasti in delitve. Zato skušajo s pomočjo virusov doseči korekcijo okvarjenih genov, pri pljučnem raku predvsem p53, kar vpliva na potek zdravljenja nedrobnoceličnega raka. Pri nekaterih bolnikih je uspelo z injekcijami retrovirusov neposredno v tumor doseči regres tumorja in ustaviti napredovanje bolezni.

Po tradiciji konferenca obravnava tudi pleuralni mezoteliom. Dejstvo je, da je te bolezni po svetu vedno več in da do sedaj še ni bila uveljavljena taka klasifikacija te bolezni, ki bi omogočala primerjavo rezultatov zdravljenja. IMIG (International Mesothelioma Interest Group) predlaga novo TNM klasifikacijo. Še vedno velja, da nobeden izmed posameznih načinov zdravljenja ne daje zadovoljivih rezultatov in da sta mortaliteta in incidenca pri tej bolezni pogosto enaki. Pri iskanju najboljših kombiniranih metod zdravljenja je nujno potrebno izvajati zdravljenje študijsko. Od citostatikov je največ učinka pokazal doksorubicin, pri katerem so ugotovili odgovor pri 15-18% bolnikov. Kombinacije z novjšimi citostatiki so šele v preizkušanju. Imunsko zdravljenje z interleukinom ni izzvalo regresa mezotelioma.

Pogostost pojava novega primarnega raka (SPT) pri bolnikih z uspešno zdravljenim rakom pljuč je spodbudila k ugotavljanju dejanskega tveganja za SPT in iskanju možnosti za kemoprevencijo. Primarna prevencija je že dolgo znana: ne kaditi. Poteka več mednarodnih študij za ugotavljanje zaščitnega delovanja nekaterih snovi. Ena takih študij z imenom EUROSCAN, pri kateri sodeluje tudi ljubljanska Klinika za torakalno kirurgijo, je bila predstavljena na konferenci. Prvi rezultati bodo znani ob koncu leta.

Na konferenci je sodelovalo 6 udeležencev iz Slovenije, ki so prispevali 4 poročila. Trem izmed njih je omogočil udeležbo Bristol-Myers Squibb, vodilni svetovni proizvajalec citostatikov, za kar mu gre naša zahvala.

SEDMI SVETOVNI KONGRES O INTENZIVNI TERAPIJI

Ivan Vidmar

V Evropi smo navajeni, da je ob pričetku vsake pomladi v Bruslju mednarodni simpozij o intenzivni terapiji in urgentni medicini ter vsako jesen letni kongres Evropskega društva za intenzivno medicino. Obe strokovni srečanja sta res kakovostni in množici udeležencev prav gotovo predstavita vse novosti in glavne probleme, ki se pojavljajo v intenzivnih enotah.

V širšem obsegu pa organizira Svetovna zveza združenj za intenzivno medicino (član je seveda tudi naše Združenje) vsaka štiri leta svetovni kongres, tokrat je bil že sedmi: od 29.6. do 3.7.1997 v kanadski prestolnici Ottawi. Poleg prereza dosežkov stroke na vsakem subspecialnem področju je bila rdeča nit kongresa ekonomija in etika v intenzivni terapiji, kar je bilo navedeno tudi v kongresnem naslovu. Velik, lahko bi rekel celo odločilni poudarek je bil na dogajanjih v razstavnih prostorih in na satelitskih sponzoriranih simpozijih, ki so se odvijali v različnih hotelih v mestu. Omogočili so celovito (čeprav včasih pristranski) pogled na obravnavano problematiko.

Če na prvem mestu strnem nekaj vtisov s strokovnega dela, lahko ponovim, kar so poudarjali vsi predavatelji na osnovi obsežnih metaanaliz, da je napredek viden le v malih korakih. Tako so pri ARDS ponavljali definicijo, ki jo je ustoličila Transatlantska konsenzualna konferenca (iz prejšnje definicije je izločila PEEP – pozitivni končni ekspiratorni pritisk) in napovedovali spremembo imena diagnoze (verjetno akutna pljučna okvara). Pozitivna vloga surfaktanta naj bi bila nesporna, vendar samo, če ga apliciramo v stadiju pred umetno ventilacijo (le-ta ga spremeni v inaktivno agregirano obliko?). Tudi ventilacija z obrnjenim razmerjem naj ne bi bila potrebna, če je PEEP visok. Dokončnega konsenzualnega mnenja o uporabi dušikovega oksida (NO) v zdravljenju ARDS še ni. Nekoliko presenetljiv vtis je pustil sklop predavanj o prehrani kritično bolnih. Izhajal je iz izkušnje, da v intenzivnih enotah pretiravajo s hiperalimentacijo, razen pri hudo opečenih bolnikih, ko redkokdaj dosežemo zaželen vnos kalorij. Seveda je bil tudi tokrat poudarek na enteralnem hranjenju, ki ima pri internističnih bolnikih eno samo kontraindikacijo: NEC – nekrotizantni enterokolitis pri novorojenčkih.

Eno plenarno zasedanje je bilo posvečeno genski terapiji, ki v klinični praksi še ni dala dveh bistvenih odgovorov: ali lahko predvidevamo odgovor gostitelja in kako pogosto ponavljati (tj. kakšna je varnost in kakšna je učinkovitost). Pri zdravljenju ARDS bo morda prišel v poštev vnos gena, ki je odgovoren za nastanek prostaglandin sintaze.

Velik poudarek je kongres dal tudi uvedbi PCT (prokacitonin), ki naj bi kot laboratorijski označevalec najbolj zanesljivo diferenciral bakterijsko vnetje od nebakterijskega (metodo določanja so razvili v laboratorijih francoske vojske in prve objave segajo v leto 1993).

Pediatrična predavanja so bila običajno združena oz. pridružena neki skupni tematiki, razen sklopa plenarnih predavanj o pooperativnem vodenju otrok po operaciji prirojene srčne napake. Še vedno je pereče odprto vprašanje, kako v pediatriji vrednotiti minutni volumen srca. S. Fanconi iz Züricha je imel še najmanj zadržkov do transezofagealnega dopplerskega merjenja. Zanimivo, da so le pediatri omenjali obsežno (več kot 1000 odraslih bolnikov) Connorsovo študijo, ki jo je lansko leto objavila JAMA, da je v skupini, kjer so merili pljučni zagozditveni tlak (pri otrocih se metoda uporablja bistveno redkeje kot pri odraslih), smrtnost značilno večja kot v primerjalni skupini.

Tudi zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije je kljub dramatičnemu izboljšanju z uvedbo NO v vdihanem zraku, še vedno aktualno. Tako kaže, da ima v zdravljenju večji pomen rahlo alkalni pH arterijske krvi kot pa nižji pCO₂. Ali so inotropna zdravila na mestu ali celo kontraindicirana, je odprto vprašanje.

Predavatelji iz ZDA in Kanade so dali kongresu razpoznavni pečat v temah, ki so obravnavale ekonomijo v intenzivnih enotah. Najbolj odmevni nastop na to temo je imel znani Bart Chernow (bivši glavni in sedanji častni urednik revije *Critical Care Medicine*), ki je poenostavljeno povedal, da je medicinski uspeh vsake intenzivne enote odvisen samo od denarja in od ničesar drugega kot od denarja ter ta stavek ponavljal kot refren na koncu vsake misli, ki jo je v predavanju predstavil. To je področje, kjer se kongresi na evropski celini bistveno razlikujejo od ameriških. Kako zelo se spreminjajo razmere tudi v Evropi, ponazarjajo besede F. Beaufila, vodje multidisciplinarnih intenzivnih enot v pariški otroški bolnici Robert Debré, ki jih je povedal ob neki drugi priložnosti, da ga je namreč uprava bolnice z dekretom suhoparno obvestila, da mora zmanjšati letne stroške v intenzivni enoti za osem odstotkov. Etična vprašanja na kongresu so izhajala v glavnem iz ameriškega pravnega reda in so se dotikala že večkrat obravnavanega pravnega zastopnika, vnaprejšnjega pristanka za posege in zdravniških odločitev DNR – ne reanimirati. Precej razprave in pomislekov je bil deležen Daniel Callhan z razmišljanjem o nasprotnih interesih zdravnika in zdravnika-rizikovalca. Prvi sprejema smrt kot nekaj naravnega, drugi pa jo skuša premagati. Razpravljalci so menili, da razlika med tema profiloma v svojem bistvu ni tako velika in nepremostljiva in da jo vsiljuje anglosaksonsko pravo proti volji zdravnikov.

Slovenska intenzivna terapija je bila prisotna s svojimi šestimi udeleženci tako pri organizacijskem delu Svetovne zveze združenj kot v strokovnih predstavitev (predavanje in trije plakati).

Zanimivo je vedeti

ČUJTE, ČUJTE, KAJ ŽGANJE DELA

Anton Prijatelj

Kolikor je znano, je bila prva slovenska knjiga proti alkoholu natisnjena leta 1847 v Celovcu z naslovom *Čujte, čujte, kaj žganje dela*. Prigodba žalostna ino vesela za Slovence. Knjigo je napisal Heinrich Zschocke. Poslovenil jo je F. GL. »Natisnil ino na prodaj jo je imel« Joan Leon v Celovcu. Uvod z naslovom *Prijatelji pomagajte!* je napisal »Vaš znani prijatelj Ljubomir«, psevdonim Antona Martina Slomška. Na koncu knjige je *Žalostna pesem*, ki v 25 vrsticah opisuje usodo žganjepivcev. Napisal jo je Anton Martin Slomšek.

Eden prvih Slomškovih življenjepiscev dr. Anton Medved o tej knjigi piše takole: »Proti strašnemu pogubonosnemu pijančevanju je Slomšek izdal knjižico: *Čujte, čujte, kaj žganje dela!* Prigodba žalostna in vesela za Slovence (1841). Knjiga nosi sicer na čelu pripombo: »Poslovenil F.G., a je pristno Slomškovo delo; pod uvodom in sklepno pesmijo je tudi on s polnim imenom podpisan. Spoznal je na Koroškem, deloma tudi na Štajerskem grozno nevarnost, ki preti našemu ljudstvu vsled strastnega žganjepitja; ljudje slabijo na duši in telesu, se pokvarijo strabovito v nraustvenem in gmotnem oziru, kar se na žalostnem vzgledu kaže v oni knjižici. Sloj je presunljiv, pripoved gorostasna. Slomšek izkuša s krepkimi izrazi nekatere rojake odurniti od usodepolne razvade.

V tem delcu je Slomšek rano pokazal na inace zdravem telesu našega naroda; poučil je narod o zeló pogubljivi razvadi, ki je tem bujša in nevarnejša, ker široko sega med bolj zapuščene sloje. Tukaj lepo vidimo, da je Slomšek šel poučevat, kjerkoli je videl nujno potrebo; nič se ni sramoval, stopiti med ljudi, kakoršnih se navadno olikanci izogibljajo. In to je plemenito! Ako sploh kdaj, tukaj je bil dober nauk umesten. Daj Bog, da bi le mnogo koristil.»

V ta zapis so se prikradle avtorju tri netočnosti. Prva je bil datum izdaje, saj je na platnicah jasno napisano, da je knjiga izšla 1847 in

ne 1841. Druga pa, da je knjiga prevod. V izvodu iz NUK-a je z roko napisan avtor Zschocke, Heinrich. Kdo je knjigo prevedel, ali res Felicijan Globočnik ali sam Anton Martin Slomšek? V uvodu se je Slomšek namreč podpisal kot »vaš znani prijatelj Ljubomir«. Slomškov življenjepisec dr. Franc Kovačič pa v življenjepisju iz leta 1934 piše o Slomškovem delovanju proti žganjepitju z naslednjimi besedami: »Proti žganjepitju je Slomšek že v prvem letniku »Drobtinica« objavil poslovenjen spis »Vesela povést od svetiga Janža bratovščine«. Ker se je pitje žganja zlasti po letu 1848 med našim ljudstvom strašno razpaslo, je Slomšek izdal svoj pastirski list, obenem pa je prevedel Felicijan Globočnik na njegovo pobudo nemškega pisatelja Čokeja (Zschocke) spis proti žganju »Čujte, čujte, kaj žganje dela!« (Iv. Leon v Celovcu 1847 in 1848). Slomšek je tej knjižici spisal uvod in dodal pesem zoper žganje. Vse to je odmev velikega pokreta za streznenje ljudstva, ki se je v štiridesetih letih širil iz Amerike preko Irse in Anglije v Srednjo Evropo in prodril tudi v Avstrijo, zlasti v Galicijo in Šlezijo, kjer je pitje žganja najhujše razsajalo. Kakor v drugih pogledih je skušal Slomšek pridobiti svoje Slovence za velike in plemenite ideje, ki so takrat prešinjale svet. Bilo mu je jasno, da je pijančevanje, zlasti pitje žganja, naj-večji sovražnik krščanskega življenja ter narodnega zdravlja in imetja.»

Knjižico *Čujte, čujte, kaj žganje dela* je avtor napisal kot zgodbo, ki naj bi jo doživel ob nekem popotovanju z Dunaja na Koroško. Knjižica je razdeljena na 20 poglavij:

1. Modra popotnika dva.
2. Dvoje žalostnih pisem.
3. Velika nesreča, de se Bogu vsmili!
4. Glejte ga pjanca! zvernil se je.
5. Čudo! Tudi v taberni modri možje.
6. Kdo ima greh. De žganje pijejo!
7. Kako čudno se ljudje spoznajo!
8. Vse je zapravlil; se še obesil!
9. Stari prijatelji ino pa star dnar.
10. Kdor preveč pije, malo popije.
11. Kaj se vam zdi, možje, kako bi pomagali?
12. Kaj pomaga zdihovati, pa križam roke deržati!
13. Možje! sežimo si v roke!
14. Petero zapoved svetiga Janža braterne.
15. Pridiga po domače.
16. Kaj bo iz tega?
17. Veselje pride za žalostjo.
18. Otrôka dveh žganopivcev.
19. Gostija, de je malo takih.
20. Si pošteno začel; je konec vesel.

Avtor pripoveduje v prvi osebi. Zgodba se začne s potovanjem z Dunaja na Koroško. Na poti sreča mladega zdravnika Morica Travnja, s katerim se takoj v začetku potovanja zapleteta v pogovor o uživanju alkoholnih pijač. Zdravnik mu zaupa, da je na poti domov, saj mu je umrl oče nenadne smrti zaradi kapi. Pravzaprav se vrača s poti, na kateri je spremljal bogatega kneza, ki ga je bogato obdaroval, ko je zapustil njegovo službo. Hkrati se izpove, da je bil zaročen s sosedovo Mino. Njen oče je naredil samomor, potem ko je zapravlil vse premoženje. Zaradi te sramote je Mina zapustila dom in odpotovala neznanu kam. Tako se zdravnik Moric vrača domov razočaran. Za vse svoje težave krivi pretirano uživanje alkoholnih pijač, zlasti žganja. Na potovanju ju doleti nesreča, saj voznik zaradi prehitre vožnje in popite pijače zvrne voz in se sam pri tem hudo poškoduje, oba popotnika pa preživita nezgodo brez poškodb. Seveda se je potovanje zaradi nezgode zavleklo. V kraju nesreče morata prenočiti in zvečer poslušati o tegobah domačinov; ti tožijo, da ima kraj preveliko število gostiln, zaradi česar prebivalci pretirano uživajo žganje. Tu se je pripovedovalec poslovil od zdravnika.

Čez kako leto avtorja pot zanese na Štajersko, kjer sreča mlado šiviljo s Koroškega. Kmalu ugotovi, da je to deklica bivša zaročenka zdravnika Morica. Avtorjeva žena vzame Mino v službo. Čez čas gre avtor na obisk k zdravniku Moricu in ugotovi, da je le-ta postal uspešen zdravnik, ki mu je uspelo zatrei pretirano uživanje žga-

nja s pomočjo Bratovščine svetega Janža. Ta bratovščina ima pete-ro preprostih zapovedi:

»Mi podpisani, ki nas je mnoga nesreča zvučila ino prepričala, de je pijanost per Bogu ino ljudeh blezo nar ostudnejši pregreha, ino de posebno žganica, naj se jim kakor kolj pravi, človeku, ki jih pije, zdravje kalijo, dušo ino truplo morijo, nemarnost, razvujzdanost, sromšatvo, kreg in preprij ino več takiga hudiga rodijo ino dôsti jih v velike hudobije napeljujejo: – se slovesno z vsimi svojimi domačimi v keršansko bratovšno treznosti zavežemo ino pričô Boga ino pričô svojih sosedov nasledno zvesto dopolniti terdno obljubimo«:

»Pervič: Nobeniga žganja piti, ne svojim domačim zake pije dovoliti, ne prijatlam svojim alj gostam vnuditi, ne katerim koli delavcam dajati, tudi ne prodajati ne kupovati; temuč veliko več prijatle ino znance pregovarjati, de se bodo te strupne pije zderžali.«

»Drugič: Se z nobenim pijancam ne v tabernah ne po drugih krajih muditi, ampak bēžati iz kraja, kjer se za pijanšino ljuba pamet prodaja.«

»Trekic: Bratovšini oblast dodelimo, vsakiga iz svoje tovaršije potisniti, ki zaobljube ne derži, ter ga bratam ino sestram na znanje dati, naj se ga varjejo.«

»Četertič: Vsako leto naj se braterna znide, si potrebne predpostavljene izvoli, de bodo potrebno oskerbeli, ino vse kar družbo zade-ne, oglasi.«

»Petič: Kdor želi v to družbo stopiti, se lahko vsaki den očetu družbe alj nja namestniku oglasi in svoje ime podpiše, alj zapisati da, ino s tem bo v bratovšno zapisan.«

Seveda je avtor zdravniku povedal, kje je njegova zaročenka. In vse se je srečno končalo, s poroko seveda in s plačilom vseh dolgov. Tako so v kraju odslej srečno živeli.

Avtor knjige je bil v prejšnjem stoletju v nemško govorečih deže-lah zelo znana osebnost, saj mu je v Allgemaine Deutsche Biographie, ki je izšla leta 1900 v Leipzigu, posvečenih 16 strani. Tam je zapisano, da je bil Johannes Heinrich, Daniel Zschokke rojen leta 1771 v Magdeburgu v Nemčiji. Bil je sin obrtnika, ki si je v sedemletni vojni pridobil precej premoženja. Oče je pri odraščajočem sinu kmalu odkril razgibano naravo in voljo do znanja ter odkrivanja skrivnosti življenja. Študiral je teologijo, hkrati pa poslušal še pravo in filozofijo. Že med študijem je zaslovel kot pisec dramskih del.

Po doktoratu iz teologije se je pričel zanimati za prirodoslovne vede. Znana so njegova znanstvena dela na omenjenih področjih. Ob izbruhu revolucije v Franciji je nove ideje navdušeno sprejema-l z željo, da bi jih uporabil v praksi in s tem skušal ljudi in rešiti iz zaostalosti. Zato si je zaželel spoznati svet prek meja Nemčije. Leta 1795 je odšel v Švico, kjer se je začel tudi politično udejevstvovati. Tudi tu je postal kmalu priljubljen kot prosvetitelj in avtor znanstvenih del.

Konec 18. stoletja ob vdoru Napoleona v Švico je sodeloval pri reorganizaciji kantonalne ureditve v deželi, ki je začela mirneje živeti. Na prebivalstvo so slabo vplivali vihari časi, ki so se globoko vtisnili v Zschokkejev značaj. Zato se je vključil v družbena dogajanja in se posvetil študiju botanike, kemije in fizike. Z navdušenjem se je posvetil tudi prosvetiteljskemu delu. Soustanovil je rokodelske šole, podporna društva, gluhoemnice in kmetijske šole. Leta 1817 je izdal delo *Brautwienpest – Nadležna navada pitja žganih pijač za kmetijske šole in razumne ljudi*. V delu je predvsem svaril pred pogubno navado čezmernega pitja. Delo je izšlo v devetih izpopolnjenih izdajah. Med zadnjimi leta 1837. Žalostna zgodba kot svarilo in nauk za bogate in revne ter stare in mlade. Do svoje smrti leta 1848 je izdal še mnogo poljudnoznanstvenih del, sprejet je bil v Akademiji znanosti v Nemčiji in bil bogato nagrajen na nemškem dvoru.

Prevajalec Zschokkejevega dela duhovnik Felicijan Globočnik je bil rojen 16.10.1810 v Braslovčah in umrl 12.11.1873 v Grižah. Bil je tesen Slomškov sodelavec.

Zelo podobna pa je zgodba, ki jo je objavil Slomšek v Drobntinich iz leta 1846, z naslovom *Vesela povest od svetiga Janža bratovšine* (poslovenjena). Tudi v tej zgodbi pride popotnik v svoje kraje

(Šlezija, Poljska) po daljši odsotnosti in ugotovi, da je pitje žganja povsem ponehalo, odkar imajo v kraju Bratovščino sv. Janža, ki svojim članom prepoveduje pitje žganih pijač. Na devetih straneh na dolgo in široko opisuje škodljivo uživanje žganih pijač. Vse kaže, da je prevod knjige »Čujte, čujte, kaj žganje dela« nastal pod Slomškovim vplivom, če je ni celo prevedel sam Slomšek.

Viri

1. Allgemeine Deutsche Biographie. Fünfundvierzigster Band. Leipzig 1900: 449–65.
2. Drobntince za Novo leta 1846. Učitelam ino učencam, starišam ino otrokom v podvučenje ino kratak čas. I. Leto. Na svetlo dal Anton Slomšek, viši ogleda šol Lavantinske škofije.
3. Čujte, čujte, kaj žganje dela. Prigodba žalostna ino vesela za Slovence. Heinrich Zschokke. Poslovenil F. GL. (Felicijan Globočnik). V Celovci 1847.
4. Knezoskof lavantinski Anton Martin Slomšek. Spominska knjiga ob stoletnici njegovega rojstva. Spisal dr. Anton Medved, c. kr. prof. v Mariboru. Izdala in založila Družba sv. Mohorja v Celovcu 1900.
5. Anton Martin Slomšek, služabnik božji. Spisal prelat dr. Franc Kovačič 1934. Založila družba sv. Mohorja v Celju.

Zdravniški vestnik pred 60 leti

ŠTEVILKA 1/1938

Anton Prijatelj

Prva številka Zdravniškega vestnika – strokovnega glasila sloven-skega zdravništva, je izšla januarja leta 1938. Uredništvo in uprava: dr. R. Neubauer – Golnik.

- Dr. Miroslav Hribar: † Prof. dr. Šerko
 - Dr. Bogomir Magajna: In memoriam!
 - † Prof. dr. A. Šerko, dr. Adler: Individualna psihologija (Odlomek iz znanstveno literarne zapuščine pokojnika.)
 - † Prof. dr. Alfred Šerko: Depresivna zavrtoš in kardiazol
 - Dr. Miroslav Hribar: Zdravljenje shizofrenije z insulinom
 - Dr. M. Kamin: Sodobno zdravljenje duševnih boleznj (s posebnim ozirom na shizofrenijo)
 - Dr. M. Kamin: Zapisek k Šerkovi involutivni parafreniji
 - Dr. Kanoni – München: Nekaj bežnih vtisov in misli z Ršdingovega predavanja o duševnih boleznih, njih individualnem zdravljenju ter preprečevanju
- Stanovski vestnik:
- Dr. Mirko Černič – Maribor: Osnove stanovskega reda in naša zdravstvena služba

† Prof. dr. Šerko

Prof. dr. Alfred Šerko je umrl 14. januarja 1938. V prvi januarski številki Zdravniškega vestnika leta 1938 so mu praktično posvetili vso številko. Nekrolog je napisal dr. Miroslav Hribar. Šerkov tesni sodelavec dr. Bogomir Magajna pa je v članku In memoriam primerjal pokojnega dr. Šerka z Axel Munthejem z naslednjimi besedami: »Oba sta bila mlada v tistih dneh, ko je pognala psibiatrija kot velikansko drevo iz skupne njive medicine, v tistih dneh, ko so Dostojevski, Strindberg, Ibsen že odkrili ogromne prepade človeških duš in se je psibiatrija zavedala, da mora iz špekulacij na popolnoma nova pola, če se boče približati resnici. Vrsta znamenitih ljudi je tedaj delala na veličastni novi zgradbi, med njimi tudi Šerkova učitelja Kraft Ebbing in Kraepelin in učitelj Axel Muntheja na pariški Salpetriere Charot. Munthe in Šerko sta se zatekla na novo polje, da bi pomagala orati nove brazde. Munthe – pretežno umetniška narava – je pobegnil – vendar je znal kot pisatelj odkrivati najtanjše črte človeške duše – Šerko v pretežni meri znanstvena duša, se je grizel naprej v znanost in v njej izoral ne samo eno brazdo.«

Prof. dr. Alfred Šerko je bil rojen 16. julija 1879 v Cerknici. Po maturi v Ljubljani je odšel študirat na Dunaj, kjer je promoviral za doktorja filozofije z disertacijo »Ueber den Begriff des Wesens bei Spinoza«. Že med študijem filozofije se je zanimal za psihiatrijo in poslušal predavanja Krafft Ebinga in Sigmunda Freuda. Nadaljeval je študije na medicini in že kot študent praktical na psihiatrični kliniki pri prof. Ervinu Stranskem. Na medicini je doktoriral leta 1909. Takoj je odšel v München k tedaj največjemu psihiatru prof. Kräpelinu. Tu se je lotil študija parafrenije, ki so jo do tedaj šteli k shizofrenijam. Po dolgem študiju in dokazovanju na velikem številu primerov mu je Kräpelin priznal in prevzel v psihiatrično diagnostiko parafrenija. Šerko je izdal leta 1912 razpravo »Ueber paranoide Erkrankungen«. Leto kasneje je na sebi preizkusil delovanje meskalina. Strokovna pot ga je vodila na Dunaj k Wagner v Jaureggu. Od tam je odšel v Trst, kjer je delal kot privatni specialist psihiater – nevrolog in tudi kot sodni izvedenec. Med prvo svetovno vojno je bil na raznih frontah in raznih vojaških bolnišnicah. Takoj po koncu I. svetovne vojne je poskušal pridobiti habilitacijo na Dunaju, kjer pa mu niso bili naklonjeni. Zato je odšel v Prago, kjer je bil habilitiran kot privatni docent nevrologije in psihiatrije. Z vsemi močmi se je boril za slovensko univerzo in medicinsko fakulteto. Bil je dekan medicinske fakultete in dve leti tudi rektor univerze. Za študente medicine je napisal leta 1924 knjigo »Živčevje človeka I: Anatomija« in leta 1925 »Živčevje II: Fiziologija«. Leta 1934 je napisal in izdal knjigo »O psihoanalizi«, v kateri je kritično presojal Freuda in njegove teorije.

Uvajal je takrat nove metode zdravljenja, tako z insulinom in kardiacolom. Kot šef oddelka v bolnišnici za duševne bolezni v Ljubljani je uvedel proste izhode za bolnike in jim s tem omilil občutek internacije in vrnil zavest svobodnega človeka.

Nove knjige

PRIKAZ

Sodna medicina

Medicinsko izvedenstvo 96: Ocenjevanje telesnih poškodb. Uredila Jože Balažic in Borut Štefanič. Inštitut za sodno medicino Medicinske fakultete v Ljubljani, 1997, 232 strani.

V zborniku Ocenjevanje telesnih poškodb so objavljeni prispevki, ki so bili predstavljeni na 2. memorialnem sestanku akademika Janeza Milčinskega decembra 1996. Večino prispevkov so pripravili zdravniki specialisti sodne medicine, svoje poglede na problematiko ocenjevanja telesnih poškodb pa so dodali tudi zdravniki drugih specialnosti, pravniki, toksikologi in uslužbenci Ministrstva za notranje zadeve.

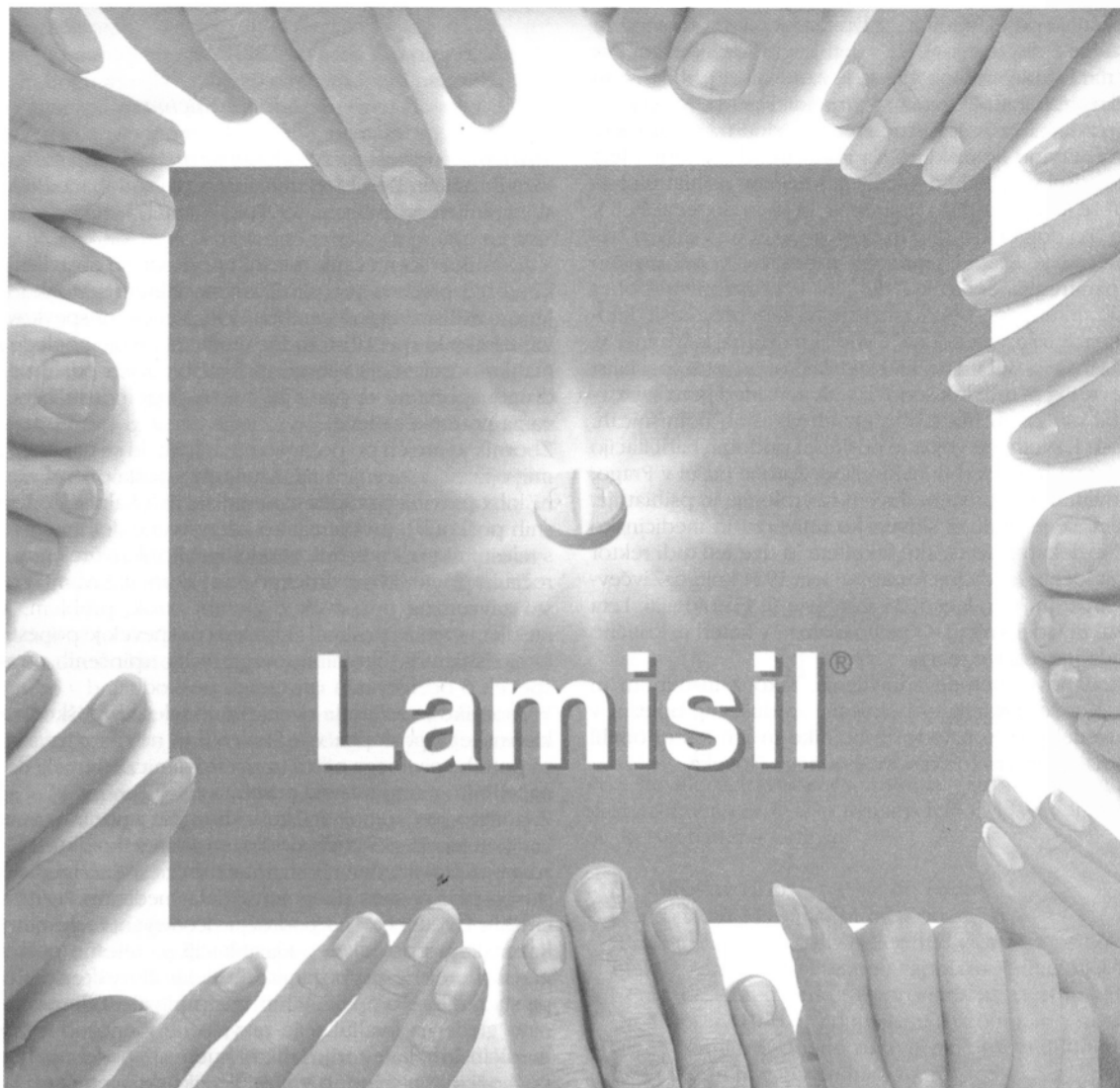
Zbornik je urejen po posameznih temah, ki se nanašajo na probleme v zvezi z ocenjevanjem telesnih poškodb pri raznih zdravniških opravilih (izvedenstvo, mrliški in lokalni ogled, prijava telesnih poškodb), problematiko zdravstvene dokumentacije v zvezi s telesnimi poškodbami, zgodovinski prikaz urejenosti tega področja in primerjavo z drugimi evropskimi državami. Posebno mesto zavzema prispevek o zlorabi otrok, problem, ki je v današnjem času še posebej aktualen (prispevek je popestren z različnimi risbami in barvnimi fotografijami trpinčenih otrok), ter prispevek o ocenjevanju iatrogenih poškodb.

V zborniku je zajeto le ocenjevanje telesnih poškodb za potrebe kazenskega postopka v R Sloveniji in ne obravnava ocenjevanja za potrebe civilnega prava in zavarovalnic, ki temelji na drugačnih načelih in ima tudi svoje posebnosti.

Zagotovo pa osrednje mesto v zborniku zavzema osnutek klasifikacije telesnih poškodb po Kazenskem zakoniku R Slovenije, ki so ga pripravili zdravniki na Inštitutu za sodno medicino in predstavlja prvi poskus poenotenja dela medicinskih in sodnomedicinskih izvedencev na področju ocenjevanja telesnih poškodb v kazenskem postopku. V klasifikaciji so telesne poškodbe topografsko urejene po posameznih delih človeškega telesa, dodani pa sta poglavji o opeklinah in zastrupitvah. Telesne poškodbe so nato glede na kvalifikacijo razvrščene v eno od treh pravnih in medicinskih kategorij: lahka, huda ali posebno huda telesna poškodba. Smiselno so v klasifikacijo vključene tudi latinske diagnoze in izrazi, kar je v pomoč predvsem laikom na področju medicine, za stroko pa je s tem dana možnost primerjave diagnoze. Avtorji so poudarili, da gre za osnutek klasifikacije, ki se bo sčasoma še dopolnila, po potrebi razširila ali spremenila v določenih podrobnostih. V prihodnosti bi lahko izšla tudi kot samostojni priročnik.

Pričujoče delo je v prvi vrsti namenjeno sodnim izvedencem medicinske stroke, ki se vsakodnevno srečujejo s problematiko ocenjevanja telesnih poškodb, nedvomno pa bodo koristne nasvete v knjigi našli tudi zdravniki drugih strok, predvsem kirurgi in splošni zdravniki, študenti medicine in prava, sodniki, tožilci, odvetniki in ostali, ki se pri svojem delu redno ali vsaj občasno srečujejo z ocenjevanjem telesnih poškodb in neenotno »doktrino« na tem področju.

Peter Kadiš



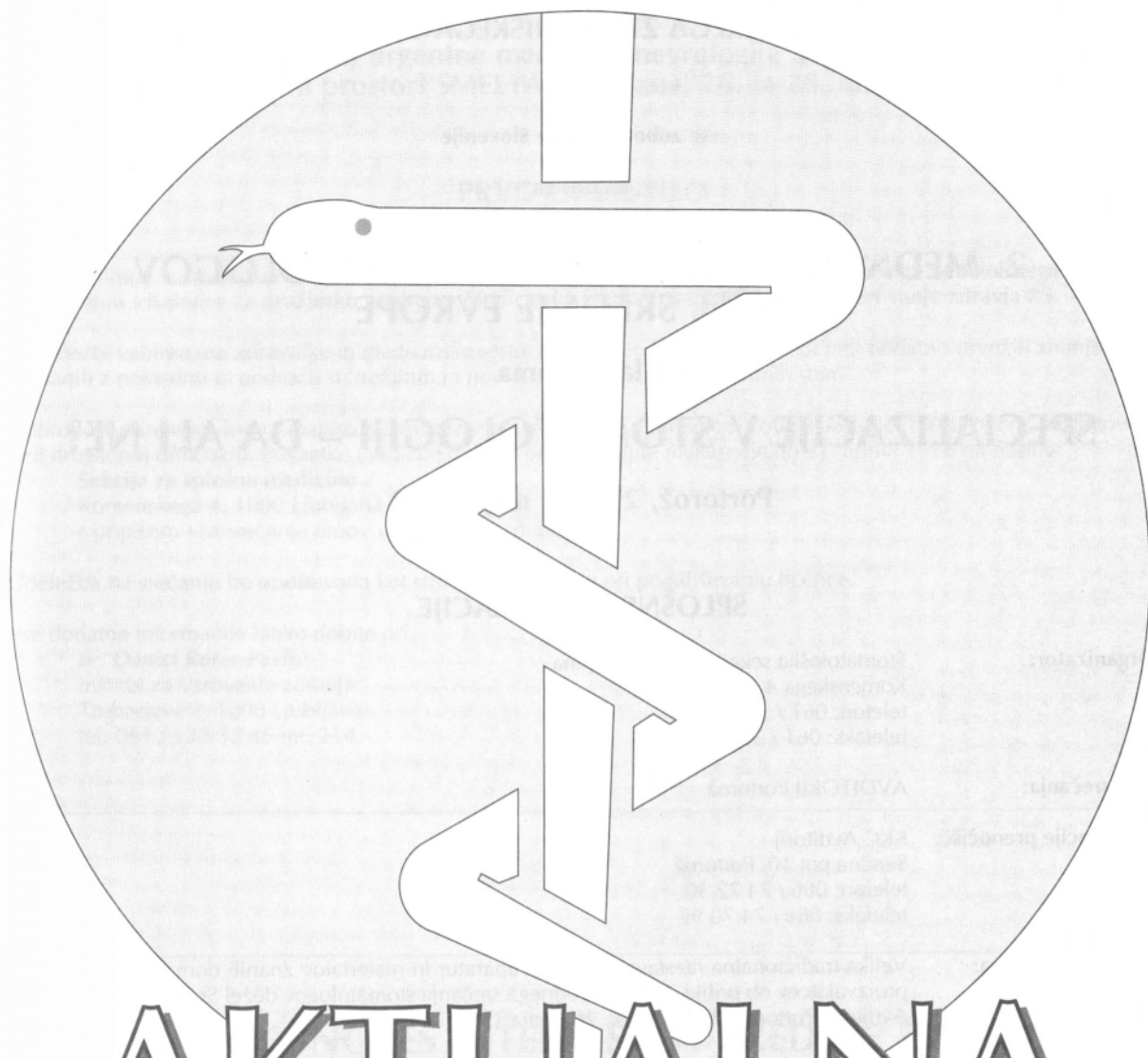
NOV PRISTOP K ZDRAVLJENJU GLIVIČNIH INFEKCIJ

LAMISIL® - antimikotik za oralno in lokalno uporabo. **Sestava:** Tablete vsebujejo 125 mg in 250 mg terbinafina v obliki hidroklorida. 1 g 1% kreme vsebuje 10 mg terbinafin HCl. **Indikacije:** Tablete: glivične infekcije kože, nohtov in lasišča. Krema: glivične infekcije kože. Glej celotno navodilo. **Doziranje:** Otroci (do 40 kg telesne teže): 62,5 do 125 mg 1-krat dnevno; odrasli: 250 mg 1-krat dnevno. Kremo nanese na obolelo mesto in okolico zjutraj ali zvečer. Zdravljenje traja glede na indikacijo in resnost infekcije. Glej celotno navodilo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za terbinafin ali katerokoli sestavino kreme. **Previdnostni ukrepi:** Tablete: nosečnice in doječe matere, stabilno kronično moteno delovanje jeter, oslabiljeno delovanje ledvic. Glej celotno navodilo. Krema: samo za zunanjo uporabo. Ne sme priti v stik z očmi. **Interakcije:** Tablete: zdravila, ki inducirajo encime (rifampicin), inhibitorji citokroma P450 (cimetidin). **Stranski učinki:** Tablete: prebavne motnje, kožne reakcije, motnje okusa. Glej celotno navodilo. Krema: na namazanem mestu se lahko pojavi rdečica, občutek skelenja ali srbenja. **Oprema:** Tablete 14 tablet po 125 mg ali 250 mg; 28 tablet po 125 mg ali 250 mg. 15 g kreme.

Informacije in literatura so na voljo pri Sandoz Pharma Services Ltd. Basel,
Predstavništvo v Sloveniji, Dunajska 22, 1000 Ljubljana, tel. 061/133 04 04, 131 62 645, faks 061/133 96 55

Lamisil®
terbinafine

 **SANDOZ**



AKTUALNA SPOROČILA

OBVESTILO

STOMATOLOŠKA SEKCIJA SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

obvešča

vse zobozdravnike Slovenije

da prireja

2. MEDNARODNO SREČANJE STOMATOLOGOV DEŽEL SREDNJE EVROPE

Glavna tema

SPECIALIZACIJE V STOMATOLOGIJI – DA ALI NE?

Portorož, 29.–30. maja 1998

SPLOŠNE INFORMACIJE

- Organizator:** Stomatološka sekcija SZD, Ljubljana
Komenskega 4
telefon: 061 / 317 868
telefaks: 061 / 301 955
- Kraj srečanja:** AVDITORIJ Portorož
- Rezervacije prenočišč:** KKC Avditorij
Senčna pot 10, Portorož
telefon: 066 / 74 72 30
telefaks: 066 / 74 70 92
- Dentalna razstava:** Velika tradicionalna razstava dentalnih aparatov in materialov znanih domačih in evropskih proizvajalcev ob priliki 2. mednarodnega srečanja stomatologov dežel Srednje Evrope – KKC Avditorij Portorož, že v četrtek, 28. maja 1998
- Kotizacija:** Do 15. aprila 1998 20.000,00 SIT, po tem datumu in na recepciji Avditorija v Portorožu 23.000,00 SIT
- Žiro račun:** 50101-678-56666 Stomatološka sekcija SZD, Ljubljana
Opozorilo: Potrdila o plačani kotizaciji predložite ob registraciji v kongresni recepciji
- Sprejemna pisarna:** V KKC Avditorij od 28. maja 1998 vsak dan od 8.00 do 18.00

Zdravniška zbornica Slovenije prizna to strokovno srečanje ob podaljševanju licence zobozdravnikov v skladu z 71. in 85./II členom Zakona o zdravstveni dejavnosti ter 6. členom Pravilnika o podeljevanju, podaljševanju in odvzemanju dovoljenja za samostojno delo zdravnika oz. zobozdravnika.

SREČANJE TIMOV V OSNOVNEM ZDRAVSTVU

IZBRANI ZDRAVNIK IN AMBULANTNO VODENJE BOLNIKA

Novosti s področij urgentne medicine, nevrologije in interne medicine
Poslovni prostori SMELTA, Ljubljana, 28. in 29. maj 1998

PRVO OBVESTILO

Srečanje timov v osnovnem zdravstvu organizirajo **Sekcija za splošno medicino Slovenskega zdravniškega društva** v sodelovanju s **Katedro za družinsko medicino Medicinske fakultete** ter **Inštitutom za varovanje zdravja RS**.

K udeležbi vabimo vse zdravnike in medicinske sestre ter zdravstvene tehnike, ki bi radi dodatno osvežili znanje ter se seznanili z novostmi iz področij srčnožilnih in nevroloških obolenj ter urgentnih stanj.

Dobrodošli so referati, ki so tematsko vezani na naslov srečanja in pripravljani v obliki posterjev (50x120 cm, po dogovoru tudi drugačnih dimenzij). Povzetke v dolžini do 300 besed pošljite najkasneje do 31. aprila 1998 na naslov:

Sekcija za splošno medicino

Komenskega 4, 1000 Ljubljana

s pripisom »za srečanje timov v osnovnem zdravstvu«.

Udeležba na srečanju bo upoštevana kot strokovno srečanje pri podaljševanju licence.

Vse dodatne informacije lahko dobite pri

dr. Danici Rotar-Pavlič

Inštitut za varovanje zdravja

Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

tel. 061 / 132 32 45 int. 214.

TRETJI KONGRES INTERNISTOV SREDNJE EVROPE

Wisla, Poljska, od 21. do 23. maja 1998

Informacije: *prim. dr. Primož Vidali*, tel.: 061 / 82 697

ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO MARIBOR

organizira

21. TRADICIONALNI ZDRAVNIŠKI PLES

Sobota, 28. februar 1998 ob 20. uri,
Kazinska dvorana Slovenskega narodnega gledališča Maribor

Glasba:

UGRIN ORCHESTRA

Informacije, rezervacije in prodaja vstopnic je v prostorih Zdravniškega društva Maribor, Aškerčeva 1, osebno ali po telefonu 062/211 151 pri gospe **Mileni Jalen** v času uradnih ur ob ponedeljkih od 15. do 18. ure ter od 23. do 26. februarja od 15. do 18. ure.

VLJUDNO VABLJENI!

UPRAVNI ODBOR ZD MARIBOR
PRESEDNIK
prim. **ZORAN ZABAVNIK**, dr. med.

SEKCIJA ZA KLINIČNO NEVROFIZIOLOGIJO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

PROGRAM SESTANKOV

ZA LETO 1998

23. januar	<i>Janez Zidar</i>	Elektrofiziološka preiskava pri radikulopatiji
20. marec	<i>Danilo Hodoba</i>	Vpliv odtegnitve spanja na zaspanost in psihomotorično sposobnost
17. april	<i>Vesna Mir, Lidija Kolnik Judita Markelj, Ana Marija Böhm</i>	3. sestanek nevrofizioloških asistentk in asistentov Grafoelementi možganske električne aktivnosti Razvoj EEG vzorcev pri otrocih
3. do 7. junij		9. Evropski kongres klinične nevrofiziologije
18. september	<i>Giovanni Salviati</i>	Maligna hipertermija
23. oktober	<i>Simon Podnar</i>	Standardizacija meritev prevajanja po perifernem živčevju
20. november	<i>Miro Denišlič, Duška Meh</i>	Nevropatije pri otrocih s sladkorno boleznijo tipa I
18. december	<i>David B. Vodusek</i>	Uronevrološki testi v rutinski diagnostiki

PRVO OBVESTILO

UČNA BOLNIŠNICA MARIBOR
 KLINIČNI ODDELEK ZA PEDIATRIJO
 ZDRAVSTVENI DOM DR. ADOLFA DROLCA MARIBOR
 DISPANZER ZA OTROKE MARIBOR
 DISPANZER ZA ŠOLSKE OTROKE IN MLADINO
 SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
 ZDRUŽENJE ZA PEDIATRIJO

vabijo na

X. SREČANJE PEDIATROV V MARIBORU

Maribor, 23. do 25. aprila 1998 v veliki predavalnici prof. Boruta Pečenka Tehničnih fakultet, Smetanova 17

Predsednik: *doc. dr. Alojz Gregorič, dr. med.*
 Tajnik: *Martin Bigec, dr. med.*

Na srečanju bomo obravnavali naslednje teme:

1. Sodobni pogledi na prehrano otrok
Moderator: *Dušica Mičetič-Turk*
2. Vloga dispanzerja pri obravnavi na srcu bolnega otroka
Moderator: *Kurt Kancler*
3. Nekatera urgentna stanja v pediatriji
Moderator: *Ljubica Žic*

Vzporedno bo potekala 1. učna delavnica iz razvojnega testa Denver II
Moderatorja: *Martin Bigec, David Neubauer*

Pri Zdravniški zbornici Slovenije je vložena prošnja, da se srečanje prizna za podaljševanje licenc zdravnikom in zobozdravnikom.

Ob X. srečanju bo izšel zbornik kot redna številka revije Slovenska pediatrija.

Kotizacija: 25.000,00 SIT. Nakažite jo na žiro račun Zdravniškega društva Maribor: 51800-678-81888 s pripisom: X. srečanje pediatrov.

Informacije: *Martin Bigec, dr. med.*
 Dispanzer za otroke Maribor
 Vošnjakova 2
 2000 Maribor
 tel.: 062 / 227 111, 225 179
 fax: 062 / 226 232
 GSM: 041 666 228
 email: martin.bigec@mf.ini-lj.si

in

Klinični oddelek za pediatrijo Maribor
 Ljubljanska 5
 2000 Maribor
 tel.: 062 / 512 441 int. 31-10
 fax: 062 / 511 388

EXLIBRIS 98 - RAZPIS ZA ZDRAVNIKE

*Vodstvo Slovenskega zdravniškega društva
in uredništvo Zdravniškega vestnika
razpisujemo*

zbiranje in izdelavo zdravniških in medicinskih exlibrisov.

*Na 135. rednem letnem srečanju SZD oktobra 1998
nameravamo pripraviti razstavo starih in novih exlibrisov
v sodelovanju s predsednikom društva Exlibris Slovenije
prof. dr. Rajkom Pavlovcem. Po razstavi bomo izbor ali
morda celo vse exlibrise objavili v Zdravniškem vestniku.*

*Začnimo z delom takoj, exlibrise pa bomo zbirali
v uredništvu Zdravniškega vestnika
do konca septembra 1998.*

ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
in
PRAVNIŠKO DRUŠTVO MARIBOR

v sodelovanju z Univerzo Maribor

vabita

zdravnike, zobozdravnike, pravnike in druge na tradicionalni posvet

MEDICINA IN PRAVO

Glavna tema:

ZDRAVSTVENA DOKUMENTACIJA IN JAVNA ZAKONODAJA

**Posvet bo 20. in 21. marca 1998 v Mariboru, v veliki predavalnici tehnične fakultete,
Smetanova 17**

Kotizacija: 15.000,00 SIT

Žiro račun: Zdravniško društvo Maribor, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska c. 5, z oznako: MEDICINA IN PRAVO

Št. žiro računa: 51800-678-81888

Število udeležencev ni omejeno.

Soglasje Zdravniške zbornice Slovenije za pridobivanje licence je v teku pridobivanja.
na posvet se prijavite pisno ali po telefonu.

Naslov: **Splošna bolnišnica Maribor**
Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja
Ljubljanska c. 5, 2000 Maribor
ga. **Majda Petek**
tel.: 062 / 317-221
fax: 062 / 32-949

INŠTITUT ZA VAROVANJE ZDRAVJA REPUBLIKE SLOVENIJE

vabi

zdravnike in zobozdravnike na vseh ravneh zdravstvene dejavnosti ter druge

na seminar

DEONTOLOŠKE ZADEVE IN DOKUMENTACIJA V JAVNEM ZDRAVSTVU

Seminar bo 13. in 14. februarja 1998 v predavalnici Inštituta za varovanje zdravja R Slovenije, Trubarjeva 2 (vhod iz Obrežne steze 2)

PROGRAM

Petek, 13. 2. 1998

- 14.00–18.00 **A. Dolenc** Vloga in pomen izvedenstva nasploh
Izvedensko ocenjevanje telesnih poškodb po ZKP Slovenije
Kritični pregled dokumentacije, obvestila o telesnih poškodbah po novi inačici in dolžnosti zdravnika
Zdravstvena dokumentacija kot temelj izvedenskega dela po ex ante in ex post načelih v naših razmerah

Sobota, 14. 2. 1998

- 9.00–13.00 **A. Dolenc** Zdravstvena dokumentacija (definicija, prikaz splošno), temelj izvedenskega dela po ex ante in ex post načelih
Zdravstveni karton (pravica do vpogleda v dokument, pravica do izročitve drugi osebi, itd.)
Pravica do dokumentacije. Pravice bolnikov po WMA in WHO
Razprava po posameznih sklopih

Kotizacija za seminar znaša 13.000,00 SIT. Nakažete jo na žiro račun Inštituta za varovanje zdravja RS, št. 50100-603-41773, sklicna št. 610, do 6. 2. 1998.

Prosimo, da se za seminar prijavite pisno do 6. 2. 1998 na naslov:

INŠTITUT ZA VAROVANJE ZDRAVJA RS

»Enota za izobraževanje«

Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

tel.: 061 / 13 23 245, int. 139

fax.: 061 / 323 955

Predvideno število udeležencev je 20.

PRIJAVNICA ZA SEMINAR

DEONTOLOŠKE ZADEVE IN DOKUMENTACIJA V JAVNEM ZDRAVSTVU,

ki bo 13. in 14. 2. 1998 na Inštitutu za varovanje zdravja RS, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

NAROČNIK: _____ Telefon: _____

NASLOV: _____ Pošta: _____

Ime in priimek slušatelja:

Področje dela, delovno mesto, stroka:

- | | |
|----------|-------|
| 1. _____ | _____ |
| 2. _____ | _____ |
| 3. _____ | _____ |
| 4. _____ | _____ |
| 5. _____ | _____ |

M. P.

Ime, priimek in podpis odgovorne osebe:

V _____, dne _____ _____



SLOVENSKO DRUŠTVO HOSPIC

vabi na seminar

SPREMLJANJE HUDO BOLNIH IN UMIRAJOČIH

PROGRAM Moje izkušnje z umirajočimi • Kaj umirajoči najbolj potrebuje • Proces umiranja • Komunikacija • Kako ravnamo z »resnico« ob umirajočem bolniku • Kaj pomeni upati z umirajočim • Kje naj bi ljudje umirali • Pomoč družini umirajočega • Kako ravnamo ob smrti • Spremljanje žalujočih

Seminar je namenjen svojcem in prijateljem hudo bolnih in umirajočih, zdravstvenemu osebju in vsem, ki jih to zanima.

Seminar bo potekal **v soboto, 7. februarja 1998 od 9. do 17. ure** v prostorih Zdravstvenega doma dr. A. Drolca Maribor, Vošnjakova ul. 4 – II. vhod, 6. nadstropje.

Prispevek za seminar je 3.000,00 SIT.

Število udeležencev je omejeno, zato prosimo, da se prijavite pisno ali po telefonu na naslov:

Dispanzer za psihohigieno – za Društvo HOSPIC

Enota Maribor

Sodna ul. 13, I. nadstropje

tel.: 062 / 27-572, 227-111 int. 239

**KLINIČNI CENTER LJUBLJANA
SPS KIRURŠKA KLINIKA
KLINIČNI ODDELEK ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO**

7. kirurška delavnica in simpozij

KILE

Ljubljana, 26. do 28. 3. 1998

PROGRAM

Četrtek, 26. 3. 1998

8.00	Sprejem udeležencev delavnice – seminar KC IV. nadstropje Navodila Predstavitel OP programa	
8.30–14.00	UČNA DELAVNICA – OP blok KC, operacijski 44 in 54 Demonstracijske operacije – domači operaterji Asistence, spremljanje v živo in video prenos	
14.00	Kosilo	
14.45	Skupinska fotografija udeležencev na ploščadi KC	
15.00	PREDAVANJA* Moderator: S. Repše D. Ravnik Anatomija in fiziologija trebušne stene (10 min) R. Cvetko Predilekcijska mesta v trebušni steni za nastanek kil (10 min) M. Strlič Diastaza rektusov in popkovne kile pri otrocih (10 min) M. Wahl Epigastrične in popkovne kile pri odraslih (10 min) F. Jelenc Vrste laparotomij, šivalni materiali in načini zapore (10 min)	
16.30	Odmor za kavo Moderator: V. Pegan A. Glavič Pooperativne ventralne kile – oskrba in rezultati (10 min) S. Repše Velike pooperativne ventralne kile – oskrba z aloplastičnimi materiali (10 min) V. Pegan Kile po laparoskopskih operacijah in prevencija (10 min) J. Novak, I. Rauch Parastomalne kile (10 min)	

Petek, 27. 3. 1998

8.00	Predstavitel OP programa – seminar KC IV. nadstropje	
8.30–14.00	UČNA DELAVNICA – OP blok KC, operacijski 44 in 54 Demonstracijske operacije – vabljeni operaterji, tuji gosti Asistence, spremljanje v živo in video prenos	
14.00	Kosilo	
15.00	PREDAVANJA* Moderator: V. Pegan S. Repše Epidemiologija in ekonomski aspekti zdravljenja dimeljskih kil (5 min) M. Omejc Oskrba dimeljskih kil v Sloveniji – anketa kirurških oddelkov za leto 1996 (5 min) D. Gvardijančič Oskrba dimeljskih kil pri otrocih (5 min) L. Pleskovič Klasične operacije ingvinalnih in femoralnih kil (15 min) S. Rakovec Nenapetostne hernioplastike (15 min) M. Sever Naši rezultati – anketa operiranih bolnikov (5 min)	
16.30	Odmor za kavo Moderator: S. Repše S. Škapin Laparoskopske hernioplastike – transabdominalni način (10 min) A. Glavič Laparoskopske hernioplastike – preperitonealni način (10 min) Okrogla miza – predavatelji in diskusija z udeleženci: Problemi in dileme pri oskrbi dimeljskih kil – izbira metode in izvedba operacije (45 min)	

Sobota, 28. 3. 1998

8.00	PREDAVANJA* Moderator: S. Repše S. Bučar Izbira vrste anestezije za operacijo dimeljske kile – lokalna, regionalna ali splošna (10 min) C. Triller Lokalna anestezija za operacijo dimeljske kile – tehnična izvedba (5 min) V. Sojar Vrste šivalnih materialov za oskrbo dimeljskih kil (10 min) B. Žakelj Intra- in pooperativne komplikacije pri klasičnih operacijah dimeljskih kil (10 min) L. Pleskovič Intra- in pooperativne komplikacije pri laparoskopskih operacijah dimeljskih kil (10 min) N. Požar Ocenjevanje bolečine po operaciji dimeljske kile (5 min)
9.30	Odmor za kavo
10.00	REFERATI UDELEŽENCEV SIMPOZIJA Moderator: F. Jelenc Načini oskrbe dimeljskih kil na kirurških oddelkih bolnišnic v Sloveniji – izkušnje in rezultati. Pričakujemo vsaj 5 referatov iz slovenskih kirurških oddelkov. Prijave referatov možne do 15. marca 1998!
11.00	VABLJENA PREDAVANJA TUJIH STROKOVNJAKOV Moderator: V Pegan Predvidoma 3 do 4 tuji vabljeni predavatelji, ki bodo v petek dopoldne tudi operirali bolnike s kilami in tako tudi predstavili svojo metodo izbire za oskrbo dimeljskih kil.
13.00	ZAKLJUČEK SIMPOZIJA IN PODELITEV POTRDIL O UDELEŽBI NA DELAVNICI IN SIMPOZIJU

* Po vsakem predavanju je predvidena 5-minutna diskusija

Splošne informacije:

Kraj:	Klinični center Ljubljana Delavnica: Operacijski blok KC. Operacijski 44 in 54 Simpozij: Predavalnica II KC
Število udeležencev:	za delavnico omejeno, do 30 za simpozij neomejeno
Ciljni udeleženci:	Delavnica: specialisti in specializanti kirurgije Simpozij: vsi udeleženci delavnice, specialisti in specializanti kirurgi, splošni zdravniki in študenti medicine
Kotizacija:	Delavnica in simpozij: 35.000 SIT Simpozij: 5.000 SIT Kotizacijo nakazati na račun št. 50100-603-43619-05-102-96, HBS d.o.o. Ljubljana, z oznako »7. kirurška delavnica – KILE«. Kotizacijo za simpozij je možno vplačati tudi na mestu.
Organizator:	Prof. dr. Stane Repše Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo Klinični center Ljubljana Zaloška 7, 15525 Ljubljana
Prijave in informacije:	ga. Ela Prošt Tajništvo Kliničnega oddelka za abdominalno kirurgijo Klinični center Zaloška 7, 1525 Ljubljana tel.: 061 / 322-282, fax.: 061 / 316-096

Termin za prijavo udeležbe na delavnici: do 15.3.1998, oziroma do zasedbe mest (30).

Termin za prijavo udeležbe na simpoziju: zaželeno do 15.3.1998, ni omejitvev.

Termin za prijavo referata na simpoziju: do 15.3.1998 s povzetkom referata (do 20 vrstic na A4 formatu s podatki o avtorju in ustanovi).

Vstop na predavanja je prost, potrdilo o udeležbi na simpoziju samo ob plačani kotizaciji.

Udeležbo na delavnicah in/ali simpoziju bo Zdravniška zbornica Slovenije upoštevala pri podaljševanju licence.

**FROMILID[®]**

tablete

klaritromicin

MOČ IN PAMET V ENEM.

- **Učinkovit proti vsem najpogostejšim povzročiteljem okužb na dihalih.**
- **Jemljemo ga 2-krat na dan.**
- **Varno zdravljenje z makrolidnim antibiotikom.**

Skrajšano navodilo

Protimikrobni spekter: Znotrajcelični mikroorganizmi, po Gramu pozitivni mikroorganizmi, nekateri po Gramu negativni mikroorganizmi in anaerobi, *Toxoplasma gondii*, mikobakterije razen *M. tuberculosis*. **Indikacije:** Okužbe zgornjih dihal (tonzilofaringitis, okužba srednjega ušesa, akutni sinuzitis), okužbe spodnjih dihal (akutni bronhitis, akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa, doma pridobljena pljučnica ter atipična pljučnica), okužbe kože in podkožja, okužbe z mikobakterijami (kompleks *M. avium*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. leprae*) in odstranitev bakterije *H. pylori* pri bolnikih z razjedo na dvanajstniku ali želodcu (vedno v kombinaciji z drugimi zdravili). **Doziranje:** Odrasli in otroci, starejši od 12 let, dvakrat na dan po 250 do 500 mg. Največja dnevna doza je 2 g. Za odstranitev bakterije *H. pylori* pri zdravljenju razjede na želodcu ali dvanajstniku dajemo 500 mg do 1500 mg na dan, večinoma v dveh odmerkih, običajno 7 do 14 dni. Otroci, mlajši od 12 let, dvakrat na dan po 7,5 mg/kg telesne mase, vendar ne več kot 500 mg na dan. Tablete ne razpolavljamo.

Kontraindikacije: Preobčutljivost za zdravilo ali za druge makrolidne antibiotike, zelo huda jetrna okvara, sočasno jemanje s terfenadinom, cisapridom in astemizolom pri bolnikih, ki imajo v anamnezi srčno obolenje. **Interakcije:** Varfarin in drugi peroralni antikoagulantni, karbamazepin, teofilin, terfenadin, astemizol, cisaprid, triazolam, midazolam, ciklosporin, takrolimus, digoksin in ergotni alkaloidi, zidovudin. **Nosečnost in dojenje:** Ni podatkov o škodljivih učinkih jemanja klaritromicina med nosečnostjo in dojenjem. V teh obdobjih ga dajemo samo po skrbni presoji o koristnosti zdravljenja glede na možno tveganje. **Stranski učinki:** Slabost, bruhanje, driska in bolečine v trebuhu, stomatitis, glossitis, glavobol, preobčutljivostne reakcije, prehodno spremenjen okus, pri posameznih bolnikih vrtoglavica, zmedenost, občutek strahu, nespečnost, nočne more, izjemno redko povečana aktivnost jetrnih encimov in holestatična zlatenica. **Oprema:** 14 tablet po 250 mg ali 500 mg. Na zdravniški recept. I 1/97.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.



Krka, d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto

otografija: foto spring

CECLOR MR

Novost
za odrasle!



Za otroke še vedno:
Ceclor suspenzija

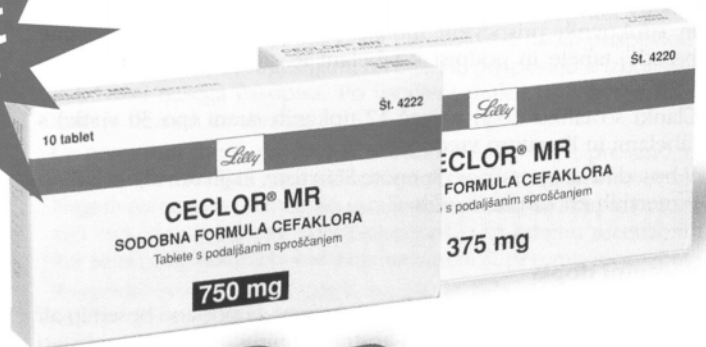
Ceclor[®]
cefaklor

Indikacije

- infekcije dihal
- sinusitis
- vnetje srednjega ušesa
- infekcije sečil
- infekcije kože in podkožja

Oblika in pakiranje

Steklenička po 60 ml s praškom za pripravo suspenzije 125 mg/5 ml
Steklenička po 60 ml s praškom za pripravo suspenzije 250 mg/5 ml



CECLOR MR

2-krat dnevno

Indikacije

- infekcije dihal
- sinusitis
- nezapletene infekcije spodnjih sečil
- infekcije kože in podkožja

Oblika in pakiranje

Škatlica z 10 tabletami po 375 mg cefaklora
Škatlica z 10 tabletami po 750 mg cefaklora



Vse dodatne informacije o obeh zdravilih so na voljo v strokovnih publikacijah, ki jih dobite na našem naslovu.

Eli Lilly (Suisse) S. A., Podružnica v Ljubljani,
Vošnjakova 2, 1000 Ljubljana, Slovenija
telefon: 061 319-648, telefaks: 061 319-767

NAVODILA SODELAVCEM ZDRAVNIŠKEGA VESTNIKA

Zdravniški vestnik (ZV) je glasilo Slovenskega zdravniškega društva. Naslov uredništva je: Zdravniški vestnik, Komenskega 4, 1000 Ljubljana, telefon (061) 317 868, telefaks (061) 301 955.

Splošna načela

ZV objavlja le izvirna, še ne objavljena dela. Avtor je odgovoren za vse trditve, ki jih v prispevku navaja. Če je članek pisalo več soavtorjev, je treba navesti natančen naslov (s telefonsko številko) tistega avtorja, s katerim bo uredništvo sodelovalo pri urejanju teksta za objavo ter mu pošiljalo prošnje za odtis.

Če prispevek obravnava raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene skladno z načeli Kodeksa medicinske deontologije in Deklaracije iz Helsinkov/Tokija.

Če delo obravnava poizkuse na živalih, mora biti razvidno, da je bilo opravljeno skladno z etičnimi načeli.

Prispevki bodo razvrščeni v eno od naslednjih rubrik: uvodnik, raziskovalni prispevek, strokovni prispevek, pregledni članek, kakovost v zdravstvu, pisma uredništvu in razgledi.

Raziskovalna poročila morajo biti napisana v angleščini. Dolga naj bodo do 8 tipkanih strani. Slovenski izvleček mora biti razširjen in naj bo dolg do tri tipkane strani. Angleški ne sme biti daljši od 250 besed.

Če besedilo zahteva aktivnejše posege angleškega lektorja, nosi stroške avtor.

Ostali prispevki za objavo morajo biti napisani v slovenščini jedrnato ter strokovno in slogovno neoporečno. Pri raziskovalnih in strokovnih prispevkih morajo biti naslov, izvleček, ključne besede, tabele in podpisi k tabelam in slikam prevedeni v angleščino.

Članki so lahko dolgi največ 12 tipkanih strani (po 30 vrstic) s tabelami in literaturo vred.

V besedilu se uporabljajo le enote SI in tiste, ki jih dovoljuje Zakon o merskih enotah in merilih.

Spremní dopis

Spremno pismo mora vsebovati: 1. izjavo, da poslano besedilo ali katerikoli del besedila (razen abstrakta) ni bilo poslano v objavo nikomur drugemu; 2. da so vsi soavtorji besedilo prebrali in se strinjajo z njegovo vsebino in navedbami; 3. kdaj je raziskavo odobrila Etična komisija; 4. da so preiskovanci dali pisno soglasje k sodelovanju pri raziskavi; 5. pisno dovoljenje za objavo slik, na katerih bi se morebiti lahko prepoznala identiteta pacienta; 6. pisno dovoljenje založbe, ki ima avtorske pravice, za ponatis slik, shem ali tabel.

Tipkopis

Prispevki morajo biti poslani v trojniku, tipkani na eni strani boljšelega belega pisarniškega papirja formata A4. Med vrsticami mora biti dvojni razmik (po 30 vrstic na stran), na vseh straneh pa mora biti rob širok najmanj 30 mm. Avtorji, ki pišejo besedila s pomočjo PC kompatibilnega računalnika, jih lahko pošljejo uredništvu v enem izpisu in na 5.25 ali 3.5 inčni disketi, formatirani na 360 KB ali 1,2 MB, kar bo olajšalo uredniški postopek. Ko je le-ta končan, uredništvo disketo vrne. Besedila naj bodo napisana z urejevalnikom Word for Windows ali z drugim besedilnikom, ki hrani zapise v ASCII kodi.

V besedilu so dovoljene kratice, ki pa jih je treba pri prvi navedbi razložiti. Že uveljavljenih okrajšav ni treba razlagati (npr. L za liter, mg za miligram itd.).

Naslovna stran članka naj vsebuje slovenski naslov dela, angleški naslov dela, ime in priimek avtorja z natančnim strokovnim in

akademske naslovom, popoln naslov ustanove, kjer je bilo delo opravljeno (če je delo skupinsko, naj bodo navedeni ustrezni podatki za soavtorje). Naslov dela naj jedrnato zajame bistvo vsebine članka. Če je naslov z avtorjevim imenom in priimkom daljši od 90 znakov, je potrebno navesti še skrajšano verzijo naslova za tekoči naslov. Na naslovni strani naj bo navedenih tudi po pet ključnih besed (uporabljene naj bodo besede, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka in ne nastopajo v naslovu; v slovenščini in angleščini) ter ev. financierji raziskave (s številko pogodbe).

Druga stran naj vsebuje slovenski izvleček, ki mora biti strukturiran in naj vsebuje naslednje razdelke in podatke:

Izbodišča (Background): Navesti je treba glavni problem in namen raziskave in glavno hipotezo, ki se preverja.

Metode (Methods): Opisati je treba glavne značilnosti izvedbe raziskave, opisati vzorec, ki se preučuje (npr. randomizacija, dvojno slepi poizkus, navzkrižno testiranje, testiranje s placebom itd.), standardne vrednosti za teste, časovni odnos (prospektivna, retrospektivna študija).

Navesti je treba način izbora preiskovancev, kriterije vključitve, kriterije izključitve, število preiskovancev, vključenih v raziskavo in koliko jih je vključenih v analizo. Opisati je treba posege, metode, trajanje jemanja posameznega zdravila, kateri preparati se med seboj primerjajo (navesti je treba generično ime preparata in ne tovarniško) itd.

Rezultati (Results): Opisati je treba glavne rezultate študije. Pomembne meritve, ki niso vključene v rezultate študije, je treba omeniti. Pri navedbi rezultatov je treba vedno navesti interval zaupanja in natančno raven statistične značilnosti. Pri primerjalnih študijah se mora interval zaupanja nanašati na razlike med skupinami. Navedene morajo biti absolutne številke.

Zaključki (Conclusions): Navesti je treba le tiste zaključke, ki izhajajo iz podatkov, dobljenih pri raziskavi; treba je navesti ev. klinično uporabnost ugotovitev. Navesti je treba, kakšne dodatne študije so še potrebne, preden bi se zaključki raziskave klinično uporabili. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot negativne ugotovitke.

Ker nekateri prispevki (npr. pregledni članki) nimajo niti običajne strukture članka, naj bo pri teh strukturiranost izvlečka ustrezno prilagojena. Dolg naj bo od 50 do 200 besed; na tretji strani naj bodo: angleški naslov članka, ključne besede v angleščini in angleški prevod izvlečka.

Na naslednjih straneh naj sledi besedilo članka, ki naj bo smiselno razdeljeno v poglavja in podpoglavja, kar naj bo razvidno iz načina podčrtavanja naslova oz. podnaslova, morebitna zahvala in literatura. Odstavki morajo biti označeni s spuščeno vrstico. Tabele, podpisi k slikam in razlaga v tekstu uporabljenih kratic morajo biti napisani na posebnih listih.

Tabele

Natipkane naj bodo na posebnem listu. Vsaka tabela mora biti oštevilčena z zaporedno številko. Tabela mora imeti najmanj dva stolpca. Vsebovati mora: naslov (biti mora dovolj poveden, da razloži, kaj tabela prikazuje, ne da bi bilo treba brati članek; če so v tabeli podatki v odstotkih, je treba v naslovu navesti bazo za računanje odstotka; navesti je treba od kod so podatki iz tabele, ev. mere, če veljajo za celotno tabelo, razložiti podrobnosti glede vsebine v glavi ali čelu tabele), čelo, glavo, morebitni zbirni stolpec in zbirno vrstico ter opombe ali pa legendo uporabljenih kratic v tabeli. Vsa polja tabele morajo biti izpolnjena in mora biti jasno označeno, če morebiti podatki manjkajo.

V besedilu prispevka je treba označiti, kam spada posamična tabela.

Slike

Risbe morajo biti risane s črnim tušem na bel trd papir. Pri velikosti je treba upoštevati, da bodo v ZV pomanjšane na širino stolpca (81 mm) ali kvečjemu na dva stolpca (168 mm). Morebitno besedilo na sliki mora biti izpisano z laserskim tiskalnikom. Pri velikosti črk je treba upoštevati, da pri pomanjšanju slike za tisk velikost črke ne sme biti manjša od 2 mm. Grafikoni, diagrami in sheme naj bodo uokvirjeni.

Na hrbtni strani vsake slike naj bo s svinčnikom napisano ime in priimek avtorja, naslov članka in zaporedna številka slike. Če je treba, naj bo označeno kaj je zgoraj in kaj spodaj.

V besedilu prispevka je treba označiti, kam spada posamična slika.

Literatura

Vsako trditev, dognanje ali misel drugih je treba potrditi z referenco. Neobjavljeni podatki ali osebno sporočilo ne spada v seznam literature. Navedke v besedilu je treba oštevilčiti po vrstnem redu, v katerem se prvič pojavijo, z arabskimi številkami v oklepaju. Če se pozneje v besedilu znova sklicujemo na že uporabljeni navedek, navedemo številko, ki jo je navedek dobil pri prvi omembi. Navedki, uporabljeni v tabelah in slikah, naj bodo oštevilčeni po vrstnem redu, kakor sodijo tabele in slike v besedilo. Pri citiranju več del istega avtorja dobi vsak navedek svojo številko, starejša dela je treba navesti prej. Vsi navedki iz besedila morajo biti vsebovani v seznamu literature.

Literatura naj bo zbrana na koncu članka po zaporednih številkah navedkov. Če je citirani članek napisalo 6 avtorjev ali manj, jih navedite vse; pri 7 ali več je treba navesti prve tri in dodati et al. Če pisec prispevka v originalni objavi ni imenovan, se namesto njega napiše Anon. Naslove revij, iz katerih je navedek, je treba krajšati kot določa Index Medicus.

Primeri citiranja

–primer za knjigo:

1. Bohinjec J. Temelji klinične hematologije. Ljubljana: Dopisna delavska univerza Univerzum, 1983: 182–3.

–primer za poglavje iz knjige:

2. Garnick MB, Brenner BM. Tumors of the urinary tract. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Fauci AS eds. Harrison's principles of internal medicine. 11th ed. Vol 2. New York: McGraw Hill, 1987: 1218–21.

–primer za članek v reviji:

3. Šmid L, Žargi M. Konikotomija – zakaj ne. Med Razgl 1989; 28: 255–61.

–primer za članek iz revije, kjer avtor ni znan:

4. Anon. An enlarging neck mass in a 71-year-old woman. Am J Med 1989; 86: 459–64.

–primer za članek iz revije, kjer je avtor organizacija:

5. American College of Physicians. Clinical ecology. Ann Int Med 1989; 111: 168–78.

–primer za članek iz suplementa revije:

6. Miller GJ. Antithrombotic therapy in the primary prevention of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1989; 64: Suppl 4: 29B–32B.

–primer za članek iz zbornika referatov:

7. Schneider W. Platelet metabolism and membrane function. In: Ulutin ON, Vinazzer H eds. Proceeding of 4th international meeting of Danubian league against thrombosis and haemorrhagic diseases. Istanbul: Goetzlem Printing and Publishing Co, 1985: 11–5.

Sodelovanje avtorjev z uredništvom

Prispevke oddajte ali pošljite le na naslov: Uredništvo Zdravniškega vestnika, Komenskega 4, 1000 Ljubljana. Za prejete prispevke izda uredništvo potrdilo. V primeru nejasnosti so uredniki na voljo za posvet, najbolje po poprejšnjem telefonskem dogovoru (tel. 061 / 317 868).

Vsak članek daje uredništvo v strokovno recenzijo in jezikovno lekturo. Po končanem redakcijskem postopku, strokovni recenziji in lektoriranju vrnemo prispevek avtorju, da popravke odobri, jih upošteva in oskrbi čistopis, ki ga vrne s popravljenim prvotnim izvirnikom. Med redakcijskim postopkom je zagotovljena tajnost vsebine članka.

Avtor dobi v korekturo prvi krtačni odtis s prošnjo, da na njem označi vse tiskovne napake. Spreminjanja besedila ob tej priliki uredništvo ne bo upoštevalo. Korekture je treba vrniti v treh dneh, sicer uredništvo meni, da avtor nima pripomb.

Rokopisov in slikovnega materiala uredništvo ne vrača.

Dovoljenje za ponatis slik, objavljenih v ZV, je treba zaprositi na Uredništvo Zdravniškega vestnika, Komenskega 4, 1000 Ljubljana.

Navodila za delo recenzentov

Če zaprošeni recenzent prispevka ne more sprejeti v oceno, naj rokopis vrne. Hvaležni bomo, če v tem primeru predlaga drugega primernega recenzenta. Če meni, naj bi uredništvo poleg njega prosilo za oceno prispevka še enega recenzenta (multidisciplinarna ali mejna tema), naj to navede v svoji oceni in predlaga ustreznega strokovnjaka.

Recenzentovo delo je zelo odgovorno in zahtevno, ker njegovo mnenje največkrat vodi odločitev uredništva o usodi prispevka. S svojimi ocenami in sugestijami recenzenti prispevajo k izboljšanju kakovosti našega časopisa. Po ustaljeni praksi ostane recenzent avtorju neznan in obratno.

Če recenzent meni, da delo ni vredno objave v ZV, prosimo, da navede vse razloge, zaradi katerih delo zasluži negativno oceno. Negativno ocenjen članek po ustaljenem postopku skupaj z recenzijo (seveda anonimno) uredništvo pošlje še enemu recenzentu, kar se ne sme razumeti kot izraz nezaupanja prvemu recenzentu. Prispevke pošiljajo tudi mladi avtorji, ki žele svoja zapažanja in izdelke prvič objaviti v ZV; tem je treba pomagati z nasveti, če prispevek le formalno ne ustreza, vsebuje pa pomembna zapažanja in sporočila.

Od recenzenta uredništvo pričakuje, da bo odgovoril na vprašanja na obrazcu ter bo ugotovil, če je avtor upošteval navodila sodelavcem, ki so objavljena v vsaki številki ZV, in da bo preveril, če so podane trditve in misli verodostojne. Recenzent mora oceniti metodologijo in dokumentacijo ter opozoriti uredništvo na ev. pomanjkljivosti, posebej še v rezultatih.

Ni potrebno, da se recenzent ukvarja z lektoriranjem in korigiranjem, čeprav ni napak, če opozori na take pomanjkljivosti. Posebej Vas prosimo, da ste pozorni na to, ali je naslov dela jasn in koncizen ter ali ustreza vsebini; ali izvleček povzema bistvene podatke članka; ali avtor citira najnovjšo literaturo in ali omenja domače avtorje, ki so pisali o isti temi v domačih časopisih ali v ZV; ali se avtor izogiba avtorjem, ki zagovarjajo drugačna mnenja, kot so njegova; ali navaja tuje misli brez citiranja; ali so literaturni citati točni. Preveriti je treba dostopne reference. Prav tako je treba oceniti, če so slike, tabele in grafi točni in da se v tabelah ne ponavlja tisto, kar je že navedeno v tekstu; da ne vsebujejo nepojasnjenih kratic, da so številčni podatki v tabelah ustrezni onim v tekstu ter da ni napak.

Če recenzent meni, da delo potrebuje dopolnilo (komentar) ali da bi ga sam lahko dopolnil (s podatki iz literature ali lastnimi izkušnjami), se lahko dogovori z urednikom, da se tak komentar objavi v isti številki kot ocenjeno delo.

Recenzij ne plačujemo.



Zdravniški vestnik

JOURNAL OF SLOVENE MEDICAL SOCIETY, ZDRAV VESTN, YEAR 67, JANUARY 1998, Pages 1-52, Number 1

CONTENTS

PROFESSIONAL ARTICLES

- Successful treatment of obstructive shock due to massive pulmonary thrombembolism with bolus infusion of tissue plasminogen activator**, B. Salobir-Pajnič, M. Noč, M. Horvat 1
- Fracture of the child calcaneus**, M. Andoljšek 5
- Pancoast tumor**, P. Strojan, M. Debevec, V. Kovač 9
- The relationship between weight of abnormal parathyroid tissue, intact parathormone and serum calcium level in primary hyperparathyroidism**, J. Eržen, A. Kocijančič, J. Jerman, U. Gantar-Rott, T. Rott 13
- Insulinoma: clinical signs, diagnosis and treatment**, A. Janež, F. Mrevlje 19
- Nontraumatic spinal hematomas**, T. Strojnik 23

REVIEW ARTICLES

- Use of carbamazepine in psychiatry**, M. Z. Dernovšek, R. Tavčar, J. Darovec 29

NEWS AND VIEWS