

Pismo uredništvu/Letter to the editor

OCENJEVANJE TVEGANJA ZA PREZGODNJI POROD

Živa Novak-Antolič¹, Ivan Verdenik², Vladimira Assejev¹, Marija Avanzo-Velkavrh¹

¹ Klinični oddelek za perinatologijo, Klinični center, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

² Služba za raziskovanje, Ginekološka klinika, Klinični center, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Epidemiologija in etiologija spontanega in iatrogenega prezgodnjega poroda

Kljub številnim prizadevanjem na področju perinatologije ostaja nedonošenost še vedno največji problem. V obdobju od 1987 do 1998 je bilo v Sloveniji 5,35–6,21% prezgodnjih porodov. Skoraj 70% perinatalne umrljivosti in velik del obolevnosti gre na račun nedonošenosti (1). Čeprav je po definiciji SZO prezgodnji porod tisti pred 37. tednom nosečnosti, so za novorojenčka resnično ogrožajoči prezgodnji porodi pred 32. oziroma 34. tednom nosečnosti – odvisno od ravni neonatalne skrbi. V moderni neonatologiji sta zaradi izrazitega napredka opazna dva trenda: zmanjšuje se umrljivost in obolevnost zelo majhnih nedonošenčkov oziroma se umrljivost pomika v obdobje po prvem tednu življenja: taka umrljivost ni zajeta v izračunavanje perinatalne umrljivosti. Obenem pa preživijo tudi otroci, ki niso zdravi (2): ob enem – lažje ali težje – prizadetem nedonošenčku zraste v zdrave otroke sedem drugih, ki bi brez intenzivnega zdravljenja umrli ali bili prizadeti (3). Najtežje so odločitve, ko gre za gestacijsko starost do 26. tedna nosečnosti. V raziskavi EPICure so ugotovili, da je preživetje za te nedonošenčke 39%. Ob dveh letih in pol je bilo 23% od preživelih nedonošenčkov, rojenih z manj kot 26 tedni nosečnosti, hudo prizadetih. Kakovost življenja staršev zelo majhnih nedonošenčkov je drugačna. Vse to bo potrebno upoštevati pri načrtovanju zmogljivosti Enot za intenzivno terapijo in nego (EINT), saj glede na dejstvo, da zelo majhni nedonošenčki ostanejo v taki enoti dalj časa in da jih več preživi, v EINT Porodnišnice Ljubljana večkrat pride do pomanjkanja prostih mest. Vzroki prezgodnjega poroda so mnogoštevilni in medsebojno prepleteni (4). Grobo razdelimo prezgodnji porod v spontanega in iatrogenega. Podrobneje omenjamo najpogostejše raziskovane dejavnike tveganja in ultrazvočni presejalni test za prezgodnji porod, meritev dolžine materničnega vratu z ultrazvokom v 22. do 24. tednu nosečnosti.

Subklinična okužba

Vnetje ima v patofiziologiji nastanka prezgodnjega poroda zanesljivo svoj pomen. Za prezgodnji porod je pomembna bakterijska vaginoza in prisotnost enteralnih bakterij v vagini (7–9). Pri uporabi antibiotikov pri teh skupinah nosečnic (10, 11) se je incidenca prezgodnjega poroda znižala. Zaključeni sta tudi raziskavi ORACLE I in II (12, 13). V prvi so dokazali, da je dajanje eritromicina (250 mg na 6 ur 10 dni) nosečnicam s predčasnim prezgodnjim razpokom mehurja koristno za znižanje zapletov pri nedonošenčkih, dajanje amoksicilina s klavulansko kislino pa je škodljivo, ker povzroča več nekrotizirajočega enterokolitisa novorojenčkov. Problem drugega dela raziskave, ki ni mogel potrditi ugodnega delovanja antibiotikov pri spontanem prezgodnjem porodu brez okužbe, pa je bil slaba napovedna vrednost kliničnih znakov za prezgodnji porod. V Sloveniji ima po podatkih NPIS manj kot 40% žensk,

ki prezgodaj rodijo, simptome in znake prezgodnjega poroda. Zato jih manj kot 30% dobi tokolizo in manj kot 18% steroide. Mnenja o presejanju vseh nosečnic so deljena: vsekakor pa pride v poštev iskanje nosilk povzročiteljev vnetij v skupinah nosečnic, ki so sicer ogrožene za prezgodnji porod, in antibiotična zaščita pri nosilkah streptokoka skupine B (GBS) med porodom (14).

Razvojne nepravilnosti maternice

Ribičeva je ugotovila, da je tveganje za prezgodnji porod in/ali zastoj rasti ploda v maternici pri ženskah z RNM petkrat večje kot pri ženskah z normalno maternico (15).

Kratek maternični vrat

Večina žensk, ki rodijo prezgodaj, nima v anamnezi nobenega dejavnika tveganja. Iams s sodelavci (16) je pri 2915 nosečnicah ugotovil, da je tveganje za spontani prezgodnji porod pred 35. tednom nosečnosti povečano, če je v nosečnosti z ultrazvočnim pregledom ugotovljen maternični vrat (MV) krajši od 25 mm; tako je relativno tveganje 6,19-krat večje za tiste, kjer je dolžina MV pod 10. centilo in kar 13,99 za tiste, kjer je dolžina MV pod prvo centilo.

Heathova s sodelavci (17) je od 2702 nosečnic pri 1,6% nosečnic v 22. do 24. tednu nosečnosti izmerila dolžino 15 mm ali manj. Značilno krajši MV so imele temnopolte ženske, nosečnice, stare manj kot 20 let, tiste z majhno telesno težo, tiste, ki so imele v anamnezi spontane splave ali prezgodnje porode, in tiste, ki so bile odvisne od drog. V skupini, kjer je bil maternični vrat krajši od 15 mm, je bilo 100% žensk, ki so rodile pred 26. tednom, 80% žensk, ki so rodile pred 30. tednom in 60% žensk, ki so rodile pred 32. tednom nosečnosti (18).

Meritev dolžine materničnega ustja opravljajo zdravniki na ambulantnem oddelku za fetalno medicino Kliničnega oddelka za perinatologijo Ginekološke klinike Kliničnega centra Ljubljana.

Večplodne nosečnosti

Večina večplodnih nosečnosti se konča s prezgodnjim porodom. Posebej ogroženi za zaplete so plodovi iz monohorionalnih nosečnosti. Horionost je zato treba ugotoviti v zgodnji nosečnosti z ultrazvočnim pregledom. Oploditev z biomedicinsko pomočjo je znatno prispevala k večjemu pojavljanju večplodnih nosečnosti.

Stres, zaskrbljenost in težko delo

Stres in zaskrbljenost sta povezana s prezgodnjim porodom (19, 20). Prenatalni stres je lahko posledica velikih sprememb in dogodkov v življenju, kot so smrt v družini, ločitev, sodna

obravnava, izguba službe; dnevnih neprijetnosti, kot so predvsem nezadovoljstvo na delovnem mestu, občutek pomanjkanja časa za družino, finančne težave, premalo počitka. Oseba, ki meni, da je njeno življenje večinoma naporno, se ga ne da napovedati in ga ne more kontrolirati, živi v kroničnem stresu. Nosečnice so lahko pretirano zaskrbljene za zdravje otroka, porod, dvomijo v porodničarja in druge zdravstvene delavce. V povezavi s stresom in prezgodnjim porodom je povezan kortikotropin sproščujoči hormon (CRH) (21), ki ima verjetno eno pomembnejših vlog v koordinaciji začetka poroda (22). V EUROPOP raziskavi (23), ki je potekala v Evropi, so raziskovali vpliv dela na prezgodnji porod. V raziskavo je bila vključena tudi Slovenija. Povezave med težkim delom in prezgodnjim porodom niso našli, pač pa je bilo tveganje za zelo prezgodnji porod značilno višje pri ženskah z nizko izobrazbo; nezaposlenost, ki je sama po sebi pomenila tveganje za zelo prezgodnji porod, pa ni spremenila tveganja v skupinah z nizkim ali visokim biomedicinskim tveganjem za zelo prezgodnji porod. Zanimiva je bila ugotovitev, da so imele v Sloveniji ženske brez zdravstvenih težav v nosečnosti, ki niso opravljale nič gospodinjanskega dela v nosečnosti, 14-krat večje tveganje za prezgodnji porod (24). To, da ne opravlja gospodinjanskega dela, je verjetno izraz nečesa drugega, mogoče podzavestne skrbi, da bi utegnulo biti kaj narobe, če bo opravljala gospodinjско delo; zato se nosečnica odloči, da bo počivala. Lestvica dobrega počutja SZO tako utegne pomagati tudi pri ugotavljanju, katere nosečnice imajo večje tveganje za prezgodnji porod. Ženske, ki so na prvi pregled v nosečnosti prišle med 8. in 18. tednom nosečnosti, so v 4,3% prezgodaj rodile, tiste brez obiskov v posvetovalnici so rodile prezgodaj v 23% (24); slednje so imele kar 13-krat večje tveganje za zelo prezgodnji porod.

Iatrogeni prezgodnji porod

Iatrogeni oziroma indicirani prezgodnji porod, ki je sprožen zaradi bolezni matere in/ali ogroženosti ploda, pomeni kar četrtno vseh prezgodnjih porodov v Sloveniji in drugje (25, 26). Najpogosteje je treba nosečnost prekiniti prezgodaj zaradi hipertenzivnih bolezni pri materi, ledvičnih bolezni, srčnih bolezni, sindroma HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets), drugih sistemskih bolezni matere ter zaradi hudega zastoja plodove rasti. V nekaterih okoljih odstotek spontanega prezgodnjega poroda pada, iatrogenega pa narašča: tako je v Sloveniji bilo leta 1996 23% iatrogenih porodov pri enojčkih do 34. tedna, leta 1997 25%, leta 1998 30%, leta 1999 pa 25%. Za bihorialne dvojčke so ti odstotki 17%, 14%, 18%, 21%, za monohorialne dvojčke 22%; za trojčke pa 52% (25).

Ocenjevanje tveganja za prezgodnji porod

Ocenjevanje tveganja se izboljša, če hkrati uporabimo več dejavnikov tveganja.

Tako so Iams in sodelavci ugotavljali v prospektivni raziskavi s pomočjo porodniške anamneze, z določanjem fetalnega fibronektina in z merjenjem dolžine MV tveganje za ponovne spontane prezgodnje porode pred 35. tednom nosečnosti. Ugotovili so, da je tveganje ponovnega prezgodnjega poroda 2- do 4-krat večje pri ženskah s pozitivnim fetalnim fibronektinom: tako je bila nevarnost ponovnega prezgodnjega poroda pri ženski z dolžino MV pod 25 mm in pozitivnim fibronektinom 65%, pri enako kratkem MV in negativnim fibronektinom pa 25% (27).

Za ocenjevanje tveganja za prezgodnji porod bi bilo smotno razdeliti skupine ogroženih žensk v skupino, ogroženo za spontani prezgodnji porod, in skupino, ogroženo za iatrogeno

prezgodnji porod. Ocenjevanje tveganja naj bi se začelo že **izven nosečnosti**: takrat lahko kot ogrožene za prezgodnji porod označimo tiste ženske, ki imajo prezgodnji porod v anamnezi, opravljeno konizacijo in tiste, ki imajo nekorrigirano znano razvojno nepravilnost maternice (RNM). Glede na raziskavo Zupanove (28) so ogrožene tudi tiste s predhodnimi spontanimi in umetnimi splavi, iz raziskave Blejčeve (29) pa tiste, ki so samske, imajo osnovnošolsko ali nižjo izobrazbo, so mlajše od 20 in starejše od 34 let, kadijo in imajo mrtvo-rojenost v anamnezi. Dejavniki tveganja za iatrogeni prezgodnji porod so RNM, proteinurija pred 24. tednom nosečnosti, kronična hipertenzija, prejšnji iatrogeni prezgodnji porod v anamnezi, kronične bolezni (sladkorna bolezen, sistemski lupus eritematosus, antifosfolipidni sindrom in druge). Ukrepi izven nosečnosti so vsekakor svetovanje za primerno dolg presledek med nosečnostmi, korekcija morebitne RNM, nasvet glede opustitve kajenja in primerne prehrane ter predvsem načrtovanje nosečnosti.

Ocenjevanje tveganja se nadaljuje **v nosečnosti** s presejanjem z anamnezo in merjenjem MV. Bolj so ogrožene tiste, kjer je od prejšnjega poroda minilo manj kot dve leti, ki jemljejo antibiotike v tej nosečnosti, dobivajo tokolizo, so v bolniškem staležu ali imajo oziroma pri njih obstaja večje tveganje za bolezen, kjer lahko pride do iatrogenega prezgodnjega poroda. Ogrožene so tiste s krajšim MV. Dejavniki tveganja so tudi hipertenzija, krvavitev, kajenje, majhen porast telesne teže. Slednja zunanja dejavnika, prav tako kot okužba, sta teoretično preprečljiva (30).

V skupini, ki jo spoznamo za najbolj ogroženo, je vsekakor na mestu uporaba dodatnih metod, kot je določanje fetalnega fibronektina. Fetalni fibronektin je strukturno različen od odraslega in je kazalec za razgradnjo ekstracelularnega matriksa med horionom in deciduo. Dokazovanje povišanega fibronektina v cervikovaginalnem izcedku označuje nosečnice z večjim tveganjem za prezgodnji porod (31). Pred 28. tednom je občutljivost testa 63%, kasneje je nižja; pozitivna napovedna vrednost samo tega testa pa je le 33% (32). Napovedovanje se izboljša s kombinacijo določanja fetalnega fibronektina, merjenjem MV, anamnističnimi podatki ter iskanjem in zdravljenjem bakterijske vaginoze. Če nosečnico spoznamo za zelo ogroženo za prezgodnji porod, je zdravljenje z antibiotiki učinkovitejše, čim bolj zgodaj ga začnemo, preventivno pa ob porodu za tiste, kolonizirane z GBS. Obstaja možnost narediti cerclage, dajanje kortikosteroidov za pospeševanje zrelosti plodovih pljuč ter transport in utero v center tretje ravni, kjer kadrovska zasedba in oprema zagotavljata optimalno oskrbo nedonošenčkov pod 32. tedni nosečnosti, ki so najbolj ogroženi.

V Sloveniji sta dva taka centra: Ljubljana in Maribor. Za čas dajanja kortikosteroidov in organiziranja transporta pride v poštev dajanje tokolitikov. V skupini, ogroženi za iatrogeni prezgodnji porod, je potrebno zdravljenje oziroma preprečevanje bolezni, ki pripeljejo do iatrogenega prezgodnjega poroda.

Dnevni nadzor nosečnic (dnevni stik s sestro, beleženje aktivnosti maternice doma), ki imajo znane dejavnike tveganja za prezgodnji porod, se ni izkazal kot učinkovit ukrep v primerjavi s tistimi nosečnicami, ki so imele nadzor enkrat na teden (33). V materinsko knjižico, ki smo jo uvedli v Sloveniji l. 1986, bi kazalo znane dejavnike tveganja za prezgodnji porod prilagajati novim spoznanjem, predvsem pa jih preverjati ob vsakem obisku nosečnice.

V porodnem zapisniku, od koder se generirajo podatki za Nacionalni perinatalni informacijski sistem Slovenije, imamo rubriko: pridobitev telesne teže več kot 15 kg. Kot dejavnik tveganja za fetalno smrt so spoznali previsoko telesno težo pred nosečnostjo (34). V materinsko knjižico bi veljalo dodati podatke o premajhni pridobitvi telesne teže, kar velja za dejavnik tveganja za prezgodnji porod.

Delo na področju prezgodnjega poroda naj bo torej trojno: raziskovanje značilnosti populacije, ki zanjo skrbimo, ocenjevanje teže dejavnikov tveganja za prezgodnji porod ter zdravljenje, zmanjševanje oziroma odpravljanje dejavnikov tveganja, ki jih na ta način odkrijemo. Skupen odstotek prezgodnjih porodov se ne bo zmanjšal: lahko pa zmanjšamo delež zelo prezgodnjih porodov pod 32. tedni nosečnosti, ki so posebej ogrožajoči za otroke.

Z novimi spoznanji bodo prišli v poštev tudi drugačni načini odkrivanja in preprečevanja prezgodnjega poroda.

Zaključki

Kljub izjemnemu napredku neonatologije problemi v zvezi s prezgodnjim porodom še zdaleč niso rešeni, pač pa se pojavljajo novi. *Naloga ginekologov je, da čimbolj zmanjšamo incidenco zelo prezgodnjega poroda z ugotavljanjem in odpravljanjem dejavnikov tveganja izven nosečnosti in med njo.* Najteže je odpraviti dejavnike tveganja, kot so stres in zaskrbljenost ter ekonomska odvisnost, nezaposlenost in nizka izobrazba, kar je naloga celotne družbe. Posebej se je treba potruditi, da v okviru predporodnega varstva skupine žensk, ki so na ta način ogrožene, aktivno iščemo, saj značilno manjkrat same pridejo do ginekologa (35). Važna je vloga babic v patronažni službi in vseh zdravnikov na primarni ravni.

Večina žensk dejavnikov tveganja nima. Meritev dolžine materničnega ustja v 22. do 24. tednu nosečnosti in ukrepanje (počitek, cerclage, kortikosteroidi, antibiotiki) lahko toliko podaljša nosečnost, da bo nedonošenček manj ogrožen, kar se tiče umrljivosti in dolgoročne obolevnosti.

Literatura

- Verdenik I, Pajntar M. Perinatologia Slovenica. Ljubljana: ZPM, 1998.
- Nelson KB. Epidemiology of cerebral palsy. In: Levene M, Lilford R eds. Fetal and neonatal neurology and neurosurgery. London: Churchill Livingstone 1997: 681-8.
- Kornhauser-Cerar L, Avanzo-Velkavrh M. Obolevnost novorojenčka v Porodnišnici Ljubljana glede na gestacijsko starost. In: Cerar V, Novak-Antolič Ž eds. Desetletnica Porodnišnice Ljubljana. Ljubljana: ZPM, 1997, 97-102.
- Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR for the EPICure Study Group. The EPICure study: Outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. Pediatrics 2000; 106: 659-71.
- Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR for the EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. N Engl J Med 2000; 343: 378-84.
- Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. J Perinat Med 1999; 27: 5-20.
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth-weight infant. New Engl J Med 1995; 333: 1737-42.
- Novak M, Prosen B. Pogostnost bakterijske vaginoze in povezava s prezgodnjim porodom. Naloga za Prešernovo študentsko nagrado. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1998.
- Novak-Antolič Ž. Bakterijska vaginoza in prezgodnji porod. Zdrav Vestn 1997; 66: 35-6.
- Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. N Engl J Med 1995; 333: 1732-6.
- McGregor JA, French JI, Parker R et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: Results of a prospective controlled evaluation. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 157-67.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W for the ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. Lancet 2001; 357: 979-88.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W for the ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. Lancet 2001; 357: 989-94.
- Avanzo-Velkavrh M, Assejev V, Novak-Antolič Ž. Vnetja v obporodnem obdobju: 1. pogostnost prisotnosti Chlamydiae trachomatis in streptokoka skupine B pri porodnicah in njihovih novorojenčkih. Zdrav Vestn 1998; 67: 515-8.
- Ribič-Pucelj M. Razvojne nepravilnosti maternice kot vzrok za prezgodnji porod in intrauterini zastoj rasti ploda. Doktorska disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1996; 1-68.
- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. N Engl J Med 1996; 334: 567-72.
- Heath VCF, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12: 304-11.
- Heath VCF, Southall TR, Souka AP, Elisseeu A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12: 312-7.
- Velikonja V, Pajntar M, Pušenjak S, Rojšek J. Personality structure, attitudes towards pregnancy, stress in pregnancy and imminent preterm labour. 10th International Congress of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology. Stockholm 1992, 227.
- Wadhwa PD, Sandman CA, Porto M, Dunkel-Schetter C, Garite TJ. The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 858-65.
- Hobel CJ, Dunkel-Schetter C, Roesch SC, Castro LC, Arora CP. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks' gestation in pregnancies ending in preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1998; 180: S257-63.
- Majzoub JA, Karalis KF. Placental corticotropin-releasing hormone: Function and regulation. Am J Obstet Gynecol 1998; 180: S242-6.
- Ancel PY, Sauerel-Cubizolles MJ, Di Renzo GC, Papiernik E, Breat G and the EUROPOP group. Social differences of very preterm birth in Europe: Interaction with obstetric history. Am J Epidemiol 1999; 149: 908-15.
- Verdenik I, Pajntar M. Socialni in delovni vplivi na prezgodnji porod v Sloveniji. 2. Kongres ginekologov in porodničarjev Slovenije 2000. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje ginekologov in porodničarjev SZD, 2000: 224-5.
- Nacionalni perinatalni informacijski sistem Slovenije. Vodi: Projektni svet. Podatke zbira: Inštitut za varovanje zdravja RS.
- Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM et al. The preterm prediction study: Risk factors for indicated preterm births. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 562-7.
- Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM et al. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 1035-40.
- Zupan J. Iskanje faktorjev v populaciji žensk, ki najpogosteje pripeljejo do prezgodnjega poroda ter komplikacij pri novorojencu in matematična analiza posameznega faktorja. In: URP: Rizični dejavniki v reprodukciji človeka in neugodni vplivi na rast in razvoj otrok in mladine. Končno poročilo. Ljubljana: Ginekološka klinika, 1981: 1-16.
- Blejec T. Iskanje rizičnih dejavnikov za prezgodnji porod. Raziskovalno poročilo za RSS 1990.
- Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. N Engl J Med 1998; 338: 663-70.
- Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N Engl J Med 1991; 325: 669-74.
- Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD et al. The preterm prediction study: patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 8-12.
- Dyson DC, Danbe KH, Bamber JA et al. Monitoring women at risk for preterm labour. New Engl J Med 1998; 338: 15-9.
- Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 1998; 338: 147-52.
- Novak-Antolič Ž ed. Učinkovitost predporodnega varstva v Sloveniji. Zbornik prispevkov. Moravske toplice: ZPM, 2000, 1-204.