

- 163 Laparoskopske hernioplastike dimeljskih kil – transabdominalni preperitonealni pristop; naše izkušnje – *Taja Jordan, Mark Mušič*
- 171 Pomen hitrosti pulznega vala in centralnega arterijskega tlaka v klinični praksi – *Martina Turk, Mojca Lunder, Miodrag Janič, Ajda Skarlovnik, Mišo Šabovič*
- 181 Nekrotizirajoče okužbe mehkih tkiv – *Miha Ciringer, Dragica Maja Smrke*
- 193 Nernstov potencial in ohmski model membranskega potenciala – *Andraž Stožer*
- 203 Akcijski potencial – *Maša Skelin Klemen*
- 219 Funkcija in disfunkcija bazalnih ganglijev – *Viljem Pohorec, Marjan Slak Rupnik*
- 233 Rakaste matične celice: ključ do uspešnejšega zdravljenja malignega melanoma? – *Tanja Prunk, Špela Šalamon*
- 245 Vloga radioloških slikovnopreiskovalnih metod v obravnavi bolezenskih sprememb temporalne kosti – *Urša Zabret, Katarina Šurlan Popovič*
- 253 Obravnava zapletov Meckelovega divertikla – prikaz primera – *Hana Žitnik Remškar*
- 263 Zastrupitev z antipsihotikom flufenazinom – prikaz primera – *Grega Kragelj, Lucija Šarc*
- 271 Diagnostični izzivi
- 275 Poročila
- 279 Novice
- 287 Seznam diplomantov
- 289 Navodila avtorjem
- 295 Guidelines for Authors

Taja Jordan¹, Mark Mušič²

Laparoskopske hernioplastike dimeljskih kil – transabdominalni preperitonealni pristop; naše izkušnje

Laparoscopic Repair of Inguinal Hernia – Transabdominal Preperitoneal Approach; Our Experience

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: dimeljske kile, transabdominalni preperitonealni pristop, hernioplastika, laparoskopska hernioplastika, Lichtenstein

IZHODIŠČA. Laparoskopske operacije dimeljskih kil so v Sloveniji bolj izjema kot pravilo. Evropske smernice priporočajo laparoskopsko tehniko operiranja predvsem za aktivno populacijo (socialno-ekonomski vidik) in za obojestranske ter ponovne dimeljske kile. **METODE.** Od leta 2007 do 2012 smo naredili 48 tovrstnih operacij po metodi transabdominalnega preperitonealnega pristopa. Podatke smo zbirali retrospektivno. Uporabljali smo standardno tehniko s tremi troakarji. Tehniko smo postopoma prilagajali, uporabili smo več vrst mrežic. Mrežice smo večinoma pričvrstili s sistemom ProTack™, ki smo ga uporabljali tudi za zaporo incizije peritoneja. Zadnje leto smo peritonej zapirali s tekočim vikrijskim šivom. **REZULTATI.** Vsi operiranci so bili moški, povprečna starost je bila 47,79 let (15–78 let). Vse načrtovane operacije smo končali laparoskopsko. Povprečen čas operacije za enostranske kile je bil 53,6, za ponovne 48,6 in obojestranske 76,7 minut (58,4 % enostranskih, 29,2 % ponovnih, 12,4 % obojestranskih). Čas operacije se je s pridobivanjem izkušenj krajšal. Ponovno pa se je nekoliko podaljšal, ko smo pričeli peritonej zapirati s tekočim šivom. Bolnišnično zdravljenje je trajalo 1,5 dni. Umrljivost je bila 0 %. V perioperativnem obdobju smo od zapletov opažali serom pri dveh bolnikih, nevralgijo pri enem bolniku. Po šestih mesecih se je pri enem bolniku bolezen ponovno pojavila (2,08 %). **ZAKLJUČKI.** V naši seriji preklopa v klasično tehniko nismo imeli, čas bolnišnične oskrbe se v primerjavi z odprtim pristopom ni zmanjšal. Število ponovitev bolezni je primerljivo z evropskimi podatki, težjih zapletov ni bilo. Izboljšanje rezultatov pričakujemo pri naslednjih 50 bolnikih, predvsem zaradi prilagoditve tehnike in izkušenj, ki smo jih pridobili.

¹ Taja Jordan, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; taja.jordan@gmail.com

² Dr. Mark Mušič, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: inguinal hernia, transabdominal preperitoneal approach, hernia repair, laparoscopic surgery, Lichtenstein

BACKGROUND. Laparoscopic inguinal hernia repair is still rarely used in Slovenia. In the European Hernia Society guidelines, the use of the laparoscopic transabdominal preperitoneal technique is recommended for the active part of the population (based on the socio-economic aspect) and for recurrent as well as bilateral inguinal hernias. **METHODS.** From 2007 to 2012, 48 patients with inguinal hernias were treated for inguinal hernias with the transabdominal preperitoneal approach. The data were collected retrospectively. We routinely use three troacars, a 30° optic and ProTack™ fixating system. Several different meshes were used from the beginning and the ProTack™ system was used for the peritoneal closure. During the last year, we modified our technique and a running Vicryl suture is used for peritoneal closure. **RESULTS.** In our group, all patients were male, with a median age of 47.79 years (range 15–78 years). All the scheduled operations were completed laparoscopically. The mean duration of a unilateral inguinal hernia repair was 53.6 minutes, 48.6 for recurrent hernia and 76.7 minutes for bilateral hernia (58.4% of hernias were unilateral, 29.2% recurrent and 12.4% bilateral). The average operation time was gradually reduced. In the last year, the average operating time was again longer, due to the fact that the running suture was used for peritoneal closure. The average duration of hospital stay was 1.5 days. Mortality was 0%. Two patients presented with postoperative seroma and one patient had postoperative neuralgia. We had one recurrence six months after surgery (2.08%). **CONCLUSIONS.** In our group of patients, we did not have any cases requiring conversion to open technique. We had no major intraoperative complications. The average hospital stay was the same as for the patients operated with the Lichtenstein technique. Postoperatively, we did not observe any major complications. The number of recurrences in our group is comparable with European data. According to our limited experience, we believe that transabdominal preperitoneal approach is a safe and efficient method and we expect better results in the future due to the experience we have gained and the adjustments of the technique.

IZHODIŠČA

Laparoskopske operacije dimeljskih kil so v svetu pogosta metoda pri zdravljenju simptomatskih dimeljskih kil (1, 2). Vendar pa v Sloveniji temu ni tako, saj so laparoskopske hernioplastike bolj izjema kot pravilo. Evropsko herniološko združenje (angl. *European Hernia Society*, EHS), ki je izdelalo Evropske smernice za zdravljenje dimeljskih kil, priporoča laparoskopsko tehniko operiranja predvsem za aktivno populacijo (socialno-ekonomski vidik) ter za obojestranske in ponovne dimeljske kile (3).

V Sloveniji se dimeljske kile najpogosteje operirajo po klasični odprti metodi Lichtenstein. Pri tehniki Lichtenstein mrežico nenapetostno prišijemo pod zunanjo trebušno ovojnico. S tekočim šivom jo spodaj pritrdimo na dimeljski ligament, zgoraj pa na notranjo trebušno mišico.

V smernicah poročajo, da prihaja v primerjavi s klasično tehniko (tehnika Lichtenstein) do manj pooperativnih zapletov, kot so okužba operativne rane in tvorba hematoma, ravno tako pa imajo bolniki, ki so operirani laparoskopsko, tudi manj dolgoročnih zapletov, kot so kronične bolečine in lokal-

ne izgube občutka (3–5). Izkaže se, da je čas okrevanja bolnikov in vrnitve na delo krajši v primerjavi s tehniko Lichtenstein (3–5).

Slabe strani laparoskopske tehnike v primerjavi s klasično metodo pa se kažejo predvsem pri daljšem času, ki je potreben za operativni poseg (3, 6). Višji so tudi operativni stroški oz. stroški bolnišnice (3). Metoda je zahtevnejša od klasične, zato je tudi čas za učenje posega daljši, kirurg za to potrebuje okoli 50 operacij (3, 6). Pri pooperativnih zapletih se pogosteje kot pri odprti metodi pojavi serom. Za uspeh same operacije je pomembna velikost mrežice, ki mora kilni defekt prekrivati 3–5 cm v vse smeri; mrežica je tako praviloma večja (11 × 14 cm) kot pri odprti metodi (6 × 11 cm). (Pre)majhne mrežice so lahko vzrok številnejšim ponovitvam dimeljskih kil (3, 7). Po trenutno veljavnih smernicah metoda ni indicirana pri skrotalnih kilah (3).

V primeru ponovnih kil smernice priporočajo operacijo po metodi, ki še ni bila uporabljena (3). Ponovna operacija po klasični odprti metodi poveča možnost krvavitve, okužbe rane ter poškodbe katerega od senzoričnih živcev ali semenskega povessa. Za operacijo ponovitve dimeljske kile torej uporabimo laparoskopsko tehniko, pri kateri je pooperativna bolečina manjša in okrevanje hitreje (3, 8, 9). Po klasični metodi operiramo samo v primeru ponovitve dimeljske kile po laparoskopski metodi (3).

V primeru obojestranskih kil je glavna prednost laparoskopske metode socialno-ekonomske narave, saj bolniki potrebujejo krajši čas okrevanja in se lahko hitreje vrnejo na delo, zato se ta tehnika priporoča predvsem pri delovno aktivnem prebivalstvu (3, 7).

Pri ženskah so dimeljske kile redkejše, vendar pa je pojavnost ponovitev višja. Ponovne kile po dimeljski hernioplastiki so pogosto femoralne, zato se priporoča laparoskopska hernioplastika, pri kateri lahko istočasno popravimo dimeljski in femoralni defekt (3).

Pri primerjavi obeh laparoskopskih pristopov – transabdominalnega preperitonealnega pristopa (TAPP) in totalnega ekstraperitonealnega pristopa (TEP) še ni dovolj podatkov za utemeljene zaključke, nakazuje pa se, da je TAPP povezan z večjo pojavnostjo pooperativnih kil na mestih vstavitve troakarjev ter večjo incidenco visceralnih poškodb (adhezije, ki vodijo v obstrukcijo črevesja) (10). Nasprotno pa so pri TEP pogostejši preklopi med operacijo v klasično tehniko in krvavitve ter pooperativni seromi (5).

METODE

Od leta 2007 do 2012 smo naredili 48 laparoskopskih hernioplastik po metodi TAPP. Podatke smo zbirali retrospektivno.

V vseh 48 primerih so bili operiranci moški. Povprečna starost je bila 47,8 let (15–78 let). Opazovali smo čas trajanja operacije, čas bolnišnične oskrbe in zaplete. Vse bolnike smo naročili na kontrolo en teden po operaciji (takrat smo jim tudi odstranili šive), na kasnejše kontrole pa so se bolniki, v primeru težav, naročili sami. Kot zaplet med operacijo smo upoštevali preklop v klasično odprto metodo. V perioperativnem obdobju enega tedna po operaciji smo ocenjevali manjše ali večje zaplete. V kategoriji večjih zapletov so bili tisti, ki so povečevali umrljivost in podaljšali čas bolnišnične oskrbe, v kategoriji manjših pa tisti, ki niso vplivali na dolžino bolnišnične oskrbe. V daljšem časovnem obdobju (eno leto) smo opazovali pojav bolečin – nevralgij – in ponovitev bolezni.

Naše rezultate smo primerjali z rezultati, dobljenimi v različnih centrih po svetu.

Tehnika

Operacije smo izvajali po standardni transabdominalni preperitonealni laparoskopski metodi TAPP. Pri tej tehniki se praviloma uporablja tri troakarje. Postavitev je bila standardna, dva 5 mm delovna troakarja smo uvedli paraumbilikalno v desni in levi

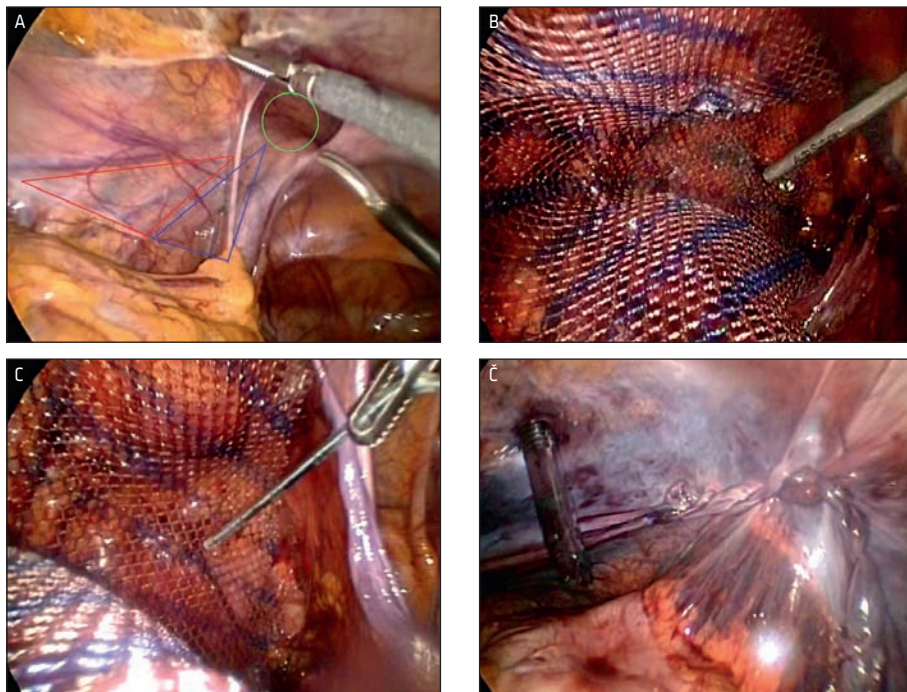
hipogastrij, enega 11 mm, preko katerega smo vstavili mrežico, pa smo uvedli supraumbilikalno. Uporabljali smo 5 mm optiko s 30° naklonom.

Po vstopu v abdominalno votlino in laparoskopiji, pri kateri si podrobno ogledamo dimeljski predel obojestransko, je prvi akt operacije incizija v peritoneji 1–2 cm medialno od sprednjega zgornjega trna črevnice (lat. *spina iliaca anterior superior*), ki se podaljša preko sredinske popkovne gube (lat. *plica umbilicalis medialis*), približno 3 cm nad kilnim defektom; tako ločimo peritonejo od sprednje trebušne stene in izprepariramo tudi kilno vrečo. Pomembno je, da si medialno prikažemo *ramus ossis pubis* in Cooperjev ligament, ki je mesto, na katerega medialno kasneje pričvrstimo mrežico.

Posebno previdni smo pri preparaciji v anatomske področjih »*triangle of doom*«,

v katerem se nahajajo zunanja iliakalna arterija (lat. *arteria iliaca externa*), zunanja iliakalna vena (lat. *vena iliaca externa*) in femoralni živec (lat. *nervus femoralis*) ter »*triangle of pain*«, kjer poteka testikularno žilje in živci *nn. ilioinguinalis*, *nn. genitofemoralis* in *nn. cutaneus femoralis lateralis* (slika 1A).

V tako pripravljen preperitonealni prostor se skozi 11 mm troakar vstavi mrežica. Za uporabo so primerne različne vrste mrežic, praviloma se uporabljajo mrežice *lightweight* (polipropilen ali poliviniliden fluorid), uporabljajo pa se tudi posebne samopritrditvene mrežice, katerih notranja plast vsebuje posebne kaveljčke. Mrežica se pričvrsti s sistemom ProTack™, to so spiralni titanijevi vijaki, globine 6 mm (slika 1B). Mrežico je možno pričvrstiti tudi s histakrilnimi lepili (slika 1C). Mrežica mora prekrivati kilni defekt najmanj 3 cm



Slika 1. A – kilni defekt (zeleni krog) ter obe preparacijsko pomembni področji »*triangle of doom*« (modri trikotnik) in »*triangle of pain*« (rdeči trikotnik), B – pritrdjevanje mrežice s sistemom ProTack™, C – pritrdjevanje mrežice s histakrilnim lepilom, Č – zapiranje peritoneja s tekočim vikrilskim šivom.

v vse smeri. Medialno od defekta je najprimernejše mesto za pričvrstitev mrežice Cooperjev ligament, lateralno pa dimeljski ligament. Uporabi se približno 8–12 vijačkov.

V zadnjem aktu operacije se zapre še incizijo peritoneja. Zapiranje je možno prav tako s sistemom ProTack™, vendar je za bolnike ugodneje, če incizijo zapremo s tekočim vikrilskim šivom, kar samo operacijo sicer nekoliko podaljša, zmanjša pa možnost za nastanek kasnejšega ileusa zaradi možnega priraščanja črevesne vijuge na vijak (slika 1Č). Na koncu pod optično kontrolo izvlečemo še troakarje in zapremo ovojnico v predelu popka (11 mm troakar) ter zašijemo kožo.

REZULTATI

Vsi operiranci so bili moški, povprečna starost je bila 47,8 let (15–78 let). Operirali smo 28 enostranskih dimeljskih kil, 14 ponovnih kil in 6 obojestranskih kil (58,4 % enostranskih, 29,2 % ponovnih, 12,4 % obojestranskih). Odločitev za operacijo z laparoskopsko tehniko je temeljila na priporočilih smernic EHS (1). Vse načrtovane operacije smo končali laparoskopsko, preklopa v klasično odprto tehniko ni bilo.

Povprečen čas operacije enostranskih kil je bil 53,6 min, ponovnih 48,6 min in obojestranskih 76,7 min. Čas operacije se je s pridobivanjem izkušenj krajšal, vendar smo ta čas zaradi prilagajanja oz. izboljšanja tehnike (zapiranje peritoneja s tekočim šivom) ponovno nekoliko podaljšali.

Bolnišnično zdravljenje je trajalo 1,5 dni. Smrtnost je bila 0 %. V perioperativnem obdobju smo od zapletov opažali serom pri dveh bolnikih, nevalgijo pri enem bolniku. Po šestih mesecih se je pri enem bolniku kila ponovila (2,08 %).

RAZPRAVA

Leta 2007 smo začeli z laparoskopsko tehniko operacij dimeljskih kil in od takrat operirali 48 bolnikov. Podatke smo zbrali retro-

spektivno z željo, da primerjamo naše rezultate z rezultati, dobljenimi v drugih bolnišnicah po svetu.

Tehnika

Naša tehnika je bila standardna TAPP-metoda s tremi troakarji. Uporabljali smo dva 5 mm delovna troakarja in enega 11 mm, preko katerega smo vstavili mrežico. Uporabljali smo 5 mm optiko s 30° naklonom.

Uporabljali smo mrežice različnih proizvajalcev, v zadnjem času pa predvsem mrežico *lightweight* (polipropilen ali poliviniliden fluorid). Velikost mrežice je pomembna, saj s tem zmanjšamo oz. preprečimo možnost ponovitve (3, 8, 9). Uporabljali smo mrežice velikosti 15 × 15 cm, ki smo jih pritrdili s sistemom ProTack™, saj je po naših izkušnjah to najbolj enostavna in učinkovita metoda. Pri zapiranju peritoneja smo ugotovili, da so rezultati boljši, če uporabimo tekoči vikrilski šiv.

Povprečni čas operacije je bil 59,6 min, razlikovali so se glede na vrsto kile. Trajanje operacije je bilo primerljivo s podatki, dobljenimi iz drugih študij (4–11).

Bolniki

Laparoskopaska operacija ima več prednosti za bolnike. Postoperativna bolečina je manjša, povrnitev gastrointestinalne funkcije hitrejša, čas bolnišnične oskrbe je krajši in ne nazadnje boljši kozmetični učinek (3–5). Možnost pooperativnih zapletov je nizka. Naše izkušnje kažejo, da je pojavnost seromov 4,2 %, pojav nevalgične bolečine pa 2,1 %. Serome smo na rednih kontrolah punkturali in evakuirali, tako smo dosegli v obeh primerih praktično popolno remisijo. Nevalgična bolečina je pri bolniku izgnila po šestih mesecih (bolnik je imel v tem času opravljeno tudi abdominalno liposukcijo). Po šestih mesecih je bila stopnja ponovitve 2,08 %. Ponovitev se je pojavila pri enem bolniku od petih, pri katerih smo uporabili izredno mehko in redko pleteno mrežico *lightweight*, za pritrditev katere

smo uporabili posebej za to mrežico izdelane resorptivne klipke. Ponovno kilo smo oskrbeli po metodi Lichtenstein, uporabo omenjene mrežice in klipov pa smo opustili.

Ugotavljamo, da so naši rezultati primerljivi z rezultati ostalih študij (4–11). Tuje študije omenjajo pojav seromov v 5,7 % in pojav nevralgij v 2–8 % (5, 12). Težjih zapletov nismo imeli.

Stroški

Več študij je pokazalo, da so celokupni stroški, če upoštevamo socialno-ekonomski vidik, manjši pri operacijah z laparoskopsko metodo. Čas bolnišnične oskrbe je krajši oz. enak kot pri klasični metodi, v našem primeru je bil 1,5 dneva. Največja prednost se kaže pri mlajši generaciji, ki je delovno aktivna, saj je okrevanje krajše in z manj zapletmi, zato se lahko hitreje vrnejo na delo (6, 13, 14).

ZAKLJUČKI

Na podlagi naših izkušenj menimo, da je laparoskopska operacija dimeljskih kil TAPP primerna metoda za zdravljenje dimeljskih kil, predvsem pri športnikih in mlajši populaciji, ki je delovno aktivna in pri kateri si želimo čim hitrejšo okrevanje. V naši seriji nismo imeli nobenega preklopa v klasično odprto tehniko. Povprečni čas bolnišnične oskrbe je bil 1,5 dni. Število ponovitev bolezni in pooperativnih zapletov je primerljivo z evropskimi podatki. Težjih zapletov nismo imeli. Izboljšanje rezultatov pričakujemo pri naslednjih 50 bolnikih predvsem zaradi prilagoditve tehnike in izkušenj, ki smo jih pridobili, saj se z izkušenostjo kirurga čas operacije krajša in število pooperativnih zapletov manjša.

LITERATURA

1. Smrkolj V. Kirurgija. Ljubljana: Sledi; 1995.
2. Townsend CM. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. Philadelphia: Saunders; 2008.
3. Simons MP, Aufenacker T, Bay-Nielsen M, et al. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. *Hernia*. 2009; 13 (4): 343–403.
4. Memon MA, Cooper NJ, Memon B, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic inguinal hernia repair. *Br J Surg*. 2003; 90 (12): 1479–92.
5. Schmedt CG, Sauerland S, Bittner R. Comparison of endoscopic procedures vs Lichtenstein and other open mesh techniques for inguinal hernia repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc*. 2005; 19 (2): 188–99.
6. Agresta F, Mazzarolo G, Balbi P, et al. Inguinal-scrotal hernias in young patients: is laparoscopic repair a possible answer? Preliminary results of a single-institution experience with a transabdominal preperitoneal approach. *Hernia*. 2010; 14 (5): 471–5.
7. Mahon D, Decadt B, Rhodes M. Prospective randomized trial of laparoscopic (transabdominal preperitoneal) vs open (mesh) repair for bilateral and recurrent inguinal hernia. *Surg Endosc*. 2003; 17 (9): 1386–90.
8. Dedemadi G, Sgourakis G, Karaliotis C, et al. Comparison of laparoscopic and open tension-free repair of recurrent inguinal hernias: a prospective randomized study. *Surg Endosc*. 2006; 20 (7): 1099–104.
9. Eklund A, Rudberg C, Leijonmarck CE, et al. Recurrent inguinal hernia: randomized multicenter trial comparing laparoscopic and Lichtenstein repair. *Surg Endosc*. 2007; 21 (4): 634–40.
10. McCormack K, Wake BL, Fraser C, et al. Transabdominal pre-peritoneal (TAPP) versus totally extraperitoneal (TEP) laparoscopic techniques for inguinal hernia repair: a systemic review. *Hernia*. 2005; 9 (2): 109–14.

11. Agresta F, Mazzarolo G, Bedin N. Inguinal hernia repair in a community hospital setting: have attitudes changed because of laparoscopy? A review of a general surgeon's experience over the last 5 years. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009; 19 (3): 267-71.
12. McCormack K, Scott NW, Go PM, et al.; EU Hernia Trialists Collaboration. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1): CD001785.
13. Anadol ZA, Ersoy E, Taneri F, et al. Outcome and cost comparison of laparoscopic transabdominal preperitoneal hernia repair versus Open Liechtenstein technique. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2004; 14 (3): 159-63.
14. Singhal T, Balakrishnan S, Grandy-Smith S, et al. Consolidated five-year experience with laparoscopic inguinal hernia repair. *Surgeon.* 2007; 5 (3): 137-40.

Prispelo 5. 11. 2013

Martina Turk¹, Mojca Lunder², Miodrag Janić³, Ajda Skarlovnik⁴, Mišo Šabovič⁵

Pomen hitrosti pulznega vala in centralnega arterijskega tlaka v klinični praksi

The Value of Pulse Wave Velocity and Central Blood Pressure in Clinical Setting

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: togost arterijske stene, staranje, pulzni val, srčno-žilni dogodki, avgmentacijski indeks

V razlago s staranjem povezanih strukturnih in funkcijskih sprememb arterijske stene, ki so podlaga za nastanek srčno-žilnih bolezni, se predvsem v zadnjem času vključujejo parametri togosti arterijske stene in centralni hemodinamski parametri. Med slednjimi so najpomembnejši hitrost pulznega vala, centralni arterijski tlak in centralni pulzni tlak. Našteti parametri omogočajo boljše razumevanje mehanizmov okvare tarčnih organov in posledično vodijo k iskanju novih pristopov v preprečevanju in zdravljenju. V raziskavah ugotavljajo, da je uporaba antihipertenzivnih zdravil povezana z razlikami v pojavnosti srčno-žilnih dogodkov, čeprav imajo zdravila podobne oz. primerljive učinke na periferni krvni tlak. Te razlike je mogoče razložiti z različnim delovanjem antihipertenzivov na centralni arterijski tlak in obliko krivulje pulznega vala. Ravno zato novejša raziskave dajejo prednost spremljanju centralnega arterijskega tlaka pred perifernim krvnim tlakom. Dokazano je namreč, da znižanje centralnega arterijskega tlaka zmanjšuje tveganje za srčno-žilne dogodke, kar pomeni, da ima centralni arterijski tlak večjo prognostično vrednost v primerjavi s perifernim krvnim tlakom. Hitrost pulznega vala, ki je kazalec togosti arterijske stene, uvrščajo med neodvisne napovedne dejavnike za srčno-žilne dogodke. V zadnjih letih se intenzivno proučujejo pristopi, s katerimi bi zmanjšali togost arterijske stene. Namen prispevka je prikaz pomena centralnega arterijskega tlaka in hitrosti pulznega vala v patofiziologiji srčno-žilnih dogodkov in opredelitev centralnih hemodinamskih parametrov kot novih dejavnikov tveganja za srčno-žilne dogodke.

¹ Martina Turk, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; martina.x.turk@gmail.com

² Dr. Mojca Lunder, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

³ Miodrag Janić, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

⁴ Ajda Skarlovnik, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

⁵ Prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: arterial stiffness, ageing, pulse pressure, cardiovascular events, augmentation index

Central arterial pressure, central pulse pressure, arterial stiffness reflected by pulse wave velocity, and other parameters of central hemodynamics provide a new insight into cardiovascular pathophysiology associated with ageing, hypertension, diabetes, and end-stage renal disease. Therefore, a new understanding of the mechanisms of target organ damage, their prevention and treatment is enabled. Consequently, new interventional studies involve measurements of central arterial pressure besides peripheral blood pressure. Despite similar peripheral blood pressure control, there is a difference in cardiovascular events between groups under different antihypertensive treatment. This difference can be attributed to diverse effects on central pressure waveforms. Studies have demonstrated that improvement of central arterial pressure results in the reduction of cardiovascular events. Therefore, central arterial pressure has a higher prognostic value than peripheral blood pressure. Additionally, pulse wave velocity is considered a strong independent predictor of cardiovascular risk. New approaches to reducing arterial stiffness are studied in recent research. This article reviews the value of central arterial pressure and pulse wave velocity in pathophysiology and among risk factors for cardiovascular events.

UVOD

Arterijska hipertenzija in hiperholesterolemija sta najpogostejša klasična dejavnika tveganja za srčno-žilne bolezni, na katera lahko vplivamo. V raziskavah so ugotovili, da se pri bolnikih na antihipertenzivni terapiji, ki imajo primerljive vrednosti perifernega krvnega tlaka, tveganje za srčno-žilne dogodke razlikuje. Vzrok je najverjetneje v tem, da imajo antihipertenzivna zdravila približno enak vpliv na periferni krvni tlak, razlikujejo pa se v vplivu na centralni arterijski tlak in togost arterijske stene. Posledično se postavlja vprašanje, ali sta lahko togost arterijske stene in centralni arterijski tlak boljše napovedna dejavnika za srčno-žilne dogodke kot periferni krvni tlak (1). Meritve togosti arterijske stene in centralnega arterijskega tlaka se v zadnjih letih vse bolj uveljavljajo tudi v Sloveniji. Namen prispevka je pregled fiziologije pulznega vala in togosti arterijske stene, prikaz pomena centralnega arterijskega tlaka in hitrosti pulznega vala v vsakdanji klinični praksi ter njihova uporabnost kot napovednih dejavnikov tveganja za srčno-žilne dogodke.

FIZIOLOGIJA PULZNEGA VALA

Ko levi prekat iztisne kri v aorto, nastane pulzni val, ki potuje vzdolž arterijskega sistema. Pulzni val se na več mestih (zlasti na razcepiščih in aterosklerotično spremenjenih delih žilne stene) odbija, odbiti val pa potuje v nasprotno smer (od periferije proti srcu). Oblika krivulje pulznega vala na določenem mestu v arterijskem sistemu je odvisna od vsote naprej potujočega vala in odbitih, nazaj potekajočih valov. Oblika krivulje pulznega vala je odvisna od hitrosti pulznega vala (angl. *pulse wave velocity*, PWV), ki je posredni kazalec togosti arterijske stene. Poleg tega nanjo vplivajo tudi iztisni delež levega prekata, utripni volumen, srčna frekvenca in razdalja, ki jo val prepotuje (telesna višina). Med centralne hemodinamske parametre prištevamo:

- PWV,
- centralni sistolni tlak,
- centralni diastolni tlak,
- centralni pulzni tlak (predstavlja razliko med centralnim sistolnim in diastolnim tlakom),
- centralni avgmentacijski tlak in

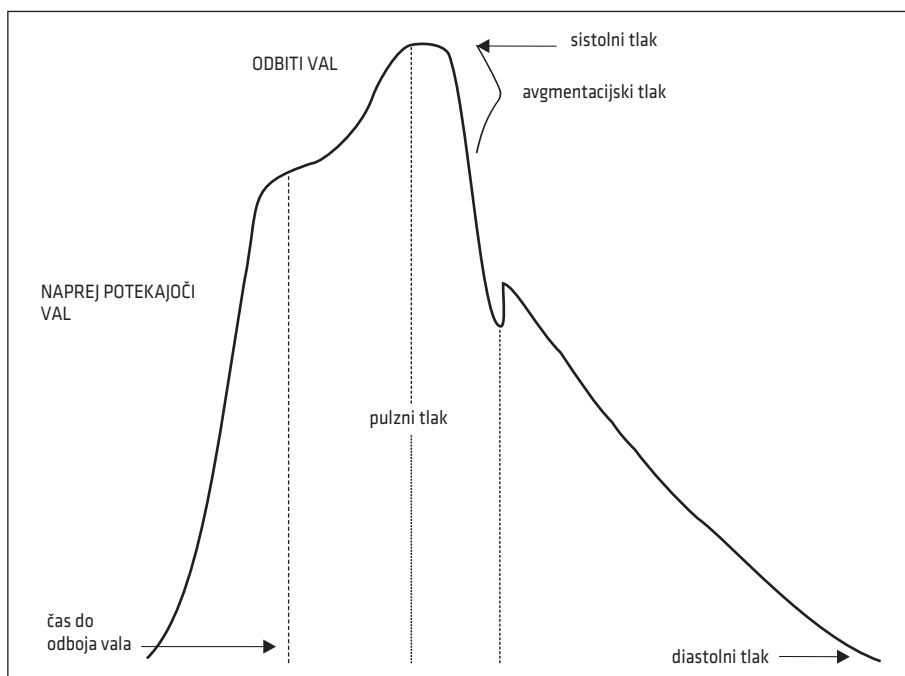
- centralni avgmentacijski indeks (angl. *augmentation index*, Aix).

Avgmentacijski tlak je tlak, za katerega se okrepi naprej potekajoči val zaradi odbitega vala. Avgmentacijski indeks pa je razmerje med avgmentacijskim tlakom in centralnim pulznim tlakom ter je odvisen od mesta in amplitude odboja vala (slika 1) (1, 2).

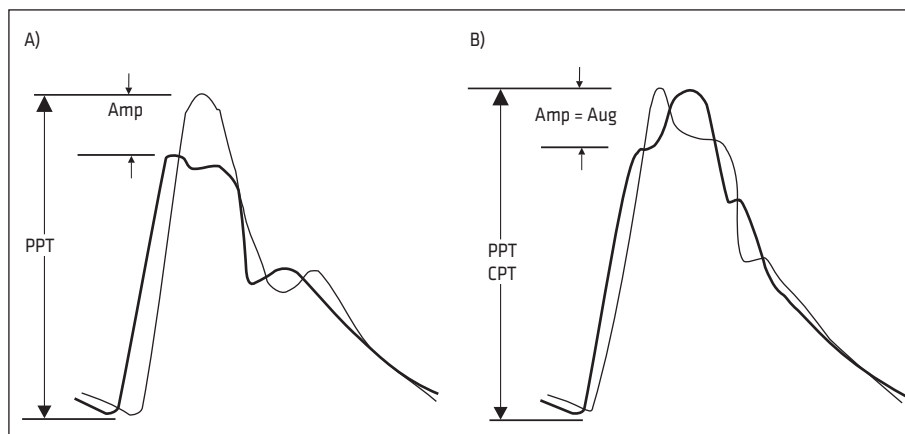
Oblika krivulje pulznega vala se s starostjo spreminja. V zdravih, normalno podajnih arterijah odbiti val po arterijskem sistemu potuje počasneje in tako doseže začetni del aorte šele v fazi diastole. Tako poveča diastolni krvni tlak in izboljša koronarni pretok, saj se koronarne arterije polnijo v fazi diastole. Fiziološko so periferne arterije bolj toge kot centralne arterije, ki so histološko elastičnega tipa. To povzroči dodatne odboje na periferiji in vodi v periferno ojačitev tlaka. S starostjo se poveča togost stene centralnih arterij, kar povzroči porast centralnega arterijskega tlaka. Ker je stena

starejših arterij bolj toga, odbiti valovi dosežejo začetni del aorte že v fazi sistole. Posledično se zviša centralni sistolni in zniža diastolni krvni tlak (slika 2). Nižji centralni diastolni krvni tlak pomeni manjši koronarni pretok, hkrati pa višji centralni sistolni krvni tlak pomeni večjo obremenitev levega prekata, kar zviša potrebe srčne mišice po kisiku (2, 3).

Predpostavlja se, da je porast centralnega arterijskega tlaka s starostjo odraz zgodnejšega odboja in vrnitve valov, ki se tako pomika od diastole proti sistoli. V metaanalizi raziskav so potrdili, da se s starostjo pomembno zvišata avgmentacijski indeks in PWV (4). Ključno vlogo pri porastu centralnega arterijskega tlaka imata trajanje potovanja odbitega vala in njegov razpon. Na slednje vpliva podajnost arterijske stene, ki se s starostjo značilno spreminja (5). Periferni krvni tlak je namreč odvisen od podajnosti arterijske stene in od spremembe arterijskega volumna, ki jo določa raz-



Slika 1. Oblika centralnega pulznega vala.



Slika 2. Centralna (debelejša črta) in periferna (tanka črta) krivulja pulznega vala (2). A) Pri mladem, zdravem posamezniku. B) Pri starostniku. Periferni in centralni pulzni tlak se izenačita zaradi centralne avgmentacije. Amp – periferna ojačitev oz. amplifikacija, PPT – periferni pulzni tlak, CPT – centralni pulzni tlak, Aug – avgmentacija.

lika med vtokom v arterije iz srca (minutni volumen) in iztokom iz centralnih arterij v uporovne arteriole. Povišan centralni arterijski tlak je torej posledica povečane togosti (oz. zmanjšane podajnosti) ali večje volumske obremenitve centralnih arterij. Slednja je najpogosteje posledica periferne vazokonstrikcije (6).

PARAMETRA TOGOSTI ARTERIJSKE STENE – HITROST PULZNEGA VALA IN AVGMENTACIJSKI INDEKS

Trenutno je na voljo več neinvazivnih metod, ki omogočajo meritve centralnega arterijskega tlaka, PWV in drugih centralnih hemodinamskih parametrov. Za oceno lokalne togosti arterijske stene se uporablja ultrazvočno sledenje (angl. *echotracking*), ki v realnem času spremlja, kako se arterijska stena izbrane arterije podaja toku krvi. Za oceno regionalne togosti pa so razvili sisteme z mehanskim pretvornikom (Complior®) ali s tonometrom (Sphygmocor®). Omogočajo določitev PWV v predelu aorte (karotidno-femoralna), zgornjih okončin (karotidno-brahialna) in spodnjih okončin (femorarno-gleženjska). V uporabi je tudi merjenje brahialno-gleženjske PWV, ki dokazano korelira z aortno PWV (7). Komerčno raz-

viti sistemi omogočajo enostavno tehnično izvedbo ocene oblike centralnega pulznega vala na podlagi periferne meritve (najpogosteje na radialni arteriji). S tonometrom se izzove rahel pritisk na radialno arterijo, senzor zazna arterijski tlak in ga digitalno zabeleži. Po principu aplanacijske tonometrije preko Fourierjeve transformacije izračuna parametre centralnega arterijskega tlaka. Za izračun PWV je treba pulzni val zajeti na dveh mestih arterijskega sistema in v aparat vnesti razdaljo med mestoma merjenja (8). Zlati standard za oceno centralne arterijske togosti je karotidno-femoralna PWV. Predstavlja razmerje med karotidno-femoralno razdaljo in časom, v katerem pulzni val prepotuje to razdaljo. Vrednosti PWV vzdolž arterijskega sistema (pri zdravih, mladih) so: 4–5 m/s v ascendentni aorti, 5–6 m/s v abdominalni aorti in 8–9 m/s v ilialnih in femoralnih arterijah (7). Raziskave kažejo, da je PWV dober označevalec togosti arterijske stene pri starejših od 50 let, pri mlajših pa je boljši kazalec avgmentacijski indeks. Za celovito oceno je torej treba določiti oba parametra (9).

Že prejšnje kot tudi zadnje evropske smernice za zdravljenje hipertenzije iz leta 2013 med kriteriji za oceno subklinič-

ne okvare tarčnih organov upoštevajo vrednost karotidno-femoralne PWV kot zgodnji kazalec togosti arterijske stene. Povezava med togostjo arterijske stene in srčno-žilnimi dogodki je linearna, za mejni kazalec okvare centralnega žilja pri posameznikih z arterijsko hipertenzijo pa je bila določena PWV nad 12 m/s (10).

Z namenom standardizacije merjenja karotidno-femoralne PWV je Evropsko združenje za hipertenzijo objavilo priporočila, po katerih naj bi se za oceno razdalje upoštevalo 80 % neposredne razdalje med karotidno in femoralno arterijo. Posledično so predlagali nižjo mejno vrednost PWV, ki sedaj znaša 10 m/s (11).

POMEN CENTRALNEGA ARTERIJSKEGA TLAKA

Starost, preoblikovanje žilne stene in srčna frekvenca vplivajo predvsem na central-

ni arterijski tlak in manj na periferni krvni tlak. Tako vplivajo na centralno togost arterijske stene in/ali odboje pulznega vala. V raziskavi, kjer so preučevali normalne in referenčne vrednosti PWV, so ugotovili, da PWV narašča s starostjo in stopnjo perifernega krvnega tlaka. Višji kot je bil periferni krvni tlak, višji je bil porast PWV s starostjo, porast PWV s perifernim krvnim tlakom pa je bil izrazitejši pri starejših. Za kajenje in hiperlipidemijo niso potrdili vpliva na PWV, vpliv spola je bil zanemarljivo majhen (12). Povišan centralni arterijski tlak povzroči preoblikovanje žilne stene, kar vodi v povečanje togosti arterijske stene in v višanje centralnega arterijskega tlaka, nastane začarani krog. Opisani proces še dodatno pospešijo že prisotne srčno-žilne bolezni, dejavniki tveganja zanje, starost, genetski dejavniki in določena fiziološka stanja (tabela 1) (7).

Tabela 1. Klinična stanja, ki vplivajo na povišanje/povečanje centralnih hemodinamskih parametrov. CRP – C-reaktivni protein.

Staranje	
Fiziološka stanja	Nizka porodna teža Menopavza Pomanjkanje fizične aktivnosti
Genetsko ozadje	Družinska anamneza: <ul style="list-style-type: none"> arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen ali srčni infarkt. Genetski polimorfizmi
Srčno-žilni dejavniki tveganja	Debelost Kajenje Arterijska hipertenzija Hiperholesterolemija Metabolni sindrom Motena toleranca za glukozo Sladkorna bolezen tipa 1 ali 2 Hiperhomocisteinemija Povišana vrednost CRP
Srčno-žilne bolezni	Ishemična bolezen srca Srčno popuščanje Možganska kap
Druge bolezni	Končna ledvična odpoved Kronična ledvična bolezen Revmatoidni artritis Sistemska vaskulitis Sistemska lupus eritematosus

Starost

S staranjem postaja aorta vse bolj toga. Od 20. do 80. leta starosti se PWV podvoji. Zaradi stalne ciklične obremenitve pride v steni aorte do starostne degeneracije elastične lamelarne strukture. Te spremembe dodatno pospeši zgodnejša vrnitev pulznega vala iz perifernih arterij. S starostjo povišan periferni krvni tlak odraža spremembe centralnega arterijskega tlaka. Čeprav s starostjo oba naraščata, pa starost v večji meri vpliva na centralni arterijski tlak. Fiziološko so pri mlajših periferne arterije bolj toge kot centralne, s staranjem pa se gradient togosti obrne – centralne arterije postanejo bolj toge (13).

Preoblikovanje žilne stene

Funkcijske in strukturne spremembe arterij imajo večji vpliv na centralni arterijski tlak kot na periferni krvni tlak. Centralne arterije zaradi svoje podajnosti udušijo nihanja tlaka, ki nastane ob iztisu krvi iz levega prekata. Pulzatilni tok krvi pretvori v laminarnega, kar omogoča stalno preskrbo tkiv in organov s kisikom. Učinkovitost te udušitvene funkcije je odvisna od elastičnih lastnosti arterijske stene in razporeditve arterij. Preoblikovanje malih arterij zmanjša njihovo svetlino, kar vodi do zgodnejše vrnitve odbitih valov in zvišanja tako centralnega arterijskega tlaka kot tudi perifernega krvnega tlaka. Pulzatilna obremenitev malih arterij povzroči poškodbo endotelija, zniža se nivo dušikovega oksida in poviša nivo reaktivnih kisikovih spojin. To vodi v aktivacijo signalne kaskade in prepisovanja genov, ki so udeleženi pri preoblikovanju in hipertrofiji gladkih mišičnih celic v žilni steni. Vsi ti mehanizmi žilnega preoblikovanja vodijo v razvoj togosti žilne stene (14).

Srčna frekvenca

Srčna frekvenca pomembno vpliva na centralni arterijski tlak, ima pa manjši vpliv na perifernega, zlasti pri že povečani togosti

aorte. Pri nižji frekvenci se podaljša čas, v katerem se odbiti valovi vrnejo do aorte. Ob povečani togosti arterijske stene ali povečanem perifernem uporu (ki je posledica zmanjšane svetline arteriol) se porast centralnega arterijskega tlaka ob znižani frekvenci potencira, kar se odrazi v povišanju avgmentacijskega indeksa (15). Zvišanje PWV pa je posledica višje srčne frekvence, ki lahko nastane zaradi aktivacije simpatičnega živčevja. Obenem je povečana togost arterijske stene v povezavi s slabšo baroreceptorsko odzivnostjo, kar zviša simpatični tonus in srčno frekvenco. Kronično povišana srčna frekvenca pomeni stalno ciklično pulzatilno obremenitev arterijske stene, kar skupno vpliva na razgradnjo elastina in tudi tako povzroča razvoj togosti arterijske stene (13).

OKVARE TARČNIH ORGANOV

Povečana pulzatilnost povzroča napredovanje togosti arterijske stene neodvisno od srednjega arterijskega tlaka. Povečana pulzatilnost nastane zaradi povišanega centralnega pulznega tlaka, ki se prenaša vzdolž arterijskega sistema. Zaradi povečanja pulzatilnosti pride do poškodbe elastičnih in mišičnih arterij, arteriol in tudi mikrocirkulacije. Elastične arterije imajo nalogo udušiti pulzacije, mišične arterije vplivajo na širjenje pulza, arteriole pa predstavljajo mesta odboja. Preko vsakega od treh nivojev je mogoče vplivati na izboljšavo centralnih hemodinamskih parametrov (2, 16). Visok pulzni tlak se lahko prenese vse do mikrocirkulacije in v primeru neustreznega delovanja avtoregulatornih mehanizmov povzroči pomembno okvaro tarčnih organov (možgani, ledvice). Ob prekomerno zvišanem pulznem tlaku pride do hipertrofije, preoblikovanja in tudi razredčenja mikrožilja (zmanjšanja gostote kapilar). S starostjo višji pulzni tlak nima škodljivega vpliva na večino organov, saj pretok skozi določa srednji arterijski tlak, obenem pa organe varuje vazokonstrikcija. Tega mehanizma

v možganih in ledvicah ni – tu imajo žile majhen upor, pretok je stalen tako med sistolo kot diastolo, odboj pulznega vala je majhen. Posledično so žile možganov in ledvic stalno izpostavljene visokemu pulztilnemu tlaku oz. višji strižni in obodni napetosti, kar vodi v njihovo okvaro. Možen logičen ukrep proti slednjemu je znižanje centralnega arterijskega tlaka, ki bi ga dosegli z dilatacijo uporovnih arterij (17). Večina srčno-žilnih dogodkov, povezanih s povišanim centralnim arterijskim tlakom, je posledica napredovale ateroskleroze, povečane obremenitve levega prekata ali okvare mikrocirkulacije (v primeru ledvične odpovedi, možganske kapi ali demence). V različnih raziskavah so pokazali, da je povišan centralni arterijski tlak povezan tudi z obstruktivno nočno apnejo, hipertrofijo levega prekata, diastolno disfunkcijo, ishemično boleznijo srca, periferno žilno boleznijo, sladkorno boleznijo in hiperlipidemijo in je kot tak lahko uporaben parameter za spremljanje učinkovitosti zdravljenja naštetih bolezenskih stanj (1, 8).

IZBIRA ANTIHIPERTENZIVNEGA ZDRAVLJENJA

Različna antihipertenzivna zdravila imajo primerljiv vpliv na znižanje perifernega krvnega tlaka, vendar pomembno različen učinek na centralni arterijski tlak. Z namenom znižanja centralnega arterijskega tlaka so novi cilji antihipertenzivnega zdravljenja zmanjšati razpon in hitrost odbitega vala in/ali povečati razdaljo med aorto in mesti odboja. S tega vidika so učinkovita zdravila, ki povzročajo periferno vazodilatacijo. Zaradi vazodilatacije arteriol se zmanjša razpon odbitega vala, obenem pa se val odbije bolj distalno v arterijskem sistemu. Raziskave kažejo, da so v zniževanju centralnega arterijskega tlaka učinkoviti zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralci angiotenzinske konvertaze, sartani), dihidropiridinski kalcijevi antagonisti in blokatorji beta z vazodilatatornimi lastnostmi. Obe-

tajoča je tudi uporaba nitratov, spironolaktona, inhibitorjev vazopeptidaz in učinkovin, ki vplivajo na povezovanje kolagena (8, 16). Blokatorji beta brez vazodilatatornih lastnosti učinkovito znižujejo le periferni krvni tlak. Povzročajo alfa adrenergično posredovano periferno vazokonstrikcijo in vodijo v strukturno preoblikovanje žil. Nasprotno zaviralci angiotenzinske konvertaze in kalcijevi antagonisti upočasnjujejo preoblikovanje in togost arterijske stene in tako ugodno vplivajo na centralni arterijski tlak. Ob zdravljenju z zdravili, ki ne izboljšajo centralnih hemodinamskih parametrov in vplivajo le na periferni krvni tlak, ostaja večje tveganje za srčno-žilne dogodke. V teh skupinah so dokazali zvišano PWV in avgmentacijski indeks. Kljub ustrezni antihipertenzivni terapiji centralni arterijski tlak nujno ne sledi trendu spreminjanja perifernega krvnega tlaka. Uspeha antihipertenzivnega zdravljenja torej ne bi smeli ocenjevati le z meritvami perifernega krvnega tlaka, nujne so tudi meritve centralnega arterijskega tlaka (1, 18).

CENTRALNI ARTERIJSKI TLAK IN HITROST PULZNEGA VALA KOT NAPOVEDNA DEJAVNIKA TVEGANJA ZA SRČNO-ŽILNE DOGODKE

Longitudinalne raziskave

V številnih epidemioloških raziskavah so potrdili, da imajo centralni hemodinamski parametri večji prognostični pomen za srčno-žilne dogodke kot periferni krvni tlak. Metaanaliza 17 longitudinalnih raziskav je pokazala, da je PWV v aorti močan napovedni dejavnik tveganja za srčno-žilne dogodke in umrljivost. Porast PWV za 1 m/s poveča tveganje za srčno-žilne dogodke za 14 % in tveganje za umrljivost za 15 %. Napovedna vrednost je bila večja pri posameznikih z večjim izhodiščnim tveganjem za srčno-žilne bolezni (19). Centralni arterijski tlak je v primerjavi s perifernim boljši napovedni dejavnik za koronarne dogodke in hiper-

trofijo levega prekata. Podobno so ugotovili tudi za avgmentacijski indeks, saj so bile povišane vrednosti povezane z večjo pojavnostjo srčnega infarkta, ponovne zožitve v stentu in smrtnostjo (20). Ugotovili so tudi, da centralni pulzni tlak pozitivno korelira s stopnjo ateroskleroze karotidnih žil (21). V raziskavi Rotterdam so ugotovili, da je PWV v aorti neodvisen napovedni dejavnik za ishemično bolezen srca in možgansko kap pri navidezno zdravih posameznikih ter tudi pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo, sladkorno boleznijo, ledvično boleznijo in pri starostnikih (22). Prednost centralne PWV kot neodvisnega napovednega dejavnika tveganja za srčno-žilne bolezni je v tem, da PWV neposredno odraža morfološko poškodbo arterijske stene. Slednja se ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja ne izrazi nujno, zato je njihova napovedna vrednost manjša. V modelu Framingham Heart Study, ki je vključeval standardne dejavnike tveganja, se je kot napovednik tveganja za srčno-žilne dogodke izkazala centralna PWV, niso pa se potrdili vpliva periferne PWV, centralnega pulznega tlaka, avgmentacijskega indeksa in periferne ojačitve (23). V raziskavi Strong Heart Study so ugotovili, da je centralni pulzni tlak neodvisni napovedni dejavnik za srčno-žilne dogodke ne glede na starost, spol in prisotnost sladkorne bolezni (24).

Intervencijske raziskave

Ključno vprašanje je, ali znižanje centralnega arterijskega tlaka vodi v zmanjšanje srčno-žilnih dogodkov neodvisno od normalizacije periferne krvnega tlaka in klasičnih dejavnikov tveganja. Znižanje centralnega arterijskega tlaka je namreč odraz strukturnega in funkcijskega izboljšanja arterijske stene. V raziskavi, kjer so bolniki s končno ledvično odpovedjo na nadomestnem hemodializnem zdravljenju prejeli različno antihipertenzivno terapijo, se je nespremenjena vrednost PWV kljub izboljšanju periferne krvnega tlaka izka-

zala kot neodvisen napovedni dejavnik umrljivosti. Preživetje je bilo pozitivno povezano z uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze (25).

V raziskavi REASON so dokazali, da je bilo zdravljenje s kombinacijo perindopri-la in indapamida učinkovitejše v zmanjševanju mase hipertrofičnega levega prekata kot zdravljenje z atenololom, kar so pripisali učinkovitemu znižanju centralnega arterijskega tlaka (26).

V raziskavi CAFE/ASCOT je bilo zdravljenje s kombinacijo amlodipina in perindopri-la učinkovitejše v izboljšavi centralnih hemodinamskih parametrov kot zdravljenje s kombinacijo atenolola in tiazida, kljub temu da sta imeli obe kombinaciji enak učinek na periferni krvni tlak. Dokazali so, da je znižanje centralnega arterijskega tlaka povezano z manjšo pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo (27).

ZAKLJUČEK

V zadnjem času so številne raziskave potrdile, da sta povišana PWV in centralni arterijski tlak pomembna napovedna dejavnika za srčno-žilne dogodke zlasti pri starejših s prisotnimi drugimi dejavniki tveganja. Kažeta na povečano togost arterijske stene in poškodbo tarčnih organov. Ocena togosti arterijske stene se vse bolj uveljavlja v klinični praksi. Meritve centralnega arterijskega tlaka in PWV z namenom ocene srčno-žilnega tveganja so pomembne predvsem pri posameznikih, kjer z rutinskimi preiskavami ni mogoče oceniti stopnje okvare na tarčnih organih (7). Meritvam centralnih hemodinamskih parametrov se v prihodnosti obeta vse večji pomen pri uvedbi in spremljanju antihipertenzivnega zdravljenja, pri oceni vpliva dejavnikov tveganja na razvoj ateroskleroze in med napovednimi dejavniki za pojav srčno-žilnih dogodkov. Izvajanje meritev ni smiselno izven standardnega načina obravnave bolnikov. Predpogoj za smotno uporabo v rutinski

praksi je dobro poznavanje patofiziologije in obstoječih kliničnih študij, na podlagi katerih je možno objektivno vrednotiti in smiselno uporabiti pridobljene podatke.

LITERATURA

1. Sabovic M, Safar ME, Blacher J. Is there any additional prognostic value of central blood pressure wave forms beyond peripheral blood pressure? *Curr Pharm Des.* 2009; 15 (3): 254–66.
2. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol.* 2008; 105 (5): 1652–60.
3. Hashimoto J, Ito S. Some mechanical aspects of arterial aging: physiological overview based on pulse wave analysis. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009; 3 (5): 367–78.
4. Baksi AJ, Treibel TA, Davies JE, et al. A meta-analysis of the mechanism of blood pressure change with aging. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (22): 2087–92.
5. Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness. *Circ J.* 2010; 74 (11): 2257–62.
6. Koeppen BM, Stanton BA, eds. *Berne & Levy Physiology.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
7. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006; 27 (21): 2588–605.
8. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, et al. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc.* 2010; 85 (5): 460–72.
9. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (9): 1753–60.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34 (28): 2159–219.
11. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012; 30 (3): 445–8.
12. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J.* 2010; 31 (19): 2338–50.
13. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2004; 43 (6): 1239–45.
14. Lehoux S, Esposito B, Merval R, et al. Differential regulation of vascular focal adhesion kinase by steady stretch and pulsatility. *Circulation.* 2005; 111 (5): 643–9.
15. Papaioannou TG, Vlachopoulos CV, Alexopoulos NA, et al. The effect of heart rate on wave reflections may be determined by the level of aortic stiffness: clinical and technical implications. *Am J Hypertens.* 2008; 21 (3): 334–40.
16. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003; 107 (22): 2864–9.
17. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension.* 2005; 46 (1): 200–4.
18. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis.* 2011; 218 (2): 263–71.
19. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55 (13): 1318–27.
20. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2005; 26 (24): 2657–63.
21. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension.* 2007; 50 (1): 197–203.

22. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006; 113 (5): 657–63.
23. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010; 121 (4): 505–11.
24. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (18): 1730–4.
25. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001; 103 (7): 987–92.
26. de Luca N, Asmar RG, London GM, et al. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens*. 2004; 22 (8): 1623–30.
27. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006; 113 (9): 1213–25.

Prispelo 29. 12. 2013

Miha Ciringer¹, Dragica Maja Smrke²

Nekrotizirajoče okužbe mehkih tkiv

Necrotizing Soft Tissue Infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe mehkih tkiv, kirurške okužbe, zdravljenje, epidemiologija, mikrobiologija, antibiotično zdravljenje

Nekrotizirajoče okužbe mehkih tkiv so zaradi hitrega razvoja klinične slike in resnosti napovedi izida nujno stanje. Najpogosteje se pojavijo pri bolnikih, pri katerih so porušene anatomske prepreke za vstop in širjenje bakterij, ter imunsko oslabljenih. Značilno je hitro nastajanje gnoja in mrtvin, ki niso dobro razmejene od zdravih tkiv in lahko hitro napredujejo. Začetni klinični sum je kritični korak pri njihovi obravnavi, zamuda v pravilni kirurški obravnavi pa ima lahko za bolnika usodne posledice. Radikalna nekrektomija je temeljni in nujno potreben kirurški postopek zdravljenja nekrotizirajočih okužb mehkih tkiv. Poleg kirurških posegov je nujno ustrezno antibiotično zdravljenje, intenzivistična obravnava in splošna simptomatska terapija. Zaradi možne mutilantnosti kirurške nekrektomije so lahko končne rekonstrukcije mehkih tkiv kompleksne in težavne.

ABSTRACT

KEY WORDS: soft tissue infections, surgical wound infections, disease management, epidemiology, microbiology, antibiotic treatment

Necrotizing soft tissue infections represent a surgical emergency and require immediate clinical attention. Most cases of necrotizing soft tissue infections are the result of damaged host defences, be it anatomical barriers or some underlying immune deficiency. They are characterized by the absence of clear local boundaries or palpable limits between necrotic tissue and surrounding viable tissue. Any delay in surgical treatment can profoundly affect the prognosis. Important clinical interventions besides surgery are wide-spectrum antibiotics and symptomatic support. Radical debridement of necrotic tissue and pus is a fundamental surgical principle for the treatment of necrotizing soft tissue infections. Final reconstruction of soft tissue cover is often challenging due to the mutilating nature of surgical debridement.

¹ Miha Ciringer, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; mihaciringer@gmail.com

² Prof. dr. Dragica Maja Smrke, dr. med., Klinični oddelek za kirurške okužbe, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Kirurške okužbe so pomemben vzrok obolevnosti, smrtnosti in bremena za bolnike ter zdravstveni sistem. Mednje uvrščamo okužbe, ki jih zdravimo kirurško, in tiste, ki zaradi kirurškega posega nastanejo. Večina jih nastane pri bolnikih, pri katerih so porušene anatomske prepreke za vstop in širjenje bakterij, in imunsko oslabljenih. Najpogostejši dejavniki tveganja za nastanek teh okužb so sladkorna bolezen, sindrom odvisnosti od alkohola, okužba s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV), maligne bolezni in poškodbe. Postopki zdravljenja kirurških okužb v osnovi zmanjšujejo bakterijsko breme ter preprečujejo njihovo širjenje. Poleg kirurških posegov je nujno ustrezno antibiotično zdravljenje, splošna simptomatska terapija in vzdrževanje vitalnih funkcij – nadomeščanje tekočin, skrb za sistemsko oksigenacijo, hemodinamsko stabilnost, acidobazno ravnovesje in metabolna podpora bolnika (1).

Nastajanje gnoja in mrtvin sta skupni značilnosti okužb, ki jih zdravimo kirurško. Lahko jih delimo na nekrotizirajoče in nekrotizirajoče. Prve ostajajo omejene v tkivu s centralno tekočinsko kolekcijo, ki jo tvorijo odmrli levkociti, eksudat in bakterije, ter robno ovojnico iz vezivnega tkiva, kar imenujemo absces. Nekrotizirajoče okužbe mehkih tkiv (NOMT) niso dobro razmejene od zdravih tkiv, nastajanje mrtvin lahko hitro napreduje, zajema vedno večji del prizadetega anatomskega področja ter predstavlja urgentno stanje. Zamuda v pravilni kirurški obravnavi ima lahko usodne posledice za bolnika, zato je začetni klinični sum kritični korak pri njihovi obravnavi. Radikalna nekrektomija je temeljni in nujno potrebni kirurški postopek zdravljenja NOMT, zaradi možne mutilantnosti posega pa so lahko končne rekonstrukcije mehkih tkiv kompleksne in težavne (1–3).

EPIDEMIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Prizadete so lahko vse starostne skupine, vendar višja starost predstavlja pomemben dejavnik tveganja. V tuji literaturi se incidenčna stopnja NOMT giba med 15 in 55 na 100.000 prebivalcev. Viša se s starostjo, vendar natančne številke niso znane (4, 5). Pri zdravih posameznikih so NOMT načeloma izredno redke, lahko pa se pojavijo ob okužbi z virusom varicella-zoster (slika 1), ob pikih žuželk, opeklinah, travmatskih ranah, po intravenoznem injiciranju drog pri narkomanih itd. Večina bolnikov ima tudi kakšno drugo pridruženo stanje imunske pomanjkljivosti ali bolezni, kot so sindrom odvisnosti od alkohola, sladkorna bolezen, maligno obolenje, avtoimunske bolezni, hematološke bolezni, HIV, kronične ledvične bolezni, kronična kardiovaskularna obolenja in pljučne bolezni. Domnevno obstaja tudi povezava med uživanjem nesteroidnih antirevmatikov in nastankom NOMT. Ta oblika ima klinično neugoden potek, vendar za zdaj moč te povezave ni znana (6, 7). Bolezen se večinoma pojavlja sporadično pri dovtetnih posameznikih. Obstaja pa tudi veliko poročanj o manjših skupinskih izbruhih bolezni ali pojavljanje znotraj manjšega geografskega področja, v krajšem časovnem obdobju z istim genotipom bakterij, ki so ali odporne na številne antibiotike ali pa gre za okužbe s posebno invazivnimi sevi bakterij (8–12). Poročana smrtnost NOMT se v literaturi giba med 10 in več kot 30% (13–16). Številni dejavniki vplivajo na smrtnost, velja pa, da je ta nižja pri bolnikih, pri katerih je čas od nastopa simptomov do ustreznega kirurškega in antibiotičnega zdravljenja krajši; višja je pri bolnikih, pri katerih je postavitve diagnoze kasnejša (4, 15, 16).

ETIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA

NOMT prizadenejo podkožje, mišične fascije, aponevroze ali mišice, največkrat v kombinaciji. Prizadetost vrhnjih plasti kože je



Slika 1. Nekrotizirajoča okužba mehkih tkiv ob okužbi z virusom varicella-zoster pri otroku.

sekundarna zaradi tromboze penetrantnih podkožnih žil. Vnos patogenov je največkrat neposreden ob poškodbah, intramuskularnih injekcijah ali drugih, lahko tudi banalnih, poškodbah epidermisa (npr. ob depilaciji ali odrgninah). Redkeje se okužba začne s širjenjem mikroorganizmov iz bližnjih vnetnih žarišč (npr. abscesov) ali hematogenim razsojem (npr. ob vnetju žrela, ginekoloških okužbah, peritonitisu in gastroenteritisu) (1, 2).

Ob kolonizaciji mehkih tkiv se bakterije razmnožujejo, izločajo ekso- in endotoksine ter različne proteolitične encime in povzročajo vnetno reakcijo. Proteolitični encimi, kot so lipaze, hialuronidaze in razne proteaze, so odgovorne za hitro širjenje nekroz in vnetja vzdolž fascialnih prostorov, podkožja ter mišičnega tkiva. Primer bakterijskega proteolitičnega encima je toksin α klostridijev, ki povzroča obsežne nekroze. Pomembni so tudi drugi virulenčni dejavniki bakterij, ki posredujejo pritrditev bakterij na celice gostitelja in preprečujejo njihovo fagocitozo (npr. protein M stafilokokov) ter okvarjajo endotelij in mikrocir-

kulacijo (npr. toksina A in B streptokokov). Pomembno vlogo pri okvari tkiva imajo tudi aktivirani levkociti, aktivirani plazemski proteini komplemanta, bradikinin-kalikeinskega sistema, citokini (tumorje nekrotizirajoči faktor α ter interlevkin-1 in -6) ter dejavniki koagulacije. Lokalna okvara mikrocirkulacije zaradi povečane prepustnosti, edema in tromboze povzroča ishemijsko, kar vodi v nekrozo tkiva ter onemogoča dotok antibiotikov preko krvnega obtoka. Bakterijski toksini povzročajo tudi sistemski citokinski odgovor, kar vodi v septično stanje, ki je značilno za napredovale stopnje NOMT. V napredovalih stopnjah tako lahko najdemo pravzaprav vse značilne klinične in laboratorijske nepravilnosti, ki so značilne za sepsu – hipotenzijo, hipoksijo, metabolno acidozo, motnje zavesti, akutno ledvično okvaro, diseminirano intravaskularno koagulacijo, mikroangiopatsko hemolitično anemijo in dvig jetrnih transaminaz (2, 5, 17).

Na podlagi mikrobioloških in epidemioloških značilnosti, kliničnega poteka, mesta in poti nastanka okužbe ter značilnosti bol-

nikov lahko NOMT delimo na štiri podskupine – tip I do IV. Najpomembnejša sta tipa I in II.

Tip 1 predstavlja 70–80 % NOMT. Gre za značilno mešano aerobno in anaerobno okužbo (2). Izolirane bakterije so navadno iz skupine po Gramu negativnih bacilov, po Gramu pozitivnih kokov in anaerobov (tabela 1) (4). Klostridiji, ki so bili nekoč značilni za tip I, danes veljajo za redkejšje povzročitelje NOMT (slika 2) (5). Navadno se tip I pojavi pri imunsko oslajenih bolnikih s pridruženno abdominalno patologijo (perforacija kolorektalnega karcinoma, perianalni abscesi, po abdominalnih operacijah, omfalitis pri novorojenčkih itd.). Značilno mesto pojavljanja okužbe je spodnji del trebušne stene ali predel perineja (2).

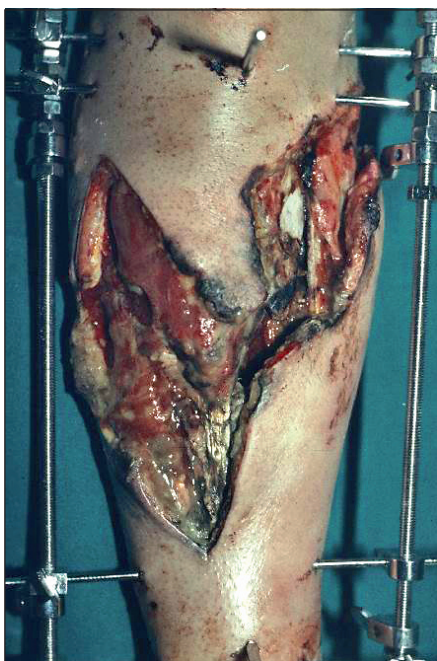
Tip II predstavlja 20–30 % vseh NOMT. Pojavljanje tega tipa naj bi se v zadnjih letih povečevalo, vendar natančni podatki niso znani. Zbolijo lahko tudi zdravi posamezniki. Okužbo največkrat povzročajo streptokoki skupine A (angl. *group A streptococcus*, GAS) kot monomikrobno okužbo ali pa skupaj s stafilokoki (tabela 1). Monomikrobna okužba s stafilokoki je redka, lahko se pojavi pri novorojenčkih (1). Značilno se pojavlja po

penetrantnih poškodbah, intravenoznem uživanju drog, intramuskularni aplikaciji zdravil ali ob okužbi z virusom varicella-zoster. NOMT tipa II v približno 50 % spremlja streptokokni sindrom toksičnega šoka (angl. *streptococcal toxic shock syndrome*, STSS), ki se izrazi že v začetnih stopnjah NOMT ob manjši lokalni prizadetosti. Stanje je klinično zelo podobno sepsi, hemokulture so značilno negativne, saj sindrom povzročajo streptokokni eksotoksini s superantigenskih delovanjem, ki nastajajo lokalno in se po krvnem obtoku razširijo ter delujejo sistemsko. Pojav STSS močno poslabša prognozo bolezni, pri polovici bolnikov so potrebne amputacije udov, smrtnost znaša 67 %. Okužba s proti meticilinu odpornim *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) pri tipu II je problematična predvsem s stališča antibiotičnega zdravljenja, zaskrbljujoče pa je tudi nedavno poročanje o okužbah z MRSA, pridobljeno v domačem okolju (2, 4, 5, 8, 12).

V vodi živeči mikroorganizmi iz rodu *Vibrio* povzročajo NOMT tipa III. Okužbe pri nas ne najdemo, značilna pa je za Azijo. Gliivične oblike NOMT, ki so značilnost tipa IV, se lahko izjemoma pojavijo po utrpelih

Tabela 1. Mikrobiološke značilnosti posameznih tipov nekrotizirajočih okužb mehkih tkiv.

Tip	Mikroorganizmi	
I (70–80 %)	Streptokoki skupine B	
	Anaerobi:	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacteroides</i> • <i>Peptostreptococcus</i> spp. • <i>Clostridium</i> spp.
	Enterokoki	
	Po Gramu negativne bakterije:	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Proteus</i> spp. • <i>Klebsiella</i> • <i>Pseudomonas</i> • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Pasteurella</i> spp.
II (20–30 %)	Streptokoki skupine A Koagulaza negativni stafilokoki in <i>S. aureus</i>	
III	Marini mikroorganizmi <i>Vibrio</i> spp.	
IV	<i>Candida</i> spp., <i>Mucor</i> spp., <i>Rhizopus</i> spp.	



Slika 2. Nektrotizirajoča klostridijska okužba po odprtem zlomu goleni.

opeklinah ali travmatskih ranah izključno pri imunsko oslabljenih bolnikih (tabela 1) (19, 20).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Zgodovinsko so se za NOMT uporabljali številni izrazi, med njimi nektrotizirajoči fasciitis, klostridijska mionekroza, plinska gangrena, hemolitična streptokokna gangrena in tudi mnogi drugi (1, 3). Posamezno poimenovanje predstavlja zgolj določeno klinično izraženo bolezen, danes pa se uporablja skupni izraz nektrotizirajoče okužbe mehkih tkiv, ki zajema vse možne klinične oblike, ne glede na anatomsko pojavljanje ali mikrobiološkega povzročitelja.

NOMT lahko prizadenejo katerikoli del telesa. Največkrat so prizadeti udi, trebušna stena in perinej. Prizadetost slednjih lahko pomeni hkratno širjenje okužbe v retroperitonealni prostor, kar otežuje radikalno kirurško nekrektomijo in poslabša izid zdravljenja. Izolirano prizadetost skrotuma

in perineja imenujemo tudi Fournierjeva gangrena. Prizadetost vratu in obraza je redkejša, vendar ima visoko smrtnost (21, 22).

Anamnestično so pomembni podatki o nedavnih poškodbah kože, parenteralnem prejemanju zdravil, pikih žuželk, operacijah, tonzilitisu, impetigu, urogenitalnih okužbah in okužbah prebavil. Treba je pridobiti podatke o pridruženih boleznih, ki so dejavniki tveganja za nastanek NOMT. V zgodnjih fazah bolezni lahko simptome in znake hitro napačno pripišemo drugim nenevarnim stanjem. Tako lahko začetno mišično bolečino zamenjamo s simptomi virusnega obolenja; blagemu gastroenteritisu podobne znake in izpuščaj lahko pripišemo sončnim opeklina ali alergičnim reakcijam, vendar se podobni znaki pojavljajo tudi v zgodnji fazi STSS. Klinična slika se od začetnih znakov pa do obsežnih nekrotičnih sprememb mehkih tkiv s septičnim stanjem razvije v nekaj urah, spet pri drugih pa je razvoj bolezni počasnejši s postopnejšim slabšanjem v obdobju enega do nekaj dni. Glede na to je začetni klinični sum najpomembnejši korak pri pravilni in pravočasni obravnavi NOMT (2, 4, 23).

Nesorazmerno močna bolečina napram izgledu kože prizadetega področja je najpogostejši začetni simptom NOMT. Bolečina je ishemičnega tipa. Velikokrat je že v začetku pridruženo splošno slabo počutje, temperatura in mrzlica. Bolezen navadno napreduje s pojavom eritema in edema, kasneje postane koža lividna (slika 3). Pojavijo se bulozne kožne spremembe, ki so izpolnjene s temnovijolično tekočino. Radialno širjenje meje med zdravim in nekrotičnim tkivom lahko poteka s hitrostjo do 2,5 cm na uro (23). Bolečina se v poteku bolezni zmanjša, nastajajo anestetična področja. Pri sladkornih bolnikih je lahko bolečina blaga, kadar so prisotne nevropatije. Ob palpaciji prizadetega področja lahko občasnoma v podkožju tipamo krepitacije zaradi tvorjenja plinov. Koža je napeta, trša, topla, redkeje fragilna zaradi nastanka nekroze. Redko je



Slika 3. Obsežna lividnost kože, fronta napredovanja okužbe je označena z modrim pisalom.

prisotna reaktivna limfadenopatija. V kasnejšem poteku bolezni nastopijo hemodinamske motnje s hipotenzijo, motnjami zavesti, oligurijo in metabolno acidozo (2, 15, 23). Tabela 2 prikazuje diferencialnodiagnostične možnosti in bolezni, ki so klinično lahko podobne NOMT (5).

Diagnoza NOMT zgolj na podlagi kliničnih znakov je večkrat težavna, saj klinična slika pogostoni polno izražena oz. je neznačilna. Takrat si pri postavitvi diagnoze pomagamo z laboratorijskimi izvidi in slikovno diagnostiko (24).

Značilen laboratorijski izvid pokaže zvišane parametre vnetja – C-reaktivni protein (CRP), prokalcitonin in levkocite. V laboratorijskih izvidih lahko najdemo tudi hiponatriemijo zaradi neustreznega izločanja arginin-vazopresina (AVP), hiperkaliemijo, zvišane vrednosti mišične kreatin kinaze, mioglobinurijo in mioglobinemijo zaradi mionekroze, hipokalcemijo zaradi precipitacije kalcijevih ionov s prostimi maščobni-

mi kislinami ob nekrozi maščobnega tkiva, zvišane dušične retente zaradi ledvične okvare, laktatno acidozo zaradi ishemije tkiv, zvišan hematokrit zaradi hemokonzracije ali anemije, hemoglobinurijo in hemoglobinemijo zaradi hemolize, hipofibrinogenemijo in trombocitopenijo kot posledico diseminirane intravaskularne koagulacije ter zvišane transaminaze in hipoalbuminemijo zaradi motenj v delovanju jeter.

Od slikovnih metod lahko uporabimo RTG, UZ, CT in MRI. Pri slikovni diagnostiki se naslanjamo na prisotnost plinov, edemov in tekočinskih kolekcij v mehkih tkivih. Z MRI lahko zelo dobro ločimo med vnetjem z edemom in nekrozo.

Mikrobiološka diagnostika zajema izolacijo in identifikacijo mikroorganizmov iz hemokultur (pozitivne v 11–60 % z NOMT tipa II), igelno aspiracijo podkožja in brise ter tkivne biopsije intraoperativno. Kožni mehurji so sterilni (2, 5, 23, 25).

Točkovni sistem LRINEC (angl. *laboratory risk indicator for necrotising fasciitis scoring system*) napoveduje verjetnost diagnoze NOMT, pomaga ločevati med nekrotizirajočimi in nenekrotizirajočimi okužbami mehkih tkiv ter napoveduje prognozo zdravljenja. Točkovnik upošteva šest parametrov – CRP, levkocitozo, hemoglobin ter serumsko koncentracijo natrija, kreatinina in glukoze. Višja vrednost seštevka pomeni večjo verjetnost za prisotnost NOMT. Seštevka nad 8 točk močno nakazuje prisotnost NOMT (tabela 3) (1, 26).

Tabela 2. Diferencialne diagnoze nekrotizirajoče okužbe mehkih tkiv.

Bolezen	Lastnosti
Celulitis/adipozitis	eritem, edem in induracija tkiva brez nekroze
Mionekroza	neinfekcijska vnetna nekroza mišičnega tkiva
Limfedem	induracija in edem tkiva brez sistemskih znakov okužbe
Neinfekcijski fasciitis (eozinofilni fasciitis)	kronično stanje, diagnosticiramo z biopsijo, se dobro odziva na terapijo z glukokortikoidi
Miksedem	pridruženi so sistemski znaki hipotireoidizma, kroničen potek

Prav tako je smrtnost zaradi NOMT mogoče napovedati glede na prisotnost naslednjih značilnosti bolnikov: starost nad 60 let, nepokretnost, potreba po dializi pred operacijo, število trombocitov pod $150,000/\text{mm}^3$, prisotnost septičnega šoka, potreben takojšnji operativni poseg, razred ASA (angl. *American Society of Anesthesiologists physical status classification system*) nad 4. Glede na te spremenljivke se računalniško s pomočjo statističnega izračuna določi smrtnost. Tako izračunana smrtnost niha med 1,8% za bolnike, pri katerih ni prisotna nobena od značilnosti, in vse do 85,5% za bolnike, ki imajo vse zgoraj našteane značilnosti (13).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje NOMT je stopenjsko. Začetna stopnja zajema stabilizacijo vitalnih funkcij s simptomatskim in podpornim zdravljenjem, uvedbo antibiotikov ter radikalno kirurško nekrektomijo. Nadomeščanje tekočin mora biti intenzivno, podobno kot pri

opeklinah. Kadar je bolnik septičen in hipotenziven, so potrebna tudi inotropna in vazopresorna zdravila. V analgetični terapiji se izogibamo nesteroidnim antirevmatikom. Kakor hitro je mogoče, odvzamemo vzorce krvi za biokemične, mikrobiološke in hematološke preiskave. Te nam omogočajo oceno prizadetosti bolnika in usmerjajo terapijo. Bolniku čimprej uvedemo empirično širokospektralno antibiotično terapijo. Pri bolnikih z NOMT, ki jih povzročajo streptokoki skupine A, uporabimo intravenske imunoglobuline za preprečevanje razvoja STSS. Navadno preverjamo tudi cepilni status za tetanus (1, 4, 23).

Glede empirične antibiotične terapije za zdaj ni z dokazi podprtih smernic. Uporabljeni antibiotiki morajo delovati na po Gramu pozitivne, Gramu negativne in anaerobne bakterije. K zdravljenju pristopamo individualno. Potrebno je upoštevanje klinične slike, mesta nastanka okužbe, pridruženih bolezni, morebitnih prisotnosti drugih vnetnih žarišč in predhodne uporabe antibiotikov (2). Uporaba penicilina G v monoterapiji pri okužbah z GAS ni primerna zaradi nahajanja mikroorganizmov v stacionarni fazi razmnoževanja, kar pomeni, da v vsakem trenutku obstaja določen del populacije GAS, neobčutljive na penicilin (27). Še vedno pa se penicilin G uporablja v kombinaciji z drugimi antibiotiki zaradi delovanja na anaerobne mikroorganizme in odličnega sinergističnega delovanja v kombinaciji z linkozamidi in aminoglikozidi. Posebno mesto v antibiotični terapiji NOMT ima klindamicin, antibiotik iz skupine linkozamidov. Zavira sintezo proteina M, eksotoksinov GAS pa tudi eksotoksinov drugih bakterij. S tem klindamicin preprečuje razvoj STSS in omeji širjenje okužbe z GAS. Ima širokospektralno bakteriostatično delovanje, njegova uporaba pomembno znižuje smrtnost zaradi NOMT (1, 2, 5, 27). Aminoglikozidi dobro delujejo na po Gramu negativne bakterije, prav tako je znano njihovo sinergistično delovanje s penicili-

Tabela 3. Točkovni sistem LRINEC (1, 26). CRP – C-reaktivni protein.

Laboratorijski parameter	Število točk
CRP (mg/dl)	
< 150	0
> 150	4
Število levkocitov (mm^{-3})	
< 15	0
15–25	1
> 25	2
Hemoglobin (g/dl)	
> 13,5	0
11–13,5	1
< 11	2
Natrij (mmol/l)	
> 135	0
< 135	2
Kreatinin (mmol/l)	
< 141	0
> 141	2
Glukoza (mmol/l)	
< 10	0
> 10	1

ni. Motnje delovanja ledvic so pri bolnikih z NOMT pogoste zaradi sepse in hipovolemije, zato je pri zdravljenju z aminoglikozidi potrebna previdnost. Če se za uporabo odločimo, je treba spremljati njihovo serumsko koncentracijo in nadzirati ledvično funkcijo. Zaradi delovanja na po Gramu negativne bakterije in dobrega prodiranja v mehka tkiva so za zdravljenje primerni tudi fluorokinoloni. Če posumimo na okužbo z MRSA, je treba v antibiotično terapijo pridružiti linezolid, vankomicin, daptomicin ali kvinpristin/dalfopristin. Empirična antibiotična terapija NOMT je navadno tri- (penicilin, klindamicin z aminoglikozidi ali kinoloni) ali štiritirna z dodatkom antibiotika, učinkovitega proti MRSA (1). Antibiotično zdravljenje zgolj nadzira in preprečuje širjenje okužbe, vendar je ne izkorenini. Antibiotiki slabo prodirajo v nekrotična tkiva, zato je kirurško zdravljenje nujen terapevtski ukrep.

S preiskavami in slikovno diagnostiko ne izgubljammo preveč časa, saj mora bolnik čimprej v operacijsko dvorano. Anestezija je ponavadi težavna zaradi prisotne hemodinamske nestabilnosti, večorganske prizadetosti, izgube tekočin, krvi in koagulopatije. Kirurška nekrektomija mora biti kar se da temeljita. Neodstranjene mrtvine ostajajo vir okužbe in toksinov, kar pa onemogoča učinkovitost ostalih nekirurških ukrepov ter nadalje ogroža bolnika in povečuje smrtnost bolezni (5, 15, 28).

Kirurška ekscizija in nekrektomija mora segati vsaj do roba vidnih kožnih sprememb, navadno pa nekroze segajo še dlje vzdolž fascij. Kadar je le mogoče, poskusimo ohraniti ude, vendar je amputacija velikokrat edini ukrep, ki omogoča preživetje. Pri Fournierjevi gangreni je pomembno prizadevanje za ohranitev analnega sfinktra, predvsem kadar je za nastanek krivo širjenje okužbe iz abscesov analne regije ali druge patologije te regije (slika 4). Testisi zaradi lastne in ločene prekrvavitve od kože skrotuma navadno niso ogroženi. Kadar se

vnetje razširi v retroperitonej, je temeljita nekrektomija praktično nemogoča, prognoza pa je v takih primerih izredno slaba, smrtnost je lahko tudi nad 70%. Kirurg lahko oceni, do kod segajo mrtvine, s topo disekcijo, saj se nekrotične fascije, podkožje in mišice zlahka razprejo, zdravo tkivo pa težje. Vitalnost tkiv se med operacijo ocenjuje po njihovem makroskopskem izgledu. Nekrotične mišice in fascije so temnejše, ne krvavijo, iz njih se izceja temna motna tekočina. Nekrotične mišice se ob raztegu z instrumentom tudi ne skrčijo. V praksi so mišične ovojnice in sekundarno tudi koža najpogosteje prizadeta tkiva v poteku NOMT. Nekrotične fascije je treba kirurško odstraniti s fasciektomijo. Ta mora biti kar se da radikalna, bolj konzervativno pa se pristopi k eksciziji prizadete kože. Odstranimo očitno nekrotično kožo, vnetno in zaradi okužbe spremenjena koža pa se lahko do neke mere klinično izboljša oz. preživi zaradi kolateralne prekrvavitve iz dermalnih in subdermalnih žilnih pletežev sosednjih neprizadetih tkiv kljub odstranjeni spodaj ležeči fasciji (29). Med operacijo se iz nekrotičnih tkiv odvzamejo tudi vzorci za histopatološke in mikrobiološke preiskave (2, 4, 5, 15, 23).

V drugi stopnji zdravljenja je pomembna intenzivistična obravnava bolnika. Ta je osredotočena na antibiotično zdravljenje in vzdrževanje vitalnih znakov ter kirurško zdravljenje, usmerjeno v začasno pokrivanje primanjkljajev mehkih tkiv z materiali za oskrbo ran. Navadno je treba izvajati dodatne nekrektomije (slika 5). Antibiotično terapijo prilagodimo glede na izvide mikrobioloških preiskav. Uporabimo manj toksične antibiotike, ob enaki učinkovitosti različnih antibiotikov se oziramo tudi na ceno (2, 4, 5, 15, 23).

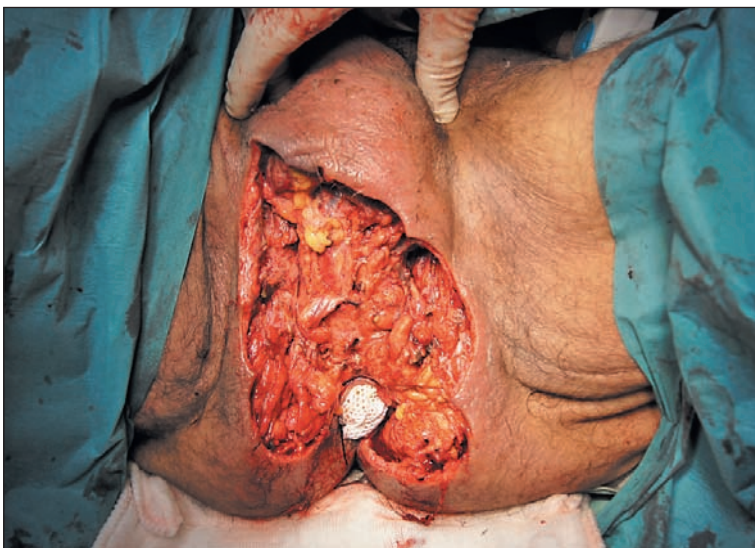
Zaradi radikalne nekrektomije lahko ostajajo velika področja telesne površine brez mehko tkivnega kritja. Rane se pokrija z materiali za oskrbo ran. Takšne rane so ponavadi močno eksudativne, zato so za



Slika 4. Fournierjeva gangrena. Vidne so obsežne nekroze kože, rob rdečine pa nakazuje še obširnejšo prizadetost spodaj ležečih fascij.

kritje primerne obloge iz hidrogelov, alginati in terapija z negativnim pritiskom. Slednja ima dodatne prednosti pred ostalimi materiali za oskrbo ran, saj zmanjšuje edem in bakterijsko breme, približa robove

rane ter omogoča manj pogoste menjave. S kirurškimi postopki na tej stopnji zdravljenja želimo doseči čiste, neokužene rane, pokrite z granulacijskim tkivom, saj so le takšne primerne za dokončno zapiranje in



Slika 5. Nekrotizirajoča okužba mehkih tkiv. Stanje po radikalni nekrektomiji. Rana je čista in dobro prekrvljena.



Slika 6. Viden je primanjkljaj mehkih tkiv. Rana med menjavo obloge, dno rane je v večini pokrito z granulacijskim tkivom, vidnih je nekaj fibrinskih oblog (rumenkaste barve), rana ni vneta.

kritje z mehкими tkivi (slika 6) (4, 30, 31). V primeru polimikrobne anaerobne in klostridijske okužbe je kot dodatna metoda uporabna hiperbarična terapija s kisikom. Ta pospešuje celjenje in izboljša levkocitno funkcijo. Učinkovitost metode ni dokazana v primeru okužbe z GAS (1, 2, 4, 32).

V zadnji fazi zdravljenja z rekonstruktivnimi posegi krijemo mehko tkivne vrzeli. Rane, ki segajo globoko do kosti ali pa so v njihovem dnu večji živčno-žilni snoپی, potrebujejo obsežnejše mehko tkivno kritje z lokalnimi ali oddaljenimi režnji. Bolj površinske rane se lahko zadovoljivo krije s kožnimi presadki delne ali polne debeline (4, 5, 15).

ZAKLJUČEK

Kljub nizki incidenci NOMT obstaja velika verjetnost, da se med kliničnim delom srečamo s takim bolnikom. Znanje o kliničnem poteku in osnovah zdravljenja je nujno za vsakega zdravnika, saj je hitra diagnoza kritična za obravnavo bolezni. Pomemben je učinkovit in interdisciplinarni pristop, saj so posamezni stebri zdravljenja nenadomestljivi in nujni za uspešno zdravljenje. Ne nazadnje predstavlja vsak nov primer NOMT in njegova obravnava veliko breme tako za bolnika in svojce kot tudi za zdravstveni sistem z vidika človeških virov, invazivnosti zdravljenja ter ekonomskega vidika.

LITERATURA

1. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al. Sabiston Textbook of Surgery, 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
2. Morgan MS. Diagnosis and management of necrotizing fasciitis: a multiparametric approach. *Journal of Hospital Infection*. 2010; 75 (4): 249–57.
3. Cartner PS, Banwell PE. Necrotising fasciitis: a new management algorithm based on clinical classification. *Int Wound J*. 2004; 1 (3): 189–98.
4. Mullangi PK, Khardori NM. Necrotizing soft-tissue infections. *Med Clin N Am*. 2012; 96 (6): 1193–202.
5. Sarani B, Strong M, Pascual J, et al. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg*. 2009; 208 (2): 279–88.
6. Smith RJ, Berk SL. Necrotizing fasciitis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *South Med J*. 1991; 84 (6): 785–7.
7. Stevens DL. Could nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis*. 1995; 21 (4): 977–80.
8. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, et al. Necrotizing fasciitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med*. 2005; 352 (14): 1445–53.
9. Chelmsom J, Halstensen A, Haga T, et al. Necrotising fasciitis due to group A streptococci in western Norway: incidence and clinical features. *The Lancet*. 1994; 344 (8930): 1111–5.
10. DiPersio JR, File TM, Stevens DL, et al. Spread of serious disease-producing M3 clones of group A streptococcus among family members and health care workers. *Clin Infect Dis*. 1996; 22 (3): 490–5.
11. Gamba MA, Martinelli M, Schaad HJ, et al. Familial transmission of a serious disease-producing group A streptococcus clone: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997; 24 (6): 1118–21.
12. Romano R, Lu D, Holtom P. Outbreak of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections among a collegiate football team. *J Athl Train*. 2006; 41 (2): 141–5.
13. Faraklas I, Stoddard CJ, Neumayer LA, et al. Development and validation of a necrotizing soft-tissue infection mortality risk calculator using NSQIP. *J Am Coll Surg*. 2013; 217 (1): 153–60.
14. Kao LS, LewDF, ArabSN, et al. Local variations in the epidemiology, microbiology, and outcome of necrotizing soft tissue infections: a multi-center study. *Am J Surg*. 2011; 202 (2): 139–45.
15. De Tullio D, Rossi C, Bolzon S, et al. Necrotizing fasciitis: a surgical emergency. *Updates Surg*. 2010; 62 (2): 83–7.
16. Mills MK, Faraklas I, Davis C, et al. Outcomes from treatment of necrotizing soft-tissue infections: results from the National Surgical Quality Improvement Program database. *Am J Surg*. 2010; 200 (6): 790–7.
17. Ciringer M, Smrke DM. Kronična rana – sodobni pristopi zdravljenja. *Med Razgl*. 2012; 51 (2): 177–88.
18. Lee YT, Chou TD, Peng MY, et al. Rapidly progressive necrotizing fasciitis caused by *Staphylococcus aureus*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005; 38 (5): 361–4.
19. Cook DA, Heiner JP, Rao VK. Necrotizing candidal fasciitis following hip surgery. *Orthopedics*. 1990; 13 (7): 768–70.
20. Goodell KH, Jordan MR, Graham R, et al. Rapidly advancing necrotizing fasciitis caused by *Photobacterium (Vibrio) damsela*: a hyperaggressive variant. *Crit Care Med*. 2004; 32 (1): 278–81.
21. Singh G, Sinha SK, Adhikary S, et al. Necrotizing infections of soft tissues: a clinical profile. *Eur J Surg*. 2002; 168 (6): 366–71.
22. Woodburn KR, Ramsay G, Gillespie G, et al. Retroperitoneal necrotizing fasciitis. *Br J Surg*. 1992; 79 (4): 342–4.
23. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, et al. Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2011.
24. Chan T, Yaghoobian A, Rosing D, et al. Low sensitivity of physical examination findings in necrotizing soft tissue infection is improved with laboratory values: a prospective study. *Am J Surg*. 2008; 196 (6): 926–30.
25. Nakamura S, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A. Hypocalcaemia: a sign of severity of necrotizing fasciitis. *Dermatology*. 2004; 209 (1): 64–5.
26. Wong CH, Khin LW, Heng KS. The laboratory risk indicator for necrotising fasciitis score: a tool for distinguishing necrotising fasciitis from other soft tissue infection. *Crit Care Med*. 2004; 32 (7): 135–41.
27. Paramythiotis D, Koukoutsis H, Harlaftis N. Necrotizing soft tissue infections. *Surgical Practice*. 2007; 11 (1): 17–28.
28. McHenry CR, Piotrowski JJ, Peterinic D, et al. Determinants of mortality for necrotising soft tissue infections. *Ann Surg*. 1995; 221 (5): 558–65.

29. Wong CH, Yam A, Tan A, et al. Approach to debridement in necrotizing fasciitis. *Am J Surg.* 2008; 196 (3): 19–24.
30. Triller C, Smrke D. V.A.C. terapija (vacuum-assisted closure therapy). In: Smrke D, ed. Simpozij o ranah z mednarodno udeležbo; 2006 Jun 2–3; Portorož, Slovenija.
31. Psinos CM, Flahive JM, Shaw JJ, et al. Contemporary trends in necrotizing soft-tissue infections in the United States. *Surgery.* 2013; 153 (6): 819–27.
32. Escobar SJ, Slade JB Jr, Hunt TK, et al. Adjuvant hyperbaric oxygen (HBO₂) for necrotising fasciitis reduces mortality and amputation rate. *Undersea Hyperb Med Soc.* 2005; 32 (6): 437–43.

Prispelo 9. 6. 2013

Andraž Stožer¹

Nernstov potencial in ohmski model membranskega potenciala

Nernst Potential and the Ohmic Model of Membrane Potential

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Nernstov potencial, mirovni membranski potencial, Ohmov zakon, Na⁺/K⁺-ATPaza

Prvi del članka obravnava Nernstov potencial določene vrste ionov kot razliko v električnem potencialu med dvema področjema, ki uravnovesi razliko v kemični potencialni energiji med tema področjema, nastalo zaradi različnih koncentracij ionov v teh dveh področjih. Če je celična membrana prepustna za samo eno vrsto ionov, je membranski potencial v trenutku, ko je vsota vseh tokov preko membrane enaka nič, to je mirovni membranski potencial, enak Nernstovemu potencialu za to vrsto ionov. Če je celična membrana prepustna za več vrst ionov, za določitev vrednosti mirovnega membranskega potenciala obstaja več modelov. V drugem delu članka je predstavljen eden od dveh najpogosteje uporabljenih modelov, ki izhaja iz Ohmovega zakona in ga imenujemo ohmski model. Po tem modelu je mirovni membranski potencial obtežena vsota Nernstovih potencialov za vse vrste ionov, za katere je membrana prevodna, obtežitveni faktor pa je delež, ki ga prevodnost za določeno vrsto ionov predstavlja glede na skupno prevodnost membrane. V tretjem in zadnjem delu je na kvantitativen način predstavljena vloga Na⁺/K⁺-ATPaze pri zagotavljanju stalnosti koncentracij ionov in njen prispevek k vrednosti mirovnega membranskega potenciala.

ABSTRACT

KEY WORDS: Nernst potential, resting membrane potential, Ohm's law, Na⁺/K⁺-ATPase

The first part of this article considers the Nernst potential of a particular species of ions as the difference in electrical potential between two regions that exactly balances the difference in chemical potential energy between these two regions, brought about by a difference in concentrations. If the cell membrane is permeable to only one species of ions, the membrane potential at which there is no net ion current to or from the membrane, i.e. the resting membrane potential, equals the Nernst potential for the given species of ions. If the cell membrane is permeable to different species of ions, an expression for the resting membrane potential can be derived from several different models. In the second part of this paper, we present one of the two most commonly used models, which predicts that ions obey the Ohm's law and is thus coined the ohmic model. According to the ohmic model, the resting membrane potential is a weighted sum of Nernst poten-

¹ Doc. dr. Andraž Stožer, dr. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; Center za odprte inovacije in raziskave Univerze v Mariboru, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor; andraz.stozer@um.si

tials of all ionic species to which the membrane is permeable, the weights being the relative contributions of each ionic species to the total membrane conductance. In the third and last part, the role of Na^+/K^+ -ATPase in ensuring constancy of concentrations as well as its contribution to the resting membrane potential are presented in a quantitative manner.

UVOD

Razumevanje električnih pojavov v celici je zahtevno. Dogodki se odvijajo na mikroskopski ravni znotrajcelične tekočine, celične membrane in zunajcelične tekočine in potrebnega je veliko predhodnega znanja s področja celične biologije in biokemije, da bi lahko razumeli dogajanje v tem prostemu očesu nedostopnem svetu. Nemara še pomembnejši razlog za zahtevnost teme pa je, da se dogodki, o katerih bo govora, podrejajo osnovnim fizikalnim zakonitostim s področja difuzije, elektrostatike in elektrodinamike. Ti so med najtežje razumljivimi in najmanj priljubljenimi že na zgodnejših stopnjah izobraževanja, in tako ne preseneča, da se nekdo, ki želi električne pojave v celici razumeti dovolj dobro za ustrezno podlago za nadaljnji študij in praktično uporabo pri kliničnem in raziskovalnem delu, znajde pred nerešljivo težavo. Razmere dodatno otežuje še dejstvo, da je tematika pogosto površno ali celo neustrezno razložena tudi v najpogosteje uporabljanih in tudi sicer zelo dobrih učbenikih fiziologije. S pričujočim člankom avtor slovenskemu bralcu ponuja razlago osnovnih celičnih električnih pojavov, ki izhaja iz osnovnih fizikalnih principov. Od teh bralca v korakih popelje do razumevanja dveh ključnih pojavov v elektrofiziologiji, to sta Nernstov potencial določenega iona in mirovni membranski potencial v primeru, ko je membrana prehodna za več različnih ionov hkrati. Za razlago slednjega se najpogosteje uporabljata dva modela, preprostejši, bolj univerzalen, a manj natančen pristop, ki izhaja iz Ohmovega zakona, in natančnejši, a konceptualno zahtevnejši

in manj univerzalen pristop, ki izhaja iz Nernst-Planckove enačbe za tok ionov pod vplivom koncentracijskega gradienta in električnega polja. V tem članku se bomo lotili prvega, drugega pa prihranimo za poseben prispevek, namenjen zahtevnejšim bralcem. Članek odgovarja na vprašanja, ki po avtorjevih izkušnjah najpogosteje spravijo v zadrego študente pa tudi nekatere elektrofiziologe, kot so na primer, katere koncentracije je treba upoštevati v enačbi za Nernstov potencial (ravnovesne ali začetne), kakšna je razlika med Nernstovim in mirovnim membranskim potencialom, kako k mirovnemu membranskemu potencialu prispeva Na^+/K^+ -ATPaza, zakaj obstaja več oblik enačbe za mirovni membranski potencial, kadar je membrana prepustna za več ionov, kakšna je razlika med njimi in katera enačba je prava. Želja avtorja je, da bi bralec po prebiranju tega prispevka poglobljeno razumel v članku opisane pojave in osvojil način razmišljanja, ki mu bo omogočil, da bo znal kritično odgovoriti tudi na vsa druga vprašanja, na katera bo naletel na svoji poti spoznavanja elektrofiziologije. Ta si bo zagotovo zastavljal med študijem normalne in patološke fiziologije električno vzdražnih celic, kot so npr. nevroni, mišične in nekatere žlezne celice.

NERNSTOV POTENCIAL

Nernstov potencial je opredeljen kot vrednost membranskega potenciala, ki ravno uravnovesi razliko v kemični potencialni energiji preko membrane za določen ion, tako da je tok tega iona pri tej vrednosti membranskega potenciala enak nič. Drugo ime za Nernstov potencial, ki ga prav tako

pogosto zasledimo v literaturi, je ravnotežni potencial.

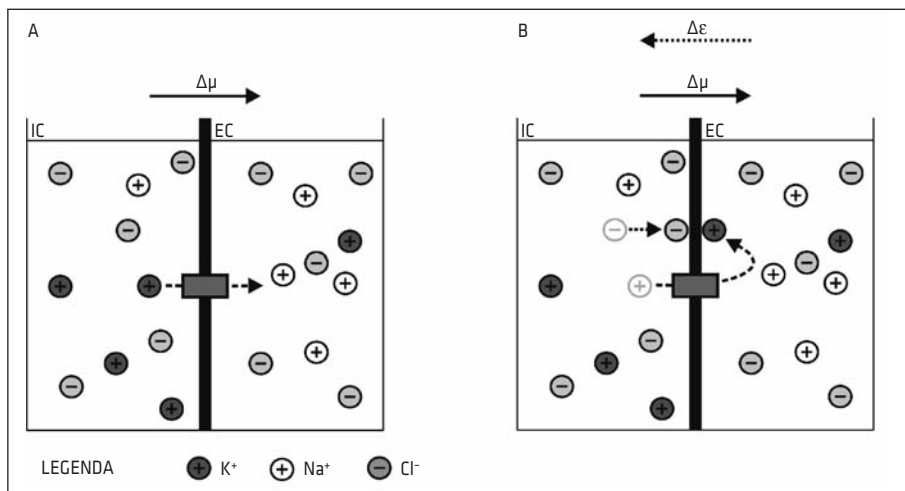
Kemična potencialna energija posameznega delca določenega iona (μ)¹ je enaka vsoti kemične potencialne energije delca v standardnih okoliščinah (μ_0) in produkta med Boltzmannovo konstanto (k)², temperaturo (T), izraženo v stopinjah Kelvina in naravnim logaritmom koncentracije tega iona (c , izražene v mol/l)³:

$$\mu = \mu_0 + k \cdot T \cdot \ln c \quad (1)^4.$$

Predstavljajmo si posodo z dvema predelkoma (slika 1A), ki vsebujeta raztopini, ki sta približka za znotrajcelično tekočino (IC od intracelularna, levi predelek) in zunajcelično tekočino (EC od ekstracelularna, desni predelek). Koncentracija kalijevih

ionov (K^+) v znotrajceličnem predelku je 140 mmol/l (mM) in v zunanjem 5 mM, koncentracija natrijevih ionov (Na^+) pa v znotrajceličnem predelku 10 mM in v zunanjem 145 mM. Koncentracija kloridnih ionov (Cl^-) na obeh straneh znaša 150 mM. Skupna koncentracija ionov v vsaki od raztopin je tako 300 mM in obe raztopini sta električno nevtralni (vsebuje enako število pozitivnih in negativnih nabojev).

Če je membrana med predelkoma, ki simbolizira celično membrano (plazmalemo), prepustna samo za K^+ , ta prehaja z leve na desno (iz znotrajcelične tekočine v zunajcelično), ker pa membrana ni prepustna za Cl^- , prehod vsakega iona K^+ v znotrajcelični tekočini ustvari presežek enega negativnega naboja in v zunajcelični tekočini presežek enega pozitivnega naboja.



Slika 1. A) Posoda z dvema predelkoma, ki simbolizirata znotrajcelično tekočino (IC, levo) in zunajcelično tekočino (EC, desno). Membrana med predelkoma, ki je prepustna za K^+ , simbolizira celično membrano. Ioni K^+ zaradi razlike v kemični potencialni energiji med znotrajcelično in zunajcelično tekočino ($\Delta\mu$, polna črta nad posodo, obrnjena v desno) prehajajo na desno stran. B) Zaradi prehajanja ionov K^+ na desno se pojavi preko celične membrane električno polje oziroma razlika v električni potencialni energiji ($\Delta\varepsilon$, črtkana črta nad posodo, usmerjena v levo), ki uravnesi razliko v kemični potencialni energiji. IC – znotrajcelična tekočina, EC – zunajcelična tekočina, μ – kemična potencialna energija, ε – električna potencialna energija.

¹ Odvod Gibbsove proste energije (proste entalpije) po številu delcev (N) ali množini (n).

² $k = 1,38 \times 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$ (J – Joule, K – stopinje Kelvina)

³ Dejanska kemična potencialna energija je tako odvisna od tega, kolikokrat višja ali nižja je dejanska koncentracija glede na standardno koncentracijo 1M.

⁴ Če se kemična potencialna energija izrazi na enoto množine, se enačba 1 spremeni v: $\mu = \mu^0 + R \cdot T \cdot \ln(c)$

Zaradi privlaka med neneutraliziranimi ioni K^+ v zunajcelični tekočini in neneutraliziranimi ioni Cl^- v znotrajcelični tekočini se ioni K^+ in Cl^- uredijo tako, da so na najmanjši medsebojni razdalji, to je na notranji površini plazmaleme Cl^- in na zunanji površini plazmaleme K^+ . Poleg razlike v kemični potencialni energiji, prisotne že na začetku, se tako med eno in drugo stranjo s prehajanjem ionov K^+ na desno začne pojavljati tudi razlika v električni potencialni energiji. Električni potencial (φ) namreč začne v znotrajceličnem prostoru zaradi presežka negativnih ionov padati, v zunajceličnem pa rasti. Električna potencialna energija (ε) je opredeljena kot produkt med električnim potencialom (φ) in skupnim nabojem, ki je enak produktu valence (z, predznak in število vsebovanih osnovnih nabojev) in elementarnega naboja (e):

$$\varepsilon = \varphi \cdot z \cdot e \quad (2).$$

Tako torej električna potencialna energija s prehodom vsakega K^+ iz znotrajcelične tekočine v zunajcelično postaja za pozitivne ione v znotrajceličnem prostoru vedno manjša in v zunajceličnem prostoru vedno večja. Pravimo tudi, da se preko plazmaleme pojavi gradient električnega potenciala (električno polje). Ioni K^+ pri prehodu iz znotrajcelične v zunajcelično tekočino sicer prehajajo s področja z večjo kemično potencialno energijo na področje z manjšo kemično potencialno energijo, a tudi s področja z (vedno) manjšo električno potencialno energijo na področje z (vedno) večjo elek-

trično potencialno energijo. Pogonska »sila«, ki to omogoča, je razlika dveh razlik. Razlike med kemično potencialno energijo na eni in drugi strani in razlike med električno potencialno energijo na eni in drugi strani. Neto prehajanje ionov K^+ se ustavi, ko je dosežena razlika v električni potencialni energiji nasprotno enaka razliki v kemični potencialni energiji⁵ (slika 1B, polna in črtkana puščica sta enako dolgi, a nasprotno usmerjeni):

$$\varepsilon_{IC} - \varepsilon_{EC} = -[\mu_{IC} - \mu_{EC}] \quad (3).$$

Vstavimo zdaj v enačbo 3 enačbi 1 in 2 in izpostavimo razliko med električnim potencialom v znotrajcelični tekočini in zunajcelični tekočini. To razliko po dogovoru imenujemo membranski potencial. Membranski potencial lahko sicer zavzame poljubne vrednosti (k temu se bomo še vrnili), membranski potencial v našem stacionarnem stanju, to je, ko je neto tok ionov⁶ določene vrste enak nič, pa je znan kot Nernstov ravnotežni potencial za ta ion (N):

$$z \cdot e \cdot (\varphi_{IC} - \varphi_{EC}) = -k \cdot T \cdot [\ln c_{IC} - \ln c_{EC}] \quad (4).$$

Člen μ_0 v enačbi za:

$$\varphi_{IC} - \varphi_{EC} = -\frac{k \cdot T}{z \cdot e} \cdot [\ln c_{IC} - \ln c_{EC}] \quad (5).$$

$$N = -\frac{k \cdot T}{z \cdot e} \cdot [\ln c_{IC} - \ln c_{EC}] \quad (6)^7.$$

⁵ Pomislili bi, da je problem težje rešljiv, kot se zdi, saj se med prehajanjem ionov K^+ njihova koncentracija v znotrajceličnem prostoru začne zniževati in v zunajceličnem zviševati. Ker pa je kapacitivnost plazmaleme majhna, se stacionarno stanje vzpostavi zelo hitro, z drugimi besedami: z ene na drugo stran preide tako malo ionov K^+ , da se to na eni in drugi koncentraciji praktično ne pozna, zaradi česar v enačbo vstavimo kar začetne koncentracije.

⁶ Neto ker se v absolutnem smislu kalijevi ioni še zmeraj premikajo z ene strani na drugo in obratno, vendar sta tokova v stacionarnem stanju nasprotno enaka.

⁷ Ker velja $k = \frac{R}{N_A}$ in $F = e \cdot N_A$, velja tudi $\frac{k}{e} = \frac{R}{F}$, pri čemer je R plinska konstanta, F pa Faradayeva konstanta.

V enačbi 6 zato lahko namesto $\frac{k}{e}$ pišemo tudi $\frac{R}{F}$.

Enačbo 6 lahko preuredimo tako, da naravni logaritem nadomestimo z desetiškim in da namesto razlike logaritmov koncentracij pišemo logaritem razmerja koncentracij:

$$N = -\frac{k \cdot T}{z \cdot e \cdot \log e} \cdot \log \frac{C_{IC}}{C_{EC}} \quad (7).$$

Če upoštevamo še vrednosti konstant, za temperaturo pa $T = 310 \text{ K}$, dobimo:

$$N = -\frac{61,5 \text{ mV}}{z} \cdot \log \frac{C_{IC}}{C_{EC}} \quad (8).$$

Za zgoraj omenjeni vrednosti koncentracij za Nernstov potencial za K^+ (N_K) dobimo:

$$N_K = -\frac{61,5 \text{ mV}}{+1} \cdot \log \frac{140 \text{ mM}}{5 \text{ mM}} = -89 \text{ mV} \quad (9).$$

Enačbo za Nernstov potencial smo izpeljali iz osnovnih termodinamskih zakonov, zato predstavlja univerzalno veljavno enačbo. Vrednost Nernstovega potenciala ni odvisna od načina, kako ioni potujejo preko celične membrane, ampak je odvisna samo od koncentracije ionov v zunajcelični in znotrajcelični tekočini. Vsaka druga enačba, ki kakorkoli povezuje tok ionov preko celične membrane z membranskim potencialom (MP), mora v primeru, da je električni tok (I) iona n enak $I_n = 0$, imeti rešitev $MP = N_n$. Z drugimi besedami, membranski potencial mora biti enak Nernstovemu potencialu za določen ion, kadar je električni tok tega iona preko plazmaleme enak nič. Nernstova enačba tudi ni odvisna od prevodnosti. Membranski potencial je enak Nernstovemu potencialu tako v primeru velike kot v primeru majhne prevodnosti za določen ion, le da je v prvem primeru ta vrednost dosežena hitreje kot v drugem primeru.

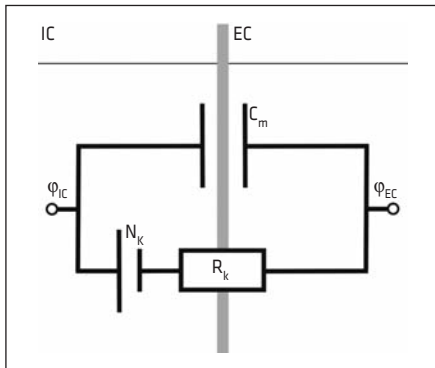
OHMSKI MODEL MEMBRANSKEGA POTENCIALA

Kadar je plazmalema prepustna za več vrst ionov hkrati (kar predstavlja bolj realisti-

čen scenarij), so predstave glede tokov posameznih ionov in enačbe, ki jih opisujejo, zahtevnejše kot v primeru ionov samo ene vrste. V primeru, da je membrana prepustna za več vrst ionov hkrati, pri membranskem potencialu, pri katerem je vrednost vsote vseh tokov enaka nič, vsaka posamezna vrsta ionov ni nujno v ravnovesnem stanju in tok za posamezno vrsto ionov ni enak nič. Zato za izpeljavo odnosa med koncentracijami posameznih vrst ionov in membranskim potencialom ne moremo uporabiti takšnega ravnovesnega nastanka, kot smo to storili v primeru izračuna Nernstovega potenciala za posamezen tip ionov. Izraz za vrednost membranskega potenciala pri neto toku nič je zato v primeru prispevkov več ionov odvisen od modela, ki ga uporabimo za predstavitev odnosov med membranskim potencialom, tokom in prepustnostjo. Kakor hitro pa govorimo o modelih, izpeljave ne izhajajo neposredno iz osnovnih termodinamskih zakonov in vsak model je samo boljši ali slabši približek za resnično stanje.

V učbenikih fiziologije sta najpogostejše v rabi dva modela, ki dasta različna izraza za membranski potencial v stacionarnem stanju oziroma tako imenovani mirovni membranski potencial (MMP) in zato ob določenih koncentracijah posameznih ionov tudi različne rezultate za MMP. To med študente pa tudi učitelje vnaša zmedo in povzroča vpraševanje, kateri od obeh modelov je pravilen ali bolj pravilen. Odgovor je, na žalost, da nobeden od modelov ni pravilen (če s tem mislimo natančnost opisa resničnega stanja) in da ima vsak svoje prednosti in slabosti. V nadaljevanju tega prispevka bomo podrobno opisali in izpeljali ključne enačbe prvega od obeh modelov, ki izhaja iz Ohmovega zakona in je konceptualno lažji od drugega modela, ki izhaja iz Nernst-Planckove enačbe. Slednjega bomo obravnavali v posebnem članku, ki vsebuje tudi kvantitativno primerjavo med rezultati obeh modelov in povzema glavne prednosti in slabosti vsakega od modelov.

Zdaj pa se v celoti posvetimo ohmskemu modelu. Najlažje ga bomo razumeli, če razmere na sliki 1 predstavimo v obliki analognega elektronskega vezja. Slika 2 prikazuje takšno vezje. Razliko v kemičnem potencialu (Nernstov potencial) za ione K^+ predstavimo kot baterijo (znak za baterijo je par plošč, od katerih je ena manjša in druga večja), ki lahko preko upornika (ki simbolizira ionske kanale za K^+ in ki je upodobljen kot pravokotnik) prenaša naboje na kondenzator (ki simbolizira celično membrano in je upodobljen na sliki kot par vzporednih enako velikih plošč). Baterija polni kondenzator oziroma ga polni tako dolgo, dokler napetost (razlika v električnem potencialu med eno in drugo stranjo oziroma membranski potencial) na njem ne doseže vrednosti, ki je enaka nazivni napetosti baterije. Kondenzator se bo napolnil hitreje, če je prevodnost veli-



Slika 2. Analogno elektronsko vezje za celico, katere plazmalema je prepustna samo za K^+ . Baterija (N_K) predstavlja razliko v kemičnem potencialu med znotrajcelično in zunajcelično tekočino (ki poganja ione proti zunanosti, po absolutni vrednosti enaka Nernstovemu potencialu za K^+), upornost predstavlja upornik (R_K), kapacitivnost plazmaleme pa kondenzator (C_m). Baterija polni kondenzator, dokler napetost na njem ni enaka nazivni napetosti baterije (N_K). IC - znotrajcelična tekočina, EC - zunajcelična tekočina, φ_{IC} - električni potencial znotrajcelične tekočine, φ_{EC} - električni potencial zunajcelične tekočine, C_m - kapacitivnost plazmaleme, R_K - upornost membrane za K^+ , N_K - Nernstov potencial za ione K^+ .

ka (upornost majhna) in če je kapacitivnost kondenzatorja majhna, se pa bo vedno napolnil do enake vrednosti napetosti, to je do nazivne napetosti baterije.

Ohmov zakon predvideva, da v primeru, da vrednost MP v nekem trenutku ni enaka N_K , obstaja neto tok kalijevih ionov (I_K), katerega velikost določata razlika med dejanskim MP in N_K in upornost membrane za K^+ (R_K):

$$I_K = \frac{MP - N_K}{R_K} \quad (10).$$

Razlika je v tem vrstnem redu zapisana po dogovoru, tako da pozitivna vrednost ustreza toku K^+ iz celice. V fiziologiji navadno namesto upornosti uporabljamo prevodnost (p), ki je obratna vrednost upornosti:

$$p_K = \frac{1}{R_K} \quad (11).$$

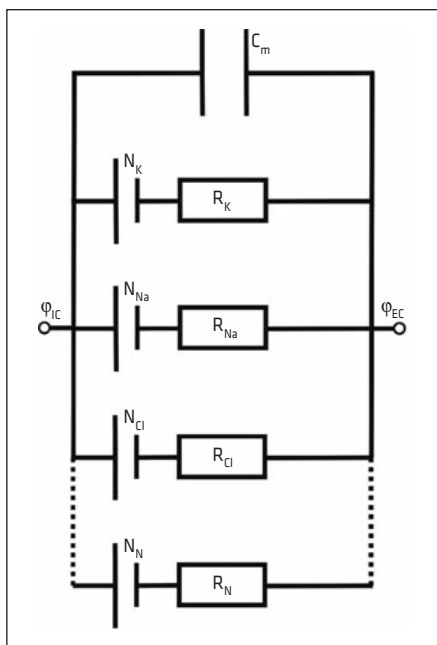
Osnovna enota za prevodnost je ohm^{-1} (tudi mho) oziroma siemens. Če enačbo 10 zapišemo ob upoštevanju enačbe 11, sledi:

$$I_K = [MP - N_K] \cdot p_K \quad (12).$$

Enačbi 10 in 12 si lahko predstavljamo slikoviteje, če rečemo, da je MP v vsakem trenutku vsota Nernstovega potenciala in napetosti na uporniku oziroma prevodniku (predstavljajte si pot na sliki 2, kjer gremo iz točke na znotrajcelični strani najprej preko baterije in premagamo napetost N_K , nato pa še preko upornika in premagamo napetost na njem):

$$MP = N_K + I_K \cdot R_K \quad (13).$$

Iz enačbe 12 je razvidno tudi, da je tok ionov K^+ proti zunajceličnemu prostoru največji na začetku, ko napetosti na kondenzatorju še ni ($MP = 0$). Nato se tok zmanjšuje proti vrednosti 0, ko se MP približuje vrednosti nazivne napetosti baterije (N_K). Ko tok



Slika 3. Analogno elektronsko vezje za primer, ko je plazmalema prepustna za K^+ , Na^+ , Cl^- in ostale ione. Nernstov potencial za K^+ v tem vezju predstavlja baterija N_K , Nernstov potencial za Na^+ baterija N_{Na} , Nernstov potencial za Cl^- baterija N_{Cl} in Nernstov potencial za ion N baterija N_N . Uporniki predstavljajo uporniki R_K , R_{Na} , R_{Cl} , in R_N , kapacitivnost plazmaleme pa kondenzator (C_m). Na vrednost v stacionarnem stanju doseženega membranskega potenciala vplivajo vse baterije in pripadajoče prevodnosti. Nekateri ioni kondenzator polnijo, nekateri praznijo. Vsota vseh tokov je v stacionarnem stanju enaka nič. Če vsota tokov ne bi bila nič, bi se napetost na membrani spreminjala in ne bi šlo za stacionarno stanje. φ_{IC} - električni potencial znotrajcelične tekočine, φ_{EC} - električni potencial zunajcelične tekočine.

izgine, je vrednost membranskega potenciala torej enaka vrednosti Nernstovega potenciala za K^+ , kar pomeni, da ta model zadosti pogoju, ki smo ga navedli uvodoma. Plazmalema pa je v resnici v mirovanju prevodna za več ionov. Analogno elektronsko vezje v tem primeru prikazuje slika 3. Enačba 12 pa nam bo pomagala razumeti, kolikšna je v takšnem primeru vrednost MP.

Baterije v tem vezju predstavljajo Nernstove potenciale za K^+ , Na^+ , Cl^- in za vsak

drug ion, za katerega je plazmalema prepustna (na sliki zapisan kot ion N). Vsaka baterija preko svojega upornika (ki predstavlja upornost oz. prevodnost za ta ion) polni kondenzator, na katerega so vzporedno priključene vse baterije. Določimo zdaj vrednost napetosti na kondenzatorju, to je MP, če vključimo vse baterije. Pri izpeljavi bomo izhajali iz predpostavke, da se po določenem času po vključitvi baterij na kondenzatorju vzpostavi stacionarno stanje, v katerem se napetost ne spreminja, to napetost pa bomo imenovali mirovni membranski potencial. Če se napetost na kondenzatorju ne spreminja, to pomeni, da mora biti vsota tokov posameznih ionov enaka nič. Če bi obstajal tok ionov na kondenzator ali z njega, bi se napetost na njem namreč spreminjala. Pri tem velja posebej poudariti, da v stacionarnem stanju ni vsak ion posebej v stacionarnem stanju (njegov tok je različen od nič), vendar ravno toliko nabojev, kot jih na kondenzator priteče, z njega tudi odteče (pozitivnih in negativnih). Za vsoto tokov torej lahko zapišemo:

$$I_K + I_{Na} + I_{Cl} + \dots + I_N = 0 \quad (14).$$

Če v enačbo 14 za vsak ion vstavimo ustrezno različico enačbe 12, dobimo:

$$\begin{aligned} & [MP - N_K] \cdot p_K + [MP - N_{Na}] \cdot p_{Na} + MP \cdot N_{Cl} \cdot p_{Cl} \\ & + [MP - N_{Cl}] \cdot p_{Cl} + \dots + [MP - N_N] \cdot p_N \\ & + [MP - N_N] \cdot p_N = 0 \end{aligned}$$

Če v enačbi 15 izpostavimo MP, dobimo za vrednost MP v stacionarnem stanju:

$$MP = \frac{p_K \cdot N_K + p_{Na} \cdot N_{Na} + p_{Cl} \cdot N_{Cl} + \dots + p_N \cdot N_N}{\sum p} \quad (16),$$

pri čemer je

$$\sum p = p_K + p_{Na} + p_{Cl} + \dots + p_N \quad (17).$$

Če enačbo 16 malce preoblikujemo, dobimo obliko, ki kaže, da k vrednosti MP prispeva vsak ion, za katerega je plazmalema prepustna, določen delež svojega Nernstovega potenciala. Deleži pa so za posamezne ione določeni z razmerjem med prevodnostjo za ta ion in skupno prevodnostjo za vse ione:

$$MP = N_K \cdot \frac{p_K}{\sum p} + N_{Na} \cdot \frac{p_{Na}}{\sum p} + N_{Cl} \cdot \frac{p_{Cl}}{\sum p} + \dots + N_N \cdot \frac{p_N}{\sum p} \quad (18).$$

Enačbo 18 smo izpeljali ob predpostavki, da je vrednost MP konstantna in neto tok na plazmalemo oziroma s plazmaleme nič. V tem stacionarnem stanju pa v splošnem obstajajo neto tokovi za posamezne ione, saj nobeden od njih ni v ravnovesnem stanju, ker je membrana prepustna za vse. Z drugimi besedami, v splošnem dejanska vrednost membranskega potenciala ni enaka Nernstovemu potencialu za nobenega od ionov. Zato takemu stanju pravimo tudi kvazistacionarno stanje. Po dolgem času bi namreč zaradi nezanemarljivih tokov prišlo do značilnih sprememb koncentracij ionov v znotrajcelični in zunajcelični tekočini. V celičnih membranah v kvazistacionarnem stanju ionske črpalke, kot sta Na⁺/K⁺-ATPaza in Ca²⁺-ATPaza, ustvarjajo tokove, ki so nasprotno enaki tokovom zaradi odmikov od Nernstovih potencialov za posamezne ione, in poskrbijo, da se baterija nikoli ne izprazni oziroma da so tudi neto tokovi posameznih ionov na dolgi rok enaki nič in da koncentracije ionov na eni in drugi strani plazmaleme ostajajo praktično nespremenjene. Takšno stanje je stacionarno v pravem pomenu besede in membranski potencial v tem primeru imenujemo mirovni membranski potencial (MMP). V resnici je zadeva še nekoliko bolj zapletena in ionske črpalke zaradi značilnih stehiometričnih razmerij pri prenosu ionov neposredno prispevajo k vrednosti membranskega potenciala, pravimo tudi, da so elektroge-

ne. V naslednjem poglavju bomo zato kvantitativno ocenili prispevek Na⁺/K⁺-ATPaze k membranskemu potencialu.

PRISPEVEK Na⁺/K⁺-ATPAZE K MEMBRANSKEMU POTENCIALU

S pomočjo enačbe 16 (ali 18) bomo izračunali vrednost MP za primer, ko je membrana prepustna samo za Na⁺ in K⁺. Za vrednosti koncentracij enega in drugega iona v zunajcelični in znotrajcelični tekočini in Nernstovih potencialov za en in drug ion bomo uporabili vrednosti iz začetnega poglavja članka (koncentracija kalijevih ionov (K⁺) v znotrajceličnem predelku je 140 mmol/l (mM) in v zunanem 5 mM, koncentracija natrijevih ionov (Na⁺) pa v znotrajceličnem predelku 10 mM in v zunanem 145 mM). Določimo še, da je membrana v mirovnem stanju recimo 15-krat bolj prevodna za K⁺ kot za Na⁺:

$$MMP = \frac{15 \cdot x \cdot (-89 \text{ mV}) + x \cdot 71,4 \text{ mV}}{16 \cdot x} = -79 \text{ mV} \quad (19).$$

V nastavkih, iz katerih smo izpeljali ohmsko različico enačbe za membranski potencial, pa nismo upoštevali tokov, ki jih prispevajo črpalke. Poleg tega, da mora biti vsota vseh različnih tokov enaka nič (enačbi 14 in 15), mora namreč veljati še, da mora biti za vsak posamezen ion vsota toka, ki ga prispevajo ohmski dejavniki (I^{Ohm}), in toka, ki ga ustvarja črpalka (I^{ATPaza}), enaka nič. Z ohmskimi dejavniki mislimo dejavnike, ki jih za K⁺ povzemata enačbi 10 in 12. Gre za, prvič, razliko med MP in N za določen ion, ki predstavlja potencialno razliko, ki poganja tok tega iona, in za, drugič, prevodnost membrane za ta ion, ki določa, kako velik bo tok pri dani potencialni razliki.

Pa nastavimo zdaj še ustrezne enačbe za preprost model, ki vsebuje samo Na⁺ in K⁺. Upoštevali bomo samo vpliv Na⁺/K⁺-ATPaze in dejstvo, da deluje na točno določen način, to je, da v vsakem ciklu prečrpa tri ione Na⁺

iz celice in dva iona K^+ v celico. Za Na^+ in K^+ mora biti vsota ohmskega prispevka in prispevka črpalke enaka 0:

$$I_K^{ATPaza} + I_K^{Ohm} = 0 \quad (20)$$

in

$$I_{Na}^{ATPaza} + I_{Na}^{Ohm} = 0 \quad (21).$$

Tok K^+ , ki ga prispeva-ATPaza, je zaradi načina delovanja te črpalke po velikosti enak dvema tretjinama toka Na^+ , ki ga prispeva ATPaza, in nasprotno usmerjen (črpalka izvrže tri ione Na^+ in privzame dva iona K^+).

$$I_K^{ATPaza} = -\frac{2}{3} I_{Na}^{ATPaza} \quad (22).$$

Če v enačbo 22 za tokova vstavimo enačbi 20 in 21 ter za ohmske prispevke upoštevamo enačbo 12, sledi:

$$[MP - N_K] \cdot p_K = -\frac{2}{3} \cdot [MP - N_{Na}] \cdot p_{Na} \quad (23).$$

Od tod po izpostavitvi za MP sledi:

$$MP = \frac{3 \cdot p_K \cdot N_K + 2 \cdot p_{Na} \cdot N_{Na}}{3 \cdot p_K + 2 \cdot p_{Na}} \quad (24).$$

Ta izraz je po obliki zelo podoben ohmski enačbi za MP, kot smo jo izpeljali v poglavju Ohmski model membranskega potenciala, na eleganten način pa upošteva še aktivnost Na^+/K^+ -ATPaze. Koliko znaša vrednost MMP po tej enačbi, če upoštevamo vrednosti in razmerje prevodnosti z začetka tega poglavja?

$$\begin{aligned} MMP &= \frac{3 \cdot 15 \cdot x \cdot (-89 \text{ mV}) + 2 \cdot x \cdot 71,4 \text{ mV}}{3 \cdot 15 \cdot x + 2 \cdot x} = \\ &= -82,2 \text{ mV} \end{aligned} \quad (25)$$

Primerjava tega rezultata z vrednostjo -79 mV z začetka poglavja razkrije, da upoštevanje Na^+/K^+ -ATPaze da vrednost MMP, ki je nekoliko bolj negativna kot v primeru, ko je nismo upoštevali. Večina učbenikov ne

navaja zgornje izpeljave in v najboljšem primeru pove samo, da je Na^+/K^+ -ATPaza elektrogena, da ustvarja neto tok pozitivnih ionov iz celice in zato deluje hiperpolarizirajoče. S pomočjo zgornjih izpeljav pa smo kvantitativno ocenili njen prispevek. Ker Na^+/K^+ -ATPaza deluje tako, kot deluje, je v pravem stacionarnem stanju ohmski tok Na^+ v celico večji od ohmskega toka K^+ iz celice. To se doseže pri vrednosti MMP, ki je v primerjavi z vrednostjo -79 mV še malo bližje Nernstovemu potencialu za K^+ (zato je tok K^+ manjši) in malo dlje od Nernstovega potenciala za Na^+ (zaradi česar je tok Na^+ večji).

ZAKLJUČEK

Nernstov potencial določenega iona je vrednost razlike v električnem potencialu preko celične membrane, ki ravno uravnovesi razliko v kemični potencialni energiji za ta ion in s tem ustavi prehajanje ionov te vrste preko celične membrane. Z drugimi besedami, če je membrana prepustna samo za eno vrsto iona, ti ioni prehajajo celično membrano, dokler vrednost membranskega potenciala ne doseže vrednosti Nernstovega potenciala za ta ion in se prehajanje ionov ustavi. Če je membrana prepustna samo za eno vrsto ionov, je torej mirovni membranski potencial enak Nernstovemu potencialu za ta ion. Če je membrana prepustna za več vrst ionov, vsaka vrsta ionov prispeva k mirovnemu membranskemu potencialu določen delež svojega Nernstovega potenciala, velikost tega deleža pa je enaka razmerju med prevodnostjo za to vrsto ionov in skupno prevodnostjo membrane za vse vrste ionov. Ker v tem primeru v splošnem tok za posamezno vrsto ionov ni enak nič (ker mirovni membranski potencial ni enak Nernstovemu potencialu za ta ion), bi po daljšem času prišlo do značilne spremembe koncentracij ionov v znotrajceličnem in zunajceličnem prostoru. Ionske črpalke in izmenjevalci poskrbijo, da so tudi tokovi za posamezne ione enaki nič. V drugem pris-

pevku bomo spoznali t. i. Goldman-Hodgkin-Katzev model za membranski potencial v primeru, ko je membrana prepustna za več

vrst ionov, ki izhajajo iz Nernst-Planckove enačbe, in ga kvantitativno primerjali z modelom, predstavljenim v tem prispevku.

LITERATURA

1. Nelson P. Machines in membranes. In: Nelson P, ed. *Biological physics: energy, information, life*. 1st ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2004. p. 469–504.
2. Nelson P. Nerve Impulses. In: Nelson P, ed. *Biological physics: energy, information, life*. 1st ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2004. p. 505–56.
3. Moczydlowski EG. Electrophysiology of the cell membrane. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. *Medical physiology: a cellular and molecular approach*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 147–78.
4. Kordaš M. Membranski potencial in njegov pomen pri živčnomišičnem prenosu. *Med Razgl.* 1975; 14: 25–44.
5. Greger R. Membrane voltage and preservation of the ionic distribution across the cell membrane. In: Greger R, Windhorst U, eds. *Comprehensive human physiology: from cellular mechanisms to integration*. 1st ed. Vol 1. Heidelberg: Springer; 1996. p. 242–66.
6. Levine IN. Membrane equilibrium. In: Levine IN, ed. *Physical chemistry*. 6th ed. New York: McGraw Hill; 2009. p. 429–30.
7. Keener J, Sneyd J. Membrane ion channels. In: Keener J, Sneyd J, eds. *Mathematical physiology*. 1st ed. New York: Springer; 1998. p. 74–115.
8. Hobbie RK, Roth BJ. Impulses in nerve and muscle cells. In: Hobbie RK, Roth BJ, eds. *Intermediate physics for medicine and biology*. 4th ed. New York: Springer; 2007. p. 132–76.

Prispelo 22. 11. 2013

Maša Skelin Klemen¹

Akcijski potencial

Action Potential

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: membranski potencial, stopenjski potencial, akcijski potencial, napetostno odvisni kanali Na⁺, napetostno odvisni kanali K⁺, kanalopatije

Membranski potencial celice je odvisen od koncentracijskega gradienta ionov preko membrane in od prevodnosti membrane za ione. V mirovanju je transmembranski potencial celice negativen glede na zunanost celične membrane. Vsak dražljaj, ki sproži tok ionov preko membrane, povzroči spremembo v membranskem potencialu. Celica, ki je dražljaj prejela, se nanj lahko odzove bodisi z nastankom stopenjskega potenciala bodisi z nastankom akcijskega potenciala. Slednji je za vzdražne celice značilna hitra in prehodna depolarizacija membrane, ki je posledica spremenjene prevodnosti membrane za ione. Nastanek akcijskega potenciala lahko sproži samo nadpražni dražljaj, to je depolarizacija membrane na bolj pozitivne vrednosti od vzdražnega praga. S tem se poveča verjetnost za odpiranje napetostno odvisnih kanalov Na⁺. Zaradi vdora Na⁺ v celico se membrana hitro depolarizira. Temu sledi odpiranje napetostno odvisnih kanalov K⁺, ki vzporedno z inaktivacijo prevodnosti Na⁺ repolarizira membrano. Oblika in velikost akcijskega potenciala nista odvisni od jakosti dražljaja, temveč sta posledica aktivacijskih in inaktivacijskih lastnosti napetostno odvisnih ionskih kanalov. Normalno delovanje napetostno odvisnih ionskih kanalov je izjemnega pomena za normalno vzdražnost celice in vsaka mutacija ionskega kanala lahko vodi do sprememb v lastnostih ionskih kanalov ter s tem do motenj v delovanju vzdražnih tkiv npr. mišic, srca in možganov.

ABSTRACT

KEY WORDS: membrane potential, graded potential, action potential, voltage dependent Na⁺ channels, voltage dependent K⁺ channels, channelopathies

Membrane potential depends on the concentration gradient of ions across the membrane and on the membrane permeability for these ions. The resting membrane potential of most cells has a negative value in respect to cell exterior. Any stimulus that triggers the flow of ions across the membrane results in a change of membrane potential. Cells respond to a stimulus with graded potential or a generation of action potentials. The latter is a rapid transient depolarization of membrane potential due to a change in membrane permeability for ions characteristic of excitable cells. The generation of the action potential can only be initiated with a threshold stimulus that depolarizes the membrane to the threshold value. This increases the opening probability of voltage-gated Na⁺ channels and Na⁺ ions influx into the cell. The result is a rapid membrane depolarization which is followed

¹ Asist. dr. Maša Skelin Klemen, dr. vet. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; masa.skelin@um.si

by the opening of voltage-gated K^+ channels that, in conjunction with voltage-gated Na^+ current inactivation, repolarizes the membrane. The shape and the amplitude of the action potential are determined by the activation and inactivation properties of voltage-gated ion channels and not by the intensity of the stimulus. The normal function of voltage-gated ion channels is of utmost importance for normal cell excitability and mutations in ion channels can lead to their dysfunction and thereby to the malfunction of excitable tissues like muscles, heart, or brain.

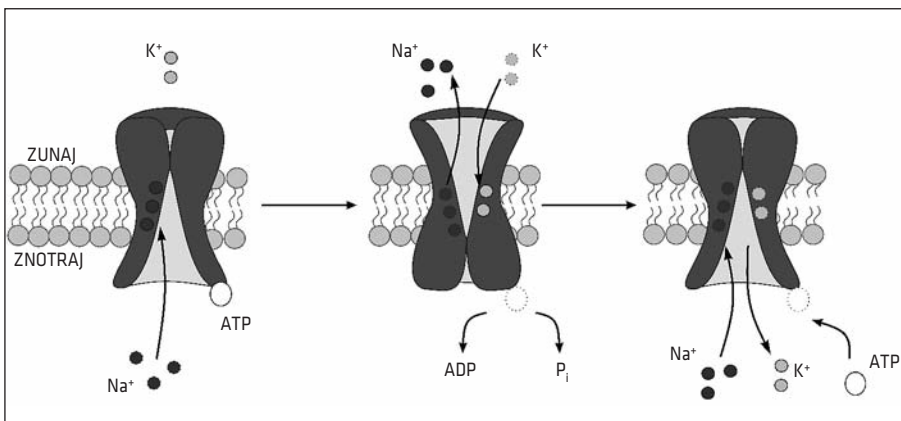
UVOD

V mirovanju plazemska membrana večine celic ustvarja razliko v električnem potencialu preko membrane (t. i. mirovni membranski potencial), pri čemer je notranost celice za 70–80 mV bolj negativna glede na svojo zunanost. Razlika v električnem potencialu preko membrane je posledica različnih koncentracij nabitih delcev (ionov) na obeh straneh membrane in različne prepustnosti membrane za le-te. Membranski potencial se lahko razvije z dvema mehanizma: z difuzijo ionov preko specializiranih prenašalcev na membrani (ionskih kanalov) ali z aktivnim transportom preko membrane (npr. črpalka Na^+/K^+ , izmenjevalec Na^+/Ca^{2+} , izmenjevalec Na^+/H^+ itd.), ki vodita v neravnovesje nabojev na obeh straneh membrane. Ker je bil nastanek mirovnega membranskega potenciala natančno

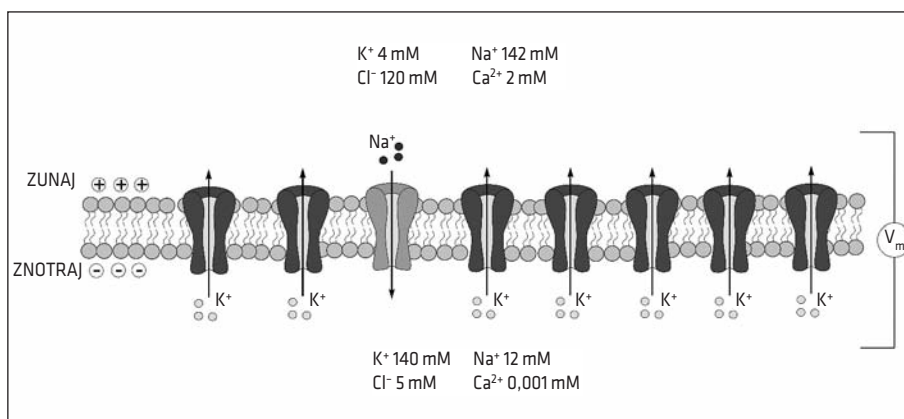
opisan v prispevku Nernstov potencial in ohmski model membranskega potenciala, bomo to v prispevku le na kratko povzeli.

MIROVNI MEMBRANSKI POTENCIAL CELICE Delovanje Na^+/K^+ -ATPaze

Pri nastanku mirovnega membranskega potenciala sta ključna predvsem dva iona: K^+ in Na^+ . Neravnovesje koncentracij teh ionov na obeh straneh membrane ustvarja črpalka Na^+/K^+ oz. Na^+/K^+ -ATPaza, ki s črpanjem ionov Na^+ iz celice in ionov K^+ vanjo vzdržuje koncentracijski gradient teh ionov preko membrane. Obstoje Na^+/K^+ -ATPaze je leta 1957 prvi opisal Jens Christian Skou in leta 1997 za ta dosežek prejel tudi Nobelovo nagrado za kemijo. Na^+/K^+ -ATPaza je kompleks dveh polipeptidnih verig (α in β) in številnih lipidnih molekul (fos-



Slika 1. Delovanje Na^+/K^+ -ATPaze. Na^+/K^+ -ATPaza vzdržuje koncentracijski gradient ionov Na^+ in K^+ . V vsakem ciklu prečrpa tri ione Na^+ iz celice in dva iona K^+ vanjo ter pri tem porabi eno molekulo ATP.



Slika 2. Prevodnost membrane v mirovanju. Na plazemski membrani se nahaja veliko število t. i. puščajočih ionskih kanalov, ki so v mirovanju odprti in omogočajo tok ionov preko plazemske membrane. Večina teh kanalov je prevodnih za K⁺, nekaj jih je prevodnih za Na⁺. Zaradi različne ionske sestave zunajcelične in znotrajcelične raztopine in zaradi večje prevodnosti membrane za K⁺ kot za Na⁺ je mirovni membranski potencial celice negativen.

folipidi in holesterol), vključenih v fosfolipidni dvosloj, ki za svoje delovanje potrebuje energijsko bogato molekulo ATP (1).

Ob vezavi ATP se na Na⁺/K⁺-ATPazo vežejo trije ioni Na⁺ (slika 1). Hidroliza ATP vodi v fosforilacijo Na⁺/K⁺-ATPaze in sproščanje ADP. Posledica fosforilacije je konformacijska sprememba Na⁺/K⁺-ATPaze, kar povzroči izpostavitve ionov Na⁺ zunajcelični raztopini. Ker ima fosforilirana oblika Na⁺/K⁺-ATPaze nizko afiniteto za vezavo ionov Na⁺, se ti sprostijo v zunajcelični prostor. Na drugi strani pa je afiniteta fosforilirane Na⁺/K⁺-ATPaze za vezavo ionov K⁺ velika, zato se na zunajcelični strani nanjo vežeta dva iona K⁺. Ta vezava vodi v defosforilacijo Na⁺/K⁺-ATPaze in v povrnitev konformacijskega stanja. Iona K⁺ se tako preneseta v znotrajcelični prostor, kjer se zaradi velike afinitete nefosforilirane oblike črpalke Na⁺/K⁺ za ione Na⁺ nanjo ponovno vežejo trije ioni Na⁺, medtem ko se dva iona K⁺ sprostita v znotrajcelični prostor. Na⁺/K⁺-ATPaza tako ob vsakem ciklu prečrpa tri ione Na⁺ iz celice in dva iona K⁺ v celico. Njeno delovanje inhibira visoka koncentracija K⁺ v celici in Na⁺ zunajcelice.

Nernstov potencial za posamezen ion

Znotrajcelična koncentracija ionov K⁺ je približno 30-krat višja od zunajcelične, medtem ko je ionov Na⁺ zunajcelice približno 10-krat več kot znotraj nje (slika 2). Na membrani v mirovanju odprtih največ t. i. prepustnih kanalov K⁺, ki omogočajo pasivno (z difuzijo) prehajanje ionov K⁺ preko membrane. Prevodnost membrane je za ione K⁺, ko je celica v mirovanju, velika in najbolj prispeva k nastanku mirovnega membranskega potenciala. Zaradi odprtih kanalov K⁺ ioni K⁺ prehajajo v smeri iz višje proti nižji koncentraciji, torej iz znotrajceličnega v zunajcelični prostor. Vsak pozitivno nabit ion K⁺, ki zapusti celico, pusti v notranjosti prebitek enega negativnega iona. Notranjost celice postaja tako bolj negativna od zunanosti. Električni potencial znotraj celice pada (prevladujejo negativni ioni) in zunaj nje narašča (prevladujejo pozitivni ioni). Nastane razlika v električnem potencialu preko membrane, ki nasprotuje difuzijski sili na račun različnih koncentracij. Difuzija ionov K⁺ iz celice je tako samoomejujoča. Ko električna sila naraste do te mere, da je po velikosti enaka difuzijski, se neto pre-

hajanje ionov K^+ iz celice zaustavi. Omenjeni proces se zgodi pri potencialu, ki ga imenujemo ravnotežni oz. Nernstov potencial. Nernstov potencial za ion x (N_x) izračunamo po enačbi:

$$N_x = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln \frac{c_i}{c_o} \quad (1),$$

pri čemer je R splošna plinska konstanta, T temperatura (v stopinjah Kelvina), z valenca iona (pove nam število enojnih kemijskih vezi, ki jih lahko tvori atom danega elementa), F Faradayeva konstanta (podaja jakost električnega naboja enega mola elektronov) ter C_i in C_o koncentraciji iona x v znotraj- in zunajcelični raztopini. Ob upoštevanju splošne plinske in Faradayeve konstante, telesne temperature (37°C oz. 310K) in konstante za prehod iz naravnega na desetiški logaritem lahko enačbo poenostavimo:

$$N_x = -\frac{61,5\text{mV}}{z} \cdot \log \frac{c_i}{c_o} \quad (2).$$

Če bi bila v mirovanju membrana prevodna izključno za ione K^+ , bi ti prehajali iz znotrajceličnega v zunajcelični prostor tako dolgo, dokler potencial preko membrane ne bi dosegel Nernstovega potenciala za K^+ , ki ob koncentraciji ionov, navedenih na sliki 2, znaša -95mV . Izračun je naslednji:

$$N_x = -\frac{61,5\text{mV}}{z} \cdot \log \frac{c_i}{c_o} = -\frac{61,5}{+1} \text{mV} \cdot \log \frac{140\text{mM}}{4\text{mM}} = -95\text{mV} \quad (3).$$

Vloga koncentracijskega gradienta ionov in prevodnosti membrane pri nastanku mirovnega membranskega potenciala

Meritve mirovnega membranskega potenciala s pomočjo znotrajceličnih elektrod so pokazale, da celična membrana v mirovanju ni prevodna izključno za ione K^+ , tem-

več v manjši meri tudi za ione Na^+ (in v določenih tipih celic tudi za ione Cl^-) (2). Ker je koncentracija ionov Na^+ višja zunaj celice, je njihova tendenca, da prav tako kot ioni K^+ difundirajo v smeri koncentracijskega gradienta, torej v celico. Ker je na membrani le malo t. i. puščajočih kanalov Na^+ (slika 2), tok ionov Na^+ preko membrane zelo malo prispeva k nastanku mirovnega membranskega potenciala. Potencial celice v mirovanju je zato negativen, blizu ravnotežnega potenciala za ione K^+ . Če poznamo koncentracije ionov na obeh straneh membrane in prevodnosti membrane za posamezne ione, lahko mirovni membranski potencial tudi izračunamo. Ob predpostavki, da so koncentracije ionov takšne kot na sliki 2 in da je membrana v mirovanju 40-krat bolj prevodna za ione K^+ kot za ione Na^+ , znaša mirovni membranski potencial celice -77mV . Omenjeno vrednost smo izračunali po ohmski enačbi:

$$MMP = -61\text{mV} \log \frac{p_{Na} \cdot C_{Na_i} + p_K \cdot C_{K_i}}{p_{Na} \cdot C_{Na_o} + p_K \cdot C_{K_o}} \quad (4)$$

in

$$MMP = -61\text{mV} \log \frac{x \cdot 12\text{mM} + 40x \cdot 140\text{mM}}{x \cdot 142\text{mM} + 40x \cdot 4\text{mM}} = -61 \cdot \log \frac{5612x\text{mM}}{302x\text{mM}} = -77\text{mV} \quad (5),$$

kjer sta p_{Na} in p_K prevodnosti membrane za ione Na^+ in K^+ , C_{Na_i} in C_{K_i} koncentraciji ionov Na^+ in K^+ v celici ter C_{Na_o} in C_{K_o} koncentraciji ionov Na^+ in K^+ v zunajcelični raztopini.

Če želimo natančno izračunati vrednost mirovnega membranskega potenciala celice, je treba poleg toka ionov Na^+ in K^+ preko membrane, upoštevati še prispevek črpalke Na^+/K^+ , ki zaradi svojega stehiometrijskega razmerja črpa manj ionov v celico kot iz nje in tako ustvarja razliko v potencialu preko membrane. Več o prispevku črpalke Na^+/K^+ in mirovnem membranskem potencialu najdete v članku Nernstov potencial in ohmski model za membranski potencial

v poglavju Prispevek Na^+/K^+ -ATPaze k membranskemu potencialu.

ODGOVOR ORGANIZMA NA DRAŽLJAJ

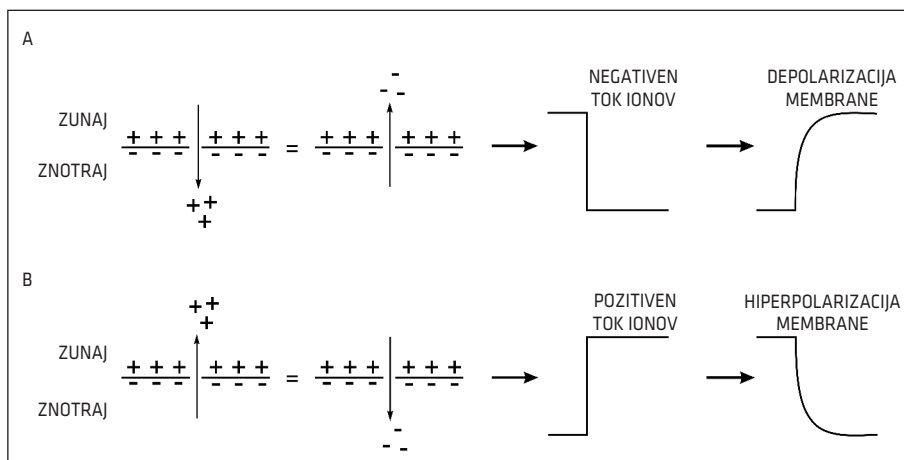
Stopenjski potencial

Dražljaji različne modalitete (mehanični, električni, kemični, svetlobni itd.) sprožijo povečanje (v nekaterih primerih tudi zmanjšanje) ionske prevodnosti plazmaleme, kar spremeni membranski potencial. V senzoričnih živčnih končičih zunanji dražljaj povzroči spremembo v potencialu, ki jo imenujemo receptorski potencial. Spremembo membranskega potenciala na postsinaptični membrani, ki se zgodi zaradi delovanja živčnega prenašalca, imenujemo postsinaptični potencial (PSP).

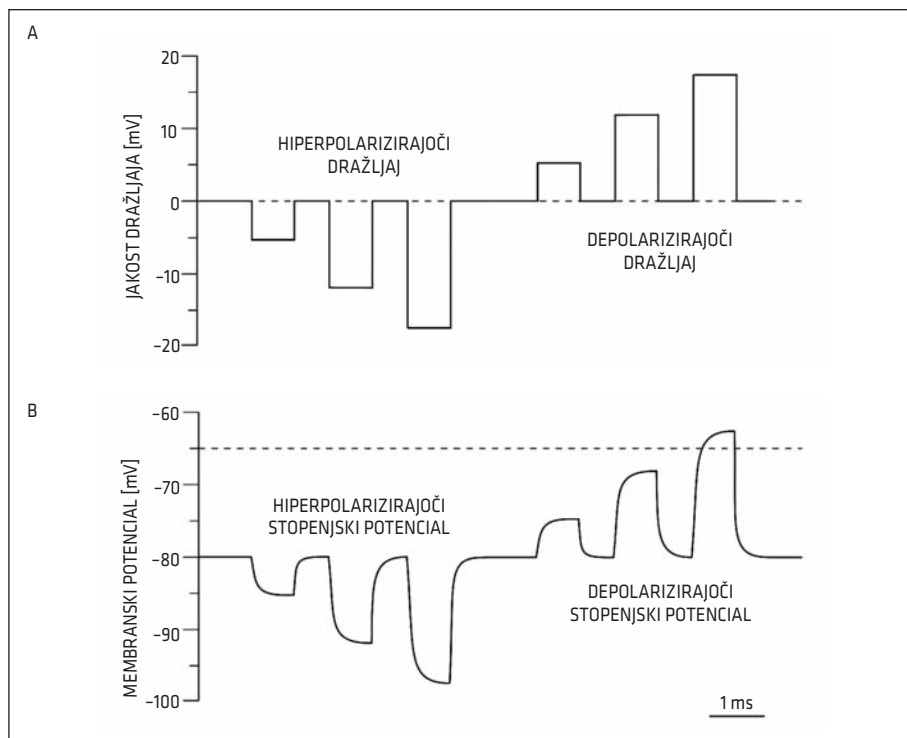
Stopenjski potencial je lahko depolarizirajoč ali hiperpolarizirajoč, odvisno od smeri toka ionov preko membrane. Če bodo v celico neto prehajali pozitivni ioni ali iz nje izhajali negativni ioni, bo notranjost celice postala manj negativna. Kadar se torej razlika v potencialu med notranjostjo in zunanostjo zmanjša, pravimo, da se membrana depolarizira (slika 3A). Po dogovoru takšen tok označimo z negativnim predz-

nakom. Pri neto iztoku pozitivnih ionov ali vtoku negativnih ionov v celico bo notranjost celice še bolj negativna v primerjavi z zunanostjo. V tem primeru gre za hiperpolarizacijo celične membrane (slika 3B). Takšen tok po dogovoru označimo kot pozitiven tok.

Kadar živčni prenašalec povzroči depolarizacijo postsinaptične membrane, govorimo o ekscitatornem postsinaptičnem potencialu (EPSP). Če povzroči hiperpolarizacijo, govorimo o inhibitorjem postsinaptičnem potencialu (IPSP). Tudi receptorski potencial je lahko depolarizirajoč ali hiperpolarizirajoč. Primer hiperpolarizirajočega receptorskega potenciala je npr. fotoreceptorska celica v mrežnici, kjer osvetlitev sproži hiperpolarizacijo membrane. Tako receptorski kot postsinaptični potencial sta po svoji naravi stopenjska potenciala, kar pomeni, da je sprememba potenciala sorazmerna z jakostjo dražljaja oz. z velikostjo toka ionov preko membrane (slika 4). Večji kot je torej tok ionov preko membrane, večja je sprememba v membranskem potencialu in obratno. Fiziološki odgovor na stopenjsko spremembo potenciala je tako odvisen od jakosti dražljaja.



Slika 3. Stopenjski potencial. A) Neto vtok pozitivnih ionov v celico oz. iztok negativnih ionov iz celice povzroči depolarizacijo membrane. B) Neto vtok negativnih ionov v celico oz. iztok pozitivnih ionov iz celice povzroči hiperpolarizacijo celične membrane.

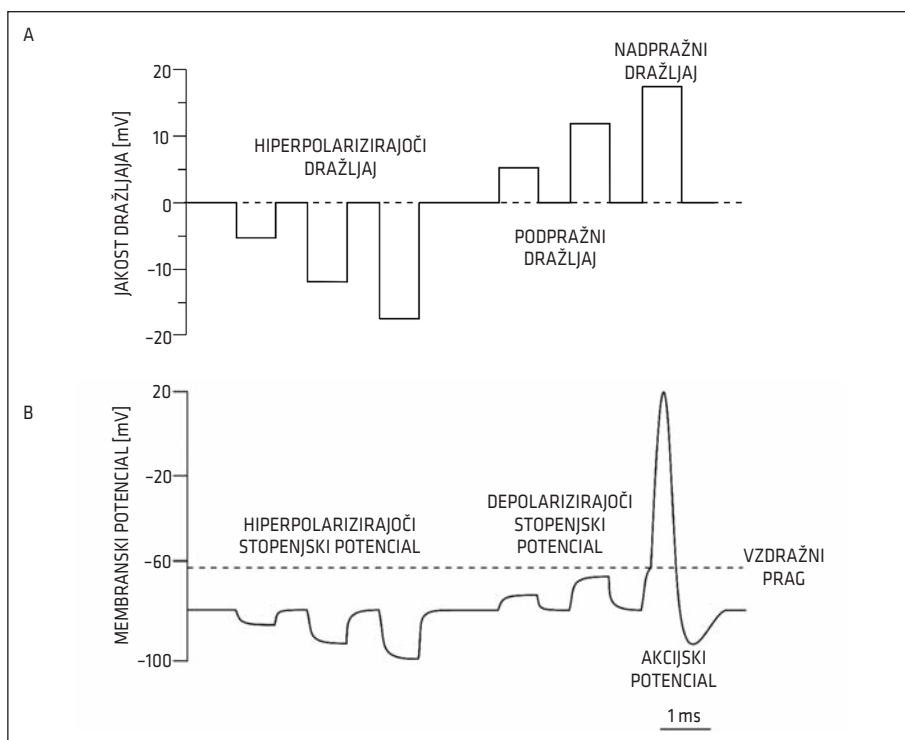


Slika 4. Stopenjski potencial. Pri stopenjskem potencialu je sprememba potenciala (B) sorazmerna z jakostjo dražljaja oz. z velikostjo toka ionov preko celične membrane (A).

Pri širjenju stopenjskega potenciala gre za pasivno elektrotonično širjenje potenciala vzdolž membrane. Tok ionov preko membrane, ki se zgodi zaradi dražljaja, povzroči spremembo v potencialu preko membrane. Sprememba potenciala se zgodi tudi na sosednjih delih membrane zaradi lokalnega toka ionov, vendar z oddaljevanjem od mesta nastanka dražljaja sprememba v potencialu pada. Takšnemu širjenju pravimo pasivno oz. elektrotonično širjenje potenciala in zagotavlja prenos informacije samo na kratke razdalje. Ker je, predvsem pri nevronih, informacije treba prenesti na daljše razdalje (tudi več kot meter), se ta v vzdružnih celicah prenaša v obliki akcijskega potenciala, ki se po membrani širi veliko hitreje in z nezmanjšano amplitudo tudi razmeroma daleč vzdolž aksonov.

Napetostno odvisni ionski kanali in nastanek akcijskega potenciala

Širjenje spremembe membranskega potenciala je torej nujno za prenos električnega signala tako na ravni posamezne celice kot po celotnem organizmu. Če bi se informacija po aksonu nevrona prenašala zgolj elektrotonično, lahko z veliko gotovostjo trdimo, da električni signal ne bi dosegel konca aksona, ampak bi prej zamrl. Da električni impulz prepotuje celotno dolžino dolgega aksona, je tako potrebno potovanje potenciala z nezmanjšano jakostjo. Takšne lastnosti celicam omogočajo napetostno odvisni kanali. Poleg že v začetku poglavja omenjenih prepustnih ionskih kanalov K^+ in Na^+ , ki so odprti v mirovanju in so odgovorni za nastanek mirovnega membranskega potenciala, se na membrani nahaja še cela vrsta drugih ionskih kanalov. Eni teh so napetost-



Slika 5. Nadpražni dražljaj sproži nastanek akcijskega potenciala. Dražljaji različne jakosti, ki povzročijo hiperpolarizacijo membrane, in podpražni dražljaji ne povzročijo nastanka akcijskega potenciala, temveč sprožijo nastanek stopenjskega potenciala. Samo dražljaj dovolj velike jakosti (pražni dražljaj), ki sproži depolarizacijo membrane do vzdražnega praga, sproži nastanek akcijskega potenciala.

no odvisni ionski kanali. Ti se lahko nahajajo v več stanjih: zaprtem, odprtem oz. aktiviranem ter nekateri tudi v inaktiviranem. Verjetnost, da bo ionski kanal odprt, je odvisna od napetosti preko membrane. Napetostno odvisni ionski kanali so odgovorni za nastanek akcijskega potenciala, ki nam omogoča zanesljiv prenos informacije na daljše razdalje.

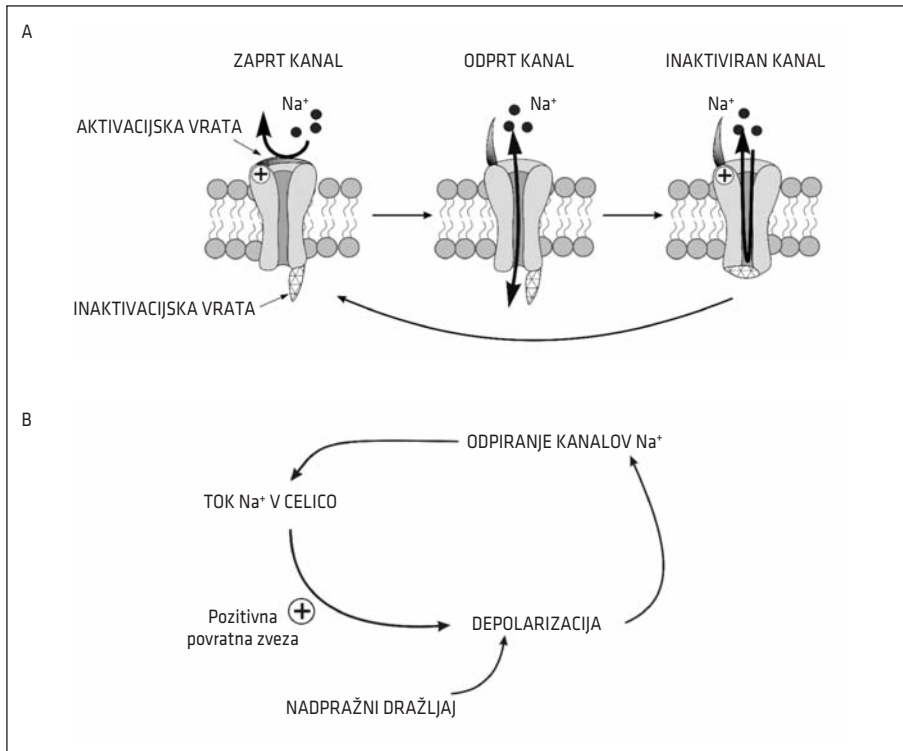
Akcijski potencial je zelo hitra (nekaj ms) in prehodna sprememba membranskega potenciala, ki je značilna za vzdražne celice, med katere prištevamo živčne in mišične celice. Z akcijskim potencialom se vzdražne celice odzovejo na dražljaj in informacijo o tem posredujejo naprej. Vendar pa vsak dražljaj ne sproži nastanka akcijskega potenciala. Dražljaj, ki povzroči dovolj veliko spremembo v potencialu preko membrane

in povzroči, da se membrana depolarizira do vrednosti, pri kateri se začnejo odpirati napetostno odvisni kanali Na^+ , imenujemo pražni dražljaj (slika 5). Napetost, pri kateri se to zgodi, pa prag vzdražnosti za napetostno odvisne kanale Na^+ . Pražno vrednost lahko torej definiramo kot vrednost membranskega potenciala, pri kateri obstaja več kot 50 % verjetnost, da bo nastal akcijski potencial.

Pri nastanku akcijskega potenciala sodelujejo napetostno odvisni ionski kanali Na^+ in K^+ . Njihove lastnosti bomo opisali v nadaljevanju.

Napetostno odvisni kanali Na^+

Napetostno odvisni kanali Na^+ so bili prvič opisani v petdesetih letih prejšnjega stoletja, ko sta Hodgkin in Huxley z uporabo metode



Slika 6. Napetostno odvisni kanali Na^+ . A) Stanja napetostno odvisnih kanalov Na^+ . B) Odpiranje napetostno odvisnih kanalov Na^+ omogoči vdor Na^+ v celico, kar vodi v še večjo depolarizacijo membrane in posledično v odpiranje dodatnih napetostno odvisnih kanalov Na^+ . Sistem tvori pozitivno povratno zvezo.

vpete krpice membrane (angl. *patch-clamp*) pokazala, da te kanale aktivira sprememba v napetosti preko celične membrane, da je zanje značilna hitra inaktivacija in da so selektivno prepustni za ione Na^+ (3). Osrednji del kanala Na^+ predstavlja velika transmembranska podenota α , sestavljena iz štirih homolognih domen, ki tvorijo poro ionskega kanala. Podenota α je povezana z eno ali več regulatornimi podenotami β (4, 5). Hodgkin in Huxley sta predlagala model, po katerem ima vsak napetostno odvisni kanal Na^+ tri identična hitra aktivacijska vrata (imenovana tudi vrata m) in ena počasnejša, inaktivacijska vrata (imenovana tudi vrata h). Verjetnost, da se odprejo aktivacijska vrata napetostno odvisnega kanala Na^+ , narašča z depolarizacijo, medtem ko se verjetnost, da bodo odprta inak-

tivacijska vrata, z depolarizacijo membrane manjša. V mirovanju so aktivacijska vrata zaprta, inaktivacijska pa odprta (slika 6A). Tok ionov preko takšnih ionskih kanalov ni mogoč. Ko se membrana depolarizira za 20–30 mV (dražljaj prazne vrednosti povzroči, da potencial preko membrane postane manj negativen in doseže vrednosti okrog -60 do -50 mV), se hitro odprejo aktivacijska vrata. Ob aktivaciji napetostno odvisnih kanalov Na^+ , pozitivno nabiti ioni Na^+ vdrejo v celico in membrana se še bolj depolarizira (notranjost ni več tako negativna v primerjavi z zunanostjo). V mislih imejmo, da posamezni kanali nimajo enakega vzdražnega praga. Že nekaj ionov Na^+ , ki preidejo v celico preko zgolj nekaj odprtih napetostno odvisnih kanalov Na^+ , je dovolj, da povzročijo še večjo depolarizacijo mem-

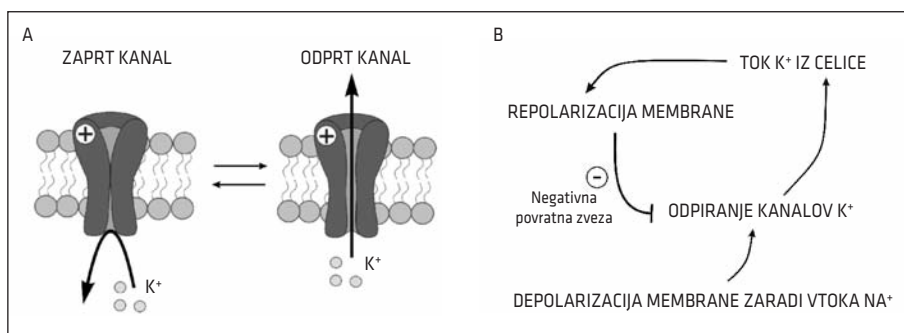
brane, pri kateri se odprejo novi napetostno odvisni kanali Na^+ (slika 6B). Tako se prejkot v ms odpro vsi napetostno odvisni kanali Na^+ . Zaradi velikega toka ionov Na^+ v celico lahko v določenem trenutku pride do pozitivne polarizacije (v notranjosti prevladajo pozitivni ioni) in potencial preko membrane doseže vrednosti okrog $+20$ mV. Premik ionov Na^+ v notranjost tako potisne potencial preko membrane proti ravnotežnemu potencialu za Na^+ , ki znaša po naših izračunih približno $+60$ mV. Ta faza akcijskega potenciala je zelo kratka in potencial preko membrane nikdar ne doseže vrednosti Nernstovega potenciala za Na^+ , saj se z depolarizacijo zmanjša verjetnost, da bodo inaktivacijska vrata napetostno odvisnih kanalov Na^+ odprta, in kanali se hitro inaktivirajo (slika 6A). Tok čez inaktivirane kanale ni mogoč. Inaktivacija napetostno odvisnih kanalov Na^+ ima za posledico zmanjšano prevodnost membrane za Na^+ . Napetostno odvisni kanali Na^+ na ta način regulirajo električno vzdražnost celic in so primarno odgovorni za depolarizacijsko fazo akcijskega potenciala.

Napetostno odvisni kanali K^+

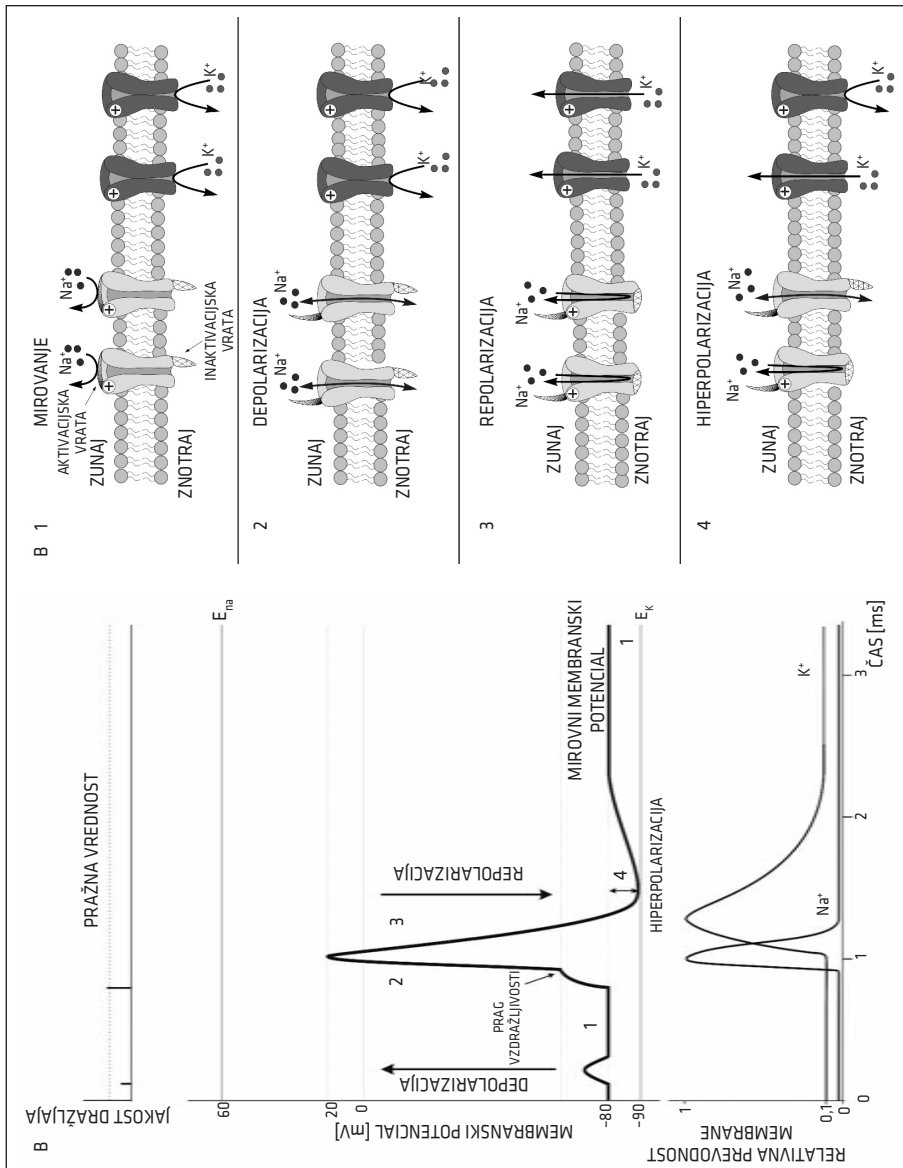
Ob depolarizaciji membrane se poveča tudi verjetnost odpiranja napetostno odvisnih kanalov K^+ , vendar je njihovo odpiranje počasnejše kot pri napetostno odvisnih kanalih

Na^+ in se začne šele pri vrednosti membranskega potenciala okrog 0 mV. Ob tem se prevodnost membrane za ione K^+ poveča. Iztok ionov K^+ iz celice povzroči padec membranskega potenciala proti Nernstovemu potencialu za K^+ (ki znaša po naših izračunih -95 mV) in membrana se tako repolarizira. Repolarizacija membrane zmanjša verjetnost odpiranja napetostno odvisnih kanalov K^+ , zato pravimo, da gre tukaj za negativno povratno zvezo (slika 7).

Ker je zapiranje napetostno odvisnih kanalov K^+ zelo počasno, membranski potencial doseže tudi vrednosti, ki so še bolj negativne od mirovnega membranskega potenciala. Tej fazi pravimo hiperpolarizacijska faza akcijskega potenciala. Membrana ostane hiperpolarizirana tako dolgo, dokler je prevodnost za K^+ povečana. Čas trajanja hiperpolarizacije je odvisen od vrste živčne celice (oz. od vrste kanalov, ki so v živčni celici prisotni) in lahko traja tudi 100 ms, medtem ko je depolarizacija membrane zaradi odpiranja kanalov Na^+ zelo hitra (trajanje $1-2$ ms ali manj). Ko se torej zaprejo vsi napetostno odvisni kanali K^+ in se iztok ionov K^+ iz celice zmanjša, se ponovno vzpostavi ravnovesno stanje in potencial preko membrane se vrne nazaj na vrednost mirovnega membranskega potenciala (slika 8).



Slika 7. Napetostno odvisni kanali K^+ . A) Stanja napetostno odvisnih kanalov K^+ . B) Odpiranje napetostno odvisnih kanalov K^+ omogoči iztok K^+ iz celice, kar vodi v repolarizacijo membrane in posledično počasno zapiranje napetostno odvisnih kanalov K^+ .



Slika 8. Napetostno odvisni ionski kanali sprožijo nastanek akcijskega potenciala. A) Pražni dražljaj (zgoraj) povzroči depolarizacijo membrane do prazne vrednosti (v sredini), pri kateri pride do odpiranja napetostno odvisnih kanalov Na⁺, in vdor Na⁺ v celico sproži hitro depolarizacijo. Polariteta membrane se obrne. V fazi depolarizacije je prevodnost membrane za ione Na⁺ povečana (spodaj). Ker se napetostno odvisni kanali Na⁺ hitro inaktivirajo, se prevodnost membrane za ione Na⁺ kmalu po aktivaciji zniža. Depolarizacija membrane povzroči tudi odprtje napetostno odvisnih kanalov K⁺, kar povzroči repolarizacijsko fazo akcijskega potenciala. Prevodnost membrane za ione K⁺ se poveča. Zaradi počasnega zapiranja napetostno odvisnih kanalov K⁺ postane v določenem trenutku membranski potencial bolj negativen od mirovnega membranskega potenciala, kar imenujemo hiperpolarizacija membrane. Ko se zaprejo vsi napetostno odvisni kanali K⁺, se prevodnost membrane zniža nazaj na raven pred nastankom akcijskega potenciala in membranski potencial je ponovno v kvazistacionarnem stanju. Številke na sivi podlagi označujejo fazo mirovnega membranskega potenciala (1) in faze akcijskega potenciala (2–4). Stanja napetostno odvisnih ionskih kanalov v posamezni fazi so prikazana pod B). Zaradi boljše preglednosti slike puščajoči kanali niso prikazani.

Akcijski potencial živčne in srčnomišične celice

V živčnih celicah (nevronih) se ob dražljaju, ki doseže vzdražni prag, odprejo zgolj napetostno odvisni kanali Na^+ , zato je za nevrone značilen hiter akcijski potencial, ki traja samo nekaj ms. V srčnomišičnih celicah (kardiomiocitih) depolarizacijsko fazo akcijskega potenciala določa tako tok ionov Na^+ kot tudi tok ionov Ca^{2+} preko membrane, zato je akcijski potencial kardiomiocitov daljši in traja okrog 300 ms (slika 9).

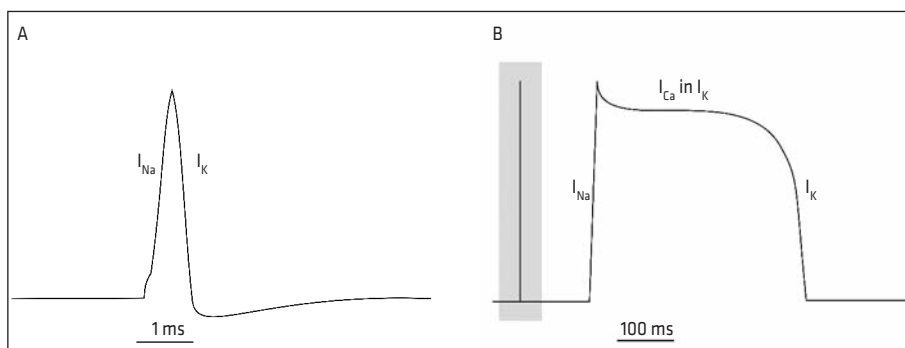
Med akcijskim potencialom se torej tipično poveča prevodnost membrane za ione Na^+ ali Ca^{2+} . Ker sta vrednosti Nernstovih potencialov za ta dva iona pozitivni (ob upoštevanju koncentracij ionov na sliki 2 znašata +65 mV za Na^+ oz. +131 mV za Ca^{2+}), doseže membranski potencial pozitivne vrednosti. Med repolarizacijo se prevodnost membrane za Na^+ in Ca^{2+} zmanjša. Med depolarizacijo obstaja tako neto tok ionov Na^+ ali Ca^{2+} v celico in med repolarizacijo neto tok K^+ iz nje. To pomeni, da so nosilci električnih nabojev med depolarizacijo vedno ioni Na^+ ali Ca^{2+} in med repolarizacijo ioni K^+ . Tako bi se koncentraciji ionov Na^+ in Ca^{2+} v zunajceličnem prostoru sčasoma začeli zniževati in znotraj celic zviševati in obratno za ione K^+ . Do tega ne

pride in koncentracije ionov na eni in drugi strani membrane na dolgi rok ostajajo praktično nespremenjene, saj črpalke, ki smo jih omenili že v začetku tega poglavja, med akcijskim potencialom in po njem prehodno povečajo svojo aktivnost in tako poskrbijo, da niti številni akcijski potenciali na dolgi rok ne spremenijo koncentracij ionov v zunaj- in znotrajceličnem prostoru.

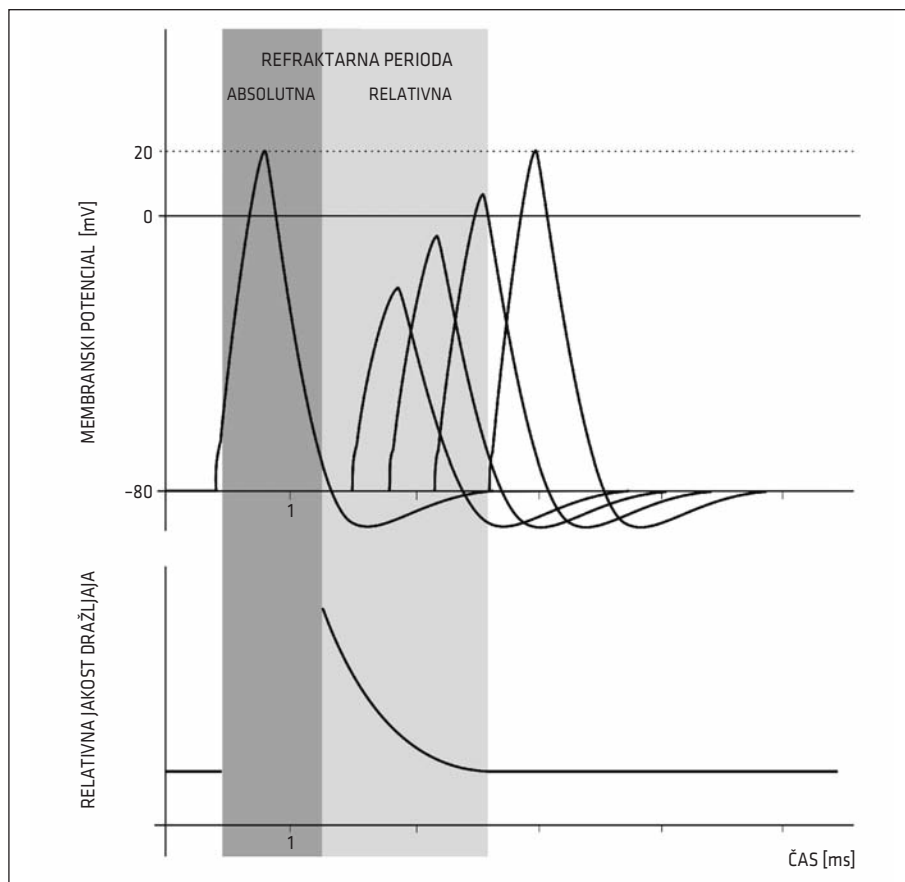
Refraktarna perioda

Tudi omejeno proženje akcijskih potencialov v celici dodatno prepreči porušenje koncentracijskega gradienta ionov preko membrane. V času, ko je celica refraktarna, namreč ni sposobna proženja akcijskih potencialov. Refraktarnost celice je posledica počasnega odstranjevanja inaktivacije napetostno odvisnih kanalov Na^+ . Inaktivacija zapre napetostno odvisne kanale Na^+ in prepreči njihovo ponovno aktivacijo, dokler ne preteče dovolj časa in se inaktivacija ne odstrani.

Hitrost inaktivacije se znotraj družine napetostno odvisnih kanalov Na^+ razlikuje. Poznamo počasno in hitro inaktivacijo. Podatki o tem, kaj se zgodi pri počasni inaktivaciji ionskega kanala, se v literaturi razlikujejo. Po eni teoriji je počasna inaktivacija posledica konformacijske spremembe pore



Slika 9. Akcijski potencial nevrona in kardiomiocita. A) Akcijski potencial nevrona je izjemno kratek in traja nekaj ms ali celo manj. Med depolarizacijsko fazo akcijskega potenciala imamo tok Na^+ v celico, med repolarizacijsko fazo pa tok K^+ iz celice. B) Akcijski potencial kardiomiocita (desno) je v primerjavi z akcijskim potencialom nevrona (levo) mnogo daljši in traja približno 300 ms. V kardiomiocitu med depolarizacijo membrane vteka v celico ioni Na^+ in Ca^{2+} , medtem ko je repolarizacija posledica toka ionov K^+ iz celice.



Slika 10. Refraktarna perioda (9). Absolutna refraktarna perioda je obdobje, ko novi akcijski potencial ne more nastati. V času relativne refraktarne periode je za nastanek akcijskega potenciala potreben dražljaj večje jakosti.

ionskega kanala, skozi katero prehajajo ioni, drugi navajajo, da do konformacijskih sprememb ne pride in da pora ionskega kanala v času počasne inaktivacije ostane odprta (6, 7). Hitra inaktivacija lahko poteka na konvencionalen način, pri katerem določen segment ionskega kanala blokira ionsko poro kanala, ali pa je lahko tudi posledica blokade ionske pore z delcem, ki ni sestavni del ionskega kanala (npr. z nekim določenim delcem iz znotrajcelične raztopine). Sam proces inaktivacije je še kompleksnejši zaradi dejstva, da sta tako počasna kot hitra inaktivacija modulirani z različnimi faktorji (npr. celičnim tipom) (8).

Ob depolarizaciji membrane se napetostno odvisni kanali Na^+ torej najprej aktivirajo, nato pa v nekaj ms tudi inaktivirajo. Da je celica sposobna sprožiti nov akcijski potencial, se mora inaktivacija napetostno odvisnih kanalov Na^+ odstraniti. Tako kot aktivacija napetostno odvisnih kanalov Na^+ poteka postopoma, poteka postopoma tudi odstranjevanje inaktivacije. Pri nekaterih napetostno odvisnih kanalih Na^+ se inaktivacija odstrani prej (že v fazi repolarizacije), pri drugih kasneje (šele ko je membrana hiperpolarizirana).

Dokler inaktivacija napetostno odvisnih kanalov Na^+ ni odstranjena pri dovolj

velikem deležu kanalov, nov akcijski potencial kljub velikemu dražljaju ne more nastati (slika 10). Tej fazi pravimo absolutna refraktarna perioda. Z repolarizacijo membrane proti vrednosti mirovnega membranskega potenciala postopoma odstranjujemo inaktivacijo pri vse večjem številu napetostno odvisnih kanalov Na^+ , dokler v nekem trenutku nimamo na voljo dovolj velikega števila napetostno odvisnih kanalov Na^+ , ki so ob dovolj močnem dražljaju ponovno sposobni aktivacije in s tem sprožitve novega akcijskega potenciala. Temu obdobju pravimo relativna refraktarna perioda. Ta traja, vse dokler je prevodnost membrane za K^+ povišana, torej dokler potencial preko membrane ponovno ne doseže mirovnega membranskega potenciala. Ker v fazi relativne refraktarne periode za aktivacijo še zmeraj nimamo na voljo vseh napetostno odvisnih kanalov Na^+ , je tok Na^+ preko membrane manjši, s tem pa je manjša tudi dosežena amplituda akcijskega potenciala.

OKVARE NAPETOSTNO ODVISNIH IONSKIH KANALOV – KANALOPATIJE

Normalno delovanje napetostno odvisnih ionskih kanalov je izjemnega pomena za normalno vzdražnost celice, zato lahko vsaka mutacija vodi do sprememb v lastnostih ionskih kanalov in s tem do motenj v delovanju vzdražnih tkiv. Mutacije ionskih kanalov lahko spremenijo aktivacijske lastnosti, spremenijo ionsko selektivnost ali vplivajo na inaktivacijske lastnosti ionskega kanala. Mutacije napetostno odvisnih kanalov Na^+ in K^+ se zato klinično kažejo na ravni okvar različnih organov. Pri mutacijah ionskih kanalov je treba razumeti dva pomembna koncepta, to sta fenotipska in genetska heterogenost (10). Fenotipska heterogenost pomeni, da lahko različne mutacije istega gena povzročijo različne bolezni. Tako lahko mutacija določene vrste napetostno odvisnega kanala Na^+ v skeletni mišici povzroči pojav hiperkaliemične periodične paralize, hipokaliemične perio-

dične paralize, kongenitalne paramiotonije itd. Na drugi strani pa se lahko zaradi genetske heterogenosti mutacije različnih ionskih kanalov odražajo v enakem fenotipu (npr. hiperkaliemična periodična paraliza mišic se lahko pojavi kot posledica mutacije različnih napetostno odvisnih kanalov Na^+ in tudi zaradi mutacije napetostno odvisnih kanalov Ca^{2+}).

V nadaljevanju bomo izpostavili zgolj nekaj bolezni, ki so posledica mutacij napetostno odvisnih kanalov Na^+ ter se kažejo v okvarjeni sposobnosti skeletnih mišic za krčenje in sproščanje, motenem srčnem ritmu in v motnjah delovanja centralnega živčnega sistema.

Primeri okvar napetostno odvisnih kanalov Na^+

V mišicah okvare napetostno odvisnih kanalov Na^+ $\text{Na}_v1.4$ povzročijo cel spekter fenotipov – že omenjeno kongenitalno paramiotonijo, s kalijem poslabšano miotonijo, hiperkaliemično in hipokaliemično periodično paralizo (11, 12). Zaradi okvare napetostnega sensorja se lahko upočasni proces inaktivacije ali proces odstranjevanja inaktivacije. S tem se podaljša trajanje akcijskega potenciala in posledično tudi trajanje kontrakcije mišičnega vlakna. Relaksacija mišičnega vlakna je zakasnjena in rezultat je nastanek miotonije. Na drugi strani pa lahko okvara napetostnega sensorja vodi tudi v nepopolno inaktivacijo napetostno odvisnih kanalov Na^+ . Posledica je trajajoč tok Na^+ , ki zviša mirovni membranski potencial celice. Slednji vodi v inaktivacijo glavne napetostno odvisnih kanalov Na^+ (inaktivacija se zaradi depolarizacije tudi ne more odstraniti) in v zmanjšano vzdražnost membrane. Tudi pri hiperkaliemiji (npr. zaradi ledvične odpovedi) je zaradi višjega mirovnega membranskega potenciala normalno odstranjevanje inaktivacije napetostno odvisnih kanalov Na^+ onemogočeno. Posledica je zmanjšana vzdražnost celične membrane. Dražljaj, ki pride do mišičnega vlakna,

zato ne more sprožiti akcijskega potenciala. Rezultat je periodična paraliza mišic (12).

V srcu se mutacije napetostno odvisnih kanalov Na^+ izrazijo v motnjah srčnega ritma. Najpogostejši posledici takšnih mutacij sta sindrom dolgega intervala QT in sindrom Brugada. Za kardiomiocite je tako kot za druge vzdražne celice značilno, da se ob depolarizaciji napetostno odvisni kanali Na^+ odpro za kratek čas (približno za 1 ms), nato pa kanal preide v stanje inaktivacije. Ena od mutacij podenote α napetostno odvisnega kanala $\text{Na}^+ \text{Na}_v 1.5$ povzroči nezmožnost kanala, da se hitro inaktivira (13). Takšna mutacija torej povzroči povečano aktivnost ionskega kanala. Že nekaj mutiranih napetostno odvisnih kanalov Na^+ v celici je dovolj, da je tok Na^+ v celico povečan, zaradi česar so kardiomiociti dalje časa vzdraženi in repolarizacija ventriklov upočasnjena. To na zapisu EKG vidimo kot podaljšan interval QT, od tod tudi ime sindroma dolgega intervala QT. Trajanje intervala QT približno ustreza trajanju akcijskega potenciala kardiomiocita. Ker je izražanje mutiranih ionskih kanalov med celicami heterogeno, se amplituda toka Na^+ med kardiomiociti razlikuje, s tem pa se razlikujeta tudi hitrost repolarizacije in trajanje akcijskega potenciala.

Pri sindromu Brugada pride prav tako do mutacije podenote α napetostno odvisnih kanalov $\text{Na}^+ \text{Na}_v 1.5$, vendar ta mutacija povzroči prehitro inaktivacijo napetostno odvisnih kanalov Na^+ (13). Repolarizacija kardiomiocitov je zato hitrejša. Ker je tudi v tem primeru izražanje mutiranih napetostno odvisnih kanalov Na^+ med kardiomiociti heterogeno, se trajanje akcijskega potenciala med kardiomiociti razlikuje.

Normalno se v miokardu depolarizacija in repolarizacija širita po točno določeni poti. Če se trajanje akcijskega potenciala kardiomiocitov spremeni, kot se to zgodi pri sindromu dolgega intervala QT ali pri sindromu Brugada, se vala depolarizacije in

repolarizacije ne širita več po ustaljeni poti. Zaradi nepravilnosti v električni prevodnosti srca je pri takšnih bolnikih večja verjetnost pojava aritmij, izgube zavesti ali celo nenadne smrti zaradi ventrikularne fibrilacije.

Poleg omenjenih aritmij se lahko mutacije napetostno odvisnih kanalov Na^+ izrazijo tudi kot motnje v prevajanju impulzov po prevodnem sistemu srca (upočasnjeno prevajanje po Hisovem snopu in Purkinjevih vlaknih) (12).

Okvare napetostno odvisnih kanalov Na^+ v centralnem živčnem sistemu se kažejo kot migrene in različne oblike epilepsije (14). Mutacija gena *SCN1* oz. napetostno odvisnega kanala $\text{Na}^+ \text{Na}_v 1.1$ je bila najprej odkrita pri družinah, v katerih se pojavlja oblika epilepsije, za katero so v času otroštva značilni febrilni napadi, ki nato z leti napredujejo v generalizirano obliko epilepsije (15). Vse do danes je bilo opisanih že več kot 700 različnih mutacij tega istega napetostno odvisnega kanala $\text{Na}^+ \text{Na}_v 1.1$ pri ljudeh z Dravetovim sindromom. Poleg omenjenega gena so z epileptičnimi napadi povezane tudi mutacije napetostno odvisnih kanalov $\text{Na}^+ \text{Na}_v 1.2$ (gen *SCN2A*), $\text{Na}_v 1.3$ (gen *SCN3A*) in $\text{Na}_v 1.7$ (gen *SCN9A*) (10, 14).

ZAKLJUČEK

Kot odgovor na dražljaj dovolj velike jakosti v vzdražnih celicah nastane akcijski potencial. S širjenjem akcijskega potenciala lahko celice bodisi prenesejo informacijo o dražljaju do sosednje celice bodisi z nastankom akcijskega potenciala pride do aktivacij pomembnih celičnih funkcij. Pri nastanku akcijskega potenciala imajo najpomembnejšo vlogo napetostno odvisni ionski kanali. Razumevanje njihovega delovanja je ključno tako za razumevanje akcijskega potenciala samega kot tudi za razumevanje posledic, ki jih imajo okvare ionskih kanalov v različnih tkivih.

LITERATURA

1. Skou J, Esmann M. The Na,K-ATPase. *J Bioenerg Biomembr.* 1992. 24 (3): 249–61.
2. Ren D. Sodium leak channels in neuronal excitability and rhythmic behaviors. *Neuron.* 2011. 72 (6): 899–911.
3. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol.* 1952. 117 (4): 500–44.
4. Catterall WA. From Ionic Currents to Molecular Mechanisms: The structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron.* 2000. 26 (1): 13–25.
5. Wood JN, Baker M. Voltage-gated sodium channels. *Curr Opin Pharmacol.* 2001. 1 (1): 17–21.
6. Ong BH, Tomaselli GF, Balsler JR. A structural rearrangement in the sodium channel pore linked to slow inactivation and use dependence. *J Gen Physiol.* 2000. 116 (5): 653–62.
7. Struyk AF, Cannon SC. Slow inactivation does not block the aqueous accessibility to the outer pore of voltage-gated Na channels. *J Gen Physiol.* 2002. 120 (4): 509–16.
8. Goldin AL. Mechanisms of sodium channel inactivation. *Curr Opin Neurobiol.* 2003. 13 (3): 284–90.
9. Stožer A, Križančič Bombek L, Dolenšek J, et al. Izbrana poglavja iz fiziologije za študente medicine z navodili za vaje. Maribor: Medicinska fakulteta; 2012.
10. Bernard G, Shevell MI. Channelopathies: a review. *Pediatr Neurol.* 2008. 38 (2): 73–85.
11. Cherian A, Baheti NN, Kuruvilla A. Muscle channelopathies and electrophysiological approach. *Ann Indian Acad Neurol.* 2008. 11 (1): 20–7.
12. George AL Jr. Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. *J Clin Invest.* 2005. 115 (8): 1990–9.
13. Balsler JR. Inherited sodium channelopathies: models for acquired arrhythmias? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002. 282 (4): H1175–80.
14. Meisler MH, O'Brien JE, Sharkey LM. Sodium channel gene family: epilepsy mutations, gene interactions and modifier effects. *J Physiol.* 2010. 588 (11): 1841–8.
15. Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest.* 2005. 115 (8): 2010–7.

Prispelo 22. 11. 2013

Viljem Pohorec¹, Marjan Slak Rupnik²

Funkcija in disfunkcija bazalnih ganglijev

Function and Dysfunction of Basal Ganglia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bazalni gangliji, Parkinsonova bolezen, striatum, globus pallidus, subtalamično jedro, tremor

Bazalni gangliji so kortiko-subkortikalno živčno omrežje v prednjih in srednjih možganih. Osrednjo strukturo predstavljajo jedra živčnih celic, združena v striatum, globus pallidus, črno snov in subtalamično jedro. Jedra bazalnih ganglijev so povezana s specifičnimi področji korteksa in talamusa v kompleksna vezja, katerih funkcije in delovanja za zdaj še ne razumemo v celoti. Do neke mere lahko trenutno funkcijo in disfunkcijo opišemo s petimi vezji oz. povratnimi zankami, ki potekajo skozi bazalne ganglije: motorično, okulomotorično, dorzolateralno prefrontalno, lateralno orbitofrontalno in anteriorno cingulatno vezje. Med temi vezji sta najpodrobneje opisani funkcija in disfunkcija motoričnega vezja, okvare katerega vodijo v različne hiper- in hipokinetične motnje in distonije. Daleč najboljše raziskana motnja v delovanju bazalnih ganglijev je Parkinsonova bolezen, ki jo zaznamujeta predvsem tremor v mirovanju, akinezija in mišična rigidnost. Namen članka je funkcionalni pregled fiziološkega, in na primerih Parkinsonove in Huntingtonove bolezni tudi patofiziološkega, delovanja povezav bazalnih ganglijev.

ABSTRACT

KEY WORDS: basal ganglia, Parkinson's disease, striatum, globus pallidus, subthalamic nucleus, tremor

The basal ganglia are a cortico-subcortical neural network in the midbrain and the forebrain. The main components are the nuclei associated with the striatum, globus pallidus, substantia nigra and the subthalamic nucleus. The basal ganglia are connected with specific areas of the cortex and thalamus, forming complex circuits, the function and activity of which is not yet fully understood. At this point we can, to some extent, describe the function and dysfunction of five neural circuits: the motor circuit, the oculomotor circuit, the dorsolateral prefrontal circuit, the lateral orbitofrontal circuit, and the anterior cingulate circuit. Among these, the best described is the motor circuit, the pathology of which causes various hyper- and hypokinetic disturbances and dystonias. The dysfunction of the basal ganglia that has received the most attention is Parkinson's disease, which is best characterized by tremor at rest, akinesia and muscle rigidity. The purpose of the article is to provide a functional overview of the motor circuit of the basal ganglia in physiological and pathophysiological circumstances, based on the examples of Parkinson's and Huntington's disease.

¹ Viljem Pohorec, Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; viljem.pohorec@gmail.com

² prof. dr. Marjan Slak Rupnik, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

UVOD

Bazalne ganglije (BG) sestavlja več možganskih jeder. Dovodni signali, ki jih BG prejemajo iz možganske skorje – korteksa, se stekajo v striatum. Od tod potekajo projekcije med notranjimi jedri BG v funkcionalno enoto, ki jo tvori notranji segment paliduma (lat. *globus pallidus internus*, GPi) in retikularni del črne snovi (lat. *substantia nigra pars reticularis*, SNpr). Iz te funkcionalne enote BG oživčujejo zgolj tri strukture – talamus, zgornji kolikulus (lat. *colliculus superior*) in pedunkulopontinsko jedro (lat. *nucleus pedunculopontinum*, PPN) (1).

BG sodelujejo pri motoričnih, kognitivnih, motivacijskih in čustvenih funkcijah. Motnje na različnih ravneh BG pa prizadevajo različne funkcije teh jeder. Te motnje se kažejo s klinično sliko bolezni, kot sta Parkinsonova bolezen (PB) in Huntingtonova bolezen (HB) (1).

STRUKTURA BAZALNIH GANGLIJEV

BG skupaj z jedri, v katera projicirajo, tvorijo veliko subkortikalno živčno omrežje v prednjih in srednjih možganih. Pretok živčne informacije skozi BG je takšen, da lahko določimo vhodna in izhodna jedra. BG prejemajo informacijo iz obsežnih predelov korteksa, posredujejo pa jo relativno majhnemu številu tarčnih enot. BG vplivajo na funkcijo številnih živčnih poti in sistemov, ki procesirajo informacije, zato je njihovo vlogo težko v celoti opredeliti. Omenjena kompleksnost je tudi vzrok za široko paleto različnih simptomov, ki so posledica motenj BG (1, 2).

Striatum je poglavitno vhodno jedro BG, medtem ko sta GPi in SNpr izhodni jedri BG (1, 2). Med vhodna jedra BG lahko štejemo tudi subtalamično jedro (lat. *nucleus subthalamicus*, STN) saj, prav tako kot striatum, prejema neposredne informacije iz korteksa (1). Prek izhodnih jeder BG oživčujejo tri strukture – talamus, zgornji kolikulus in PPN, prek teh treh struktur pa vplivajo še

na številna druga možganska področja. Povratne zanke BG pa se (preko talamusa) zaključujejo predvsem v prefrontalnem in premotoričnem delu korteksa (3). Vhodna in izhodna jedra ter notranje povezave BG so prikazane na sliki 1.

Striatum

Striatum, največja vhodna enota BG, je sestavljen iz dveh funkcionalno podobnih jeder, kavdatnega jedra in putamna. Kranialno sta videti kot enovita velika struktura, kavdalno pa ju ločuje kapsula interna (1). Funkcijsko je putamen naravnano bolj skeletno-motorično (ekscitatorni prilivi prihajajo iz somatosenzoričnih, motoričnih in premotoričnih predelov korteksa), medtem ko je kavdatno jedro bolj vpleteno pri kognitivnih in okulomotoričnih dejavnostih (ekscitatorni prilivi prihajajo iz asociacijskih predelov korteksa). V ventralni del striatuma, ki je vključen v procesiranje afektivnih informacij, pa priliv prihaja iz limbičnih predelov korteksa, amigdaloidnih jeder ter iz hipokampusa (4, 5). Z živčnimi projekcijami v različne regije striatuma tako nastane pet vzporednih vezij, ki procesirajo informacije: motorično, okulomotorično, dorzolateralno prefrontalno, lateralno orbitofrontalno in anteriorno cingulatno vezje (1). V nadaljevanju se bomo omejili na motorično vezje.

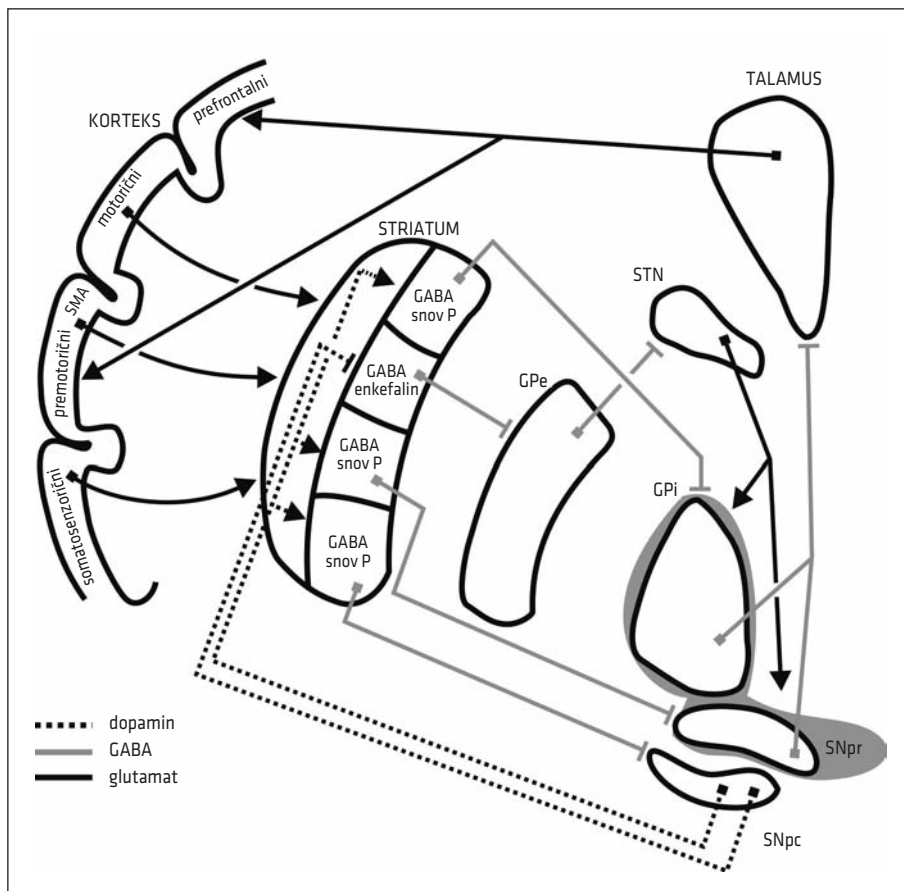
Različna vezja BG so deloma zaprte (povratne) zanke, saj so nekatere (ne pa vse) regije korteksa, ki prispevajo vhodne informacije, tudi povratna tarčna mesta teh vezij. Motorično vezje je primer take zaprte zanke. Vstopna vlakna iz korteksa izhajajo iz primarnega motoričnega korteksa, premotoričnega korteksa, somatosenzoričnega korteksa in suplementarnega motoričnega področja (angl. *supplementary motor area*, SMA). Primarno tarčno mesto BG preko talamusa je po povratni zvezi SMA (1, 6, 7).

Kortikalna motorična polja (Brodmanovi področji 4 in 6 ter SMA) in primarno somatosenzorično polje somatotopično projici-

rajo v striatum in ohranjajo somatotopično ureditev skozi celotno motorično vezje BG. Kavdalna področja telesa predstavljajo posterodorzalna regija striatuma, obraz

leži ventralno. Roke ležijo med tema regijama (6, 7).

Striatum prejema velik del signalov tudi iz dopaminergičnih nevronov ventralnega



Slika 1. Zunanje in notranje povezave bazalnih ganglijev (BG). Striatum je osrednje vhodno jedro BG, vstopna vlakna pa prejema iz primarnega motoričnega korteksa, somatosenzoričnega korteksa, premotoričnega in suplementarnega motoričnega področja (angl. *supplementary motor area*, SMA), kakor tudi iz dopaminergičnih nevronov kompaktnega dela črne snovi (lat. *substantia nigra pars compacta*, SNpc). V grobem se tukaj ločita dve poti. Neposredno pot tvorijo striatonigralni srednje veliki trnasti nevroni, ki izražajo dopaminske receptorje D_1 . Ti nevroni projicirajo neposredno v izhodni jedri BG – notranji del globusa pallidusa (lat. *globus pallidus internus*, GPi) in retikularni del črne snovi (lat. *substantia nigra pars reticularis*, SNpr). Sproščajo inhibitorni živčni prenašalec gamaaminomasleno kislino (GABA), soprenašalec v teh nevronih je snov P. Nevroni izhodnih jeder so tudi GABA-ergični in projicirajo v motorična jedra talamusa. Končni učinek je dezinhibicija ekscitatornih (glutamatergičnih) talamičnih nevronov in posledično spodbujanje gibanja. Drugo pot (spodaj imenovano posredno pot) tvorijo striatopallidalni srednje veliki trnasti nevroni, ki izražajo dopaminske receptorje D_2 . GABA-ergični nevroni te poti vodijo v zunanji del globusa pallidusa (lat. *globus pallidus externus*, GPe). Soprenašalec teh nevronov je enkefalin. GABA-ergični nevroni GPe projicirajo v subtalamično jedro (lat. *nucleus subthalamicus*, STN). Nevroni STN so glutamatergični in prenašajo ekscitatorni signal v izhodni jedri BG – GPi in SNpr. Končni učinek posredne poti je zato inhibicija talamo-kortikalnih nevronov in zaviranje gibanja.

dela srednjih možganov, in sicer dorzalni striatum iz kompaktnega dela črne snovi (lat. *substantia nigra pars compacta*, SNpc) ventralni striatum (lat. *nucl. accumbens*) pa iz ventralnega tegmentalnega področja (angl. *ventral tegmental area*) (1). Zanimivo je, da v striatumu ne najdemo glutamatergičnih nevronov (8, 9). Večina nevronov je GABA-ergičnih, vključno s srednje velikimi internevrioni, pet odstotkov nevronov striatuma pa predstavljajo veliki internevrioni, ki kot živčni prenašalec uporabljajo acetilholin (4).

Prevladujoč tip nevronov striatuma so srednje veliki trnasti nevrioni (angl. *medium spiny neurons*, MSN). Normalna frekvenca sproženja akcijskih potencialov teh nevronov je manj kot ena na sekundo (7, 8). Na podlagi genske ekspresije in aksonalnih projekcij te nevrone naknadno delimo v dve podskupini (4, 9):

- Striatonigralni MSN izražajo dopaminske receptorje D_1 , vezane na beljakovinsko signalizacijo G_s , in muskarinske receptorje M_4 . Te živčne celice projicirajo neposredno v izhodni jedri BG – GPI in SNpr. Soprenašalec (angl. *co-transmitter*) je snov P.
- Striatopalidalni MSN pa izražajo dopaminske receptorje D_2 , vezane na beljakovinsko signalizacijo G_i , in adenoinske receptorje A_{2A} , njihovi aksoni pa segajo v zunanji del globusa pallidusa (lat. *globus pallidus externus*, GPe). Soprenašalec teh nevronov je enkefalin.

Slednji podskupini nevronov modificirata striatalni izhod signalov (10). Razlika v izražanju D_1 - oz. D_2 -podtipa dopaminskih receptorjev med nevrioni striatuma je bila podlaga za klasično predstavo o neposredni in posredni poti (1). Novejše raziskave so pokazale, da posredna in neposredna pot nista povsem ločeni. Nekatere raziskave pa so pokazale večjo pojavnost koekspresije genov za receptorje D_1 in D_2 v striatalnih projekcijskih nevrionih, kot pa je bilo prvotno domnevano (11). To pa postavlja hipotezo, ki zagovarja zgoraj opisano organiza-

cijo in delovanje BG pod vprašaj, saj podcenjuje zapletenost in številnost notranjih in zunanjih povezav, ki obidejo posredno in neposredno pot.

Palidum

Tanka prehodna vlakna in palidalne mejne celice delijo palidum na dva dela. S tem ustvarijo lateralno ležeči zunanji (GPe) in medialno ležeči notranji (GPI) segment. Oba prejemata GABA-ergično oživčenje iz striatuma, razlika je le v vrsti trnastih striatalnih nevronov (1). Neposredna pot (striatum–GPI) se prične z nevrioni, ki izločajo GABA in snov P, medtem ko se posredna pot (striatum–GPe) začne z nevrioni, ki izločajo GABA in enkefalin (1, 2). GPI projicira v centromediano jedro talamusa in v zgornji kolikulus. Slednja pot je pomembna predvsem pri nadzoru očesnih mišic (3). GPe preko STN projicira v GPI, po zadnjih dokazih pa pošilja informacije tudi povratno v striatum in tudi neposredno v GPI. To govori v prid temu, da GPe ni zgolj relejno, ampak, gledano s stališča funkcije, potencialno celo osrednje jedro BG (1, 8).

Subtalamično jedro

STN leži ventralno od talamusa, ima recipročno povezavo z GPe in s centromedianim-parafascikularnim kompleksom talamusa (angl. *centromedian-parafascicular complex*) in projicira tudi v GPI, SNpr in SNpc (1, 7). Projicirajoči nevrioni iz STN so znotraj BG edini, ki izločajo glutamat kot glavni prenašalec in imajo spodbujajoč vpliv na tarčne nevrone. STN lahko štejemo tudi med vhodna jedra, saj prejema neposredne signale iz korteksa (1). Delimo ga na motorično, asociativno in limbično področje. Motorično področje se nahaja v dorzolateralnem delu STN (6).

Črna snov

Črna snov sestoji iz kompaktne in difuzne skupine nevronov. Obe skupini ležita dorzalno od cerebralnega pedunkula v ventral-

nih srednjih možganih. SNpc vsebuje velike dopaminergične celice, ki oskrbujejo striatum dopaminom (nigro-striatalni dopaminergični sistem), striatum pa je obratno povezan s SNpc. SNpr vsebuje GABA-ergične nevrone in je skupaj z GPi izhodno jedro BG. SNpr, prav tako kot GPi, prejema aferentno nitje iz striatuma preko posredne in neposredne poti (1). GPi in SNpr poleg talamusa preko posrednih descendentnih poti oživčujeta tudi možgansko deblo in hrbtenjačo. Na tej točki je vredno omeniti še PPN in ekstrapiramidalno področje srednjih možganov (angl. *midbrain extrapyramidal area*). Ti dve področji namreč preko ekscitatornih holinergičnih in glutamatergičnih povezav uravnavata delovanje GPi/SNpr (2).

Talamus

Talamus, anatomsko gledano, ni sestavni del BG, je pa pomemben člen motoričnega živčnega omrežja. Relejni jedri (lat. *nucleus anterior* (VA) in *nucleus ventralis anterior* (VLa)) talamusa prejemata vhodne informacije iz ventrolateralnega dela GPi in kavdo-lateralnega dela SNpr. Delitev teh dveh izhodnih struktur BG morebiti predstavlja specializacijo funkcije zaradi večinskega projiciranja GPi v VLa-jedro, ki je vključeno v nizanje in izvedbo gibov, in pretežnega projiciranja SNpr v VA-jedro, ki je vpleteno v načrtovanje gibov (2). V mirovanju so izhodna jedra BG zelo aktivna in s tem ustvarjajo močno tonično inhibicijo talamusa. Talamokortikalni prenos informacij se uravnava preko aktivacije neposredne poti, ki talamus dezinhibira in s tem omogoči kortikalno aktivacijo in posredne poti, ki talamus inhibira in s tem zmanjšuje kortikalno aktivacijo, povzroči ojačano aktivacijo izhodnih jeder BG in s tem inhibicijo talamusa ter osiromašen prenos talamokortikalnih informacij (3).

FUNKCIJA BAZALNIH GANGLIJEV

BG imajo pomembno vlogo pri začenjanju in zaključevanju zapletenih gibov, predvsem

pa pri prilagajanju gibov, da le-ti ustrezajo določeni situaciji ali nalogi. Sodelujejo pri izbiri in procesiranju hotenih motoričnih in nemotoričnih opravljenih vzorcev (nem. *Handlungsmuster*), kot tudi pri inhibiciji neželenih aktivacijskih vzorcev (nem. *Aktivierungsmuster*) (4).

Na področju razumevanja funkcije BG prevladujejo tri hipoteze: hipoteza vzporednih poti (angl. *parallel pathway hypothesis*) in hipoteza središče-okolica (angl. *center-surround hypothesis*), ki zagovarjata frekvenčni model (angl. *rate model*), ter hipoteza časovne obdelave informacij (angl. *temporal information processing hypothesis*), ki spada v model vzorcev (angl. *pattern model*) (1, 2).

Hipoteza vzporednih poti

Hipoteza vzporednih poti je bila zasnovana pred dvema desetletjema za razlago hipokinetičnih (PB) in hiperkinetičnih (HB) motenj, ki so posledica okvare BG. Osnovna predpostavka te hipoteze je, da povečana aktivnost GPi povzroči hipokinetične motnje, zmanjšana aktivnost pa hiperkinetične motnje. BG preko delovanja posredne in neposredne poti uravnavajo delovanje izhodnih jeder GPi/SNpr in talamusa znotraj meja normale (1). Ta osnovni model je ključen za razumevanje motenj gibanja, ki se izrazijo med razvojem sporadične oblike PB, dal pa je tudi teoretično podlago za kirurške in druge terapevtske posege, kot je globoka stimulacija nekaterih bazalnih jeder, npr. STN pri PB (angl. *deep brain stimulation*) (12).

Neposredna pot

Neposredna pot je disinaptična inhibitorna pot, ki vodi iz korteksa skozi striatum v GPi (13). GABA-ergični MSN striatuma projicirajo na nevrone GPi in SNpr, ki nato pošiljajo aksone v motorična jedra talamusa. V tem modelu, kjer se informacije procesirajo izključno s frekvenco proženja, je končni učinek dezinhibicija ekscitatornih talamičnih nevronov. To pa nato vodi v ak-

tivacijo kortikalnih premotoričnih področij in v izbor motoričnega vzorca oz. vzbujanje gibanja (9).

Posredna pot

Posredna pot je polisinaptična dezinhibitorna pot iz korteksa v GPi skozi striatum, GPe in STN (13). Striatopalidalni MSN prejemajo informacije iz korteksa in sestavljajo inhibitorne sinapse na GABA-ergičnih nevronih paliduma (GPe). Slednji projicirajo v STN, ki ga sestavljajo ekscitatorni glutamatergični nevroni, le-ti pa oživčujejo izhodni GABA-ergični jedri BG – GPi in SNpr, ki sta inhibitorni. Učinek posredne poti je inhibicija talamokortikalnih nevronov, kar zmanjša premotorično aktivnost in posledično zavira gibanje (9). Shematski pregled posredne in neposredne poti s preklopi med jedri in končnim vplivom na talamokortikalni prenos informacij prikazuje slika 2.

Zgoraj omenjeni poti sta dopolnjeni s tako imenovano notranjo potjo (nem. *inneren Weg*), katero sestavljajo GABA-ergični nevroni, ki vodijo iz striatuma v SNpc, in povratna projekcija dopaminergičnih nevronov (4).

Vloga dopamina

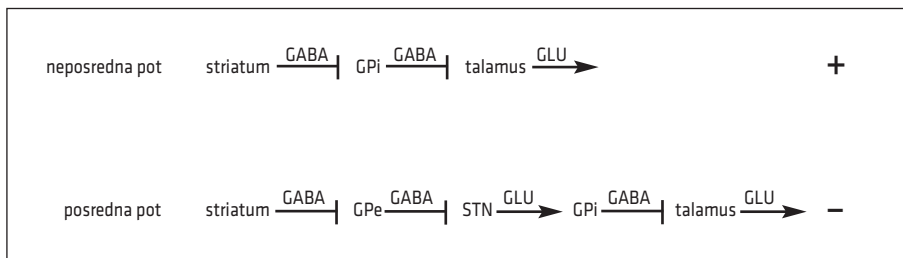
Pomembno vlogo v tem modelu ima dopamin, ki uravnava aktivnost posredne in nepo-

sredne poti z modulacijo proženja MSN v striatumu. Dopamin facilitira proženje akcijskih potencialov MSN, ki izražajo dopaminske receptorje D_1 , in zavira proženje akcijskih potencialov MSN, ki izražajo dopaminske receptorje D_2 . Tako ima dopamin obratne učinke na posredno in neposredno pot, v obeh primerih pa je njegov končni učinek facilitacija gibov, kot je ponazorjeno na sliki 3 (9).

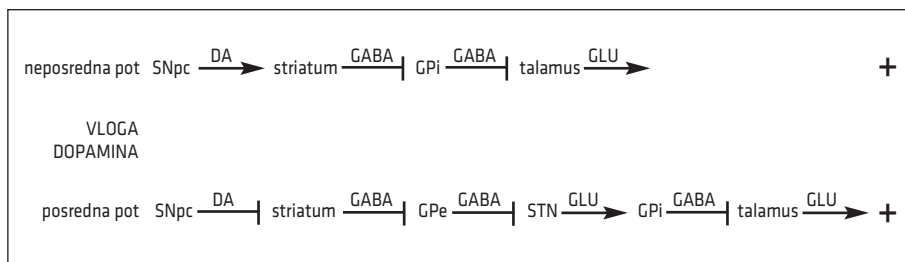
Razumevanje, kako neravnovesja aktivnosti med posredno in neposredno potjo sovpadajo z motnjami gibanja, je koristno izhodišče za podrobnejše modele delovanja BG in zdravljenja njihovih motenj. Vendar ta model premalo upošteva kompleksnost funkcije BG v celoti, saj ne razloži ne vloge interakcij različnih regij BG ne mehanizma nastanka in kodirnega pomena vzorcev proženja (ne le frekvence) ne sinhronizacije ter oscilacij znotraj skupkov nevronov in med njimi (10).

Hipoteza središče-okolica

Hipoteza središče-okolica nadgrajuje predhodno opisano hipotezo z vključitvijo hitre monosinaptične projekcije – hiperneposredne poti (angl. *hyperdirect pathway*) iz korteksa v STN (1). Takšna organizacija je podobna tisti v vidnem sistemu. V vidnem



Slika 2. Poenostavljen prikaz posredne in neposredne poti. Neposredna pot se prične v striatumu z GABA-ergičnimi nevroni, ki z inhibicijo GABA-ergičnih nevronov notranjega dela globusa pallidusa (lat. *globus pallidus internus*, GPi) in retikularnega dela črne snovi (lat. *substantia nigra pars reticularis*, SNpr) omogočajo nemoteno proženje (dezinhibicijo) ekscitatornih talamokortikalnih povezav. Posredna pot se prav tako prične s striatalnimi GABA-ergičnimi nevroni, ki inhibirajo GABA-ergične nevrone zunanega dela globusa pallidusa (lat. *globus pallidus externus*, GPe). S tem pride do dezinhibicije glutamatergičnih nevronov v subtalamičnem jedru (lat. *nucleus subthalamicus*, STN), ki spodbudijo delovanje inhibitornih nevronov GPi in SNpr, s tem pa zavrejo delovanje talamokortikalnih nevronov. GABA – gamaaminomaslena kislina, GLU – glutamat.



Slika 3. Poenostavljen prikaz posredne in neposredne poti in učinek dopamina. Dopamin učinkuje stimulatorno na neposredno pot preko dopaminskih receptorjev D_1 . S tem okrepi dezinhibicijo talamokortikalnih povezav, ki facilitirajo gibanje. Dopamin z delovanjem na dopaminske receptorje D_2 v striatumu inhibira delovanje inhibitornih srednje velikih trnastih nevronov, ki projicirajo v zunanji del globusa pallidusa (lat. *globus pallidus externus*, GPe), kar povzroči inhibicijo ekscitatornih povezav, ki iz subtalamičnega jedra (lat. *nucleus subthalamicus*, STN) vodijo v notranji segment globusa pallidusa (lat. *globus pallidus internus*, GPi) in retikularni del črne snovi (lat. *substantia nigra pars reticularis*, SNpr). Dopamin na ta način olajšuje dezinhibicijo talamokortikalnih projekcij in s tem vzpodbuja gibanje. GABA – gamaaminomaslena kislina, GLU – glutamat, DA – dopamin, SNpc – kompaktni del črne snovi.

sistemu je organizacija središče-okolica odgovorna za izboljšanje kontrasta (npr. zaznavanje robov). V motoričnem sistemu bi to lahko prevedli v večjo specifičnost izvedenih gibov. Ta hipoteza BG pripisuje vlogo izbiranja želenih in zaviranja neželenih (14). Projekcije nevronov, ki sestavljajo neposredno pot iz striatuma, povzročajo osredotočeno inhibicijo subpopulacije nevronov v GPi, medtem ko projekcije nevronov iz STN in GPe (preko hiperneposredne poti in posredne poti) povzročajo difuzno ekscitacijo GPi. Združen učinek teh poti je osredotočena inhibicija središča GPi in difuzna ekscitacija okolice GPi. Končni učinek v talamusu in kasneje v korteksu je spodbujanje želenih gibov in zaviranje ostalih motoričnih vzorcev, ki tekmujejo z želenim gibom (15).

S tem modelom se da razložiti distonijo in tike – dve hiperkinetični motnji, ki ju je težko razložiti s hipotezo vzporednih poti (1). Treba pa je izpostaviti, da ima ta hipoteza pomanjkljivosti. Prva pomanjkljivost je relativno počasno prevajanje po posredni poti v primerjavi z neposredno. Posledica tega bi bila prezgodnja aktivacija centra napram zaviranju ostalih gibov. Velik protargument tej hipotezi pa je, da so spremembe aktivnosti nevronov (tudi tiste v STN) v primerjavi z začetkom gibov pre-

pozne, da bi lahko delovale kot facilitator želenih gibov (16).

Hipoteza časovne obdelave informacij

Obe zgoraj opisani hipotezi sta enotni v domnevi, da BG kodirajo informacije s frekvenco proženja nevronov. Takšno izhodišče je razumljivo, saj se izkaže, da povprečna stopnja aktivnosti v nekem časovnem obdobju korelira s parametri gibanja (začetek, hitrost). Postaja pa razvidno, da se informacije lahko procesirajo tudi z relativnim časovnim usklajevanjem nastanka akcijskih potencialov med nevroni in med različnimi področji možganov. Hipoteza časovne obdelave informacij poudarja prav pomen časovnega usklajevanja za način prenašanja informacij (1). Kodirni sistem, ki temelji na časovnem usklajevanju (angl. *temporal coding*), lahko posreduje informacije, ki jih iz gole frekvence proženja ne moremo razbrati. Tak način kodiranja se da preučevati na dva komplementarna načina. Spremlja se lahko aktivnost nekaj deset nevronov in vivo, kar daje informacijo o vzorcu akcijskih potencialov in časovnem usklajevanju med temi nevroni. Snemanje jakosti lokalnega potenciala polja (angl. *local field potential*), ki prikazuje sinhrono presinaptično in

postsinaptično aktivnost večje populacije nevronov, pa omogoča prikaz oscilatornih vzorcev, ki se jih ne da zaznati z opazovanjem posameznih nevronov (17).

Že zgodnje raziskave na temo disfunkcije BG so pokazale, da nevroni BG pri PB kažejo značilne spremembe v vzorcih proženja akcijskih potencialov. Ena izmed ključnih sprememb je tendenca nevronov v GPe, STN GPI, SNpr in nekaterih področjih talamusa, da akcijske potenciale prožijo v salvah. V normalnih okoliščinah večina nevronov proži akcijske potenciale precej neodvisno, proženje nevronov BG pri PB pa postane tudi bolj sinhrono. Razvijejo se nenormalni oscilatorni vzorci proženja, predvsem v alfa- in betafrekvencah. Zdravljenje z levodopo zmanjša pojavljanje oscilacij v betaobmočju, poveča pa pojavljanje v gamaobmočju (18).

Tendenca BG pri bolnikih s PB, da oscilirajo v območju frekvenc beta, naj bi bila odgovorna za motnje v izvedbi gibanja in vodila v akinezijo ter bradikinezijo. V skladu s to hipotezo lahko vsaka oblika terapije, ki zmanjša takšno hiperoscilatorno aktivnost (lezije, globoka možganska stimulacija visokih frekvenc, dopaminergična terapija), ublaži akinetične simptome bolezni (19).

Po tem modelu dopamin vzdržuje segregacijo aktivnosti nevronov, ki se v njegovi odsotnosti poruši, kar privede do oscilatornega vzorca proženja (18). Te oscilacije korelirajo s frekvenco tremorja pri bolnikih s PB. Torej se je časovno procesiranje informacij izkazalo za dejavnik, pomemben pri razlagi mehanizmov delovanja BG. Nobena izmed zgoraj opisanih hipotez pa ne razlaga vseh simptomov motenj BG, zato je verjetno najnatančnejši model tisti, ki vsebuje elemente mehanizmov vseh treh (1).

DISFUNKCIJA BAZALNIH GANGLIJEV

Motnje motorične funkcije delimo v tri skupine (3, 4):

- hiperkinetične motnje gibanja, ki se kažejo z nenadzorovanimi, prekomernimi, sunkovitimi gibi rok, nog in trupa; najbolj poznana bolezen tega tipa je HB,
- hipokinetične motnje gibanja, za katere je značilno upočasnjeno in oteženo izvajanje gibov, mednje spada PB, in
- distonije.

Huntingtonova bolezen

Pri Huntingtonovi bolezni (HB) so prizadete posredne povezave, ki vodijo iz striatuma v palidum. Pojavijo se sunkoviti nenadzorovani gibi. Izguba nevronov, ki izločajo GABA in enkefalin, vodi v povečano zaviranje STN. Posledično je zmanjšana tonična stimulacija izhodnih jeder BG, talamus pa je dezinhibirana. S tem se prehodnost informacij čez talamokortikalne povezave poveča, kar povezuje s pojavom diskinezij – horea (slika 4). Z napredovanjem bolezni pride tudi do izgube nevronov neposredne poti in izgube sposobnosti gibanja – akinezija in togost – rigor (4).

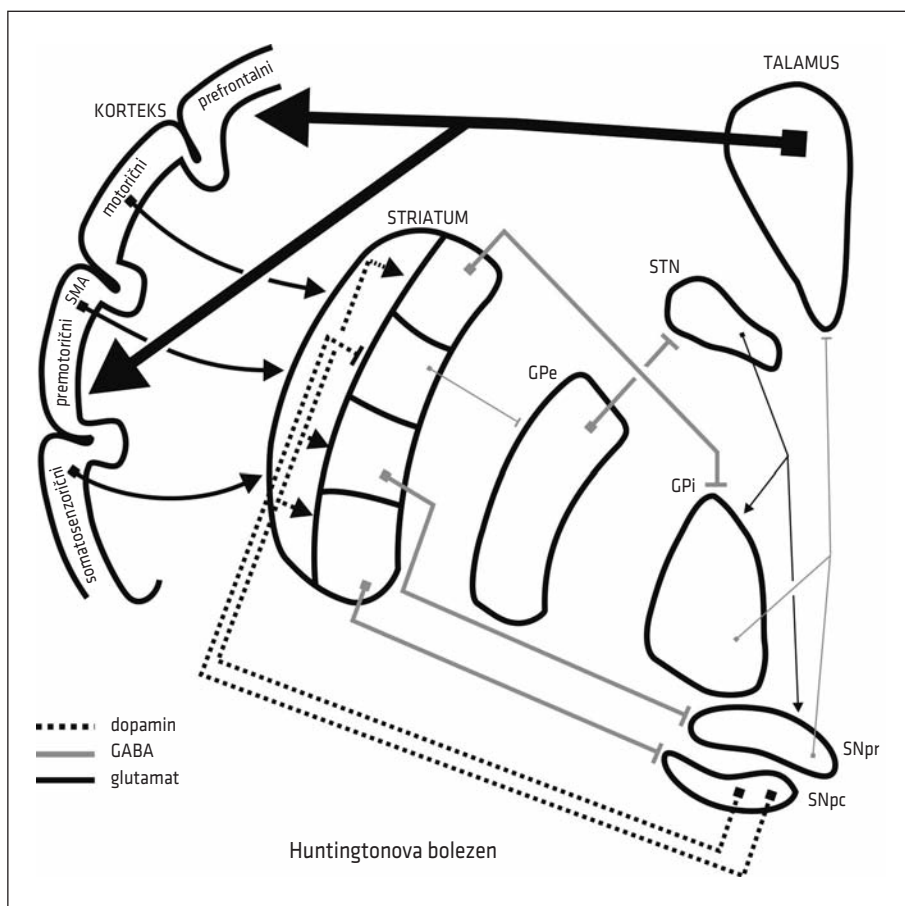
Parkinsonova bolezen

Parkinsonova bolezen (PB) je progresivna, s starostjo povezana nevrodegenerativna motnja, ki po pogostosti zaostaja samo za Alzheimerjevo boleznijo. Osnovna, vendar ne edina, patološka sprememba je degeneracija dopaminergičnih nevronov v SNpc, ki projicirajo v striatum (20). Okvaro SNpc in funkcijske posledice le-te prikazuje slika 5. Leta 1817 je angleški zdravnik James Parkinson v delu *An Essay on the Shaking Palsy* na vzorcu šestih bolnikov (od katerih je dva spoznal na ulici in enega zgolj opazoval z razdalje) opisal dva najpomembnejša simptoma PB: tresenje (zdaj opredeljeno kot tremor nizkih frekvenc 4–7 Hz v mirovanju) in navidezna ohromelost (akinezija). Ostali glavni simptomi PB so bradikinezija (počasnost zelenih gibov), rigidnost (zvišan mišični tonus) in popačena drža (8).

Zgolj s spremembo frekvence ni mogoče pojasniti kliničnih najdb PB. Treba je upo-

števati tudi patološke spremembe vzorcev aktivnosti skupkov nevronov v STN, GPi in VL_a talamusa. Te sovpadajo z večjo tendenco sunkovitega sproženja nevronov in z višjo stopnjo sinhronizirane oscilacijske aktivnosti med sosednjimi nevroni, kar se pri zdravem človeku le redko dogaja (2, 21). Predlagano je, da je za normalno delovanje BG pomembno neodvisno delovanje funkcio-

nalnih podomrežij znotraj BG. Ob nastanku znakov PB pa BG izgubijo sposobnost, da bi ohranili neodvisno aktivnost palidarnih nevronov in pride do večjega (pri zdravem človeku inhibiranega) delovanja prečnih povezav med »vzporednimi« podomrežji. Ta izguba neodvisne aktivnosti palidarnih nevronov naj bi bila izvor oscilacij (22). Leta 1999 je bil predlagan kon-

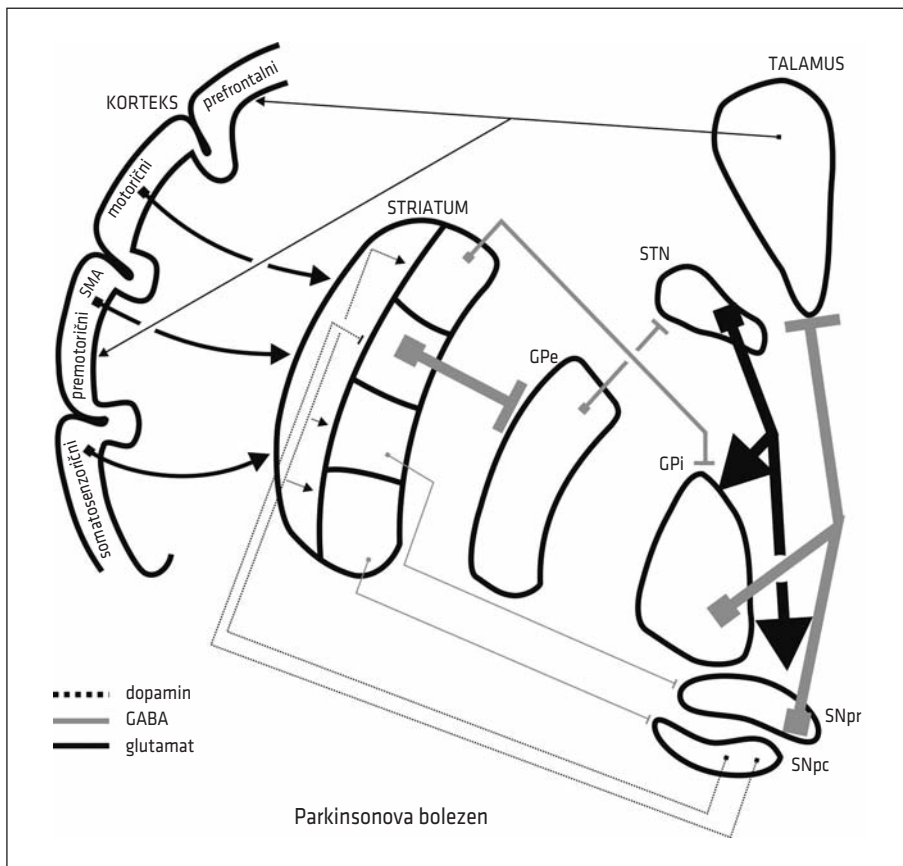


Slika 4. Okvara bazalnih ganglijev pri Huntingtonovi bolezni. Motnje v povezavi GABA-ergičnih nevronov (s pomožnim prenašalcem enkefalinom), ki vodijo iz striatuma v zunanji del globusa pallidusa (lat. *globus pallidus externus*, GPe), imajo za posledico močno inhibicijo glutamatergičnih nevronov subtalamičnega jedra (lat. *nucleus subthalamicus*, STN). Posledica je zmanjšana ekscitacija inhibitornih nevronov notranjega dela globusa pallidusa (lat. *globus pallidus internus*, GPi) in retikularnega dela črne snovi (lat. *substantia nigra pars reticularis*, SNpr) s pretirano dezinhibicijo talamokortikalnih povezav, kar vodi v pretirano vzdraženost prefrontalnega in motoričnega korteksa. Klinično se odraža s klinično sliko značilnih sunkovitih gibov telesa in zgbikov, kar imenujemo horea. GABA – gamaaminomaslena kislina, SNpc – kompaktni del črne snovi, SMA – suplementarno motorično področje.

cept talamokortikalne disritmije, ki pravi, da je osnovna patofiziološka sprememba pri PB povečana moč talamokortikalnih oscilacij v območju valov teta (4–8 Hz) (2). Verjetno pa je, da se oscilatorna aktivnost ne pojavlja zgolj kot patološki fenomen.

Novije raziskave nakazujejo na prisotnost dveh osnovnih sinhroniziranih aktivnosti znotraj subtalamo-palidalnega-talamo-kortikalnega živčnega omrežja: tistih s frekvenco pod 30 Hz, ki delujejo antiki-

netično narave, in tistih s frekvenco nad 60 Hz, ki delujejo prokinetično (23). Pri bolnikih s PB v času »izklopa« (angl. *off-state*) so v STN, GPI in korteksu izmerili frekvence lokalnega področnega potenciala (angl. *local field potential*) v območju 11–30 Hz (betaobmočje), ob pridruženem tremorju pa 4–6 Hz. V času »vklopa« (angl. *on-state*) so se meritve vrnila na 60–80 Hz (2, 6, 21, 22). Izrazita spontana sinhronizacija aktivnosti nevronov v STN pri 20 Hz naj



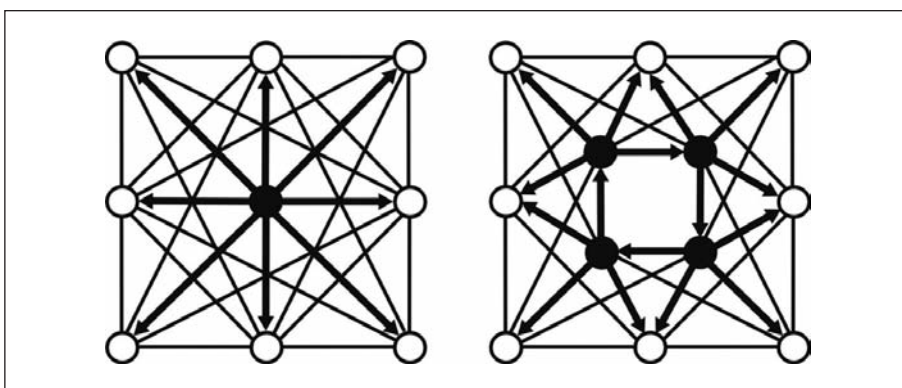
Slika 5. Okvara bazalnih ganglijev pri Parkinsonovi bolezni. Propad dopaminergičnih nevronov v kompaktnem delu črne snovi (lat. *substantia nigra pars compacta*, SNpc) okrepi inhibicijo, posredovano preko srednje velikih trnastih nevronov v striatumu. Posledica je zmanjšana inhibicija subtalamičnega jedra (lat. *nucleus subthalamicus*, STN) s prekomerno ekscitacijo GABA-ergičnih nevronov, ki vodijo iz notranjega dela globusa pallidusa (lat. *globus pallidus internus*, GPI) in retikularnega dela črne snovi (lat. *substantia nigra pars reticularis*, SNpr) v talamus. Klinično se kaže z osiromašeno zmožnostjo gibanja, kot jo vidimo pri Parkinsonovi bolezni. GABA – gamaaminomaslena kislina, GPe – zunanji del globusa pallidusa, SMA – suplementarno motorično področje.

bi prispevala k počasnejšem gibanju bolnikov z nezdravljeno PB (24).

Enega izmed glavnih znakov PB, akinezijo, razlagajo s pomanjkanjem dopamina, kar vodi v oslabitev delovanja neposredne poti (zaradi manjše ekscitacije D_1) in v okrepitev delovanja posredne poti (zaradi manjše inhibicije D_2). Posledično je delovanje GPI okrepljeno po posredni poti (zaradi večje aktivnosti STN) in dezinhibirano preko neposredne poti. Močno delovanje GPI vodi v inhibicijo talamusa in posledično korteksa, kar se klinično kaže kot akinezija (9, 12, 13). Rigidnost je v bistvu povečan upor pasivnemu gibanju. Mogoče je, da gre pri tem za ojačitev nateznega refleksa, ki je pri bolnikih s PB dodatno facilitiran. Na kakšen način BG spremenijo vzdražljivost tega refleksa, pa ni znano (6). BG imajo pomembno vlogo tudi pri vzdrževanju normalne drže. Velik prispevek k normalni telesni drži ima prilagodljivost in nadzor nad popravljanjem gibov, povezanih z držo, kar normalno omogoča spremembo načrtovanih gibov, ki so v določeni situaciji primerni, saj je potrebno nenehno prilagajanje na spremembe v okolju. Pri bolnikih s PB pa je natančen nadzor otežen, kar se kaže tudi

v tem, da je pri teh bolnikih število padcev večje (21). Znižana koncentracija dopamina vodi v zmanjšano stimulacijo motoričnega korteksa in inhibicijo nižje ležečih internevronov, kar dokaj dobro razlaga rigidnost, bradikinezijo in motnje drže, vendar ne daje razlage patogeneze tremorja v mirovanju (25). To je razumljivo, saj je tremor oscilirajoč fenomen, ki za razliko od akinezije in rigidnosti ne kaže povezave s toničnostjo ali frekvenco proženja nevronov (22).

Predlagani so trije modeli za opis tremorja. Po prvem modelu centralni oscilatorji sestojijo iz avtomatičnih nevronov, ki avtonomno prožijo impulze določene frekvence in so sinhroni zaradi medsebojnih povezav. Drugi model zagovarja obstoj skupine nevronov, ki predstavljajo osrednji oscilator, med njimi pa kroži val depolarizacije, kar ustvarja signal z določeno frekvenco. Slikovna predstavitev obeh modelov je prikazana na sliki 6. Bartolić in sodelavci so nedavno opisali model, ki združuje oba zgornja, in predlaga, da je tremor posledica tako patološko okrepljene avtonomne aktivnosti kot tudi okrepljene sinhronizacije centralnih oscilatorjev v BG. Oba mehanizma sta torej enako pomembna, tremor



Slika 6. Modeli oscilacije (25). Za opis tremorja so predlagani trije modeli. Prvi model (levo) zagovarja obstoj centralnih oscilatorjev, ki sestojijo iz avtomatičnih nevronov, ki avtonomno prožijo impulze določene frekvence in so medsebojno povezani. Drugi model (desno) zagovarja obstoj skupine nevronov, ki predstavljajo osrednji oscilator. Signal z določeno frekvenco ustvarja val depolarizacije, ki kroži med njimi. Tretji model združuje oba zgornja in predlaga, da je tremor posledica patološko ojačane avtonomne aktivnosti in ojačane sinhronizacije centralnih oscilatorjev v bazalnih ganglijih.

pa se klinično izrazi, šele ko sta hkrati prisotna oba patološka mehanizma. Tako je blažnjeje tremorja možno ali z manjšanjem števila aktivnih oscilatorjev ali pa z manjšanjem sinhronizacije centralnih oscilatorjev (25).

ZAKLJUČEK

Naše znanje o BG se neprestano širi, s tem pa se približujemo tudi izboljšanju razume-

vanja njihovega delovanja. Z novimi raziskavami, ki se ukvarjajo z anatomijo in organizacijo struktur BG, pa postaja zapletenost njihovega delovanja vse bolj očitna. Za celovito razlago vseh kliničnih znakov PB, ki bi temeljila tako na frekvencah kot na vzorcih nevronske aktivnosti in bi upoštevala tudi tiste strukture, ki jih osnovni model izpušča, bomo v prihodnosti potrebovali nov, celovitejši model.

LITERATURA

1. Utter AA, Basso MA. The basal ganglia: an overview of circuits and function. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008; 32 (3): 333–42.
2. Kopell BH, Rezaei AR, Chang JW, et al. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006; 21 Suppl 14: S238–46.
3. Illert M. Basalganglien. In: Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J, eds. *Physiologie.* 4th ed. München: Elsevier; 2005. p. 260–9.
4. Luhmann HJ. Basalganglien. In: Klinke R, Pape HC, Kurtz A, et al., eds. *Physiologie.* 6th ed. Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag KG; 2010. p. 786–92.
5. Živin M. Parkinsonski sindrom. In: Ribarič S, ed. *Temeljni patološke fiziologije.* Ljubljana: Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 2009. p. 330–6.
6. Obeso JA, Marin C, Rodríguez-Oroz C, et al. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol.* 2008; 64 Suppl 2: S30–46.
7. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23 Suppl 3: S548–59.
8. Rivlin-Etzion M, Marmor O, Heimer G, et al. Basal ganglia oscillations and pathophysiology of movement disorders. *Curr Opin Neurobiol.* 2006; 16 (6): 629–37.
9. Kreitzer AC, Malenka RC. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron.* 2008; 60 (4): 543–54.
10. Koprach JB, Johnston TH, Huot P, et al. New insights into the organization of the basal ganglia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009; 9 (4): 298–304.
11. Smith Y, Villalba R. Striatal and extrastriatal dopamine in the basal ganglia: an overview of its anatomical organization in normal and Parkinsonian brains. *Mov Disord.* 2008; 23 Suppl 3: S534–47.
12. Braak H, Del Tredici K. Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Exp Neurol.* 2008; 212 (1): 226–9.
13. Israel Z, Bergman H. Pathophysiology of the basal ganglia and movement disorders: from animal models to human clinical applications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008; 32 (3): 367–77.
14. Gale JT, Amirnovin R, Williams ZM, et al. From symphony to cacophony: šatophysiology of the human basal ganglia in Parkinson disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008; 32 (3): 378–87.
15. Bronfeld M, Bar-Gad I. Loss of specificity in basal ganglia related movement disorders. *Front Syst Neurosci.* 2011; 5: 38.
16. DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15 Suppl 3: S237–40.
17. Foffani G. *Neural strategies of temporal coding for sensorimotor processing [doktorsko delo].* Philadelphia (PA): Drexel University, Philadelphia; 2004.

18. Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, et al. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26 (6): 1032–41.
19. Dostrovsky J, Bergman H. Oscillatory activity in the basal ganglia—relationship to normal physiology and pathophysiology. *Brain.* 2004; 127: 721–2.
20. Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci.* 2007; 30: 357–64.
21. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol.* 2007; 64 (1): 20–4.
22. Bergman H, Feingold A, Nini A, et al. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci.* 1998; 21 (1): 32–8.
23. Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18 (4): 357–63.
24. Chen CC, Litvak V, Gilbertson T, et al. Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 Hz slows movement in Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2007; 205 (1): 214–21.
25. Bartolić A, Pirtosek Z, Rozman J, et al. Tremor amplitude and tremor frequency variability in Parkinson's disease is dependent on activity and synchronisation of central oscillators in basal ganglia. *Med Hypotheses.* 2010; 74 (2): 362–5.

Prispelo 22. 11. 2013

Tanja Prunk¹, Špela Šalamon²

Rakaste matične celice: ključ do uspešnejšega zdravljenja malignega melanoma?

Cancer Stem Cells: Key to Improved Treatment of Malignant Melanoma?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: maligni melanom, matične celice, rakaste matične celice, ABCB5, CD271, Sox-10, možna klinična uporabnost

Maligni melanom je nepredvidljiva, hitro napredujoča bolezen z najhitreje rastočo incidenco od vseh rakavih bolezni. Zanj je značilna velika zmožnost zasevanja in pogoste ponovitve, kar obstoječa sistemska terapija nezadovoljivo preprečuje. Kljub navidezni ozdravitvi malignega melanoma z zdravljenjem po sodobnih smernicah se bolezen pogosto ponovi. Razlog za to so verjetno rakaste matične celice, ki s svojo plastičnostjo, samoobnovo in hkratno odpornostjo na to terapijo preprečujejo ozdravitev bolnikov. Rakaste matične celice so posebna, maloštevilna populacija celic v rakastem tkivu, ki delujejo kot sprožilci nastanka, invazije in zasevanja tumorjev. Čeprav nekatere raziskovalne skupine še vedno dvomijo v njihov obstoj, zanimanje za raziskovanje teh celic naglo narašča in prinaša vedno več dokazov o njihovi pomembni vlogi pri rakavih obolenjih. Prav razumevanje molekularnih mehanizmov njihovega delovanja lahko vodi do odkritja učinkovitejše diagnostike in terapije malignega melanoma. Zaradi vprašljive objektivnosti dermatoskopije se kot boljša diagnostična možnost ponuja nekaj površinskih bioloških označevalcev, ki predstavljajo tudi možne tarče za ciljano imunsko diagnostiko in zdravljenje malignega melanoma.

ABSTRACT

KEY WORDS: malignant melanoma, stem cells, cancer stem cells, ABCB5, CD271, Sox-10, potential clinical applications

Malignant melanoma is an unpredictable, aggressive disease with the fastest growing incidence among all cancers. Its high metastatic potential and the tendency to relapse are poorly prevented with existing systemic therapy. In spite of apparent eradication through treatment in accordance with most recent clinical guidelines, the disease is likely to recur. Cancer stem cells with their plasticity, self-renewal ability and drug resistance represent a highly probable culprit for these relapses. This special subpopulation of cancer cells is relatively small in number, but harbors uncanny tumor initiation, invasion and metastasis potential. While their very existence remains a controversy among

¹ Asist. Tanja Prunk, dr. med., Inštitut za anatomijo, histologijo in embriologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; tanja.prunk@gmail.com

² Asist. Špela Šalamon, dr. med., Inštitut za anatomijo, histologijo in embriologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

research groups, the evidence for their prominent role in malignancies has multiplied with the number of studies performed in this area in the past few years. Unraveling the molecular mechanisms behind these cells' unique abilities could lead to novel strategies in the diagnostics and treatment of malignant melanoma. Since the objectivity of dermoscopy has been proven questionable, certain recently discovered biomarkers offer a promising alternative. They may also serve as targets for immunotherapy and reprogramming that could lead to improving patient survival and potentially finally curing this insidious disease.

MALIGNI MELANOM KOT JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM

Maligni melanom (MM) je smrtonosna rakava bolezen, ki po podatkih Pimienta in sodelavcev vsako uro ubije enega bolnika (1). Je najnevarnejši tumor v dermatologiji in hkrati velik javnozdravstveni problem, saj se njegova letna incidenca povečuje za 5–7 %, kar je najhitreje med vsemi rakavimi obolenji (2). Pri obeh spolih skupaj predstavlja 3,7 % vseh rakov in je po pogostosti na osmem mestu (3). Še bolj zaskrbljujoče je dejstvo, da pogosto prizadene tudi mlajšo, aktivno populacijo in s tem povzroča veliko socialno breme (4).

MM nastane iz maligno spremenjenih melanocitov, najpogosteje na soncu izpostavljeni koži (5). Teorija rakastih matičnih celic (ki bo opisana v nadaljevanju) pa navaja, da MM nastane iz maligno spremenjenih mezenhimijskih matičnih celic, predhodnic melanocitov.

Melanociti so pigmentne celice, ki razvojno izvirajo iz celic nevralne cevi in izdelujejo pigment melanin. Najdemo jih v bazalni plasti epidermisa, v lasnih mešičkih, dermalnem vezivu, v nekaterih sluznicah (usta, spolovila, zadnjično področje, požiralnik), v bazalni plasti očesne mrežnice in na možganskih ovojnicah (leptomeningah), zato se lahko MM pojavi v kateremkoli od teh organov. Večina MM se vendarle razvije v koži, kjer je število melanocitov neprimerno večje kakor v drugih tkivih. Najpogosteje vznikne v intraepidermalnih, redkeje v intradermalnih melanocitih. Poja-

vi se lahko na novo, neredko pa se razvije iz predhodno obstoječega melanocitnega nevusa (6). Tveganje za razvoj MM linearno narašča s številom melanocitnih nevusov, tako da je pri tistih, ki imajo v srednjih letih na koži več kot 50 melanocitnih nevusov, 4,8-krat večje kot pa pri posameznikih z manj kot 10 melanocitnimi nevusi (7). Kot dejavnike tveganja ocenjujemo tudi gensko dispozicijo, starost nad 50 let, svetlo kožo (tip I in II), sindrom atipičnih nevusov, pojav lentigo maligna, že diagnosticiran MM v preteklosti in nemelanomske kožne rake ter kot najpomembnejši nevarnostni dejavnik MM – čezmerno sončenje. Razvoj MM je verjetno povezan z večkratnimi sončnimi opeklinami v mladosti, a tudi s celokupno dozo ultravijoličnih žarkov (8).

Pri 8 % bolnikov odkrijemo družinsko obliko, za katero je značilno, da se pojavlja 10–20 let prej kot sporadična oblika, prav tako se večkrat opazi sinhrono/metahrone multiple melanome ali prisotnost melanoma in raka trebušne slinavke v isti družini (7). Sindrome družinskega melanoma povzroča mutacija genov *CDKN2A* (inhibitor od ciklinov odvisne kinaze 2A, angl. *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*), ki kodira proteina p16 in ARF (angl. *alternate reading frame*), ter *CDK4* (od ciklinov odvisna kinaza 4, angl. *cyclin-dependent kinase 4*). Nosilci teh genov imajo več kot 67-odstotno tveganje za MM (5). Sporadična in družinska oblika MM se histopatološko in prognostično v ničemer ne razlikujeta (9).

Če je MM odkrit v zgodnji fazi, preden tumor predre bazalno membrano povrhnjice, je petletno preživetje bolnikov približno 99-odstotno. Stopnja petletnega preživetja pada z naraščanjem debeline melanoma in je manj kot 10-odstotna pri bolnikih s sistemskim razsojem (10). MM sam ne povzroča splošnih bolezenskih znakov, dokler ne zaseva. Navadno zaseva najprej limfogeno v področne bezgavke, nato pa hematogeno na oddaljena mesta, predvsem v pljuča, jetra, možgane in kosti. Pri sumljivih znamenjih morajo biti le-ta kirurško izrezana z diagnostičnim varnostnim robom 2–5 mm. Pri tumorjih, ki so debelejši od 1 mm, napravimo tudi biopsijo varovalne bezgavke. Za dodatno zdravljenje z interferonom se odločimo glede na debelino tumorja, globino invazije in patohistološki izvid varovalne bezgavke. Učinki kemoterapije pri zdravljenju razsejanega MM so nezadovoljivi, saj standardno zdravljenje s kemoterapijo omogoča popolne odgovore pri manj kot 5 % bolnikov in delne odgovore pri 25 % bolnikov (7). Pri razsejani bolezni se lahko poslužujemo dodatnih operativnih posegov in tudi obsevanja zasevkov, vendar je glavna vloga radioterapije le v lajšanju težav. V zadnjih treh letih so pri zdravljenju razsejanega MM na voljo tudi tarčna zdravila (ipilimumab in vemurafinib), s katerimi lahko dosežemo popoln odgovor, ki pa običajno zaradi razvoja odpornosti traja le nekaj mesecev.

Izredno pomembno je, da tumor spoznamo in ga zdravimo v zgodnji fazi bolezni, saj je v kasnejših fazah MM zelo nepredvidljiva bolezen s pestro klinično sliko od spontanega začasnega izboljšanja bolezni do zasevanja in hitre smrti. MM žal ostaja tumor, katerega zdravljenje je še vedno dokaj neuspešno in smrtnost velika. V zadnjih letih smo priča izrazitemu napredku na področju raziskovanja matičnih celic (MC) in možnostim, ki jih le-te ponujajo za uspešnejše zdravljenje številnih bolezni, vključno z MM.

GLAVNE LASTNOSTI MATIČNIH CELIC

Matične celice so funkcionalno nediferencirane celice. V tkivih so maloštevilne, po obliki podobne majhnim limfocitom, sposobne dolgotrajnega asimetričnega deljenja, pri čemer na eni strani tvorijo v procesu samoobnavljanja popolnoma enake kopije celic, na drugi strani pa tvorijo nove linije bolj diferenciranih celic (11). Glede na njihovo sposobnost diferenciacije jih lahko razdelimo na toti-, pluri-, multi- in unipotentne (12, 13). Totipotentne celice so sposobne tvoriti celoten organizem, vključno z ekstraembrionalnim tkivom. Pluripotentne celice so sposobne tvoriti vse telesne celice, vključno s spolnimi celicami, ne morejo pa tvoriti celotnega zarodka in ekstraembrionalnih tkiv. Multipotentne celice (tudi oligopotentne) lahko tvorijo različne tipe celic, ki pa vse pripadajo isti zarodni plasti. Unipotentne MC so sposobne diferenciacije le v eno celično vrsto. Imenujemo jih tudi celice prednice (progenitorji). Poseben tip MC je inducirana pluripotentna matična celica (iPS). To je reprogramirana, že diferencirana telesna celica, ki jo preko aktivacije specifičnih prepisovalnih dejavnikov spremenimo v pluripotentno MC (14). Za odkritje, da je takšna preobrazba mogoča, sta Yamanaka in Gurdon prejela Nobelovo nagrado za medicino leta 2012.

Pomembna lastnost MC je plastičnost (slika 1). To pomeni sposobnost prilagoditve MC na novo mikrookolje. Pridobijo namreč lastnosti celic mikrookolja, v katerega jih presadimo. Plastičnost oz. spremenljivost MC zajema štiri sposobnosti (15, 16):

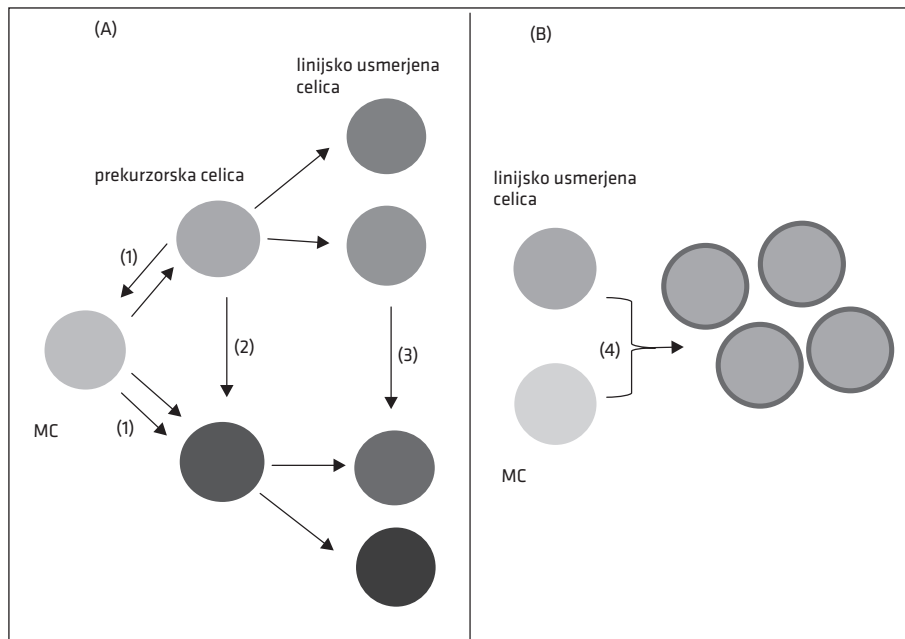
- sposobnost za dediferenciacijo, tj. sposobnost razvoja odrasle ali linijsko usmerjene celice prednice v primitivnejše oblike,
- sposobnost za transdeterminacijo, tj. spremembo iz ene v drugo predniško celično linijo,
- sposobnost za transdiferenciacijo, tj. sposobnost, ki omogoči diferencirani celici, da pridobi fenotipske značilnosti druge diferencirane celice, in

- sposobnost za fuzijo z drugimi, že diferenciranimi celicami v tkivu, iz česar lahko nastane popolnoma nov tip celic.

MC lahko osamimo iz zarodka peti dan po oploditvi (embrionalne MC), iz popkovnične krvi novorojenca in iz kostnega mozga odraslega človeka. Šele v zadnjem desetletju je postalo jasno, da se MC nahajajo tudi v različnih drugih tkivih odraslega človeka. Imenujemo jih tkivne MC oz. mezenhimске matične celice (MMC). Odgovorne so za obnavljanje odmrlih celic in popraviljanje tkivnih poškodb (18). MMC so morfološko in fenotipsko zelo raznolika populacija MC (19). Najdemo jih v epiteliju, prebavilih, skeletnih mišicah, očeh, jetrih, dojki, zobni pulpi, koži, lasnih mešičkih, periferni krvi, maščobnem tkivu, testisih, prostati, ovarijih, možganih, pljučih in nekaterih drugih organih (20–22). V vsakem od teh organov imajo MMC svoje mikrookolje ali nišo, ki jim nudi podporo in dražljaje za uravnavanje njihove aktivnosti (23). Celice, ki tvorijo

nišo, imajo ključno vlogo pri nameščanju, rasti, razmnoževanju in diferenciaciji MMC.

Številni geni igrajo vlogo pri narekovanju usode MC in pri določanju njene funkcije. Ti geni so: *BM11*, *NOTCH*, *SHH* in *WNT* in ravno oni vodijo tudi signalne poti, ki so vključene v razvoj malignih bolezni. Klasična definicija malignosti vključuje sposobnost rakavih celic, da preživijo in se množijo v nedogled, njihovo sposobnost, da vdrejo v sosednje tkivo in da zasevajo v oddaljena področja v telesu. Izgleda, da rakave celice zaobidejo pravila, ki strogo omejujejo življenjsko dobo celic in njihovo rast ter razmnoževanje. Podobno velja za MC, saj so zaradi sposobnosti samoobnove nesmrtni, vendar pri zdravih MC stroga genetska regulacija omejuje njihovo zmožnost neomejene rasti in diferenciacije. Podobnosti med MC in rakavimi celicami nakazujejo, da je okvara v genetski regulaciji MC način, kako se mnogo malignomov prične, obnavlja in širi (24).



Slika 1. Mehanizmi, ki omogočajo izredno plastičnost matičnih celic (17). 1 – dediferenciacija, 2 – transdeterminacija, 3 – transdiferenciacija, 4 – celična fuzija, MC – matična celica.

RAKASTE MATIČNE CELICE – RESNIČNI KRIVCI ZA NASTANEK RAKA

Začetki raziskovanja MC segajo v leta med 1950 in 1960, ko so bili odkriti temeljni principi razvoja zdravih tkiv. Takrat so odkrili tudi, da pri rakavih celicah obstaja podobna hierarhija kot pri zdravih in podprli teorijo, da so celice, podobne matičnim, krive za nastanek številnih rakavih bolezni. Prve rakaste matične celice (RMC) so prepoznali leta 1994 pri levkemiji, prvi dokaz o prisotnosti RMC pri solidnih tumorjih pa so objavili leta 2003. RMC predstavljajo majhen delež tumorskih celic v rakavem tkivu in imajo vse lastnosti normalnih MC, razen sposobnosti natančnega uravnavanja celičnih delitev (24, 25).

Teorija rakaste matične celice pravi, da so RMC izvor malignosti in edine celice v rakavem tkivu, ki so sposobne obsežne rasti, razmnoževanja in tvorbe novega rakavega tkiva. Razvijejo se iz normalnih MC ali njihovih nezrelih potomcev z maligno preobrazbo (24). Možno je tudi, da MC nosijo genetske napake, ki se fenotipsko izrazijo le pri celicah potomkah, te pa se nato obnašajo kot RMC (26). Trditev, da je rak bolezen MC, nadgrajujejo raziskave, ki dokazujejo, da se fenotip RMC v celoti izrazi le ob specifičnem medsebojnem delovanju s tumorskim mikrookoljem (pomamkljiva oskrba s kisikom, uravnavanje RMC s presnovki stromalnih celic itd.) v nišah RMC (27, 28). Nekateri raziskovalci poudarjajo nišo MC kot najpomembnejši dejavnik pri nastanku raka.

Dolgo je veljalo, da lahko vsaka rakava celica, ki ostane v telesu, ponovno sproži bolezen. Zaradi tega so obstoječe terapije (kemo- in radioterapija) usmerjene v uničenje čim večjega števila rakastih celic, vendar je kljub temu prognoza bolnikov slaba, še posebej pri tistih s solidnimi tumorji, kot je MM. Na podlagi teorije RMC lahko pridemo do zaključka, da bi usmerjeno uničenje RMC predstavljalo mnogo učinkovitejši način zdravljenja številnih rakavih obolenj, tudi MM.

RAKASTE MATIČNE CELICE PRI MALIGNEM MELANOMU **Splošne lastnosti melanomskih rakastih matičnih celic**

Prvič so bile opisane leta 2002 (29). Že leto kasneje so opazovali nenavadno plastičnost tumorskih celic v MM in njihovo fenotipsko heterogenost, ki jo je težko razložiti drugače kot s prisotnostjo RMC (30). Prvi konkretni podatki o RMC pri MM segajo v leto 2005, ko so odkrili, da MM ni nobena izjema glede lastnosti mnogih tumorjev, da vsebujejo populacije, ki so sposobne samoobnove in diferenciacije v melanogene, osteogene, hondrogene in adipogene celice. To odkritje je bilo možno zaradi ugodne lastnosti teh celic, da v kulturi tvorijo kroglice, ki med seboj niso zraščene in jih je zato enostavno ločiti od drugih celic (31). Zlati standard za preučevanje sposobnosti tvorjenja tumorjev RMC je presaditev celične populacije, prečiščene iz vzorca bolnikovega tumorja, v imunsko oslavljen mišji model. Ti poskusi so se v primeru MM izkazali za nekoliko težavne zaradi visoke imunogenosti melanomskih RMC (MRMC). Bolj kot je model imunsko zavrt, bolj različno bo tumorsko mikrookolje od fiziološkega, kar lahko vodi v drugačno obnašanje presajenega tumorja in vprašljivo uporabnost prenosa rezultatov na človeški model (32).

Kot vse RMC so tudi MRMC sposobne rasti, razmnoževanja, diferenciacije in samoobnove. Poleg tega imajo višjo sposobnost tvorjenja tumorjev od drugih RMC, kar bi lahko razložilo visoko malignost in nagnenje MM k zasevanju (29). Po fenotipski heterogenosti MM lahko sklepamo, da izvirajo iz celic, ki so sposobne diferenciacije v več različnih linij (30, 31). Tudi po dolgotrajni delitvi celice MM ohranjajo svojo morfološko in biološko plastičnost ter naprej izražajo razvojne gene in receptorje NOTCH, WNT, CD133, CD34, C-KIT, nestin in kostni morfogeni protein (angl. *bone morphogenic protein*) (30, 33, 34). Terapevtsko morda najpomembnejša značilnost RMC je njihovo

va odpornost na kemo- in radioterapijo ter hkratna sposobnost tvorbe novih tumorjev, kar se kaže s pogostimi ponovitvami po še tako popolnem izboljšanju. Bolniki z MM so namreč pogosto navidezno popolnoma ozdravljeni s pomočjo kirurgije, kemoterapije in/ali radioterapije, nato pa se bolezen čez nekaj časa ponovi, največkrat v razsejani obliki. To se sklada s splošno znanimi lastnostmi MC – njihovo odpornostjo na kemične in fizikalne škodljive dejavnike, ki izvirajo iz njihove fenotipske tihosti (angl. *quiescence*) ter sposobnosti diferenciacije, rasti in razmnoževanja (35). Tako lahko kljub uničenju večjega dela tumorja, v kar je usmerjena sodobna terapija, te celice ponovno sprožijo pojav bolezni. V teh primerih je prognoza običajno slaba, zato bi bilo ključnega pomena, da zdravljenje zajame tudi RMC.

Zaradi že omenjene težnje, da oblikujejo kroglice, ki med seboj niso zraščene, nekatere raziskave MRMC imenujejo tudi sferoidne celice (angl. *spheroid cells*). To je sicer značilno na primer tudi za RMC živčnega sistema, kar ni presenečenje, saj naj bi MC tako v koži kot tudi v živčnem tkivu imele skupni izvor v embrionalnih celicah nevrnalne cevi (29). Vemo namreč, da so multipotentne celice, ki izvirajo iz nevrnalne cevi, prisotne v koži sesalcev (2, 30). Poleg tega MRMC izražajo receptor za rastni dejavnik nevrnalne cevi CD271, kar bi lahko predstavljalo dodaten dokaz skupnega izvora teh celic (36, 37). Med razvojem predhodniki melanocitov nastanejo v nevrnalni cevi, od koder migrirajo do bazalne plasti kože, lasnih foliklov in drugih lokacij, kjer jih najdemo v odraslem organizmu. Pri tem prepotujejo velike razdalje (38). Morda je prav ta sposobnost migracije tista, ki omogoča tako veliko zmožnost zasevanja MM (39). Tudi nagnjenje MM, da tvori smrtno nevarne zasevke v možganih, verjetno izvira prav iz sorodnosti melanocitov s celicami živčnega sistema in mehanizmov, ki jim omogočajo mobilnost po nevrnalni cevi med embriogenezo.

V lasnih foliklih so opisani zreli melanociti, ki skrbijo za pigmentacijo las in melanocitne MC, ki so odgovorne za vzdrževanje melanocitnega sistema (40). Slednje so fenotipsko nezrele (slabo diferencirane), nepigmentirane celice s počasnim celičnim ciklom in so sposobne diferenciacije v pigmentirane melanocite ter migracije iz lasnih foliklov v epidermis. Prav seštevek različnih signalov niše, v kateri se te celice znajdejo, odloča o njihovi končni usodi (29).

Označevalci melanomskih rakastih matičnih celic

Kot vse MC so tudi MRMC slabo diferencirane, zato je prepoznavanje specifičnih bioloških označevalcev težavno. Do sedaj poznani možni označevalci za MRMC so ALDH1A, CXCR6, Oct4, CD271, CD133 in ABCG2, CD20, ABCB5 in morda še drugi (31, 37, 41–45).

Od teh je mogoče posebej zanimiv ABCB5, transporter ABC in član družine glikoproteinov P, ki posreduje odpornost MM na kemoterapijo z doksorubicinom (46). Poleg tega se ABCB5 izraža predvsem v posebni skupini na kemoterapijo odpornih CD133-pozitivnih celic, kar pomeni, da morda označuje primitivnejše melanomske celice (44, 46, 47). Melanomske celice, ki so ABCB5-pozitivne, imajo večjo sposobnost tvorjenja tumorjev kot celice, ki so za ta označevalec negativne, imajo pa tudi večjo sposobnost samoobnove in diferenciacije. Izražanje ABCB5 se povečuje z napredovanjem bolezni, sistemska imunoterapija s protitelesi proti ABCB5 pa je pri miših znatno zavrla rast tumorjev in izboljšala preživetje (45). ABCB5 izražajo tudi tumorske celice, ki so prisotne v krvi bolnikov z razsejanim MM in po ksenotransplantaciji v imunsko oslABLJENE miši tvorijo zasevke, hkrati pa je njihova koncentracija v krvi pacientov povezana z napredovanjem bolezni in preživetjem (48).

Drug dejavnik, ki zadnje čase vzbuja zanimanje, je CD271, znan tudi kot neuro-

tropinski receptor z nizko afiniteto p75. CD271-pozitivne celice namreč tako v imunsko oslabljenih miših kot tudi v gojeni človeški koži tvorijo tumorje in imajo sposobnost zasevanja, medtem ko je pri CD271-negativnih celicah ta sposobnost neprimerno manjša (37). Celice, ki izražajo ta dejavnik, so tudi multipotentne in sposobne tvoriti celice z lastnostmi melanocitov, nevronov, gladkih mišic in celic glije. Torej so po definiciji MC (49).

VLOGA MELANOMSKIH RAKASTIH MATIČNIH CELIC PRI NASTANKU, RASTI, ŠIRJENJU IN PONOVI TVI MALIGNEGA MELANOMA

MM je ena izmed najagresivnejših oblik raka z veliko zmožnostjo zasevanja. Funkcionalne genomske raziskave so v zadnjih letih pokazale, da so za zasevanje tumorjev odgovorne predvsem specifične, maloštevilne subpopulacije rakastih celic v primarnem tumorju, ki tvorijo le približno 1 % mase tumorja (50). Te populacije se v svojih značilnostih zanimivo ujemajo z značilnostmi fizioloških MC in RMC. Tipi celic in signalne poti, ki so pomembne v fiziološki rasti in razmnoževanju ter migraciji, igrajo pomembno vlogo tudi pri invaziji in zasevanju tumorskih celic (51, 52). Ena izmed takšnih signalnih poti je pot Wnt, po kateri se sproži prenos katenina β od celičnih stikov k celičnemu jedru in posledično prekinitev celičnih stikov (53, 54). Takšna prekinitev medceličnih vezi vodi v uničenje neokrnjenosti epitelija in njegovo pretvorbo v mezenhimsko tkivo, kar imenujemo tranzicija epitelija v mezenhim (angl. *epithelial to mesenchymal transition*, EMT). EMT je pomemben mehanizem v embrionalnem razvoju pa tudi v napredovanju rakavih bolezni, saj pri prekinitvi medceličnih stikov ne pride le do uničenja neokrnjenosti epitelija, ampak tudi do odstopa celic od njihove podlage in posledično raznosa teh celic v bližnja ali oddaljena tkiva, kar lahko povzroča invazijo in zasevke (55). Vzorci izra-

žanja regulatorja EMT Slug so povezani z vzorci izražanja preostalih genov, ki so pomembni pri oblikovanju in migraciji nevrnalne cevi med razvojem, hkrati pa je Slug nujen za sposobnost zasevanja primarnih človeških melanocitov, ki so bili *in vitro* genetsko preobraženi v rakasto stanje. Ta sposobnost je pri rakastih kožnih celicah drugega izvora (fibroblasti, epidermalne celice) mnogo manjša (56). Še en mehanizem torej, ki MM omogoča tako veliko zmožnost zasevanja in ki je skupen melanocitom in drugim celicam izvora nevrnalne cevi. MM je, tako kot rak nasplošno, v svoji osnovi genetska bolezen.

Poleg drugih onkogenov, ki jih povezujeemo z nastankom raka, pri MM poznamo gen *NEDD9*, ki povzroča invazijo in zasevanje melanocitov, prav tako pa je njegovo izražanje v vzorcih bolnikov povezano z napredovanjem MM (57). Zanimivo je, da povečano izražanje *NEDD9* najdemo tudi v človeških fizioloških CD133-pozitivnih popkovničnih MC, ki so bile izpostavljene pomanjkljivi oskrbi s kisikom (58). Znano je, da pomanjkljiva oskrba s kisikom poveča zmožnost zasevanja rakastih celic (59). Žal je pomanjkljiva oskrba s kisikom vse prej kot redko stanje v malignih tumorjih, v katerih ožiljenost tumorja pogosto nezadostno sledi njegovi rasti, povzročijo pa jo lahko tudi različne vrste terapije, ki tako ali drugače spreminjajo stanje oskrbe tumorja s kisikom (kirurgija, obsevanje itd.).

Obstajajo tudi nasprotujoči dokazi, ki nam dajo misliti, da MRMC morda niso tako pomembne za nastanek tumorjev: kar približno 25 % vseh celic MM je namreč sposobnih tvoriti tumorje v imunsko oslabljenih miših NOD/SCID IL2R c null (60). Tvorba tumorjev v imunsko oslabljenih miših in ljudeh z vsaj delno zmožnim imunskim sistemom se ne srečuje z enakimi ovirami. Vprašljivo je torej, ali bi tudi v ljudeh vseh teh 25 % celic MM tvorilo nove tumorje. Še posebej zato, ker MM sodi med bolj imunogene vrste tumorjev in zaradi odsotno-

sti mnogih normalnih človeških imunskih mehanizmov v teh miših ni presenetljivo, da je tako velik delež celic sposoben tvoriti tumorje. Protitumorskim imunskim mehanizmom so se sicer sposobne izogniti le redke celice, ki imajo prav lastnosti RMC, kar potrjujejo poskusi na miših, ki so manj izrazito imunsko oslABLJENE (61).

MOŽNA KLINIČNA UPORABNOST **Možnosti za diagnostiko** **malignega melanoma**

Zlati standard za diagnostiko MM danes predstavlja klinični pregled z (digitalno) dermatoskopijo, ki ji sledi histopatološka preiskava za dokončno potrditev, če je kožno znamenje sumljivo za MM. Usposobljeni dermatologi lahko z zanesljivostjo prepoznajo napredovale stopnje MM na podlagi meril ABCDE, vendar MM pri svojih zgodnjih in najbolj ozdravljivih fazah pogosto posnema histološko benigne lezije (62). Dermatoskopija izboljša diagnostično natančnost za MM za 5–30 % (63). Vendar pa so raziskave tudi potrdile, da je diagnostična natančnost dermatoskopije močno odvisna od izkušenj izvajalca, da je tehnika zelo subjektivna, brez kvantitativnih meril in da mnogokrat vodi tudi do nepotrebnih kirurških izrezov (62, 63). Navadno je samo eno kožno znamenje od 30–40 izrezanih dejansko MM (63). Raziskave kažejo, da skoraj enega od treh MM ni mogoče diagnosticirati z uporabo dermatoskopije (64). Tako zdravniki kot bolniki bi imeli koristi od natančnejše in zanesljivejše diagnostične metode, ki bi lahko podala objektivno in kvantitativno oceno lezij ter bila dovolj občutljiva in specifična, da bi lahko zaznala MRMC in s tem MM *in situ*, torej začetno fazo bolezni, ki jo lahko v 100 % ozdravimo že s kirurškim izrezom.

Zgornja meja za zaznavo cirkulirajočih rakavih celic s pretočno citometrijo je približno ena rakava celica na 100.000 levkocitov (65). Zavedati se je treba, da je sama prisotnost rakavih celic v krvnem obtoku znanilka sistemske bolezni, torej bi bila tudi

pri teoretično neomejeni občutljivosti preiskava negativna pri resnično lokalno omejeni bolezni. Logaritemska krivulja padanja števila rakavih celic pri sistemskem zdravljenju se močno razlikuje med populacijama RMC in preostalih rakavih celic. Ker so RMC odpornejše na zdravljenje od drugih populacij rakavih celic, njihova koncentracija verjetno manj izrazito – če sploh – pade med zdravljenjem, po zaključku zdravljenja pa verjetno naraste. RMC so namreč, sodeč po dosedanjih raziskavah, vir repopulacije rakavih celic po zdravljenju. Težava nastane, ker so populacije RMC tako majhne, da jih je z metodami, kot je pretočna citometrija, težko meriti. Prav tako imamo težave, ko jih poskušamo ločiti od preostalih rakavih celic, saj za to potrebujemo specifične označevalce, ki se razlikujejo pri različnih vrstah RMC.

Z vezavo označenih protiteles, specifičnih za površinske biološke označevalce MRMC, bi lahko določali rakaste celice, ki so ostale po kirurški terapiji (preprečevanje zasevkov) kot tudi oddaljene zasevke (angl. *staging*). Izražanje že omenjenega ABCB5 je povezano z napredovanjem bolezni in s preživetjem bolnikov z MM, zato je zanimiv kot možen diagnostični označevalec. Izvedba bi bila mogoča z uporabo imunohistokemije na tkivnih rezinah, pridobljenih z izrezom tumorja. Tako bi lahko zaznali tudi mikroskopske ponovitve v kirurškem robu. Klinično bi lahko imunoscintigrafsko iskali lokalne ponovitve bolezni z radioaktivno označenimi protitelesi in gamakamero. Lahko bi uporabili tudi lokalno fluorescenčno barvanje v času izreza.

Za natančnejše preučevanje dinamike populacij RMC in njihovega vpliva na populacije drugih rakastih celic bi bilo treba razviti občutljivejše metode za njihovo zaznavanje.

Možnosti za terapijo malignega melanoma

Morda je eden izmed osnovnih razlogov za nezadostnost dosedanjih sistemskih terapij

MM in rakavih boleznih na splošno uničenje večjega dela tumorja, ne pa tudi RMC. Te so potem sposobne obnoviti celotni tumor ali, še slabše, zasevati v oddaljene dele telesa in tako namesto lokaliziranega tumorja bolezen postane sistemska. Na osnovi našega poznavanja RMC obstajata dve možnosti za terapijo: te celice popolnoma odstraniti z uporabo protiteles in površinskih antigenov kot tarč (možna tarča je na primer površinski označevalec CD271) ali pa jim vzeti sposobnost samoobnove z reprogramiranjem specifičnih signalnih in prepisovalnih poti (66). To lahko dosežemo z uporabo nekaterih prepisovalnih dejavnikov kot je Sox-10. Zmanjšanje aktivnosti Sox-10 vodi v zmanjšano rast in razmnoževanje, upočasnjen celični cikel, zmanjšano preživetje celic in apoptozo, kar popolnoma ustavi tvorbo melanomov v ksenotransplantiranih miših, izrazito pa zmanjša tudi število CD271-pozitivnih celic *in vitro*, torej prav Sox-10 morda regulira število MRMC v MM (67, 68).

Ne ostaja pa le pri poskusih *in vitro* in na imunsko oslabljenih miših. Leta 2012 je bila izvedena pilotska študija na devetih bolnikih z razsejanim MM v IV. stadiju, ki so jih zastaljeno terapijo (kirurgija, kemoterapija, obsevanje) ozdravili vidnih znakov boleznih, a so jih uvrstili v skupino z visokim tveganjem za njeno ponovitev. Bolnike so zdravili z rituksimabom, protitelesi proti CD20. Po dveh letih zdravljenja in opazovalni dobi 42 mesecev sta bili dve tretjini bolnikov brez znakov ponovitve boleznih in brez pomembnejših neželenih učinkov ali znakov toksičnosti (69).

RAZPRAVA

Bolnikom ne smemo vlivati lažnega upanja glede ozdravitve s ciljanjem izvornih celic MM. V rokah še nimamo takšnega zdravila. Obetavni rezultati raziskav, ki jih omenjamo v članku, podžigajo veliko dodatnih vprašanj na nivoju molekularne biologije in odgovori nanje bi lahko prinesli dodaten

pomen za zdravljenje raka. Za sedaj pa predstavljajo zgolj podlago za klinične raziskave in razvoj novih tarčnih zdravil. Prav tako ne moremo pričakovati, da bi na primer zgolj določeno protitelo delovalo kot samostojna terapija za uničenje vseh MM. Večjo učinkovitost bi lahko pričakovali s kombinirano terapijo, na primer kemoterapija in protitelo, usmerjeno v MRMC, kar bi lahko predstavljalo za MM usoden dvojni udarec.

Glede na vlogo RMC kot sprožilnik ponovne pojava boleznih po odstranitvi vseh njenih vidnih znakov bo v prihodnosti vloga ciljanja RMC v terapiji raka verjetno predvsem v preventivi ponovitve rakave boleznih po uspešnem zdravljenju, kar danes predstavlja enega največjih izzivov v onkologiji. Ta problem je v primeru MM še toliko izrazitejši, zato bo vloga odstranitve preostalih RMC verjetno prav tu prišla najbolj do izraza.

ZAKLJUČEK

Področje RMC nasploh je izrazito nova, toda v zadnjih letih zelo vroča tema v bioznanosti. To prav tako velja za MC pri MM. Morda še bolj kot pri kakšni drugi vrsti raka, saj je MM izjemno nepredvidljiva, smrtonosna in zahrbtna bolezen. Predvsem njegovo nagnjenje, da se kljub navidezni ozdravitvi pogosto ponavlja, nas je stalo že mnogo življenj, žal neredko tudi mladih. Številna odkritja najnovejših raziskav so pomembno prispevala k našemu razumevanju molekularnih mehanizmov te boleznih, priča pa smo bili tudi že prvim poskusom uporabe njihovih izsledkov na ljudeh.

Pomembno vprašanje je, kako bomo odkritje melanomskih rakastih celic uporabili v prid bolnikom, ki so že oboleli za tem smrtonosnim tumorjem, in preprečili ponovitev boleznih ter kako bomo to odkritje uporabili za diagnosticiranje MM *in situ*, ko je uspešno zdravljenje še mogoče. Najobetavnejši možen biološki označevalec za diagnostiko je morda prav ABCB5, ki označuje

nezrele melanomske celice in izražanje kate-
rega je povezano z napredovanjem bole-
zni. V raziskavah na miših se je izkazal tudi
kot zelo učinkovita tarča za sistemsko imu-
noterapijo s protitelesi. Druga obetavna tar-
ča je površinski antigen CD271. Naslednjo
možnost zdravljenja predstavlja reprogra-
miranje specifičnih signalnih in prepiso-
valnih poti, na primer s prepisovalnim dejav-
nikom Sox-10, z namenom odvzeti MRMC
spособnost samoobnove. Samo z zdravlje-
njem, ki bi zajelo tudi RMC, bi bili kemo-

in radioterapija lahko uspešni in popolna
ozdravitev bolnikov v napredovalih stadi-
jih bolezni sploh mogoča.

Upajmo, da bo v prihodnosti čim več
pilotskih raziskav na ljudeh in bodo tako
izsledki poskusov na živalih lahko pokazali
svojo vrednost tudi v klinični praksi. S tem
bi lahko končno dosegli napredek v zdrav-
ljenju MM in rakavih bolezni nasploh ter
omogočili ozdravitev tudi bolnikom z raz-
sejano boleznijo.

LITERATURA

1. Pimiento JM, Larkin EM, Smalley KS, et al. Melanoma genotypes and phenotypes get personal. *Lab Invest.* 2013; 93 (8): 858–67.
2. Bartenjev I. Melanom. In: Kansky A, Miljković J, eds. *Kožne in spolne bolezni.* 2nd ed. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009. p. 268–71.
3. Rak v Sloveniji 2010 [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana. 2010 [citirano 2014 Mar 22]. Dosegljivo na: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2010.pdf
4. Desandes E, Lacour B, Belot A, et al. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000–2008. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 30 (4): 291–306.
5. Primic - Žakelj M, Žagar T, Zadnik V. Epidemiologija malignega melanoma. *Radiol Oncol.* 2007; 41 Suppl 1: S1–S12.
6. Bračko M. Patologija malignega melanoma. *Radiol Oncol.* 2007; 41 Suppl 1: S13–S17.
7. Strojman P, Ahčan U, Snoj M, et al. Smernice in klinična pot za obravnavo bolnikov z melanomom. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2010.
8. Ivry GB, Ogle C, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg.* 2006; 32 (4): 481–92.
9. Pho L, Grossman D, Leachman SA. Melanoma genetics: a review of genetic factors and clinical phenotypes in familial melanoma. *Curr Opin Oncol.* 2006; 18 (2): 173–9.
10. Herman C. Emerging technologies for the detection of melanoma: achieving better outcomes. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2012; 5: 195–212.
11. Bongso A, Lee EH. Stem cells: their definition, classification and sources. In: Bongso A, Lee EH, Brenner S, eds. *Stem cells: from benchtop to bedside.* Singapore: World Scientific Publishing; 2005. p. 1–13.
12. Scholer HR. The potential of stem cells: An inventory. In: Nikolaus K, Dagman S, Stefan LS, eds. *Human biotechnology as social challenge.* Farnham: Ashgate Publishing; 2007. p. 28.
13. Ražman P, Kregar - Velikonja N, Jež M. Uporaba matičnih celic pri naprednem zdravljenju – celični terapiji, tkivnem inženirstvu in genski terapiji. In: Flis V, Miksić K, Gadžijev E. 5. Čerņičevi dnevi – Matične celice in tkivni inženiring v sodobni kirurgiji. 2013 Okt 25; Maribor, Slovenija. Maribor: UKC, Klinika za kirurgijo: Katedra za kirurgijo Medicinske fakultete; 2013. p. 17–34.
14. Gregorič M. Vloga matičnih celic in tkivnega inženirstva v plastični, rekonstrukcijski in estetski kirurgiji. In: Flis V, Miksić K, Gadžijev E. 5. Čerņičevi dnevi – Matične celice in tkivni inženiring v sodobni kirurgiji. 2013 Okt 25; Maribor, Slovenija. Maribor: UKC, Klinika za kirurgijo: Katedra za kirurgijo Medicinske fakultete; 2013. p. 41–51.
15. Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Gene Ther.* 2002; 9 (11): 754–8.
16. Martin-Rendon E, Watt SM. Stem cell plasticity. *Br J Haematol.* 2003. 122 (6): 877–91.

17. Rožman P, Strbad M, Knežević M. Uporaba matičnih celic v medicini. [internet]. Ljubljana: Biološka znanost in družba. 2007 [citirano 2014 Feb 9]. Dosegljivo na: <http://www.zrss.si/bzid/geni/pdf/knezevic-clanek.pdf>
18. Can A. A concise review on the classification and nomenclature of stem cells. *Turkish Journal of Hematology*. 2008; 25: 57–9.
19. Hvala P. Primerjava fenotipskih lastnosti mezenhimskih matičnih celic in glioblastomskih celičnih linij v indirektni ko-kulturi [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2011.
20. Zipori D. The stem state: plasticity is essential, whereas self-renewal and hierarchy are optional. *Stem Cells*. 2005; 23 (6): 719–26.
21. Strbad M, Rožman P. Uporaba matičnih celic v medicini. *Proteus*. 2008; 67 (8): 340–48.
22. Jackson L, Jones DR, Scotting P, et al. Adult mesenchymal stem cells: differentiation potential and therapeutic applications. *J Postgrad Med*. 2007; 53 (2): 121–27.
23. Ho AD, Wagner W. The beauty of asymmetry-asymmetric divisions and self-renewal in the hematopoietic system. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14 (4): 330–36.
24. Clarke MF, Becker MW. Stem Cells: The real culprits in cancer? *Sci Am*. 2006; 295 (1): 52–9.
25. Keber R. Vloga matičnih celic pri nastanku raka mlečne žleze. *Acta Agriculturae Slovenica*. 2010; 96 (1): 43–51.
26. Ponti D, Zaffaroni N, Capelli C, et al. Breast cancer stem cells: an overview. *Eur J Cancer*. 2006; 42 (9): 1219–24.
27. Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, et al. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. *CA Cancer J Clin*. 2010; 60 (3): 166–93.
28. Bjerkvig R, Tynes BB, Aboody KS, et al. Opinion: the origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5 (11): 899–904.
29. Nishimura EK, Jordan SA, Oshima H, et al. Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination. *Nature*. 2002; 416 (6883): 854–60.
30. Hendrix MJ, Seftor EA, Hess AR, et al. Vasculogenic mimicry and tumour-cell plasticity: lessons from melanoma. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3 (6): 411–21.
31. Fang D, Nguyen TK, Leishear K, et al. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. *Cancer Res*. 2005; 65 (20): 9328–37.
32. Tang DG. Understanding cancer stem cell heterogeneity and plasticity. *Cell Res*. 2012; 22 (3): 457–72.
33. Balint K, Xiao M, Pinnix CC, et al. Activation of Notch1 signaling is required for beta-catenin-mediated human primary melanoma progression. *J Clin Invest*. 2005; 115 (11): 3166–76.
34. Klein WM, Wu BP, Zhao S, et al. Increased expression of stem cell markers in malignant melanoma. *Mod Pathol*. 2006; 20 (1): 102–7.
35. Harrison DE, Lerner CP. Most primitive hematopoietic stem cells are stimulated to cycle rapidly after treatment with 5-fluorouracil. *Blood*. 1991; 78 (5): 1237–40.
36. Boiko AD, Razorenova OV, van de Rijn M, et al. Human melanoma-initiating cells express neural crest nerve growth factor receptor CD271. *Nature*. 2010; 466 (7302): 133–7.
37. Civenni G, Walter A, Kobert N, et al. Human CD271-positive melanoma stem cells associated with metastasis establish tumor heterogeneity and long-term growth. *Cancer Res*. 2011; 71 (8): 3098–109.
38. Mayer TC. The migratory pathway of neural crest cells into the skin of mouse embryos. *Dev Biol*. 1973; 34 (1): 39–46.
39. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*. 2001; 414 (6859): 105–11.
40. Yonetani S, Moriyama M, Nishigori C, et al. In vitro expansion of immature melanoblasts and their ability to repopulate melanocyte stem cells in the hair follicle. *J Invest Dermatol*. 2008; 128 (2): 408–20.
41. Luo Y, Dallaglio K, Chen Y, et al. ALDH1A isozymes are markers of human melanoma stem cells and potential therapeutic targets. *Stem Cells*. 2012; 30 (10): 2100–13.
42. Taghizadeh R, Noh M, Huh YH, et al. CXCR6, a newly defined biomarker of tissue-specific stem cell asymmetric self-renewal, identifies more aggressive human melanoma cancer stem cells. *PLoS One*. 2010; 5 (12): e15183.
43. Kumar SM, Liu S, Lu H, et al. Acquired cancer stem cell phenotypes through Oct4-mediated dedifferentiation. *Oncogene*. 2012; 31 (47): 4898–911.
44. Monzani E, Facchetti F, Galmozzi E, et al. Melanoma contains CD133 and ABCG2 positive cells with enhanced tumorigenic potential. *Eur J Cancer*. 2007; 43 (5): 935–46.
45. Schatton T, Murphy GF, Frank NY, et al. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature*. 2008; 451 (7176): 345–9.
46. Frank NY, Margaryan A, Huang Y, et al. ABCB5-mediated doxorubicin transport and chemoresistance in human malignant melanoma. *Cancer Res*. 2005; 65 (10): 4320–33.

47. Lai CY, Schwartz BE, Hsu MY. CD133+ melanoma subpopulations contribute to perivascular niche morphogenesis and tumorigenicity through vasculogenic mimicry. *Cancer Res.* 2012; 72 (19): 5111–8.
48. Ma J, Lin JY, Alloo A, et al. Isolation of tumorigenic circulating melanoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 402 (4): 711–7.
49. Shakhova O, Sommer L. Testing the cancer stem cell hypothesis in melanoma: the clinics will tell. *Cancer Lett.* 2013; 338 (1): 74–81.
50. Chin L. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes Dev.* 2006; 20 (16): 2149–82.
51. Scadden DT. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature.* 2006; 441 (7097): 1075–9.
52. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis the seed and soil hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3 (6): 453–8.
53. Espada J, Calvo MB, Diaz-Prado S, et al. Wnt signalling and cancer stem cells. *Clin Transl Oncol.* 2009; 11 (7): 411–27.
54. Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature.* 2005; 434 (7035): 843–50.
55. Thiery JP. La transition épithéliomésenchymateuse au cours du développement dans la fibrose et dans la progression tumorale. *Bull Cancer.* 2010; 97.
56. Gupta PB, Kuperwasser C, Brunet JP, et al. The melanocyte differentiation program predisposes to metastasis after neoplastic transformation. *Nat Genet.* 2005; 37 (10): 1047–54.
57. Kim M, Gans JD, Nogueira C, et al. Comparative oncogenomics identifies NEDD9 as a melanoma metastasis gene. *Cell.* 2006; 125 (7): 1269–81.
58. Martin-Rendon E, Hale SJ, Ryan D, et al. Transcriptional profiling of human cord blood CD133+ and cultured bone marrow mesenchymal stem cells in response to hypoxia. *Stem Cells.* 2007; 25 (4): 1003–12.
59. Pouyssegur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature.* 2006; 441 (7092): 437–43.
60. Quintana E, Shackleton M, Sabel MS, et al. Efficient tumour formation by single human melanoma cells. *Nature.* 2008; 456 (7222): 593–8.
61. Frank NY, Schatton T, Frank MH. The therapeutic promise of the cancer stem cell concept. *J Clin Invest.* 2010; 120 (1): 41–50.
62. Wang SQ, Rabinovitz H, Kopf AW, et al. Current technologies for the in vivo diagnosis of cutaneous melanomas. *Clin Dermatol.* 2004; 22 (3): 217–22.
63. Herman C. Emerging technologies for the detection of melanoma: achieving better outcomes. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2012; 5: 195–212.
64. Patel JK, Konda S, Perez OA, et al. Newer technologies/techniques and tools in the diagnosis of melanoma. *Eur J Dermatol.* 2008; 18 (6): 617–31.
65. Hu Y, Fan L, Zheng J, et al. Detection of circulating tumor cells in breast cancer patients utilizing multiparameter flow cytometry and assessment of the prognosis of patients in different CTCs levels. *Cytometry A.* 2010; 77 (3): 213–9.
66. Murphy GF, Wilson BJ, Girouard SD, et al. Stem cells and targeted approaches to melanoma cure. *Mol Aspects Med.* 2013.
67. Paratore C, Goerich DE, Suter U, et al. Survival and glial fate acquisition of neural crest cells are regulated by an interplay between the transcription factor Sox10 and extrinsic combinatorial signaling. *Development.* 2001; 128 (20): 3949–61.
68. Shakhova O, Zingg D, Schaefer SM, et al. Sox10 promotes the formation and maintenance of giant congenital naevi and melanoma. *Nat Cell Biol.* 2012; 14 (8): 882–90.
69. Pinc A, Somasundaram R, Wagner C, et al. Targeting CD20 in melanoma patients at high risk of disease recurrence. *Mol Ther.* 2012; 20 (5): 1056–62.

Urša Zabret¹, Katarina Šurlan Popovič²

Vloga radioloških slikovnopreiskovalnih metod v obravnavi bolezenskih sprememb temporalne kosti

Radiologic Imaging Approach to Temporal Bone Pathology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: temporalna kost, radiološka obravnava, malformacije, vnetja, poškodbe, tumorji, otoskleroza

Temporalna kost s svojo pestro obliko ustvari več votlin: zunanji sluhovod, srednje uho, notranje uho ter notranji sluhovod. Sodobne radiološke slikovnopreiskovalne metode nam omogočajo natančen prikaz teh votlin in njihovih bolezenskih sprememb. Za določeno vrsto preiskave se odločimo na podlagi klinične slike ali glede na del temporalne kosti, ki nas zanima. Pri prevodnih motnjah sluha in za prikaz zunanjega ali srednjega ušesa je osnovna preiskava računalniška tomografija s tehniko visoke ločljivosti v treh ravninah. Pri senzorinevralnih motnjah sluha in za prikaz notranjega ušesa pa uporabljamo preiskavo z magnetno resonanco. Bolezenske spremembe temporalne kosti v grobem delimo na prirojene malformacije, vnetja, poškodbe, tumorje in otosklerozo. Malformacije dokažemo z računalniško tomografijo, s katero zanesljivo prikažemo spremenjeno velikost ali obliko votlin in posameznih struktur v njih. Računalniško tomografijo uporabimo tudi za prepoznavo holesteatoma in vnetnih sprememb kosti, medtem ko je za prikaz vnetij okolnih tkiv in notranjega ušesa primernejša preiskava z magnetno resonanco z gadolinijevim kontrastnim sredstvom. Računalniška tomografija je standardna preiskava za dokaz otoskleroze. Prav tako je na prvem mestu pri poškodbah temporalne kosti, pri sumu na pridruženo parezo obraznega živca pa običajno opravimo še magnetno resonanco. Tumorji temporalne kosti lahko izvirajo iz kateregakoli tkiva, zato za njihovo opredelitev prideta v poštev obe vrsti preiskav.

ABSTRACT

KEY WORDS: temporal bone, radiologic approach, malformation, inflammation, trauma, tumors, otosclerosis.

The temporal bone contains several cavities: external auditory meatus, middle ear, inner ear, and internal auditory meatus. Modern imaging technology enables detailed scanning of the temporal bone and its pathological changes. High resolution computed tomography is the method of choice for conductive hearing loss and the examination of the

¹ Urša Zabret, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; ursa.bones@gmail.com

² Doc. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

external or middle ear, while magnetic resonance imaging plays a major role in sensorineural hearing loss and the examination of the inner ear. The temporal bone could be affected by congenital malformations, inflammation, trauma, tumors, and otosclerosis. Computed tomography is used for the detection of malformations such as small cavities, narrow external lumen, and deformed ossicles. This imaging method is also used to detect cholesteatoma and inflammatory changes of the temporal bone. However, the inflammation of adjacent tissues and inner ear inflammation are best presented with magnetic resonance after gadolinium contrast injection. Computed tomography is the method of choice for otosclerosis. Furthermore, it is the first obtained imaging in cases of trauma to the temporal bone. Nevertheless, post-traumatic facial nerve palsy is best detected with magnetic resonance imaging. Due to their origin diversity, both computed tomography and magnetic resonance imaging are methods used for tumor evaluation.

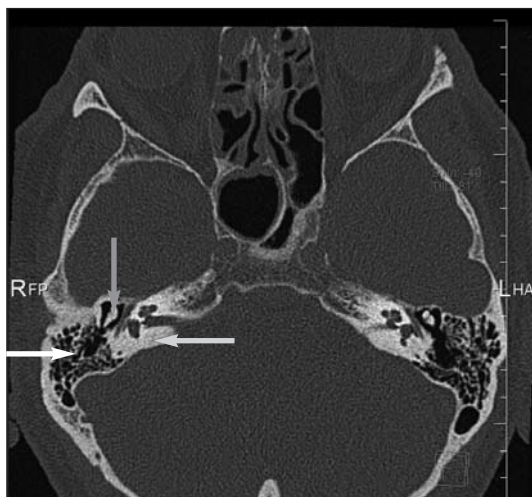
UVOD

Temporalna kost je ena izmed anatomsko najbolj pestrih kosti v našem telesu, saj se znotraj nje nahajajo številne žilne in živčne poti ter ravnotežni in slušni organ. Med embrionalnim razvojem je lahko podvržena številnim malformacijam, ki spremenijo anatomijo kosti in s tem njeno funkcionalno vlogo v razvoju sluha in govora otrok. V kasnejšem življenjskem obdobju se klinično izrazijo predvsem vnetja, poškodbe in tumorji. Razvoj radioloških slikovnopreiskovalnih metod pomeni velik korak naprej v diagnostični obravnavi bolezenskih sprememb temporalne kosti. CT predstavlja radiološ-

ko slikovnopreiskovalno metodo izbora za prikaz zunanega in srednjega ušesa. Za popoln prikaz anatomije in bolezni notranjega ušesa pa je potrebna še preiskava z MRI.

Anatomija temporalne kosti

Temporalna kost je lateralno locirana lobanjska kost, v kateri se nahajajo slušni in ravnotežni organ, poti VII. in VIII. možganskega živca, notranja karotidna arterija in jugularna vena (slika 1). Sestavljena je iz timpaničnega, skvamoznega in petroznega dela, ki skupaj oblikujejo več votlin: zunanji sluhovod, bobnična votlina oz. srednje uho, labirint oz. notranje uho ter notranji sluhovod (1, 2).



Slika 1. CT temporalne kosti. Primerno pre-zračene celice desnega mastoida (bela puščica). Srednje uho s slušnimi koščicami (siva puščica). Notranje uho – notranji sluhovod, polžek in vestibulum (svetlo siva puščica).

Radiološke tehnike slikanja temporalne kosti

Danes nam večrezinski CT omogoča prikaz anatomskih struktur temporalne kosti s prostorsko ločljivostjo 230 µm in debelino rezine do 0,1 mm. CT-preiskavo temporalne kosti naredimo s tehniko visoke ločljivosti (angl. *high resolution computed tomography*, HRCT) v treh ravninah – transverzalni, koronarni in sagitalni. Običajno izberemo debelino posameznega reza od 0,4 do 0,7 mm, z rekonstrukcijo do 0,5 mm (2–4).

MRI-preiskavo uporabljamo za prikaz struktur notranjega ušesa in možganovine ali za natančnejšo opredelitev bolezenskih sprememb srednjega in zunanega ušesa, če s CT-preiskavo nismo uspeli postaviti diagnoze. MRI omogoča sočasen prikaz struktur v različnih ravninah. Običajen protokol vključuje T1-poudarjene sekvence z dodatkom kontrasta ali brez in novejšje T2-poudarjene sekvence (angl. *constructive interference in steady state*, CISS). S slednjimi lahko prikažemo tekočino tudi znotraj labirinta in

med seboj uspešno razločimo skalo timpani, skalo vestibuli in možganske živce. MRI je edina slikovna metoda, s katero lahko prikažemo bolezenske spremembe vzdolž celotne slušne poti (2–4).

Ko se odločamo za radiološko slikovno-preiskovalno metodo na podlagi klinične slike, velja, da izberemo CT pri bolnikih s prevodno motnjo sluha, MRI-slikanje pa pri sensorinevralni izgubi sluha, tinitusu in vrtoglavici (2–4). Tabela 1 prikazuje najprimernejšo preiskavo za diagnostično obravnavo posameznih sestavnih delov temporalne kosti.

BOLEZENSKE SPREMEMBE TEMPORALNE KOSTI

Bolezenske spremembe temporalne kosti razvrstimo v pet večjih skupin: prirojene malformacije, vnetja, poškodbe, tumorji in otoskleroza.

Prirojene malformacije

Malformacije zunanega in srednjega ušesa imajo enako embriološko zasnovo, zato

Tabela 1. Najprimernejše preiskave za diagnostično obravnavo temporalne kosti. Gd – gadolinijevo kontrastno sredstvo.

	SESTAVNI DEL TEMPORALNE KOSTI	METODA IZBORA
ZUNANJE UHO	Svetlina zunanega sluhovoda	Klinični pregled otologa
	Timpanična kost	CT
	Temporomandibularni sklep	CT ali MRI (odvisno od bolezenske spremembe)
	Obušesna slinavka	MRI
	Mastoidni del obraznega živca	CT in MRI
SREDNJE UHO	Stene (zgornja, spodnja, zunanja, notranja, sprednja in zadnja)	CT
	Zgornja stena v povezavi z možganskimi ovojnicami, likvorjem in temporalnim režnjem	MRI v koronarni ravnini – T2-poudarjena sekvenca
	Kladivce, nakovalce, stremence	CT v transverzalni, koronarni in sagitalni ravnini
	Patološko mehko tkivo v votlini srednjega ušesa	CT za dokaz prisotnosti tkiva MRI za določitev izvora tkiva
NOTRANJE UHO	Koščeni labirint	CT
	Membranozni del labirinta (endolimfa, perilimfa)	MRI (T1- in T2-poudarjena sekvenca, patološko kopičenje Gd na T1-poudarjeni sekvenci)
	Izstopišče VIII. možganskega živca (ravnotežni živec)	MRI
	Okroglo in ovalno okence	CT v transverzalni in koronarni ravnini

so običajno prisotne istočasno in so vzrok prirojenim prevodnim motnjam sluha. Radiološko jih prikažemo s CT-preiskavo v treh ravninah. Radiolog mora oceniti prehodnost zunanjšega sluhovoda, velikost in obliko votline srednjega ušesa, položaj in prisotnost slušnih koščic, velikost okenc in potek obraznega živca (VII.). Malformacija zunanjšega ušesa je lahko zoženje ali popolna odsotnost svetline zunanjšega sluhovoda, malformacije srednjega ušesa pa so spremenjena oblika, zlepljenost ali popolna odsotnost posamezne slušne koščice. Obrazni živec pri opisanih nepravilnostih pogosto poteka prosto skozi votlino srednjega ušesa, na kar mora biti radiolog še posebej pozoren, saj je obrazni živec zaradi takšne lege med kirurškimi posegi izpostavljen poškodbam (1, 5).

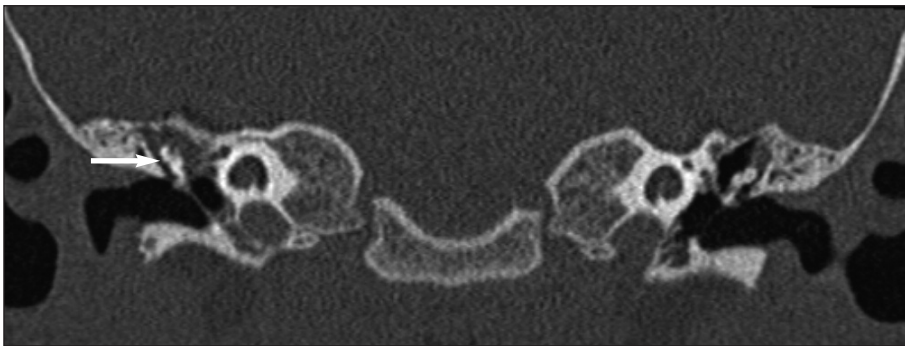
Prirojena senzorinevralna motnja sluha je posledica malformacij notranjšega ušesa ali odsotnosti slušnega živca (VIII.). Za njihov prikaz uporabljamo CT-preiskavo, s katero prikažemo koščeni del labirinta in MRI-preiskavo, ki nam omogoči odkritje malformacij membranoznega dela notranjšega ušesa in VIII. možganskega živca. Najpogosteje vidimo klinično nepomembno razširitev posteriornih polkrožnih kanalov in vestibularnega akvedukta. Nevarnejša prirojena malformacija je odsotnost koščene pregrade v polžku, ki ločuje endolimfo

(možgansko tekočino) in perilimfo (labirintno tekočino), imenovana tudi Gusherjev sindrom. Pritisk možganske tekočine se tako prenese v labirint, kar med kirurškim posegom na ovalnem okencu povzroči iztekanje labirintne tekočine in posledično popolno gluhost (6, 7).

Vnetja

Vnetja zunanjšega sluhovoda so pogost zaplet sladkorne bolezni. Kažejo se kot akutno vnetje kostnine ali osteitis z abscesi v okolišnjih tkivih. Vnetne spremembe kosti prikažemo s CT, okolnih tkiv pa z MRI-preiskavo z gadolinijevim kontrastnim sredstvom (8–10).

Najpogostejša so vnetja srednjega ušesa. Radiološko slikovno diagnostična obravnavanje je potrebna pri odraslem bolniku s seroznim vnetjem srednjega ušesa, brez predhodnih kroničnih vnetij. S CT-preiskavo izključimo prisotnost tumorja ali druge bolezenske spremembe v okolici, ki bi lahko zaprle Evstahijevo cev. Hkrati prikažemo posledice kroničnega vnetja srednjega ušesa, ki se kažejo kot zmanjšana prezračevnost mastoida in votline srednjega ušesa z zaobljenim in vbočenim bobničem. Prisotna je lahko demineralizacija slušnih koščic in timpanoskleroza. Za timpanosklerozo so značilne kalcinacije sluznice, bobniča in ligamentov slušnih koščic (10, 11).



Slika 2. CT temporalne kosti v koronarni ravnini. Mehkotkivna sprememba levo v zgornjem delu votline srednjega ušesa, ki predstavlja holesteatom. Slušne koščice so slabše vidne zaradi demineralizacije, ki jo je povzročil holesteatom (označeno s puščico).

Zaplet kroničnega vnetja srednjega ušesa je sekundarni holesteatom, ki nastane z vbočenjem ploščatega epitelija sluznice sluhovoda preko predrtega bobniča v votlino srednjega ušesa. Pri tem se oblikuje t. i. holesteatomska vrečka, v katero se odlagajo odmrle celice, ki se luščijo zaradi slabše prekrvavitve epitelija v votlini srednjega ušesa. Rastoča holesteatomska masa lahko uniči stene votline srednjega ušesa, slušne koščice in septa med posameznimi mastoidnimi zračnimi celicami. Za prepoznavo holesteatoma običajno zadostuje CT-preiskava. Na CT-preiskavi ima konveksne robove in običajno leži v zgornjem delu votline srednjega ušesa oziroma epitimpanu (slika 2). Popolna neprezačenost srednjega ušesa na CT-preiskavi onemogoča razlikovanje med holesteatomom, vnetjem ali pooperativnimi spremembami in takrat je potrebna MRI-preiskava. Na T2-poudarjeni sekvenci ima holesteatom značilno zvišan signal, na T1-poudarjeni sekvenci znižan signal, po dodatku gadolinijevega kontrastnega sredstva pa vidimo robno povišan signal. Za holesteatom je značilen izrazito visok signal na difuzijsko obteženem slikanju, kar nam omogoča prepoznavo ostanka ali ponovitve manjših holesteatomov v pooperativnih mehkotivnih spremembah (10, 12–14).

Pri vnetjih notranjega ušesa je slikovnopreiskovalna metoda izbora MRI. Akutni virusni labirintitis ima značilno povišan signal na T1-poudarjenih sekvencah z gadolinijevim kontrastnim sredstvom. Pri bakterijskih vnetjih (meningokoknih ali pnevmokoknih) lahko pride do razraščanja veziva v strukturah notranjega ušesa. Prikažemo jih kot področje znižanega signala na T2-poudarjenih sekvencah znotraj endolimfe. Po dovajanju gadolinijevega kontrastnega sredstva imajo na T1-poudarjeni sekvenci zvišan signal. Razraščanje veziva v strukturah notranjega ušesa lahko onemogoči vstavev polžkovega vsadka pri otrocih, ki so oglušeli po bakterijskem

meningitisu. Zato je bakterijski meningitis z izgubo sluha absolutna indikacija za MRI-preiskavo v vsaj sedmih dneh po izgubi sluha in vstavev polžkovega vsadka še pred razvojem vezivnih sprememb (10, 15).

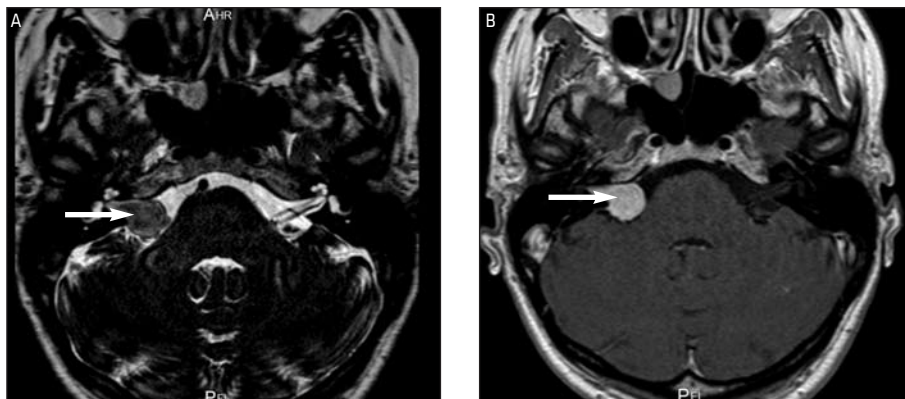
Poškodbe

Poškodbe temporalne kosti so posledica močnega topega udarca v glavo, ki lahko povzroči zlom kostnine, krvavitev v votline ušesa ali poškodbo živcev, žil in ostalih struktur srednjega oz. notranjega ušesa. Pogosto so pridružene tudi poškodbe možganovine (16).

Najpogostejše posledice poškodbe temporalne kosti so motnje sluha obeh vrst in pareza obraznega živca (17). CT-preiskava običajno zadostuje za odkritje vzroka prevodne motnje sluha po poškodbi. Ob premiku dela temporalne kosti zaradi zloma je lahko motena prehodnost zunanega sluhovoda ali votline srednjega ušesa ali pa so vzrok slušnim motnjam zlomljene oz. izpahnjene slušne koščice. Vzroke za sensorinevralno motnjo sluha po poškodbi prikažemo z MRI-preiskavo. Najpogostejši vzrok je krvavitev v labirint, ki jo prepoznamo na T1-poudarjenih sekvencah zaradi visokega signala sveže krvi. Parezo obraznega živca lahko posredno potrdimo s CT-slikanjem, kadar lomna poka poteka skozi kanal obraznega živca v votlini srednjega ušesa. V primeru negativne CT-preiskave je potrebno MR-slikanje, ker je vzrok parezi lahko otekanje in utesnitev živca v prehodu skozi ozek labirint. Signal obraznega živca je v predelu utesnitve in ob fundusu notranjega sluhovoda na T2-poudarjenih sekvencah zvišan. Ob taki najdbi na MRI-preiskavi je za ohranitev delovanja obraznega živca potrebna takojšnja dekompresija (16, 18).

Tumorji

Ker tumorji zrastejo kjerkoli v področju temporalne kosti, za njihovo prepoznavo uporabljamo tako CT- kot MRI-preiskavo. Pri



Slika 3. Tumor VIII. možganskega živca. MRI T2-poudarjena slika v transverzalni ravnini pokaže hipointenzivno tumorsko spremembo v desnem pontocerebelarnem kotu in notranjem sluhovodu vzdolž VIII. možganskega živca (A - označeno s puščico), ki se po gadolinijevem kontrastnem sredstvu na T- poudarjeni sliki izrazito obarva (B - označeno s puščico).

nekaterih tumorjih uporabimo tudi obe metodi hkrati, ker sta komplementarni.

Če novotvorba vznikne v zunanjem sluhovodu, zoži svetlino in povzroči prevodno motnjo sluha. Zadebelitev stene in klinično pomembnost zožitve svetline ocenimo s CT-preiskavo v transverzalni in sagitalni ravnini. Najpogosteje gre za benigne kostne zadebelitve, t.i. eksostoze koščene delca zunanjega sluhovoda. Malignomi zunanjega sluhovoda so redki, lahko pa vzniknejo iz sluznice zunanjega sluhovoda ali pa izvirajo iz obušesne slinavke in invazivno vraščajo v timpanično kost. Pri tovrstnih tumorjih je slikovnopreiskovalna metoda izbora MRI s kontrastnim sredstvom (19).

V srednjem ušesu najpogosteje odkrijemo benigne timpanične paragangliome, adenome, meningiome ali nevrone obraznega in slušnega živca, ki jih dobro prikažemo in zamejimo s CT-preiskavo v dveh ravninah. Primarni maligni tumorji so izredno redki. Večinoma gre za metastaze, limfome ali karcinome iz okolice, ki vraščajo v votlino srednjega ušesa (20–22).

Najpogostejša novotvorba notranjega ušesa je nevrinom ali švanom VIII. možganskega živca, ki vznikne v notranjem sluhovodu ali cerebelopontinem kotu (slika 3A in B). Klinično se lahko izraža kot senzori-

nevalna motnja sluha, vrtoglavica ali tinitus. Običajno je enostranski, pri bolnikih z nevrofibromatozo tipa 2 pa se značilno pojavi na obeh straneh. Diagnozo postavimo z MRI-preiskavo. Tumor je dobro viden na T1-poudarjeni sekvenci po dodatku gadolinijevega kontrastnega sredstva, ker ima izrazito zvišan signal. Pri izraženih simptomih je potrebna kirurška odstranitev tumorja. Možen zaplet operacije je izguba sluha, zato je izredno pomembna radiološka izključitev oz. potrditev tumorja na nasprotni strani. Kirurg v primeru obojestranskega tumorja odlašaja z operacijo. V vmesnem času se bolnika spremlja z rednimi MRI-preiskavami (15, 23, 24).

Otoskleroza

Otoskleroza pomeni napredujoče zakostenevanje ovalnega okenca in hrustančnih odrastkov ter pretvorbo normalnega koščene labirinta v nepravilno kostnino. Pogosteje se pojavi pri mladih ženskah in povzroča prevodno motnjo sluha. Najboljša metoda za potrditev klinične diagnoze je CT, kjer v začetnem stadiju bolezni vidimo področja hipodenzne oziroma razredčene kostnine pred ovalnim okencem in zadebeljen odrastek stremenca. Redkeje jih lahko vidimo tudi pred okroglim okencem ali

v predelu polžka v notranjem ušesu. Kasneje področja razredčene kostnine nadomestijo sklerotična področja nepravilne kostnine (25, 26).

ZAKLJUČEK

Pri celostni obravnavi bolezenskih sprememb in poškodb temporalne kosti imajo radiološke slikovnopreiskovalne metode

pomembno vlogo. S CT- in MRI-preiskavami prepoznamo, zamejimo in spremljamo bolezenske spremembe ter hkrati vplivamo na pravi izbor zdravljenja. Za radiologa je pomembno dobro poznavanje anatomije temporalne kosti in radioloških značilnosti bolezenskih sprememb, ki jih moramo upoštevati pri izbiri ustrezne radiološke slikovnopreiskovalne metode.

LITERATURA

1. Casselman JW, Mark AS, Butman JA. Anatomy and diseases of the temporal bone. In: Atlas SW, ed. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1193–257.
2. Alexander AE, Caldemeyer KS, Rigby P. Clinical and surgical application of reformatted high-resolution CT of the temporal bone. *Neuroimaging Clin N Am.* 1998; 8 (3): 631–50.
3. Fujii N, Inui Y, Katada K. Temporal bone anatomy: correlation of multiplanar reconstruction sections and three-dimensional computed tomography images. *Jpn J Radiol.* 2010; 28 (9): 637–48.
4. Glenn LW. Innovations in neuroimaging of skull base pathology. *Otolaryngol Clin North Am.* 2005; 38 (4): 613–29.
5. Ishimoto S, Ito K, Karino S, et al. Hearing levels in patients with microtia: correlation with temporal bone malformation. *Laryngoscope.* 2007; 117 (3): 461–5.
6. Vrabec JT, Lin JW. Inner ear anomalies in congenital aural atresia. *Otol Neurotol.* 2010; 31 (9): 1421–6.
7. Casselman JW, Offeciers FE, De Foer B, et al. CT and MR imaging of congenital abnormalities of the inner ear and internal auditory canal. *Eur J Radiol.* 2001; 40 (2): 94–104.
8. Rowlands S, Devalia H, Smith C, et al. Otitis externa in UK general practice: a survey using the UK General Practice Research Database. *Br J Gen Pract.* 2001; 51 (468): 533–8.
9. Holten KB, Gick J. Management of the patient with otitis externa. *J Fam Pract.* 2001; 50 (4): 353–60.
10. Hegde AN, Mohan S, Pandya A, et al. Imaging in infections of the head and neck. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012; 22 (4): 727–54.
11. Cunningham M, Guardiani E, Kim HJ, et al. Otitis media. *Future Microbiol.* 2012; 7 (6): 733–53.
12. Williams MT, Ayache D, Alberti C, et al. Detection of residual cholesteatoma with delayed contrast-enhanced MR imaging: initial findings. *Eur Radiol.* 2003; 13 (1): 169–74.
13. Vercruyse JP, De Foer B, Pouillon M, et al. The value of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of primary acquired and residual cholesteatoma: a surgical verified study of 100 patients. *Eur Radiol.* 2006; 16 (7): 1461–7.
14. De Foer B, Vercruyse JP, Spaepen M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the temporal bone. *Neuroradiology.* 2010; 52 (9): 785–807.
15. Mafee MF. MR imaging of intralabyrinthine schwannoma, labyrinthitis, and other labyrinthine pathology. *Otolaryngol Clin North Am.* 1995; 28 (3): 407–30.
16. Johnson F, Semaan MT, Megerian CA. Temporal bone fracture: evaluation and management in the modern era. *Otolaryngol Clin North Am.* Jun 2008; 41 (3): 597–618.
17. Yetiser S, Hidir Y, Gonul E. Facial nerve problems and hearing loss in patients with temporal bone fractures: demographic data. *J Trauma.* Dec 2008; 65 (6): 1314–20.

18. Sartoretti-Schefer S, Scherler M, Wichmann W, et al. Contrast-enhanced MR of the facial nerve in patients with posttraumatic peripheral facial nerve palsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997; 18 (6): 1115-25.
19. Devaney KO, Boschman CR, Willard SC, et al. Tumours of the external ear and temporal bone. *Lancet Oncol.* 2005; 6 (6): 411-20.
20. Alaani A, Chavda SV, Irving RM. The crucial role of imaging in determining the approach to glomus tympanicum tumours. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009; 266 (6): 827-31.
21. Maroldi R, Farina D, Palvarini L, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging of pathologic conditions of the middle ear. *Eur J Radiol.* 2001; 40 (2): 78-93.
22. Zan E, Limb CJ, Koehler JF, et al. Middle ear adenoma: a challenging diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009; 30 (8): 1602-3.
23. Juliano AFT, Maya M, Lo WW, et al. Temporal bone tumors and cerebellopontine angle lesions. In: Som PM, Bergeron RT, ed. *Head and neck imaging*, 5th ed. St Louis: Mosby; 2011. p. 1449-531.
24. Tieleman A, Casselman JW, Somers T, et al. Imaging of intralabyrinthine schwannomas: a retrospective study of 52 cases with emphasis on lesion growth. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 898-905.
25. Pulec JL. The cause of otosclerosis. *Ear Nose Throat J.* 1998; 77 (12): 941.
26. Michaels L, Soucek S. Origin and growth of otosclerosis. *Acta Otolaryngol.* 2011; 131 (5): 460-8.

Prispelo 2. 4. 2014

Hana Žitnik Remškar¹

Obravnavna zapletov Meckelovega divertikla – prikaz primera

Management of Complications of Meckel's Diverticulum – Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Meckelov divertikel, invaginacija, nepravilnost v razvoju tankega črevesa, diagnostika, zdravljenje

Meckelov divertikel je najpogostejša prirojena nepravilnost tankega črevesa. Prisoten je pri približno 2 % prebivalstva, največkrat se nahaja v distalnem delu ileuma. V večini primerov je asimptomatski, v 4–10 % pa se izrazi z akutnim zapletom, kot je krvavitev, vnetje divertikla ali obstrukcija črevesa. Najpogosteje se težave pojavijo pred drugim letom starosti, pri odraslih in mladostnikih pa do zapletov pride veliko redkeje. V prispevku je prikazan primer 21-letnega dekleta z akutnim zapletom, povezanim s prisotnostjo do tedaj neugotovljenega Meckelovega divertikla. V razpravi je opisana epidemiologija, klinična slika, diagnostika ter zdravljenje Meckelovega divertikla in pridruženih zapletov. Diagnostika je zahtevna, pogosto je usmerjena v izključevanje drugih, pogostejših vzrokov za nastanek akutne bolečine v trebuhu. Zanesljiva diagnoza je predoperativno redko postavljena. Zdravljenje zapletov Meckelovega divertikla je kirurško, prizadeti del črevesja reseciramo ali klinasto izrežemo. Zdravljenje asimptomatskega Meckelovega divertikla ni potrebno.

ABSTRACT

KEY WORDS: Meckel's diverticulum, intussusception, small bowel anomaly, diagnosis, treatment

Meckel's diverticulum is the most common anomaly of the small intestine. It is present in almost 2% of the population; its most common location is in the terminal part of the ileum. In 4–10% of the affected population, it manifests itself as an acute complication, such as bleeding, inflammation of the diverticulum or obstruction of the bowel lumen. In over half of all cases, the complications of Meckel's diverticulum arise before the age of two. Clinical findings are much less frequent in adolescents or adults. We present a case of a 21-year-old female with acute abdominal pain, due to complications in connection with previously undiagnosed Meckel's diverticulum. We discuss the epidemiology, clinical findings, diagnostic procedures, and treatment. There is little possibility that the diagnosis of Meckel's diverticulum is made before surgical treatment due to complications.

¹ Hana Žitnik Remškar, dr. med., Oddelek za radiologijo, Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice; hana.zitnik-remskar@sb-je.si

In symptomatic cases, it requires surgical removal, either by resection of the affected segment or, less commonly, by removing a small part of the intestinal wall that contains the diverticulum. Asymptomatic diverticula do not require any kind of treatment.

UVOD

Meckelov divertikel je najpogostejša prirojena nepravilnost tankega črevesa. Po oce-ni podatkov iz obdukcij in iz retrospektiv-nih epidemioloških študij je prisotna pri približno 2% prebivalstva, dejanska inciden-ca v prebivalstvu pa ni znana (1). V večini primerov je asimptomatski, v 4–10% pa povzroča zaplete, ki praviloma privedejo do obravnave bolnika v urgentni ambulanti (2, 3). Skoraj polovica bolnikov, ki so obrav-navani zaradi zapletov ob prisotnosti Meck-elovega divertikla, je starih manj kot dve leti (2). Najpogostejši zaplet v otroški dobi je krvavitev (4). Pri odraslih so zapleti mno-go redkejši: najpogosteje se pojavi mehanski ileus tankega črevesa, vnetje oz. divertikuli-tis ali krvavitev iz divertikla (2, 4).

V prispevku je predstavljen primer bol-nice s klinično sliko akutnega abdomna, pri kateri je bil zgodaj v poteku bolezni s po-močju UZ-pregleda ugotovljen mehanski ileus in postavljen sum na invaginacijo tan-kega črevesa. Divertikel je bil dokazan pri operativni odstranitvi prizadetega predela. Namen v prispevku opisanega primera je predstaviti tipično klinično sliko, diagno-stiko in zdravljenje zapletov Meckelovega divertikla. Nanj je treba pomisliti in ga v sklopu diferencialne diagnoze izključiti pri bolnikih, ki so zaradi akutno nastale bolečine v trebuhu pregledani v urgentni ambulanti (5–7).

KLINIČNI PRIMER

Enaindvajsetletna bolnica je bila v zgodnjih jutranjih urah pregledana v urgentni kirurški ambulanti Splošne bolnišnice Jesenice zaradi en dan trajajoče, stalno prisotne, močne bolečine v zgornjem delu trebuha. Prejšnji dan je večkrat bruhalo po vsakem

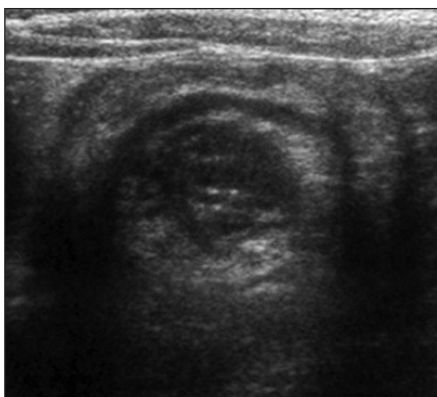
obroku hrane. Ponoči je večkrat odvajala tekoče blato; od takrat ni odvajala niti vetrov, niti blata. Do tega pregleda večjih težav z zdravjem ni imela. Pred šestimi meseci je začela prejemati inhibitor protonske črpalke zaradi gastroezofagealne refluksne bolezni.

Pri pregledu je bila bolnica prizadeta zaradi bolečine, blede, mirna. Krvni tlak je bil 110/74 mmHg, frekvenca pulza 80/min, frekvenca dihanja 16/min, saturacija, izmer-jena s pulznim oksimetrom, je bila 98%. Izmerjena telesna temperatura je bila v me-jah normale. Ugotovitve pri usmerjenem pregledu trebuha so bile naslednje: trebuh je bil v nivoju prsnega koša, meteorističen; pri palpaciji sta bila ugotovljena difuzna občutljivost in mišični odpor, najizrazitej-ša v spodnjem desnem kvadrantu, tipnih rezistenc nismo odkrili, peristaltika ni bila slišna, kilna izstopišča so bila prosta. Pri rektalnem pregledu na rokavici ni bilo sledov blata ali sveže krvi, na dosegu prsta ni bilo tipnih rezistenc ali bolečih mest. Pri usmerjenem pregledu ostalih organskih sistemov ni bilo ugotovljenih posebnosti.

Bolnici je bil odvzet vzorec periferne venske krvi za laboratorijsko preiskavo, v katerem je bilo ugotovljeno povišano število levkocitov v krvi ($13,22 \times 10^9/l$) in blago povišana koncentracija C-reaktivne-ga proteina (14,7 mg/l). Ostale vrednosti opravljenih krvnih preiskav (hemogram, testi ledvičnega delovanja, jetrni testi, ami-laza, lipaza) in vrednosti pri pregledu vzor-ca urina so bile v mejah normale. Test na prisotnost nosečnosti (humani horionski gonadotropin, β -HCG) je bil negativen. Na preglednem RTG posnetku trebuha stoje so bili vidni zračno-tekočinski nivoji, ki so kazali na zaporo tankega črevesja (slika 1).



Slika 1. Rentgenski posnetek trebuha stoje. Vidni so zračno-tekočinski nivoji, ki kažejo na zaporo tankega črevesa.



Slika 2. Z ultrazvočno preiskavo viden invaginiran segment tankega črevesa. Pri ultrazvočni preiskavi je značilno viden t. i. znak tarče oziroma znak krofa, ki je posledica navidezne podvojitve črevesne stene pri invaginaciji (8).

Opravljen je bil UZ-pregled trebuha, ki je prikazal razširjene vijuge jejunuma in proksimalnega ileuma s prisotno plitvo peristaltiko, v dnu male medenice pa segment črevesa, ki je dajal vtis invaginacije (slika 2). V ostalih pregledanih strukturah trebuha z UZ ni bilo videti posebnosti.

Zaradi hudih bolečin smo bolnici že v ambulanti intravensko vbrizgali eno ampulo natrijevega metamizolata (analgetik) in eno ampulo trospijevega klorida (spazmolitik), ob tem je bolečina nekoliko popustila. Bolnica je bila zaradi UZ-ugotovljene invaginacije tankega črevesa zaradi opazovanja sprejeta na oddelek abdominalne kirurgije Splošne bolnišnice Jesenice in ob odsotnosti izboljšanja klinične slike še



Slika 3. Mesto invaginacije tankega črevesa med operacijo. Prikazan je ishemični segment ileuma, ki je bil uvihan v priležnem delu črevesa, distalno od ležišča baze Meckelovega divertikla. Pred njim je prišlo do zapore svetline črevesa in do zastoja črevesne vsebine, kar je povzročilo opisano klinično sliko. Opravljena je bila resekcija prikazanega segmenta.



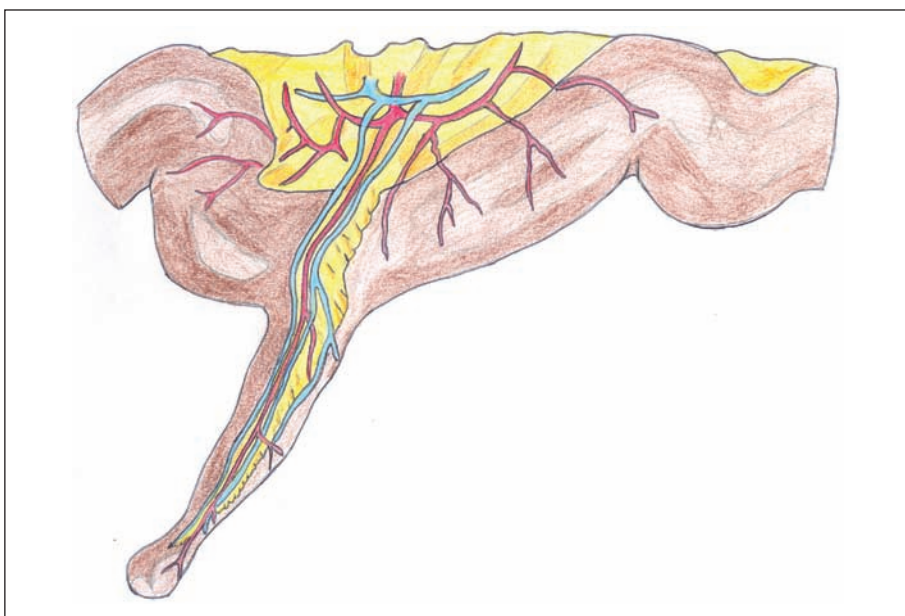
Slika 4. Meckelov divertikel med operacijo.

isti dan urgentno operirana. Opravljena je bila operativna eksploracija trebuha skozi mediano laparotomijo. Pri tem smo našli ileo-ilealno invaginacijo, katere vodilo je bil Meckelov divertikel. Invaginacija je bila mehansko razrešena in divertikel je bil odstranjen s segmentno resekcijo ileuma, na mestu resekcije je bila narejena anastomoza konec s koncem (slika 3, slika 4). Preparat je bil poslan na histološko preiskavo, ki je pokazala prisotnost želodčne sluznice v divertiklu. Zapletov po operaciji ali med okrevanjem v bolnišnici ni bilo in bolnica je bila peti dan po sprejemu odpuščena domov. Pri bolnici je bilo malo verjetno, da bi prišlo do poznejših pooperativnih zapletov, zato kontrolnega pregleda nismo predvideli.

RAZPRAVA

Meckelov divertikel je prirojena nepravilnost tankega črevesa, ki nastane med petim in sedmim tednom embrionalnega razvoja. Gre za ostanek proksimalnega dela omfa-

loenteričnega voda, ki je do tega obdobja normalna povezava med rumenjarkovo vrečko in tankim črevesom zarodka. Do konca sedmega tedna se ta povezava zapre, lahko pa pride do nepravilnosti v zapiranju in posledično do zaostanka funkcionalnih struktur ali veziva v poteku tega voda. Najpogostejša od teh nepravilnosti je razvoj Meckelovega divertikla – cevaste izbokline v steni tankega črevesa, ki vsebuje vse tri plasti črevesne stene (slika 5). Največkrat se nahaja na distalnem delu ileuma, na zadnjih 40 do 90 cm pred prehodom tankega v debelo črevo. Vedno leži na nasprotni strani črevesa od mezenterija, pogosto ga s trebušno steno povezuje trak veziva. Običajno je divertikel dolg od enega do devet cm, za nastanek zapletov in kirurško obravnavo pa je pomemben premer baze divertikla. Širša baza divertikla predstavlja manjšo možnost za zaplete, a hkrati zahtevnejšo omejeno odstranitev pri operaciji zaradi potrebe po večji segmentni resekciji črevesa (2, 7, 9).



Slika 5. Shematska slika Meckelovega divertikla. Vidna je lega divertikla na nasprotni strani črevesa od mezenterija ter potek samostojnih žilnih vej, ki se odcepijo od mezenterialnega žilja za divertikel (11).

Ker omfaloenterični vod vsebuje pluri-potentne celice, so v sluznici divertikla lahko prisotne različne ektopične celice oz. tkivo. V približno 40% vsebuje ektopično sluznico želodca, mnogo redkeje pa vsebuje tkivo trebušne slinavke. Pogostnost Meckelovega divertikla je enaka pri obeh spolih, pojav zapletov pa je iz nejasnih vzrokov tri do štirikrat pogostejši pri moških (7, 10).

Klinična slika in zapleti

Meckelov divertikel se klinično izrazi v 4–10% primerov, od teh se več kot polovica pojavi v prvih dveh letih življenja (3,7, 12). V večini primerov je Meckelov divertikel asimptomatski in je najpogosteje odkrit naključno pri preiskavah trebušne votline in tankega črevesa zaradi drugih vzrokov. Pogosti zapleti, povezani z Meckelovim divertiklom, so obstrukcija črevesja, krvavitev in vnetje. Redkeje pride do nastanka fistul na trebušno steno, predrtja, torzije divertikla ali volvulusa črevesa. Tveganje za nastanek zapletov upada z naraščajočo starostjo. V otroški dobi je najpogostejši zaplet krvavitev, v odrasli dobi pa so pogostejši ostali zapleti (7).

Mehanska zapora tankega črevesa oziroma mehanski ileus se kaže s krčevito bolečino v trebuhu, z bruhanjem in zaporo odvajanja blata. Kot posledica invaginacije črevesa zaradi Meckelovega divertikla se pojavi pri vseh starostnih skupinah, pri odraslih bolnikih pa je najpogostejši zaplet (2, 7). Peristaltika znotraj divertikla povzroči njegovo vbočenje v svetlino črevesa, kjer nato skupaj s črevesno vsebino in peristaltičnim valom potuje vedno bolj aboralno. Črevesna vijuga potegne s sabo tudi pripadajoči mezenterij. Pritisk na mezenterij v uvihani črevesni vijugi povzroča venski zastoj in oteklino črevesne vijuge, kar lahko pripelje do krvavitve v črevo. Če traja dlje časa, nastane ovira v arterijskem obtoku in ishemična nekroza tega predela (2, 6, 10, 13). Pri invaginaciji se lahko pojavi odvajanje krvavega blata, ki ima zelo tipičen izgled »borovničeve marmelade«.

Akutno vnetje Meckelovega divertikla oziroma divertikulitis se klinično kaže s krčevitimi bolečinami v spodnjem delu trebuha, predvsem v periumbilikalni regiji, ki se lahko širijo v desno dimeljsko regijo; zatem nastopi stalna parietalna bolečina nad mestom vnetega divertikla, kar daje podobno sliko kot akutno vnetje slepiča (2). Vnetje v okolnem tkivu lahko sproži nastanek prirastlin, ki v nekaterih primerih privedejo do mehanske zapore črevesa. Subakutno ali kronično vnetje Meckelovega divertikla je zelo redko (2, 10).

Najpogostejši vzrok večjih krvavitev iz tankega črevesa pri otrocih je razjeda v Meckelovem divertiklu (2). Običajno se pojavi do drugega leta starosti, pogosto se ponavlja in včasih neposredno ogroža bolnikovo življenje (2). Krvavitev najpogosteje povzroči peptična razjeda sluznice, ki nastane ob prisotnosti ektopične želodčne sluznice v divertiklu. Kaže se neposredno s svežo krvjo na blatu, ki je izrazito drugačna od krvavitve pri invaginaciji črevesa. Bolj neopazno se kaže z znaki, kot so utrujenost, zaostanek v rasti in razvoju, bolečine v trebuhu ter anemija. V redkih primerih pride do predrtja razjede in difuznega peritonitisa (10).

Redko v Meckelovem divertiklu pride do razvoja benignega tumorja, npr. leiomioma ali angioma. Malignomi so prav tako redki, večina je karcinoidov, lahko se pojavijo tudi sarkom, adenokarcinom itd. (7, 10).

Diagnostika

Ugotavljanje Meckelovega divertikla je težavno, pogosto je diagnoza dokončno postavljena šele ob operativnem zdravljenju zapletov. Pri nujni obravnavi bolnika si zaplete Meckelovega divertikla najpogosteje skušamo prikazati s slikovno diagnostiko (14).

Prva preiskava je običajno pregledna RTG-slika trebuha pri bolniku, ki leži na hrbtu, stoji ali leži na levem boku, na kateri so vidni nespecifični znaki zapore tankega črevesa ali predrtja votlega organa, če sta

prisotni (2). Pregled trebuha z UZ je dobro dostopna preiskava, ki prikaže predvsem zaplete divertikla (5). Če si jo uspemo prikazati, je na UZ-preiskavi invaginacija tankega črevesa lepo vidna, kot v primeru naše bolnice. Asimptomatski divertikel je z UZ težje odkriti (14).

Naslednja preiskava, ki jo opravimo, če bolnikovo stanje to dopušča, je CT-preiskava trebuha, večinoma z uporabo intravenskega kontrastnega sredstva. Zelo pogosto odkrije zaplete divertikla, medtem ko je asimptomatski divertikel težko ločiti od preostalega tankega črevesa (5).

Pri bolniku s klinično sliko akutnega abdomna, kjer zanesljive diagnoze nismo uspeli postaviti, bodisi zaradi akutne življenjske ogroženosti, ki ne dopušča nadaljnje diagnostike, ali zaradi nepovednih rezultatov opravljenih preiskav, opravimo operativno eksploracijo trebuha. Ta omogoča hkrati diagnostiko in zdravljenje bolezenskega procesa (15).

Če je glavni znak boleznii dlje časa trajajoča krvavitev iz črevesa in bolnik akutno ni prizadet, lahko opravimo scintigrafijo z radioizotopom tehnecija. Radioizotop označi ektopično ležeče tkivo želodčne sluznice v divertiklu, če je to prisotno. Preiskava je težje dostopna in redko uporabljena. Angiografija mezenteričnih arterij prav tako omogoča natančno določitev izvora krvavitve, a jo zaradi boljše dostopnosti, primerne zanesljivosti in neinvazivnosti ostalih preiskav zelo redko uporabimo (14).

Meckelov divertikel si lahko prikažemo tudi z drugimi metodami, ki se v akutni obravnavi bolnika praviloma ne uporabljajo. Najpogosteje gre za naključno najdbo pri preiskavi zaradi drugih vzrokov. Divertikel si lahko prikažemo npr. pri rentgenski kontrastni preiskavi s zaužitjem barija ali pri kapsulni endoskopiji črevesa (6, 10).

Dokaz prisotnosti Meckelovega divertikla pri preiskavi ne izključuje drugih vzrokov, ki bi lahko povzročili nastanek težav pri bolniku (14). Od stanj, ki lahko povzro-

čijo podobno klinično sliko kot zapleti Meckelovega divertikla, moramo izključiti predvsem akutno vnetje slepiča, gastroenteritis, peptični ulkus želodca, kronično vnetno črevesno bolezen in druge motnje v razvoju prebavnega trakta, predvsem pri zelo mladih bolnikih, npr. Hirschsprungovo bolezen (2, 10).

Zdravljenje

Akutni zapleti, povezani s prisotnostjo Meckelovega divertikla, zahtevajo hitro ukrepanje, v nekaterih primerih lahko celo ogrožajo življenje bolnika. Prisotnost zapletov je indikacija za operativno zdravljenje (16).

Največkrat je potreben pristop z laparotomijo, v nekaterih primerih je odstranitev lahko opravljena laparoskopsko. Metodi sta enakovredni po izidu zdravljenja, način pristopa pa je odvisen predvsem od kliničnega stanja bolnika, pridruženih bolezni, anatomskih razmer pri bolniku in izkušenosti operaterja ter njegove izbire metode (3, 4, 15, 17). Izjemoma zadostuje, če Meckelov divertikel klinasto izrežemo. Pri tem moramo paziti, da odstranimo celotno bazo, ki lahko vsebuje ektopično želodčno sluznico. V večini primerov je potrebna segmentna odstranitev prizadetega dela črevesa s pripadajočim mezenterijem (2). Če je prizadeti segment izrazito ishemično okvarjen (kot se je izkazalo pri našem kliničnem primeru), je segmentna resekcija neizogibna (3).

Zdravljenje asimptomatskega, pri slikovni preiskavi naključno odkritega Meckelovega divertikla, ni potrebno (2, 6, 10). Mnenja glede smiselnosti odstranitve asimptomatskega, med abdominalno operacijo naključno odkritega Meckelovega divertikla, so deljena (18–20). Trenutno prevladujoče mnenje je, da ni priporočljiva, saj je možnost pooperativnih zapletov pri odstranitvi neprizadetega dela črevesa večja kot verjetnost za nastanek zapletov, povezanih s prisotnostjo divertikla (18, 19, 21). Dolgo-

ročno spremljanje bolnikov po operaciji ponavadi ni potrebno.

ZAKLJUČEK

Meckelov divertikel je redka prirojena nepravilnost tankega črevesa, ki v večini primerov ne povzroča težav. Pri 4–10 % se izrazi z zapleti. Diagnostika je zahtevna, pogosto

je usmerjena v izključevanje drugih, pogostejših vzrokov za nastanek akutne bolečine v trebuhu. Zanesljiva diagnoza je predoperativno redko postavljena. Zdravljenje zapletov Meckelovega divertikla je kirurško, prizadeti del črevesja reseciramo ali klinasto izrežemo. Zdravljenje asimptomatskega Meckelovega divertikla ni potrebno.

LITERATURA

1. Madhyastha S, Prabhu LV, Saralaya V, et al. Meckel's diverticulum. A case report. *Int J Morphol*. 2007; 25 (3): 519–22.
2. Gadžijev E, Flis V. Akutni abdomen. Maribor: Založba Pivec; 2009.
3. Rosen MJ, Ponsky JR. Atlas of surgical techniques for the upper gastrointestinal tract and small bowel. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 303–15.
4. Ito T, Sato K, Maekawa H, et al. Adult intussusception caused by an inverted Meckel diverticulum. *Case Rep Gastroenterol*. 2011; 5 (2): 320–4.
5. Morrison J, Jeanmonod R. Case report: Intussusception secondary to a Meckel's diverticulum in an adolescent. *Case reports in emergency medicine* [internet]. 2011 [citirano 2013 Nov 20]; Dosegljivo na: <http://www.hindawi.com/crim/em/2011/623863/>
6. Sagar J, Kumar V, Shah DK. Meckel's diverticulum: a systematic review. *J R Soc Med*. 2006; 99 (10): 501–5.
7. Rabinowitz SS. Pediatric Meckel diverticulum [internet]. Medscape; c1994–2013 [citirano 2013 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/931229-overview#0104>
8. Weerakkody Y, Amini B. Intussusception [internet]. Radiopaedia; c2005–2013 [citirano 2013 Nov 27]. Dosegljivo na: <http://radiopaedia.org/articles/intussusception>
9. Ding Y, Zhou Y, Ji Z, et al. Laparoscopic management of perforated Meckel's diverticulum in adults. *Int J Med Sci*. 2012; 9 (3): 242–7.
10. Harken AH, Moore EE, eds. *Abernathy's surgical secrets*. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.
11. Wikipedia Contributors. Diverticule de Meckel [internet]. Wikipedia, The Free Encyclopaedia; 2006 May 26 [citirano 2013 Nov 27]. Dosegljivo na: http://en.wikipedia.org/wiki/File:Diverticule_de_Meckel.jpg
12. Williamson RC, Cooper MJ, Thomas WE. Intussusception of invaginated Meckel's diverticulum. *J R Soc Med*. 1984; 77 (8): 652–5.
13. Elsayes KM, Menias OC, Harin HJ, et al. Imaging manifestations of Meckel's diverticulum. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 189 (1): 81–8.
14. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers MB, et al. *Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.
15. Rivas H, Cacchione RN, Allen JW. Laparoscopic management of Meckel's diverticulum in adults. *Surg Endosc*. 2003; 14 (7): 620–2.
16. Kuwajerwala NK. Meckel's diverticulum [internet]. Medscape; c1994–2013 [citirano 2013 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/194776>
17. Lima M, Gargano T, Maffi M. An unusual case of intramural Meckel's diverticulum as a lead point for ileoileal intussusception – laparoscopically assisted management. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2013; 1 (5): 111–3.
18. Zani A, Eaton S, Rees CM, et al. Incidentally detected Meckel diverticulum: to resect or not to resect? *Ann Surg*. 2008; 247 (2): 276–81.

19. Bona D, Schipeni LS, Nencioni M, et al. Laparoscopic resection for incidentally detected Meckel diverticulum. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (31): 4961-3.
20. Tauro LF, George C, Rao SB, et al. Asymptomatic Meckel's diverticulum in adults: is diverticulotomy indicated? *Saudi J Gastroenterol.* 2010; 16 (3): 198-202.
21. Schein M, Rogers PN, Assalia A, eds. *Schein's common sense emergency abdominal surgery.* 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2010. p. 372.

Prispelo 20. 11. 2013

Grega Kragelj¹, Lucija Šarc²

Zastrupitev z antipsihotikom flufenazinom – prikaz primera

Fluphenazine Poisoning – Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zastrupitev, flufenazin, tipični antipsihotiki

Antipsihotiki so heterogena skupina zdravil, ki imajo široko paleto uporabe. Zastrupitve z antipsihotiki so pri nas po pogostosti na osmem mestu v skupini namernih zastrupitev z zdravili. Zaradi številnih tarčnih receptorjev, stranskih učinkov, ki so prisotni že v terapevtskem območju, in odmerka odvisnih učinkov, ki jih imajo antipsihotiki, se klinične slike zastrupitev z njimi lahko medsebojno močno razlikujejo. V prispevku prikazujemo bolnika, ki je zaužil večjo količino flufenazina.

ABSTRACT

KEY WORDS: poisoning, fluphenazine, typical antipsychotic

Antipsychotics are a heterogeneous group of drugs with multiple usages. Poisoning with antipsychotics is the eighth most common poisoning with drugs affecting the neural system. Due to a high number of target receptors, side effects occurring already at therapeutic doses and dose-dependent effects, every poisoning has its unique clinical presentation. In this paper we present a patient, intoxicated with fluphenazine.

¹ Grega Kragelj, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; grega.kragelj@gmail.com

² Asist. dr. Lucija Šarc, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

V Sloveniji so zastrupitve z zdravili, ki vplivajo na živčevje (psihofarmaki), dokaj pogoste. V večini primerov so posledica poskusa samomora (po podatkih študije iz leta 2008 je bilo namreč med vsemi zastrupitvami kar 84,5 % zastrupitev namernih). Med zastrupitvami z zdravili so sicer na prvem mestu benzodiazepini, antipsihotiki pa na osmem, pri čemer so zastrupitve z benzodiazepini več kot 10-krat pogostejše (1).

Ravno zaradi relativno redko opisanih primerov in zanimive motorične simptomatike v prispevku na kratko opredeljujemo delitev antipsihotikov, njihovo farmakokinetiko in farmakodinamiko, nato pa se na podlagi kliničnega primera podrobneje posvečamo zastrupitvi s flufenazinom.

ANTIPSIHOTIKI

Antipsihotiki so heterogena skupina zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje psihoz ali težko vodljive depresije s psihotičnimi simptomi. Delujejo predvsem kot antagonisti dopaminskih receptorjev D_2 v mezolimbicnem in mezokortikalnem sistemu. Receptorje D_2 najdemo tudi v drugih možganskih strukturah, npr. v kemoreceptorski prožilni coni, hipotalamusu in nigrostriatni poti. Za razumevanje klinične slike zastrupitve je pomembna predvsem nigrostriatna pot, ki sodeluje pri koordinaciji hotenih gibov; ob zavori nigrostriatnih receptorjev D_2 pride do številnih stranskih učinkov motoričnega sistema, ki jih bomo opisali v nadaljevanju (2).

Antipsihotike v praksi delimo glede na njihove klinične učinke na tipične in atipične. Atipični antipsihotiki v primerjavi s tipičnimi povzročajo manj ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Nekateri avtorji danes tej trditvi sicer oporekajo, vendar bo delitev verjetno še nekaj časa ostala v uporabi (3). Flufenazin, s katerim je prišlo do zastrupitve v našem primeru, sodi med tipične antipsihotike, zaradi česar se v nadaljevanju omejujemo predvsem na opis tipičnih antipsihotikov.

Tipične antipsihotike lahko dalje delimo tudi na podlagi kemijske zgradbe na (4):

- butirofenone (droperidol, haloperidol),
- difenilbutilpiperidine,
- fenotiazine (klorpromazin, promazin, flufenazin) in
- tioksantene (flupentiksol, zuklopentiksol).

Mehanizem delovanja tipičnih antipsihotikov

Kot smo že opisali, je pri antipsihotikih v ospredju antagonistično delovanje na receptorjih D_2 mezolimbicnega in mezokortikalnega trakta, kjer z zavoro prenosa signala učinkujejo predvsem na pogosto prisotne pozitivne simptome psihoz (npr. halucinacije). Za tipične antipsihotike je obenem značilno, da le slabo odpravljajo negativne simptome psihoz (anhedonija, socialni umik, otopelost itd.), kar nekateri avtorji pripisujejo (pre)šibkemu antagonizmu na 5-hidroksitriptaminskih (serotoninskih) receptorjih tipa 2 (receptorji $5-HT_2$) mezokortikalne poti (5). Tipični antipsihotiki delujejo še kot antagonisti muskarinskih receptorjev M_1 in M_2 in α -adrenergičnih receptorjev (6). Zavarajo tudi napetostno odvisne hitre natrijeve kanalčke in kalijeve kanalčke srčne mišičnine, kar lahko povzroči razširjenje kompleksa QRS, podaljšanje dobe QT in celo polimorfno prekatno tahikardijo – *torsades de pointes* (7–10).

Stranski učinki zdravljenja s tipičnimi antipsihotiki

Večina tipičnih antipsihotikov ima pogosto že v terapevtskem območju različne stranske učinke, katerih vzrok je delovanje antipsihotikov na več receptorjev (11).

Znaki spremembe kognitivnih funkcij

Antagonistično delovanje na histaminske receptorje H_1 lahko povzroča stranske učinke, kot so zmanjšanje koncentracije, umirjenost in apatičnost ali zaspanost. V kombinaciji z antagonizmom receptorjev M_1 in receptorjev D_2 izven mezolimbicnih poti lahko

pride tudi do zmedenosti, zamračenosti, motenj spomina ali delirija (12).

Periferni antiholinergični znaki

Zaradi antagonističnega delovanja na periferne muskarinske receptorje so lahko prisotni različni antiholinergični simptomi in znaki (midriaza in motnje vida, suha ustna sluznica, tahikardija, zaprtje itd.) (4, 13).

Ekstrapiramidni stranski učinki

Pod pojmom ekstrapiramidni stranski učinki razumemo vse klinične znake, ki so posledica nehotene mišične aktivnosti. Najpogosteje so prisotni pri uporabi visokopotentnih tipičnih antipsihotikov, vendar pa se lahko pojavijo pri uporabi kateregakoli antipsihotika. Glavna vzroka za njihov nastanek naj bi pri tipičnih antipsihotikih (v primerjavi z atipičnimi) bila šibkejši antagonizem receptorjev 5-HT_{2A} in dolgotrajnejša vezava na receptorje D₂ nigrostriatnih poti (4, 14).

Med ekstrapiramidne stranske učinke sodijo akutne distonije (tudi opistotonus), psihomotorični nemir (akatzija), parkinsonizmi in tardivne diskinezije. Opis posameznih ekstrapiramidnih stranskih učinkov presega namen tega članka.

Maligni nevroleptični sindrom

Maligni nevroleptični sindrom je urgentno stanje, katerega patofiziološko ozadje še ni natančno poznano. Opredelitev sindroma je dokaj ohlapna, pri čemer so najpogosteje vključeni kriteriji ekstrapiramidna simptomatika, hipertermija in avtonomna disfunkcija s povečanjem znojenja, nihanji krvnega tlaka in porastom srčne frekvence. Druge značilne spremembe zajemajo tudi spremembo zavesti, povišano koncentracijo levkocitov v krvi, dvig nivoja serumske kreatin-kinaze itd.

Po navadi nastane pri uporabi tipičnih antipsihotikov, vendar lahko do sindroma pride tudi ob uporabi atipičnih antipsihotikov, nekaterih antiemetikov in celo nenadnem prenehanju uporabe dopaminskih ago-

nistov. Prepoznavanje sindroma je nujno, saj lahko le s prekinitvijo vnosa vzročnega zdravila in podpornim zdravljenjem rešimo bolnikovo življenje (15).

ZASTRUPITEV S TIPIČNIMI ANTIPSIHOTIKI

Zastrupitev z antipsihotiki je najpogostejša pri samomorilnih osebah, naj bo to načrtna ali impulzivna odločitev. Do nenamerne zastrupitve pride le redko in predvsem pri otrocih.

Klinična slika zastrupitve

Zastrupitev z antipsihotiki nima enoznačne klinične slike, posamezne zastrupitve se namreč med seboj razlikujejo glede na zaužiti odmerek, obliko (preparati s podaljšanim sproščanjem, depo preparati itd.) in nenazadnje glede na vrsto antipsihotika. Ne smemo pozabiti na to, da se nekateri izmed stranskih učinkov antipsihotikov lahko pokažejo tudi pri prekomernem vnosu antipsihotika (t. i. idiosinkrazični ali od doze neodvisni, nepredvidljivi stranski učinki).

Najpogosteje pride do sprememb delovanja osrednjega živčevja z različno izraženo stopnjo motnje zavesti, medtem ko je popolna zavora delovanja dihalnega centra redka (4). Lahko so prisotni tudi drugi simptomi motenj delovanja osrednjega živčevja, npr. nemir, agitiranost, delirij ali halucinacije, ki jih lahko zmotno pripisujemo osnovni psihiatrični bolezni.

Nekateri antipsihotiki močno inhibirajo muskarinske receptorje in zastrupitev se lahko kaže s polno razvito sliko antiholinergičnega sindroma: midriaza, suhe sluznice in zmanjšano potenje, tahikardija ter retenca urina in blata. Tisti antipsihotiki, ki delujejo na α 1-adrenergične receptorje, lahko v visokem odmerku povzročijo hipotenzijo. Možne so tudi motnje srčnega ritma, ki so bile opisane v razdelku Mehanizem delovanja tipičnih antipsihotikov. Vsi antipsihotiki tudi povečajo možnost nastanka epileptičnih krčev (13).

UKREPI OB ZASTRUPITVI Z ANTIPSIHOTIKI

Splošni ukrepi zajemajo tiste vrste simptomatskega in podpornega zdravljenja, ki pripomorejo k izboljšanju izida zastrupitve, ne da bi specifično, tarčno delovali na strupeno snov ali njeno prijemališče. Pri zastrupitvi z antipsihotiki poskrbimo za zaščito bolnika z zoženo zavestjo ali nezavestjo. Pretehtati je treba, ali moramo bolnika intubirati (motnje dihanja, bruhanje ob oslABLjenem žrelnem refleksu itd.). Varujemo ga pred mehanskimi poškodbami v primeru krčev in umirimo krče z zdravili (16).

Z dekontaminacijo (izpiranje želodca, dajanje aktivnega oglja in odvajala), zmanjšamo količino strupene snovi, še preden se absorbira v telo. Za izpiranje želodca se odločamo predvsem glede na čas, ki je pretekel od zaužitja. Praviloma izpiranje želodca izvajamo znotraj prve ure po zaužitju velike količine toksične snovi, če ni kontraindikacij; pri nekaterih antipsihotikih, ki imajo izraženo antiholinergično delovanje in upočasnijo peristaltiko, pa lahko tudi po nekoliko daljšem času. Damo aktivno oglje in odvajalo. Poskrbimo, da bo bolnik po štirih do šestih urah po uvedbi aktivnega oglja odvajal blato.

Antipsihotiki imajo velik volumen porazdelitve, zato metode pospešene eliminacije, kot sta hemodializa in hemoperfuzija, niso učinkovite. Učinkovitost ponavljajočih odmerkov oglja ni raziskana. Poskrbimo za dobro hidracijo, ob čemer smo pozorni na morebitno retenco urina (17).

Sicer je zdravljenje zastrupitev z antipsihotiki simptomatsko, saj specifičnega antidota ni. Ekstrapiramidne stranske učinke zdravimo z biperidenom, epileptične krče z diazepamom, pri motnjah srčnega ritma zaradi širokega kompleksa QRS pa dajemo natrijev bikarbonat. Maligni nevroleptični sindrom zdravimo s hlajenjem telesa, hidracijo in odmerjanjem dantrolena oziroma bromokriptina (4, 13, 18).

Asimptomatskemu zastrupljencu moramo nadzirati življenjske funkcije vsaj šest ur, po zaužitju pripravkov s podaljšanim sproščanjem 24 ur, sicer pa toliko časa, dokler so prisotni simptomi in znaki, ki zahtevajo stalno spremljanje.

PRIKAZ PRIMERA

Dvaintridesetletni bolnik je zvečer na dan sprejema zaužil neznano količino tablet flufenazina. Iz anamneze ni bilo mogoče ugotoviti, ali je šlo za namerno zastrupitev v samomorilne namene ali za nenamerno zaužitje supraterepevskega odmerka zdravila. Svojci so ga našli ležati negibnega na tleh in povedali, da v tem položaju ni mogel biti več kot pol ure. Poklicali so reševalno službo.

Ob pregledu v urgentni ambulanti je bil v opistotonusu, neodziven na bolečino, ocena po Glasgowski lestvici kome je bila 3, dihal je spontano s frekvenco 16/min, nasičenost krvi s kisikom brez dodanega kisika je bila 97 %, krvni tlak 120/70 mmHg in telesna temperatura 36,1 °C. Koža je bila topla, suha in normalne barve, pogled odklonjen v desno, zenice so bile široke in odzivne na svetlobo. Vrat je bil zaradi opistotonusa rigid. Dihanje nad pljuči je bilo normalno slišno, srčna akcija je bila ritmična s frekvenco do 122/min. Trebuh je bil v nivoju prsnega koša, brez tipnih patoloških rezistenc in s slišno peristaltiko. Okončine so bile brez edemov, s simetrično tipnimi perifernimi pulzi.

Po nasvetu konziliarnega toksikologa iz Centra za zastrupitve so napravili lavažo želodca, dali aktivno oglje v odmerku 1 g/kg telesne teže in salinično odvajalo (magnezijev sulfat). Zaradi opistotonusa je prejel biperiden 2,5 mg intravensko.

Dvanajstkanalni EKG je pokazal sinusni ritem s frekvenco 118/min in vertikalno srčno os. Ob psihomotoričnem nemiru, ki je bil prisoten, je bila osnovna krivulja tako žagasta, da subtilnih sprememb ni bilo moč ocenjevati. Laboratorijski izvidi so bili brez

posebnih odstopanj. Bolnik je bil 10 ur opazovan v intenzivni enoti na urgenci in nato premeščen na Center za zastrupitve. Prejel je 500 ml 5 % glukoze in 500 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida. V času zdravljenja se je še trikrat pojavil opistotonus, ki je bil uspešno prekinjen z intravenskim odmerkom 2,5 mg biperidena.

Ko je bolnik postal pogovorljiv, je bilo opaziti razvit psihomotorični nemir, ki bi lahko bil povezan tako s predobstoječim psihiatričnim obolenjem kot z zastrupitvijo s flufenazinom. Konziliarni psihiater, ki ga je obravnaval, je prišel do zaključka, da bolnik ni akutno samomorilno ogrožen. Zdravljenje s flufenazinom je bilo prekinjeno in namesto slednjega uveden atipični antipsihotik kvetiapin po individualni shemi. Iz bolnišnice je bil odpuščen tretji dan po zastrupitvi in ob tem ni imel več ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Tudi spremembe mentalnega statusa so izzvenele.

RAZPRAVA

Zastrupitve z antipsihotiki so večinoma namerne in se medsebojno močno razlikujejo po klinični sliki, kar je posledica številnih dejavnikov. Posamezni antipsihotiki imajo različno afiniteto do receptorjev, številni antipsihotiki so dostopni v različnih oblikah, kar tudi vpliva na razvoj klinične slike (npr. tablete s podaljšanim sproščanjem, depo preparati itd.), in nena zadnje, bolniki prejmejo različne odmerke antipsihotika (19). Opisani bolnik je po zaužitju velikega odmerka flufenazina razvil nekatere značilne simptome in zna ke zastrupitve.

Kot smo omenili že prej, je za zastrupitev z antipsihotiki najbolj značilna sprememba zavesti, ki lahko sega od zmedenosti in zamračenosti do kome, pri kateri je potrebna intubacija in umetno predihavanje bolnika. Pri opisanem bolniku je bila prisotna koma (ocena po Glasgowski lestvici 3), vendar se zaradi zadovoljivega dihanja niso odločili za intubacijo.

Od ekstrapiramidne simptomatike, ki lahko nastane ob zaužitju supraterepevtskega odmerka antipsihotika, je bil pri predstavljenem bolniku prisoten opistotonus. Ekstrapiramidni stranski učinki se pogosteje razvijejo pri tipičnih antipsihotikih, ki imajo večjo afiniteto do receptorjev D_2 in manjši učinek na receptorje 5-HT₂. Čeprav manj pogosto, se ekstrapiramidni znaki lahko pojavijo tudi pri zdravilih proti slabosti, ki prav tako zavirajo receptorje D_2 (4).

Za prekinitev opistotonusa in drugih akutnih distonij se najpogosteje uporabljajo antiholinergiki (benztropin, biperiden) ali antihistaminski preparati (difenhidramin), ki hitro učinkujejo. V primeru zaužitja velikih količin antipsihotika ali zaužitja preparatov s podaljšanim sproščanjem se akutna distonija lahko ponovi, saj imajo antiholinergiki in antihistaminski preparati kratko razpolovno dobo (20, 21). Pri našem bolniku je bila štirikrat potrebna ponovitev odmerka biperidena.

Drugi ukrepi pri zastrupitvi s flufenazinom so prav tako simptomatski, saj specifičen protistrup ne obstaja. Izpiranje želodca in dajanje aktivnega oglja sta preprosta in lahko dostopna ukrepa, ki sta – če sta izvedena znotraj kratkega časovnega okna – tudi učinkovita. Pri opisanem bolniku bi se sicer lahko spraševali, ali je izpiranje želodca upravičeno, kajti pri bolnikih z zožano zavestjo lahko ob izpiranju pride do aspiracije želodčnega izpirka, kar vodi v številne zaplete (22).

Za flufenazin v visokih odmerkih so značilne spremembe EKG, ki pa jih pri našem bolniku v začetku ni bilo moč odkriti zaradi tehnično slabega posnetka. Ob umiritvi ekstrapiramidnih stranskih učinkov kljub temu niso bile prisotne, zato sklepamo, da zaužiti odmerek flufenazina ni bil tako zelo visok, kar se sklada tudi z naknadno pridobljenimi anamnestičnimi podatki (23).

ZAKLJUČEK

Zastrupitve z antipsihotiki so pri nas večinoma namerne v sklopu samomorilnega dejanja. Antipsihotiki delujejo na številne receptorje tako v osrednjem živčevju kot periferno, zaradi česar je klinična slika

zastrupitev raznolika in ob izraženi ekstrapiramidni simptomatiki ali pri malignem nevroleptičnem sindromu celo dramatična. Zdravljenje zastrupitev je simptomatično, ob čemer je treba poskrbeti za ustrezno intenzivno spremljanje bolnika.

LITERATURA

1. Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili. *Zdrav Vestn.* 2008; 77 (1): 39–45.
2. Trosch RM. Neuroleptic-induced movement disorders: deconstructing extrapyramidal symptoms. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52 (12 Suppl): S266–71.
3. Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet.* 2009; 373 (9657): 4–5.
4. Juurlink DN. Antipsychotics. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies.* New York: McGraw Hill; 2011. p. 1003–15.
5. Psychopharmacology Institute. First-generation antipsychotics [internet]. Mendoza: Psychopharmacology Institute; c2013 [citirano 2014 Jan 5]. Dosegljivo na: <http://psychopharmacologyinstitute.com/antipsychotics/first-generation-antipsychotics/?full-site=true>
6. Brosda J, Jantschak F, Pertz HH. α 2-adrenoreceptors are targets for antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl).* 2014; 231 (5): 801–12.
7. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 58 (12): 1161–7.
8. Taylor D. Typical and atypical antipsychotics increase risk of sudden cardiac death. *Evid Based Ment Health.* 2009; 12 (3): 92.
9. Raschi E, Poluzzi E, Godman B, et al. Torsadogenic risk of antipsychotics: combining adverse event reports with drug utilization data across Europe. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e81208.
10. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet.* 2000; 355 (9209): 1048–52.
11. Lapid MI, Cunningham JL, Hugo Z, et al. Acute dystonia associated with paliperidone overdose. *Psychosomatics.* 2011; 52 (3): 291–4.
12. Nasrallah HA, Mulsivill T. Iatrogenic disorders associated with conventional vs. atypical antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry.* 2001; 13 (4): 215–27.
13. Murray L, Daly F, Little M. *Toxicology handbook.* 2nd ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2010. p. 320–2.
14. Ohno Y, Shimizu S, Tokudome K. Pathophysiological roles of serotonergic system in regulating extrapyramidal motor functions. *Biol Pharm Bull.* 2013; 13 (9): 1396–400.
15. Krokter Kogoj T, Kogoj A. Nevroleptični maligni sindrom in prikaz primera. *Med Razgl.* 2011; 50 (4): 447–60.
16. Možina M, Jamšek M. Dekontaminacija in eliminacija strupov. *Med Razgl.* 2009; 48 (1–2): 19–27.
17. Ciranni MA, Kearney TE, Olson KR. Comparing acute toxicity of first- and second-generation antipsychotic drugs: a 10-year, retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70 (1): 122–9.
18. Back I, Taubert M. Akathisia and an unusual symptomatic treatment: a case report. *Palliat Med.* 2007; 21 (8): 713–5.
19. Porsolt RD, Castagne V, Hayes E, et al. Nonhuman primates: translational models for predicting antipsychotic induced movement disorders. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013; 347 (3): 542–6.

20. Ilyna RY, Pasynkova OO, Ziganshina LE. Predicting and managing adverse reactions of psychotropic drugs. *Int J Risk Saf Med.* 2013; 25 (2): 95–103.
21. Jesić MP, Jesić A, Filipović JB, et al. Extrapyramidal syndromes caused by antipsychotics. *Med Pregl.* 2012; 65 (11–12): 521–6.
22. Nudelman E, Vinuela LM, Cohen CI. Safety in overdose of quetiapine: a case report. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59 (8): 433.
23. Michelsen JW, Meyer JM. Cardiovascular effects of antipsychotics. *Expert Rev Neurother.* 2007; 7 (7): 829–39.

Prispelo 22. 2. 2014

Ana Dovč¹

Bolnica z dolgoletno odporno arterijsko hipertenzijo

Na oddelek je bila sprejeta 52-letna gospa za nadaljnjo diagnostično in terapevtsko obravnavo odporne arterijske hipertenzije. Pove, da se zaradi povišanega krvnega tlaka zdravi že dlje časa, vendar ne ve natančneje, od kdaj. Od leta 2005 ima postavljeno diagnozo benigne paroksizmalne položajne vrtoглаvice, v letu 2011 je imela zaradi akutnega koronarnega sindroma opravljeno perkutano transluminalno koronarno angioplastiko z vstavitvijo žilne opornice – kontrolni ultrazvok srca in obremenitveno testiranje v letu 2012 sta bila brez posebnosti – od leta 2012 pa uporablja aparat za vzdrževanje stalnega pozitivnega tlaka v dihalih za zdravljenje obstruktivne apneje med spanjem. S seboj prinaša zajeten sveženj izvidov obravnav pri različnih specialistih v preteklih letih.

V zadnjih treh mesecih se počuti vedno slabše: ima manj energije kot običajno in veliko slabše prenaša fizični napor: že po hoji po stopnicah v prvo nadstropje se zaduha, pri tem pa ima tudi občutek neprijetnega bitja srca. Zvečer večkrat opazi, da ima otečene gležnje, še zlasti, če je tisti dan veliko hodila. Občasno si doma izmeri krvni tlak, ki je ponavadi okoli 170/100 mmHg, doseže pa tudi do 190/110 mmHg. Občasno ima glavobole, pri katerih ji zadovoljivo pomaga 500 mg paracetamola; ob določenih gibih glave se ji zavrti, kar mine po nekaj minutah počitka. Bolečine v prsih ali drugih težav ne navaja. V zadnjem času ni bila bolna, drugih zdravil, razen predpisanih, ne jemlje. Ne kadi in ne pije alkohola, alergije zanika. Telesni pregled brez posebnosti, višina 160 cm, teža 65 kg, krvni tlak 183/115 mmHg, srčna frekvenca 75/min. Zdravila ob sprejemu: labetalol 300 mg zjutraj, popoldne in zvečer, kalcijev karbasalat 80 mg zjutraj, dokasozin 4 mg zjutraj, spironolakton 25 mg zjutraj, izosorbid dinitrat subling. 5 mg p. p., olmesartan 40 mg zjutraj, klopidogrel 75 mg zjutraj, barnidipin 20 mg zjutraj, atorvastatin 20 mg zjutraj, paracetamol 500 mg p. p.; skupno jemlje torej med drugim pet zdravil za zdravljenje arterijske hipertenzije, v primernih odmerkih in različnih razredov.

Vprašanja

1. Kako opredelimo odporno arterijsko hipertenzijo?
2. Kateri so najpogostejši dejavniki tveganja za odporno arterijsko hipertenzijo? Katere od njih lahko pri bolnici izključimo z enostavnimi preiskavami?
3. Iz izvida 24-urnega merjenja krvnega tlaka, ki ga bolnica prinaša s seboj, je razvidno, da je povprečni nočni krvni tlak minimalno znižan (136/97 mmHg) v primerjavi s povprečnim dnevnim (141/101 mmHg). Ali ima to kakšne klinične posledice in kako jih lahko poskusimo preprečiti?
4. Med bolničinimi zdravili manjka eno, ki se sicer smatra za zdravilo izbora pri zdravljenju arterijske hipertenzije – katero?

¹ Ana Dovč, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ana.dovc@gmail.com

5. Odporna arterijska hipertenzija se pogosto napačno enači z neobvladano arterijsko hipertenzijo. Ta predstavlja širšo skupino bolezni, v katero poleg (prave) odporne hipertenzije spada tudi navidezno odporna hipertenzija. Kaj so njeni najpogostejši vzroki?
6. Po ocenah strokovnjakov je najpogostejši vzrok za nekontrolirano arterijsko hipertenzijo nesodelovanje z načrtom zdravljenja. Kako bi lahko pri bolnici preverili, ali redno jemlje zdravila?
7. Za prvi korak pri zdravljenju smo se pri bolnici odločili za uvedbo prehrane z manj soli in nadzor med jemanjem zdravil na oddelku. Krvni tlak zvečer na dan sprejema je bil 185/123 mmHg, prvi dan po sprejemu 162/101 mmHg in drugi dan po sprejemu 135/79 mmHg. Katere težave pričakujemo ob nespremenjeni shemi zdravljenja z zdravili?
8. Bolnica je že drugi dan po sprejemu dosegla tarčni krvni tlak; na oddelku tudi ni več občutila ponovitve simptomov. Kako postopamo naprej?

Odgovori

1. Arterijsko hipertenzijo opredelimo kot odporno, kadar kljub zdravljenju s kombinacijo vsaj treh zdravil primernih odmerkov in različnih razredov, od katerih je priporočen vsaj en diuretik, ne uspemo doseči ciljnega krvnega tlaka (pod 140/90 mmHg).
2. Do odporne arterijske hipertenzije lahko pride tako pri primarni (esencialni), kot pri sekundarni obliki bolezni. Pri primarni hipertenziji zgolj izključujemo ali zmanjšujemo vpliv dejavnikov tveganja, medtem ko pri sekundarni lahko govorimo tudi o vzroku za vztrajno povišan krvni tlak. Zaradi narave bolezni je sekundarna hipertenzija sorazmerno pogosteje odporna na zdravljenje. Vendar je ob veliko višji pojavnosti primarne hipertenzije na ravni prebivalstva bolj verjetno, da bo bolnik z vztrajno povišanim krvnim tlakom imel primarno hipertenzijo (glej tudi Literaturo za dodatni študij). Dejavnike tveganja delimo na dejavnike, povezane z življenjskim slogom in prehrano, ter zdravila, ki zvišujejo krvni tlak. Med prvimi najpogosteje k povišanemu krvnemu tlaku prispevajo debelost, prehrana z veliko soli, telesna nedejavnost in povečano uživanje alkohola. Pri naši bolnici lahko izključimo le debelost (indeks telesne mase je 25 kg/m^2). Prisotnost ostalih navedenih dejavnikov tveganja lahko le ocenimo iz (hetero-)anamnestičnih podatkov. Zdravila, ki najpogosteje povzročajo povišan krvni tlak, so nesteroidni antirevmatiki, hormonska kontracepcija in psevdoefedrin (bolnica ne jemlje nobenega od teh zdravil; kot zanimivost pa še povejmo, da naj bi imel paracetamol med nenarkotičnimi analgetiki najmanjši vpliv na krvni tlak).

Najpogostejši vzroki za odporno sekundarno hipertenzijo so: primarni hiperaldosteronizem, stenoza ledvičnih arterij, ledvična bolezen in obstruktivna apneja med spanjem. Primarnega hiperaldosteronizma ne moremo izključiti, ker se bolnica zdravi s spironolaktonom in olmesartanom, ki lahko zamaskirata hipokaliemijo, pa tudi sicer ta ni vedno prisotna; prav tako nam ne pomaga določanje razmerja med plazemskim aldosteonom in plazemsko reninsko aktivnostjo ob jemanju zdravil, ki delujejo na os renin-angiotenzin-aldosteron. Stenozo ledvičnih arterij z ultrazvočno preiskavo ledvičnih arterij in meritvami po Dopplerju izključimo sorazmerno zanesljivo; bolj invazivne preiskave (CT- ali MR-angiografija) nam podajo zanesljivejši odgovor, vendar je njihova invazivnost upravičena le, kadar načrtujemo tekom istega posega tudi terapevtski poseg (ateroskleroza je najpogostejši vzrok za stenozo, ampak se le redko lahko zdravi). Ta vzrok je manj verjeten tudi zato, ker ima bolnica kljub uvedenim zaviralcem angiotenzinskih receptorjev normalno ledvično funkcijo. Ledvično bolezen preverimo

z določanjem plazemske koncentracije kreatinina in oceno glomerulne filtracije ter preiskavo seča, pozorno pa spremljamo ledvično funkcijo tudi za znake kroničnih posledic povišanega krvnega tlaka. Bolnica ima diagnozo obstruktivne apneje med spanjem, vendar naj bi ustrezno zdravljenje z aparatom za vzdrževanje pozitivnega tlaka v dihalih izničilo učinek motnje dihanja na krvni tlak.

3. Bolniki, ki ponoči nimajo nižjega krvnega tlaka (angl. *non-dippers*), imajo večjo pogostost okvar organov in slabšo prognozo. Zdravimo jih tako, da vsaj eno zdravilo za zniževanje krvnega tlaka predpišemo zvečer.
4. Med predpisanimi zdravili ni zdravila iz skupine tiazidnih diuretikov, ki so zdravila izbora pri zdravljenju arterijske hipertenzije. Pri možni uvedbi novega zdravila bi se odločili za klortalidon v odmerku 12,5 mg enkrat dnevno, ker ima večji dokumentiran učinek na znižanje krvnega tlaka kot sicer pogosteje uporabljeni hidrokortiazid.
5. Navidezno odporna arterijska hipertenzija se najpogosteje pojavi zaradi nepravilnega merjenja krvnega tlaka (npr. preozka manšeta), nesodelovanja bolnika z uvedenimi spremembami prehrane (še zlasti nespremenjen vnos soli) in življenjskega sloga, nerednega jemanja zdravil, nepravilno predpisane antihipertenzivne terapije in zaradi hipertenzije bele halje.
6. Žal ne obstaja zanesljiva metoda za ugotavljanje sodelovanja z zdravljenjem. Preverimo lahko le, če se bolnica drži diete z zmanjšanim vnosom soli, in sicer z zbiranjem 24-urnega seča. Kar se tiče zdravil za zniževanje krvnega tlaka, se lahko poslužimo kaptoprilskega testa za dokaz odzivnosti na zaviralce angiotenzin-konvertaze oz. zaviralce receptorjev za angiotenzin: pri pozitivnem rezultatu lahko sklepamo na občutljivost bolničine osi renin-angiotenzin-aldosteron. Prav tako lahko vidimo tudi učinek jemanja blokatorjev β , in sicer na srčno frekvenco. Vendar nam nobena od teh metod ne da zanesljivih informacij, ali bolnica jemlje zdravila ali ne. Če prinaša zdravila s seboj, še zlasti pa, če ima zdravila razdeljena po dnevih, lahko preverimo, ali je porabljena smiselna količina tablet, sicer pa se lahko zanašamo le na (hetero)anamnestične podatke.
7. Zelo verjetno je, da bo bolnica začela tožiti zaradi simptomov hipotenzije, še zlasti utrujenosti. Izkaže se, da se je po zadnjem pregledu pri kardiologu, ki ji je uvedel dodatna zdravila za zniževanje krvnega tlaka, zgodilo ravno to, zaradi česar je prehodno nehala jemati zdravila.
8. Pred odpustom nujno (ponovno) razložimo pomen diete z zmanjšanim vnosom soli, redne telesne dejavnosti in rednega jemanja zdravil ter preverimo, ali je bolnica navodila razumela. V pogovor vključimo tudi svojce, ki naj bodo – če je mogoče – prisotni med jemanjem zdravil. K rednemu jemanju zdravil pripomore poenostavitev režima jemanja tablet s predpisovanjem kombiniranih oblik in oblik s podaljšanim sproščanjem (če so na voljo). Poslužimo se lahko tudi vedenjskih pripomočkov: tablete naj bolnica ali njeni svojci razporedijo po dnevih, bolnica pa naj si vsak dan zapisuje meritve krvnega tlaka.

Med bolnišničnim spremljanjem bolnica ni več poročala o simptomih (težko dihanje, palpitanje, zatekanje nog), vendar kaže, da je ob neobvladanem povišanem krvnem tlaku prišlo do simptomov srčnega popuščanja. Zato jo napotimo na pregled h kardiologu. Hkrati pa je priporočljivo tudi, da v roku nekaj tednov po odpustu naročimo bolnico na kontrolni pregled, ko bo verjetno treba ukiniti eno od zdravil za zniževanje krvnega tlaka zaradi iatrogeno povzročene hipotenzije.

LITERATURA ZA DODATNI ŠTUDIJ

1. Accetto R. Arterijska hipertenzija: In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, et al, eds. Interna medicina. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 279–90.
2. Viera AJ. Resistant hypertension. J Am Board Fam Med. 2012; 24 (4): 487–95.
3. Smith SM. Epidemiology, prognosis and treatment of resistant hypertension. Pharmacotherapy. 2013; 33 (10): 1071–86.

Samo Hudoklin¹

On Being a Scientist: Essential Skills of a Biomedical Investigator – poročilo z delavnice

Večina študentov in diplomantov naravoslovnih smeri se slej kot prej sooči z znanstvenoraziskovalnim delom, ki se lahko zaključi s Prešernovo nalogo, diplomo ali doktoratom, pri mnogih pa raziskovalno delo postane del njihovega poklica. Hkrati se vse več zahteva tudi od uveljavljenih raziskovalcev in raziskovalnih ustanov. Ne glede na to, ali gre za začetnika ali izkušeneega znanstvenika, velja, da je uspeh na raziskovalnem področju v veliki meri odvisen od njihove sposobnosti, da tvorijo nove ideje, jih celovito in verodostojno preverijo (na primer v laboratoriju) ter rezultate na jasn in učinkovit način predstavijo strokovni javnosti. Čim hitreje, zanesljivo, ponovljivo in ob tem po možnosti še brez stresa. Ampak, kako?

Mnogo koristnih in praktičnih napotkov, kako postati in biti uspešen raziskovalec, smo slišali 3. in 4. aprila 2014, ko se je v organizaciji Inštituta za biologijo celice Medicinske fakultete (MF) v Ljubljani in ob podpori doktorskega študijskega programa Biomedicina odvijala vrhunska izobraževalna delavnica na temo celostnega pristopa k znanstvenoraziskovalnemu delu. Delavnico *On Being a Scientist: Essential Skills of a Biomedical Investigator* je vodil prof. dr. Tung-Tien Sun z New York University, ZDA.

Prof. Sun je eden vodilnih raziskovalcev biologije epitelijev. Med svojo plodno kariero je s sodelavci izdelal prva protitelesa pro-

ti citokeratinom, ki se še vedno uporabljajo v diagnostiki in raziskavah, odkril matične celice v lasnih mešičkih in v limbusu očesa, kar je postavilo temelje za presajanje roženice, ter odkril skupino membranskih proteinov uroplakinov in pojasnil njihovo vlogo v delovanju normalnega in patološko spremenjenega urotelija sečil. Te raziskave so tudi privedle do tesnega in uspešnega raziskovalnega sodelovanja med skupino prof. Suna in Inštitutom za biologijo celice MF.

Tokrat je prišel prof. Sun na povabilo izr. prof. dr. Roka Romiha, da bi izvedel delavnico znanstvenih metod. Delavnica je bila namenjena raziskovalcem naravoslovnih smeri, zlasti doktorskim študentom in raziskovalcem na začetku poklicne poti, a tudi izkušenejšim, ki iščejo nove pristope v raziskovalnem delu ali kot mentorji prihajajo v stik z mladimi. V našem prostoru je bila to prva tovrstna delavnica, zato ne preseneča, da je bilo sedežev v veliki predavalnici MF premalo, da bi lahko sprejela vse zainteresirane (slika 1). Delavnice se je udeležilo 286 slušateljev, ki so prišli z Medicinske fakultete, s Fakultete za kemijo in kemijsko tehnologijo, Fakultete za farmacijo, Fakultete za veterino, z Biotehniške fakultete, s Kemijskega, Kmetijskega in Onkološkega inštituta, Inštituta Jožef Stefan, Nacionalnega inštituta za biologijo, iz Univerzitetnih kliničnih centrov Ljubljana in Maribor, Splošne bolnišnice Slovenj Gradec, Zdravs-

¹ Asist. dr. Samo Hudoklin, Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; samo.hudoklin@mf.uni-lj.si



Slika 1. Utrinka s predavanja in okrogle mize, ki sta potekala v sklopu delavnice On Being a Scientist: Essential Skills of a Biomedical Investigator prof. dr. Tung-Tiena Suna, 3. in 4. aprila 2014 na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani.

tvenega doma Ljubljana, Leka ter iz drugih inštitucij iz Slovenije, Hrvaške in Avstrije.

Prof. Sun je delavnico osnoval na podlagi dolgoletnih izkušenj od raziskovalca začetnika do vodje skupine. Opazil je, da se mladi v različnih laboratorijih soočajo z zelo podobnimi težavami: pomanjkljivim poznavanjem pravil in pomena celostnega pristopa k raziskovalnemu delu. Formalni študijski programi načeloma nudijo obilje teoretičnega znanja, zelo malo ali nič pa ne povedo, kako praktično pristopiti k razisko-

valnemu delu v laboratoriju. Tudi mentorji mnogokrat nimajo časa ali celo ne vidijo potrebe po tovrstnem izobraževanju. Mladi zato najpogosteje po principu vajenstva opazujejo izkušenejše kolege in se (pre) pogosto znanstvenega dela učijo iz lastnih napak. Takšen »potoni ali plavaj« (angl. *sink or swim*) princip ni optimalen, a je žal v veliki meri prisoten tudi v Sloveniji.

Prof. Sun je delavnico tematsko razdelil na štiri sklope: načrtovanje raziskave, analiza literature, pisanje znanstvenih člankov

in govorna predstavitev dela. V vsakem od sklopov je na jasen, učinkovit in s primeri podprt način predstavil zakonitosti in pasti, na katere raziskovalec pri svojem delu pogosto naleti. V prvem sklopu je razložil pomen načrtovanja in dobre teoretične priprave pred začetkom dejanskega dela v laboratoriju. Pri tem je poudaril, da je globina teoretične priprave na sam eksperiment odvisna od ocene tveganja, da gre kaj narobe, in posledic, ki bi jih le-to prineslo (angl. *risk assessment and management*). Večje kot je tveganje, manjše mora biti naše zaupanje v avtoritete, oziroma manj »slepih peg« – tj. korakov protokola, ki jih ne razumemo – si lahko privoščimo.

V drugem sklopu je predstavil in podal priporočila za aktivno branje člankov, ki naj bo osredotočeno na iskanje odgovorov na lastna vprašanja ter izdelavo zapiskov po principu vsebinsko povezanih map. Tretji sklop je posvetil pisanju člankov, ki je mnogim raziskovalcem manj prijetno opravilo. Poudaril je, da so pri tem glavni izzivi, kako priti do novih idej in zaključkov na podlagi dobljenih rezultatov ter njihova logična predstavitev. Samo pisanje pa je večšina, ki jo opisujejo mnoge knjige in se jo je lažje priučiti. Predstavil je učinkovit sistem, kako zgraditi članek na podlagi razvijanja ključnih stavkov. V zadnjem sklopu delavnice je prof. Sun govoril o psihološki pripra-

vi na govorni nastop, povzel je glavne strategije predstavitev ter na duhovit način prikazal primere dobre in slabe prakse.

V sklopu delavnice je potekala tudi okrogla miza, na kateri so udeleženci razpravljali o težavah, na katere so naleteli pri svojem delu. Zainteresirani so dobili pojasnila o nerazumljenih delih predavanj.

Iz rezultatov ankete, ki so jo ob zaključku delavnice izpolnili udeleženci, je očitno, da je delavnica *On Being a Scientist: Essential Skills of a Biomedical investigator* dosegla svoj namen: 80 % anketirancev je celokupno ocenilo delavnico kot odlično, 20 % z dobro in 0 % kot zadostno ali slabo; 93 % anketirancev meni, da imajo po obisku delavnice boljši vpogled v proces raziskovalnega dela in da so pridobili praktično znanje o posameznih sklopih znanstvenega dela. Več kot polovica udeležencev tudi meni, da je delavnica primerna ne le za študente in mlade raziskovalce, pač pa tudi za raziskovalce po doktoratu, zdravnike, ki se srečujejo z raziskovalnim delom, in fakultetne profesorje, ki opravljajo pedagoško delo. Praktično vsi anketirani (99 %) pa si želijo, da bi Medicinska fakulteta ponudila to delavnico tudi v prihodnje.

Več slik s predavanj, rezultati ankete in komentarji slušateljev so dosegljivi na spletnem naslovu: mf.uni-lj.si/ibc/delavnica.

Diagnostična natančnost presejanja za raka debelega črevesa in danke z imunokemičnim testom razmeroma velika

Annals of Internal Medicine, februar 2014

Imunokemični testi za določanje krvi v blatu so zmerno občutljivi in zelo specifični, njihova diagnostična natančnost za odkrivanje raka debelega črevesa ali danke pa je velika, je pokazal sistematični pregled literature z metaanalizo rezultatov izbranih raziskav, ki ga je po naročilu ameriških inštitutov National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases in National Cancer Institute opravila skupina raziskovalcev iz več središč v ZDA. Skupina je s poizvedbami po elektronskih in drugih virih za obdobje 1996–2013 iskala podatke o raziskavah, ki so preučevale diagnostično natančnost imunokemičnega testa za odkrivanje raka debelega črevesa ali danke pri povprečno ogroženih odraslih preiskovancih brez simptomov. Merilom kakovosti za vključitev v metaanalizo je zadostilo 19 raziskav.

Statistični izračuni so pokazali, da je bila povprečna občutljivost presejanja z immuno-

kemičnim testom 0,79 (95 % interval zaupanja 0,69–0,86), povprečna specifičnost pa 0,94 (0,92–0,95), je zapisano v poročilu v februarski številki revije *Annals of Internal Medicine* (Ann Intern Med. 2014; 160: 171–81.). Pozitivna in negativna napovedna vrednost sta bili 13,10 (10,49–16,35) in 0,23 (0,15–0,33), skupna diagnostična natančnost pa 95 % (93–97 %). Raziskovalci so zapisali, da je bila raznolikost raziskav razmeroma velika, kar je vplivalo na oceno občutljivosti in specifičnosti, in da so enotnejši rezultat dobili, ko so iz analize izvzeli opuščene blagovne znamke testa. Občutljivost se je povečala z zmanjšanjem mejne vrednosti pozitivnega testa na manj kot 20 µg/g, vendar se je ob tem sorazmerno zmanjšala specifičnost. Diagnostična uporabnost preiskave enega vzorca je bila podobna kot pri preiskavi več vzorcev blata, ne glede na blagovno znamko testa.

Ciklosporin A prva izbira za sistemsko zdravljenje bolnikov z zmernim ali hudim atopijskim dermatitisom

Journal of Allergy and Clinical Immunology, februar 2014

V kliničnih raziskavah sistemskega zdravljenja bolnikov z atopijskim dermatitisom so preizkusili več različnih učinkovin, trdne

zaključke glede učinkovitosti pa je mogoče oblikovati le za ciklosporin A, so v februarski številki revije *Journal of Allergy and Cli-*

nical Immunology (J Allergy Clin Immunol. 2014; 133: 429–38.) poročali raziskovalci iz več središč na Nizozemskem in v Nemčiji. Opravili so sistematičen pregled literature, v okviru katerega so s poizvedbami po elektronskih bibliografskih virih za obdobje do junija 2012 iskali poročila o rezultatih randomiziranih kontroliranih raziskav sistemskega imunomodulacijskega zdravljenja bolnikov z zmernim ali hudim atopijskim dermatitisom. V končni pregled so zajeli 34 raziskav ter 12 različnih terapevtskih ukrepov, v katerih je sodelovalo skupaj 1.653 bolnikov. Metaanalize rezultatov niso opravili zaradi raznolikosti meril za oceno učinka zdravljenja.

Štirinajst raziskav je razmeroma skladno pokazalo, da zdravljenje s ciklosporinom A ublaži klinične znake atopijskega dermatitisa in da je ciklosporin A zdravilo prvega izbora za kratkotrajno zdravljenje. Zdravilo drugega izbora je po mnenju raziskovalcev azatioprin, vendar je bila njegova učinkovitost v dosedanjih raziskavah manjša, dokazi pa šibkejši. Tretja izbira naj bi bil metotreksat. Raziskovalci pa so opozorili, da glede na nezadostne dokaze ni mogoče oblikovati priporočil glede zdravljenja z mikofenolatom, montelukastom, intravenskimi imunoglobulini in glukokortikosteroidi.

Bolniki, ki prebolijo Kawasakijsko bolezen, v mladosti niso dodatno ogroženi zaradi srčno-žilnih dogodkov

Pediatrics, februar 2014

Kawasakijska bolezen, ki jo lahko zaplete nastanek anevrizme koronarne arterije, je bolezen majhnih otrok, o njenem dolgoročnem pomenu pa je bilo doslej le malo podatkov iz kliničnih raziskav. Ameriški raziskovalci iz sistema zdravstvenega zavarovanja Kaiser Permanente Northern California so jih zbrali s pregledom lastne podatkovne zbirke. Ugotovitve so predstavili v februarški številki revije *Pediatrics* (*Pediatrics*. 2014; 133: e305–11.).

Raziskovalci so primerjali dogodke pri 546 bolnikih s Kawasakijsko boleznijo in pri

2.218 po izhodiščnih značilnostih ustreznih kontrolnih bolnikih, ki niso imeli Kawasakijske bolezni. Podatke o izidih, vključno s podatki o pojavu anevrizme koronarne arterije, so zbrali z izčrpnim pregledom elektronskih zdravstvenih zapisov, ki jih hrani omenjeni sistem zdravstvenega zavarovanja, za povprečno 14,9 let (do starosti 21 let). Približno štiri petine bolnikov s Kawasakijsko boleznijo je zaradi nje prejelo imunoglobuline, do nastanka trajne anevrizme je prišlo pri 5 % bolnikov. Skupna pojavnost opazovanih izidov (akutni koronarni sin-

drom, koronarni revaskularizacijski poseg, srčno popuščanje, prekatna aritmija, okvara srčne zaklopke, anevrizma aorte in smrt) po 15. letu starosti je bila 0,246 primera na 1.000 oseb na leto v skupini bolnikov s Kawasakijevo boleznijo (skupaj 2 primera) in 0,217 primera na 1.000 oseb na leto v kontrolni skupini (skupaj 7 primerov). Razlika ni bila statistično značilna (razmerje tveganj 0,81; 95 % razpon zaupanja 0,16–4,0). Pri-

sotnost anevrizme koronarne arterije je bil sicer statistično značilen napovednik pojava opazovanih dogodkov, vendar so raziskovalci ob majhnem številu dogodkov mnenja, da bolniki, ki prebolijo Kawasakijevo bolezen, v mladosti niso dodatno ogroženi. Pomen anevrizme v odrasli dobi pa bi bilo treba ovrednotiti s še dolgotrajnejšim sledenjem teh posameznikov.

Zožitev ledvične arterije sama po sebi ne ogroža izida operacije na odprtem srcu

Journal of the American College of Cardiology, februar 2014

Akutna okvara delovanja ledvic je napovedni dejavnik večje pogostnosti zapletov in smrti po operaciji na odprtem srcu. Raziskovalci s Cleveland Clinic Heart and Vascular Institute (Cleveland, ZDA) pa so v retrospektivni raziskavi preučili, ali je z izidi operacije povezana prisotnost aterosklerotične zožitve ledvične arterije. V analizo so zajeli podatke za 714 bolnikov, ki so jim pred operacijo v letih 2000–2010 opravili dvojno (dupleks) ultrazvočno preiskavo ledvic z oceno hitrosti pretoka v ledvičnih arterijah, in ovrednotili povezavo med prisotnostjo zožitve ter upadom glomerulne filtracije in potrebo ledvičnem nadomestnem zdravljenju po operaciji, kratkoročnimi izidi ter izidi v do 8 letih sledenja.

Bolniki so bili ob operaciji stari povprečno 67 ± 12 let, nekaj manj kot dve tretjini je bilo moških. Povprečna vrednost glomerulne filtracije pred operacijo je bila

$52 \pm 25,9$ ml/min/1,73 m². Zožitev ledvične arterije so ugotovili pri 29 % bolnikov, od katerih jih je imela nekaj več kot petina obojestransko okvaro. Statistična analiza, v kateri so izločili medsebojne vplive posameznih dejavnikov, je pokazala, da med prisotnostjo zožitve ledvične arterije in upadom glomerulne filtracije, potrebo po ledvičnem nadomestnem zdravljenju, trajanjem bolnišničnega zdravljenja ter umrljivostjo po operaciji ni bilo statistično značilne povezave. Napovednika upada glomerulne filtracije po operaciji sta bila večja starost in prejšnje kirurško zdravljenje okvare descendentne aorte z vstavitvijo proteze, najmočnejši napovednik umrljivosti pa je bila nizka vrednost glomerulne filtracije pred operacijo. Poročilo o rezultatih raziskave je objavila revija *Journal of the American College of Cardiology* (*J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 310–6.) v februarski številki.

Tveganje za samomor pri posameznikih s poškodbo hrbtenjače vsaj 3-krat večje kot med ostalim prebivalstvom

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, februar 2014

Raziskave v več državah so pokazale, da je umrljivost zaradi samomora pri posameznikih s poškodbo hrbtenjače nekajkrat večja kot med primerljivim prebivalstvom. Ameriški raziskovalci iz več akademskih središč so s pregledom velike podatkovne zbirke National Spinal Cord Injury Statistical Center (NSCISC), v katero podatke o primerih poškodbe hrbtenjače prispeva 28 bolnišnic (približno 13 % vseh primerov v ZDA), ponovno ovrednotili pogostnost samomora v tej skupini in njeno spremenljivost med 3 časovnimi obdobji. Poročilo o ugotovitvah so objavili v februarški številki revije Archives of Physical Medicine and Rehabilitation (Arch Phys Med Rehabil. 2014; 95: 230–5).

Raziskovalci so v analizo zajeli podatke za skupaj 31.339 preiskovancev, od katerih se jih je 5.124 poškodovalo v letih 1973–1979, 12.120 v letih 1980–1989, 14.095 pa v letih 1990–1999. Povprečna starost ob poškodbi je bila v teh obdobjih prib-

ližno 28, 31 oz. 34 let. V 12 letih sledenja vsake skupine je umrlo skupaj 5.167 preiskovancev, od tega zaradi samomora 51, 85 oz. 62 preiskovancev, ki so se poškodovali v letih 1973–1979, 1980–1989 oz. 1990–1999. Samomor je bil vzrok smrti v 6,72 %, 4,71 % oz. 2,38 % primerov, kar je pomenilo 91 primerov, 69 primerov oz. 46 primerov na 100.000 oseb na leto. Primerjava s podatki za prebivalstvo, v kateri so upoštevali vpliv spola, izobrazbe, starosti, vzroka poškodbe, teže okvare hrbtenjače in časa po poškodbi, je pokazala, da je bila umrljivost zaradi samomora v teh skupinah 5,2-krat, 3,7-krat oz. 3,0-krat večja. Tveganje za samomor je bilo največje pri nehispanških belopoltnih preiskovancih, moških in preiskovancih z okvaro na ravni T1–S3 in popolno ali nepopolno motorično in/ali senzorično okvaro (razredi A, B in C po lestvici American Spinal Injury Association Impairment Scale) v prvih letih po poškodbi.

Rinovirusi pri majhnih otrocih povezani tudi s težjimi primeri okužbe dihal

Pediatrics, februar 2014

Človeški rinovirus je pogost povzročitelj boleznih dihal, tudi težjih primerov, so v februarški številki revije Pediatrics (Pediatrics.

2014; 133: e312–21.) poročali raziskovalci iz več središč v Braziliji. Predstavili so rezultate raziskave, v kateri so preučili podatke

o rezultatih preiskav vzorcev nosnožrelnega prostora 434 otrok, mlajših od 5 let, s širokim razponom izraženosti in teže simptomov boleznih dihal.

Ugotovili so, da je bil rinovirus prisoten v 181 vzorcih (41,7%), od tega v 107 vzorcih kot edini povzročitelj, v 74 vzorcih pa kot dodatni povzročitelj, večinoma skupaj z respiratornim sincicijskim virusom. Zmerne ali težke simptome okužbe so ugotovili pri nekaj več kot četrtini primerov samo-

stojne okužbe z rinovirusom in v približno polovici primerov sočasne okužbe z rinovirusom in drugim povzročiteljem. Statistična analiza je kot dejavnike, ki so bili statistično značilno povezani s težjim potekom bolezni (vključno s simptomi okužbe spodnjih dihal) identificirala nedonošnost, prisotnost prirojenih srčnih nepravilnosti ali neinfekcijskih boleznih dihal ter sočasna okužba z respiratornim sincicijskim virusom.

Uporaba kombinirane hormonske kontracepcije najverjetneje ni povezana z večjo spremembo telesne teže

Cochrane Database of Systematic Reviews, januar 2014

Uporaba hormonske kontracepcije v oralnem pripravku ali obližu naj bi bila po mnenju mnogih uporabnic in tudi zdravnikov povezana s povečanjem telesne teže. Prepričanje je pri nekaterih ženskah tako trdno, da zaradi tega hormonsko kontracepcijo opustijo ali sploh je ne pričnejo uporabljati. Posodobljeno poročilo skupine Cochrane Fertility Regulation Group, ki deluje v okviru Cochrane Collaboration, pa je znova potrdilo, da tovrstna kontracepcija ni povezana s pomembnejšo spremembo telesne teže. Obstoječi dokazi sicer majhnega povečanja telesne teže ob uporabi kombiniranega hormonskega pripravka sicer ne izključujejo povsem, vendarle pa tudi ni dokazov, da bi bila povezana z večjo spremembo telesne teže, zaradi katere bi ženske hormonsko kontracepcijo opustile.

Skupina je s poizvedbami po elektronskih bibliografskih in drugih virih za obdobje

je do novembra 2013 dopolnila svoj register randomiziranih kontroliranih raziskav, ki so primerjale uporabo vsaj treh krogov kombinirane hormonske kontracepcije v oralnem pripravku ali obližu z uporabo placeba ali drugačnega kombiniranega pripravka.

Merilom za vključitev v končno analizo je zadostilo 49 raziskav, v katerih so bili zbrani podatki o spremembi telesne teže v 52 primerjavah uporabe kombiniranega pripravka s placebom ali drugim kombiniranim pripravkom, je zapisano v poročilu, objavljenem v januarški izdaji Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Database Syst Rev. 2014; 1: CD003987). Štiri raziskave, v katerih so aktivni pripravki primerjali s placebom, niso razkrile dokazov, da bi bila uporaba kombiniranega hormonskega pripravka povezana s povečanjem telesne teže. Podobno tudi analiza

rezultatov raziskav, v katerih so primerjali dva aktivna pripravka, ni pokazala, da bi bila ta vrsta kontracepcije sama po sebi povezana s pomembnejšim povečanjem telesne teže. Pogostnost opustitve hormonskega pripravka zaradi spremembe telesne teže se v raziskavah, v katerih so bili zbrani tudi ti podatki, med skupinami ni razlikovala.

Obstoječi podatki ne omogočajo dokončne nega zaključka glede vpliva uporabe kom-

binirane hormonske kontracepcije na telesno težo, je zaključila skupina, ne kažejo pa, da bi bil tovrsten učinek velik. Povezavo med kombinirano hormonsko kontracepcijo in spremembo telesne teže bi bilo treba v prihodnje preučevati v raziskavah s kontrolno skupino s placebom oz. kontrolno skupino, ki ob dvojni zaslepitvi ne prejema hormonskega pripravka, in ob ustreznem vrednotenju drugih dejavnikov, ki se lahko vpletajo v to povezavo.

Prekomerno uživanje alkohola v srednjih letih povezano s hitrejšim upadom kognitivnih dejavnosti

Neurology, januar 2014

Prekomerno uživanje alkohola (več kot 36 g dnevno) v srednjih letih je povezano s hitrejšim upadanjem kognitivnih dejavnosti pri mlajših starostnikih, so pokazali rezultati analize podatkov, zbranih v britanski prospektivni raziskavi Whitehall II. V okviru te raziskave, ki poteka od leta 1985, so uživanje alkohola ocenili 3-krat v 10 letnem obdobju pred prvim testiranjem kognitivnih dejavnosti in tako bolje kot v nekaterih drugih raziskavah opredelili dolgotrajno izpostavljenost alkoholu in zmanjšali velikost napake pri oceni. Ugotovitve je skupina britanskih in francoskih raziskovalcev predstavila v zadnji januarski številki revije *Neurology* (*Neurology*. 2014; 82: 332–9.).

Analiza je zajela podatke za 5.054 moških in 2.099 žensk, ki so bili ob prvem testiranju kognitivnih dejavnosti v letih 1997–1999 stari od 44 do 69 let (povprečno 56 let). Teste so ponovili v letih 2002–2004

in 2007–2009. Rezultate so primerjali s podatki o vnosu alkohola, ki so jih zbrali z vprašalnikom ob treh časovnih mejnikih v 10-letnem obdobju pred prvim testiranjem kognitivnih dejavnosti. Ugotovili so, da pri moških ni bilo statistično značilne razlike v stopnji upada kognitivnih dejavnosti med abstinenti, preiskovanci, ki so opustili uživanje alkohola ter preiskovanci, ki so alkoholne pijače uživali malo ali zmerno (manj kot 20 g dnevno). Uživanje povprečno vsaj 36 g alkohola dnevno pa je bilo v primerjavi z uživanjem manj kot 20 g dnevno povezano z značilno hitrejšim upadom kognitivnih dejavnosti na vseh področjih. Pri ženskah povezava ni bila tako izrazita, podoben učinek je bil nakazan pri uživanju povprečno več kot 19,9 g alkohola dnevno pri oceni izvršnih dejavnosti, sicer pa je statistična analiza razkrila, da je bil upad kognitivnih dejavnosti pri abstinentkah hitrejši kot

pri preiskovankah, ki so uživale povprečno 0,1–9,9 g alkohola dnevno.

Raziskovalci so mnenja, da so rezultati skladni z dosedanjimi ugotovitvami, po katerih zmerno uživanje alkohola najbrž ne

okvarja kognitivnih dejavnosti, novost pa je razmeroma prepričljiv prikaz škodljivega učinka prekomernega uživanja alkohola v srednjih letih pri moških.

Ambulantna obravnava bolnikov z nezapletenim divertikulitisom prav tako varna kot bolnišnična

Annals of Surgery, januar 2014

Divertikuloza debelega črevesa postaja vse pomembnejši zdravstveni problem. Večina bolnikov s simptomatsko boleznijo ima nezapleteno vnetje brez predrtja, fistul, zapore ali krvavitve, doslej pa je bilo razmeroma malo podatkov, na katerih bi utemeljili izbiro terapevtskih ukrepov po diagnozi. Raziskovalci iz več središč v Španiji so v randomizirani raziskavi preverili hipotezo, da je ambulantna obravnava prav tako učinkovita in varna kot bolnišnična obravnava bolnikov z nezapletenim divertikulitisom. Hipotezo so utemeljili na poročilih, po katerih potrebuje kirurško oskrbo manj kot 15 % bolnikov, ki so sprejeti v bolnišnico zaradi akutnega nezapletenega divertikulitisa.

V raziskavo so bili vključeni bolniki, stari vsaj 18 let, ki so iskali nujno zdravniško pomoč zaradi vročine ter akutne bolečine in občutljivosti v spodnjem delu trebuha, so raziskovalci zapisali v poročilu, objavljenem v januarski številki revije *Annals of Surgery* (Ann Surg. 2014; 259: 38–44.). Skupaj 132 bolnikov, pri katerih so s slikanjem z računalniško tomografijo potrdili

akutni nezapleteni divertikulitis, so po naključnem izboru razporedili v skupino, ki je bila takoj sprejeta v bolnišnico, in v skupino, ki je bila obravnavana ambulantno. Bolniki iz obeh skupin so že na urgentnem oddelku prejeli intravenski odmerek antibiotika (prva izbira je bila kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline). Skupina, ki je bila sprejeta v bolnišnico, je nadaljevala zdravljenje z intravenskimi odmerki vsaj 36–48 ur, skupina, ki je bila napotena v ambulantno obravnavo, pa je nadaljevala zdravljenje z oralnimi odmerki antibiotika. Zdravljenje z antibiotikom je v obeh skupinah trajalo 10 dni.

Zdravljenje je bilo v prvih 60 dneh sledenja neuspešno (vztrajanje ali ponovitev simptomov, pojav zapore črevesa, potreba po radiološki drenaži abscesa v trebuhu, kirurški poseg zaradi zapletenega divertikulitisa, smrt) pri 6,1 % bolnikov, ki so bili obravnavani bolnišnično, in 4,5 % bolnikov, ki so bili obravnavani ambulantno. Razlika ni imela statističnega pomena. Raziskovalci so ob tem poudarili, da v tem časovnem obdobju ni bilo nobenega primera smrti in

nobenega primera ponovnega sprejema v bolnišnico zaradi nujne operacije. Skupni zdravstveni stroški so bili v ambulantno obravnavani skupini manjši za približno

3-krat oz. za povprečno 1.124 EUR. Med skupinama ni bilo razlike v oceni kakovosti življenja.

Proženje kardioverterja-defibrilatorja pri umirajočih bolnikih zaskrbljujoče pogosto

Circulation, januar 2014

Vzroki in način smrti pri bolnikih z vsaj enim kardioverterjem-defibrilatorjem, ki preprečuje nenadno smrt in podaljša preživetje, so razmeroma slabo opredeljeni. Ocenjujejo, da utrpi prekatno aritmijo med umiranjem 20–60 % teh bolnikov, o pogostnosti proženja naprave v zadnjih urah življenja pa je malo podatkov. Švedski raziskovalci iz več središč v okviru Karolinska Institutet v Stockholmu so zato preučili podatke iz naprav, ki so jih odstranili umrlim bolnikom med obdukcijo. Zaskrbljujoče ugotovitve so predstavili v zadnji januarski številki revije *Circulation* (*Circulation*. 2014; 129: 422–9.).

Raziskovalci so pregledali znotrarsrčne elektrokardiogramne za zadnjih 24 ur delovanja kardioverterjev-defibrilatorjev 125 bolnikov, ki so v povprečni starosti 74 ± 9 let umrli v letih 2003–2010. Naprava je bila vsajena povprečno $2,6 \pm 2$ leti. Zapise so neodvisno ovrednotili 3 raziskovalci, od katerih 2 nista poznala bolnikovih poprejšnjih bolezni oz. aritmij. Ugotovili so, da je prišlo v zadnji uri življenja do prekatne tahiaritmije pri 33 od 94 bolnikov (35 %), pri katerih je bil v času smrti vključen program za zaznavanje aritmije. Naprava je v zadnjih 24 urah zabeležila številne pojave prekatne tahikardije in/ali fibrilacije preddvorov (aritmična nevihta) pri 24 % bolnikov, do

proženja naprave pa je prišlo pri 27 od 87 bolnikov (31 %), pri katerih je bila 1 uro pred smrtjo še vključena možnost proženja (nekaj več kot polovica teh bolnikov je prejela vsaj 3 sunke, tretjina celo več kot 10 sunkov).

Večina bolnikov je umrla v bolnišnici. Najpogostejši vzrok smrti je bil srčno popuščanje (37 %), aritmija pa je bila glavni vzrok smrti pri 13 % bolnikov. Možnost proženja je bila v zadnjih 24 urah vključena tudi pri 42 od 65 bolnikov (65 %), ki so podali pisno izjavo, da ne želijo oživljanja, približno četrtnina jih je v tem obdobju dejansko prejela vsaj 1 sunek naprave.

Rezultati raziskave prinašajo pomembne, a zaskrbljujoče podatke, je v v isti številki revije zapisala avtorica uvoda z Yale University School of Medicine v ameriškem New Havenu (*Circulation*. 2014; 129: 414–6.). Po njenem mnenju ne bomo nikoli zanesljivo vedeli, ali in kakšno bolečino povzroča proženje naprave pri umirajočih bolnikih, pomembno pa je, da se zdravniki, bolniki in svojci zavedajo, da je izključitev naprave ena od možnosti. Cilj obravnave ni, da naj vsak bolnik umre z izključenim kardioverterjem-defibrilatorjem, temveč možnost, da o izključitvi soodloča v okviru zdravstvene oskrbe ob koncu življenja.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na medicinski fakulteti od 1. januarja do 30. aprila 2014

Diplomanti medicine

Poklukar Ana	15. 1. 2014	Gradišek Barbara	26. 3. 2014
Hribernik Andrej	21. 1. 2014	Barbo Helena	1. 4. 2014
Horjak Sebastijan	22. 1. 2014	Zaviršek Mojca	1. 4. 2014
Leštan Zala	22. 1. 2014	Rakuša Igor	2. 4. 2014
Jamnišek Vesna	28. 1. 2014	Segulin Barbara	3. 4. 2014
Titan Štefan	29. 1. 2014	Bratuša Tomaž	8. 4. 2014
Slak Peter	29. 1. 2014	Kladnik Rifel Mateja	8. 4. 2014
Iglič Urban	5. 2. 2014	Plavc Gaber	8. 4. 2014
Planinc Nejc	5. 2. 2014	Kovačič Benjamin	8. 4. 2014
Logar Maja	13. 2. 2014	Adlešič Barbara	9. 4. 2014
Novak Samo	19. 2. 2014	Kocjan Magdalena	9. 4. 2014
Vitez Luka	19. 2. 2014	Rondaj Tadej	11. 4. 2014
Mavrič Matej	24. 2. 2014	Glavica Marinka	15. 4. 2014
Pičman Matevž	26. 2. 2014	Strnad Petra	15. 4. 2014
Volčič Tina	26. 2. 2014	Hrastar Neža	16. 4. 2014
Marzidovšek Miha	3. 3. 2014	Počkar Boris	16. 4. 2014
Lasič Mateja	3. 3. 2014	Jožef Maj	16. 4. 2014
Treven Marta	4. 3. 2014	Simoniti Jure	16. 4. 2014
Gajser Verena	4. 3. 2014	Kotar Vanja	18. 4. 2014
Jokić Mark	6. 3. 2014	Matas Larisa	18. 4. 2014
Rejec Boštjan	7. 3. 2014	Tratar Gregor	18. 4. 2014
Badovinac David	7. 3. 2014	Sernec Žiga	22. 4. 2014
Bricelj Katja	11. 3. 2014	Metelko Janša Neva	23. 4. 2014
Porčnik Aleš	17. 3. 2014	Limbek Vesna	23. 4. 2014
Kurent Tina	20. 3. 2014	Šelih Anja	23. 4. 2014
Črep Matjaž	25. 3. 2014	Janša Vid	23. 4. 2014
Bahovec Natalija	25. 3. 2014	Lolić Matea	23. 4. 2014
Bevec Katarina	26. 3. 2014	Tepeš Katja	24. 4. 2014

Diplomanti dentalne medicine

Pintarić Sanja	17. 1. 2014	Bažato Sindi	17. 3. 2014
Kegl Matej	14. 2. 2014	Štanfel Tomi	28. 3. 2014
Zavodnik Lea	14. 2. 2014	Bojnec Sara	28. 3. 2014
Kralj Manca	21. 2. 2014	Hauko Špela	11. 4. 2014
Bergman Recek Sara	21. 2. 2014	Frangež Ana	11. 4. 2014
Debeljak Veronika	25. 2. 2014	Matko Tea	18. 4. 2014
Vivoda Sara	28. 2. 2014	Sešel Tjaša	18. 4. 2014
Trobevšek Polonca	28. 2. 2014	Zajc Asja	23. 4. 2014
Kotar Klaudija	14. 3. 2014		

Navodila avtorjem

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

PRIPRAVA PRISPEVKA

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

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

Jezik besedila

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

Avtorstvo

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

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

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

Etična načela in navzkrižje interesov

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

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

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

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

Strukutra prispevka

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

Naslovna stran

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

Izveček in ključne besede

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

Izhodišča, uvod

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

Metode

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

Rezultati

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

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

Razprava, zaključek

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

Tabele

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

Slike

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

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

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

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

Literatura

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

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

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

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

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

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

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

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

Volumen s suplementom

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

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

Številka s suplementom

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

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

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

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

Knjiga

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

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

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

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

Poglavje v knjigi

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

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

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

Poročila s kongresov

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

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

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

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

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

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

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

Pravne listine in zakoni

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

Internetna stran

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

Članek na internetu

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a casecontrol study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Knjiga na internetu

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

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

Podatkovna baza na internetu

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

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

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

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

Neobjavljeni prispevek

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

ODDAJA PRISPEVKA

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

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

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

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

UREDNIŠKO DELO

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

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

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

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

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

Guidelines for Authors

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

MANUSCRIPT PREPARATION

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

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

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

Language

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

Authorship

As per ICMJE recommendations, determination of authorship is based on the following four criteria:

- substantial contributions to the conception or design of the manuscript; or the acquisition, analysis, or interpretation of data,
- drafting of the manuscript or critical revision for important intellectual content,
- final approval of the version to be published, and
- agreement to be accountable for all aspects of the manuscript in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the manuscript are appropriately investigated and resolved.

All designated authors of a manuscript should meet all aforementioned criteria for authorship. Participation in data acquisition alone is insufficient for manuscript authorship. Any changes in the authorship of the manuscript after submission have to be confirmed to the editorial board in writing by everyone listed as authors in the originally submitted manuscript.

Ethical considerations and conflicts of interest

Manuscripts based on research involving humans or animals must list under meth-

ods the approval of an appropriate ethical review board which states that the research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and other important documents pertaining to the ethics of biomedical research. Clinical trials should be registered in one of ICMJE-approved public trials registries in accordance with the World Health Organization standards; more information regarding clinical trial registration is available at <http://www.who.int/ictrp/en/>

It is mandatory for the authors of case reports to obtain permission from the patient (or, if that is not possible, close relatives) before submitting the case report. Permission is not required only if the authors can guarantee that the case cannot be identified.

Authors should disclose information on any possible conflict of interest (financial, personal, academic etc.) that could influence the objectivity and validity of the manuscript.

Organization of the manuscript

Manuscripts should be edited using Microsoft Word® or OpenOffice.org software and submitted as .doc or .docx files. The font should be Times New Roman, size 12 pt, with line spacing of 1.5 and margins of 2.5 cm. The length of the manuscript should not exceed 30 pages, including the first (title) page and references. The manuscript must contain a first page, abstracts and key words in Slovenian and English as well as a list of references. Research articles should have the following structure: introduction, methods, results and discussion. Review articles and case reports can be structured differently, but have to include an introduction and conclusions.

First (title) page

The first page should carry the article title in both Slovenian and English, full names of the authors (including their academic and

professional titles), contact e-mail and address of the institution, institute or clinic to which the work should be attributed. The title should be concise, descriptive and not affirmative (no sentences). Sources of financial support, equipment, drugs etc. should be stated along with the disclosure of conflicts of interest.

Abstract and key words

The second page should contain the abstracts in Slovenian and English. The abstracts should be between 150 and 250 words in length. Research article abstracts should have the following structure: backgrounds, methods, results and conclusions. Review article abstracts and case report abstracts should be unstructured. The purpose of the abstract is to present the aim of the manuscript while recapitulating the content. The abstract should not contain abbreviations. Authors must list up to seven key words, which summarize the content of the manuscript.

Introduction

The authors should present the problem in a brief, yet structured way, proceeding from the general, broad context and already known facts, to the problem itself and its solutions within the manuscript (the so-called funnel structure). In research articles, the introduction should contain a clear hypothesis.

Methods

The methods chapter should describe the protocol authors used to find an answer to a problem or to test the hypothesis. Protocol description should be precise enough to allow for the repeatability of the research. Authors have to state the type and manufacturer of the scientific equipment and chemicals used in the research. Methods and software used for statistical analysis have to be clearly described. The approval of relevant ethical committees must also be

stated (for more information see chapter Ethical considerations and conflicts of interest).

Results

The text of the results chapter should clearly state the main findings, with additional details provided in tables and figures. Authors should avoid repeating the data from the tables and figures in the text. They should provide exact P-values (at least three decimal places).

Discussion, conclusions

The purpose of the discussion is not to recapitulate results, but to interpret them and compare them with relevant existing publications. Conclusions (in review articles or in clinical case reports they should form a separate chapter), are intended for the authors to discuss the implications of their findings and possible considerations for future research.

Tables

Tables should be logically inserted into the text and sequentially numbered. Each table has to be referenced in the text of the manuscript. Tables should contain a title with the sequential number and an explanation of all the abbreviations and non-standard units used in the table.

Figures

Figures should be professionally designed or photographed and submitted in digital form and in print quality (300 DPI). Figures can be submitted as raster graphics (.jpeg, .tiff, .png, .gif etc.) or as vector graphics (.ai, .eps, .cdr etc.) Simple schemes can be created using Microsoft Word® software. Letters, numbers or symbols shown in the figures should be clear, uniform, and large enough to be readable once the figure is minimized. Figures from which the identity of the patient can be determined must be accompanied by written consent of the patient.

In the text, every figure has to be referenced. As well as being inserted into the appropriate place in the manuscript, figures should be also submitted as separate files, with file names containing the sequential number of the figure and the name of the first author of the manuscript. Legends under the figures should contain the sequential number, figure title and the information necessary for the understanding of figure content. Figures together with accompanying legends should be understandable without reading the body text. All abbreviations in the figures must be explained. If you have any doubts about the technical adequacy of figures, please consult the editorial board before submission.

Units of measurement

All units of measurement used in the manuscript should be stated using the International System of Units (SI).

Abbreviations

The chapter headings and abstracts should not contain abbreviations. All non-standard abbreviations should be explained in the following way: the term should be written in full the first time it appears in the text, followed by the abbreviation in parentheses. The exception to this rule are standard units of measurement and abbreviations (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, US, USA).

References

Every citation or fact stated in the text, figures or tables must be supported with a reference. References should be listed with sequential Arabic numbers in parentheses before the full stop or colon, written in italic formatting (so-called Vancouver citation style). The reference numbers included only in the figures and tables should follow the same sequence as in the text. The section listing all the references appearing

in the manuscript should be included at the end of the manuscript. Reference formatting described in the National Library of Medicine's Citing Medicine guide (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>) should be used. Journal names should be abbreviated as on PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). The names of the first three referenced authors of the manuscript should be stated, followed by et al.

Examples of correct reference formatting:

Journal article

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

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

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

Journal article with organization as author
American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Journal article volume with supplement

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

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

Journal article issue with supplement

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

Journal article with type of article indicated

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

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

Book

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

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. *Proceedings*

of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

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

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

Dissertations and theses, scientific reports
Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after

femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Books on the internet

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. Harrison's online [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Databases on the internet

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

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Forthcoming journal articles

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts and figures should be submitted via e-mail to prispevki@medrazgl.si

The submission should be accompanied by a Letter to the Editor stating the topic

and major findings of the manuscript along with corresponding author's information (full name, phone number and e-mail address).

All submitted manuscripts must be accompanied by the Authorship and Copyright Statement Form, with which the authors confirm that they fulfill the ICMJE criteria for manuscript authorship and that the copyright of all material published is vested in Društvo Medicinski razgledi. All authors must sign the statement form and send the original to the following address: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia. Accepted manuscripts will not be published until signed statements from all authors have been received. The Authorship and Copyright Statement Form is available at http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_statement_of_authorship.pdf

EDITORIAL WORK

The editor reviews every submitted manuscript. Accepted manuscripts are forwarded to editorial board members for technical

editing. The manuscripts are then returned to the authors and subsequently forwarded to peerreviewers. The peerreview process is confidential with neither the authors nor the peerreviewers being aware of each other's identity. Manuscripts are also proofread by readers for Slovenian and English. Before publication, authors receive page proofs. The authors must notify the editorial board of any print errors in the page proofs in three working days, as no further corrections are possible afterwards.

The editorial board conducts its work in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines, which are available at <http://publicationethics.org/>

Manuscripts which are co-authored by the editor-in-chief, editor, production editors or members of the editorial board are subject to COPE recommendations for an independent and unbiased editing.

Guidelines for manuscript authors were last updated on 23. 3. 2014 and are available at <http://www.medrazgl.si>