

Tina Bregant¹, David Neubauer²

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

Dysautonomy in Children and Youth with Case Presentations

IZVLEČEK

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

UVOD

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

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

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

MOTNJE DELOVANJA AVTONOMNEGA ŽIVČEVJA Avtonomno živčevje

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

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

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

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

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

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

Anamneza, znaki in simptomi motenega delovanja avtonomnega živčevja

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

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

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

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

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

Avtonomna kriza

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

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

Prepoznavna motenega delovanja avtonomnega živčevja: diagnostični postopki

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sprožilni dejavniki avtonomne krize

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

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

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

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

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

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

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

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

Ukrepi in zdravljenje ob motenem delovanju avtonomnega živčevja

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

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

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

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

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

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

Prepoznavna motenega delovanja avtonomnega živčevja v vsakdanji praksi

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

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

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

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

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

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

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

Prikazi primerov

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

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

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

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

ZAKLJUČEK

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

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

LITERATURA

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

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

Prispelo 8. 9. 2015