

- Mueller, R. L., Scheidt, S., 1994: *History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. Circulation*, 89: 432–449.
- Holmes, R. W, Love, J., 1952: *Suicide attempt with warfarin, a bishydroxycoumarin-like rodenticide. The Journal of the American Medical Association*, 148: 935–937.
- Pollock, B. E., 1955: *Clinical experience with warfarin (coumadin) sodium, a new anticoagulant. The Journal of the American Medical Association*, 159: 1094–1097.
- Wardrop, D., Keeling, D., 2008: *The story of the discovery of heparin and warfarin. The British Journal of Haematology*, 141: 757–763.
- Whitlon, D. S., Sadowski, J. A., Suttie, J. W., 1978: *Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry*, 17: 1371–1377.
- Bell, R. G., 1978: *Metabolism of vitamin K and prothrombin synthesis: anticoagulants and the vitamin K-epoxide cycle. Federation proceedings*, 37: 2599–2604.
- Košnik, M., Mrevlje, F., Štajer, D., s sod., 2011: *Učbenik za Interna Medicina. Littera picta. Ljubljana: Slovensko medicinsko društvo. 344–347.*
- Miller, C. S., Grandi, S. M., Shimony, A., Filion, K. B., Eisenberg, M. J., 2012: *Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. The American Journal of Cardiology*, 110: 453–460.



#### **Predstavitelj avtorja:**

*Nejc Pavšič se je rodil 13. oktobra leta 1988 v Kranju ter obiskoval osnovno šolo in gimnazijo v Škofji Loki. Že od nekdaj so ga zanimala naravoslovne vede in zgodovina, zato je več let nabiral ter zbiral fosile in minerale. Želja po naravoslovju ga je vodila k vpisu na Medicinsko fakulteto v Ljubljani. Med študijem se je navdušil predvsem nad področjem interne medicine, učenje pa si je večkrat popestril z zgodbami iz zgodovine medicine, kakršna je tudi zgodba o zgodovini varfarina. V prostem času rad bere, se ukvarja s športom (zadnja leta je navdušen deskar na valovih) in potuje.*

*Nevrologija • Železo zdravi nespečnost, ki jo povzroča sindrom nemirnih nog*

## Železo zdravi nespečnost, ki jo povzroča sindrom nemirnih nog

*Andrej Gogala*

Nespečnost je pogosta motnja spanja, ki prizadene velik delež prebivalstva. Približno tretjina ljudi vsaj občasno poroča o simptomih nespečnosti in 10 do 12 odstotkov jih izpolnjuje merila za to diagnozo. V pozni odraslosti se delež poveča na 20 odstotkov (Štukovnik in Dolenc Grošelj, 2013). Zaradi nespečnosti so ljudje zaspani in utrujeni čez dan, pogosto potrti (depresivni), zmanjša se jim odpornost, dolgoročno se zdravje lah-

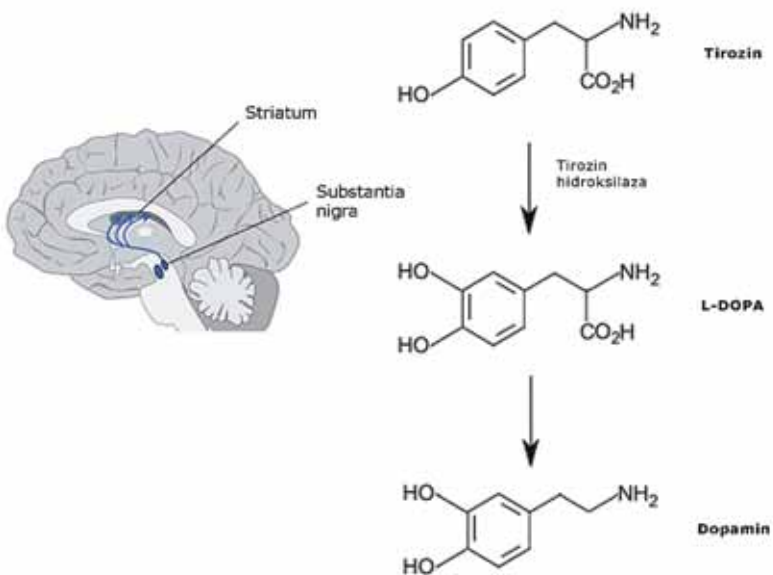
ko usodno poslabša. Vzroki za nespečnost so raznovrstni, simptome pa delimo na težave z usnavanjem, vzdrževanjem spanja in prezgodnjim prebujanjem ter neosvežilnim spancam.

Tudi sam sem imel večkrat obdobja, ko sem le s težavo zaspal, težava se je še posebej zaostila leta 2007. Zaradi trzanja nog in občutka živčnega nemira, ki je temu sledil,

nisem mogel zaspati. Čez dan nisem čutil nobenih težav, takoj ko sem se ulegel in umiril, pa so mi trznile noge v nehotenem gibu, kar je spremljal tudi živčni nemir, ki me je povsem prebudil. Tega leta sem bil zaradi končne ledvične odpovedi že 28 let redno na dializi, pri kateri se kri očisti presnovnih produktov. Ob razgradnji aminokislin, ki so gradniki beljakovin, nastajajo dušikove spojine, amonijevi ioni ( $\text{NH}_4$ ) in amonijak ( $\text{NH}_3$ ), ki so toksični, zato se v jetrih pretvarjajo v sečnino, ki se pri zdravih ljudeh izloča skozi ledvice. Pretvorba v sečnino je ravnotežen proces, zato je v krvi vedno tudi nekaj amonijaka (Narasimhan in sod., 2001). Z naraščanjem skupne količine dušikovih spojin se povečuje tudi količina amonijaka. Po odpovedi ledvic je treba izločiti dušikove spojine iz krvi z osmozo v aparatu za dializo. Kljub zdravljenju imajo bolniki povišano količino teh snovi, ki se kopičijo v času med dializami. Amonijak je posebej strupen za možgane. Povzroča težave v razmišljanju, tresenje, poslabša usklajenost gibov, sproža epileptične napade, sledita lahko nezavest in smrt (Rangroo Thrane

in sod., 2013). Trzanje mojih nog bi bila lahko posledica zastrupitve z amonijakom, zlasti zato, ker amonijak težave povzroča s povečanim vnosom kalija v živčne celice, kar poveča njihovo vzdražljivost. Tudi kalija imamo dializni bolniki v času med dializami preveč.

Po uvedbi učinkovitejše dialize so težave izginile, vendar so se obdobja nespečnosti kasneje ponovila, čeprav večinoma brez trzanja nog. Opazil sem, da težave izginejo, potem ko dobim preparat železa v kri. Tega je dializnim bolnikom pogosto treba dodajati, ker so slabokrvni. Pri meni, ki slabokrvnosti nimam, je dodajanje železa tako dvignilo količino hemoglobina, da smo se bali strjevanja krvi in zamašitve žil. Zalog železa pa sem imel zelo malo. Ko se mi je po operaciji, med katero sem izgubil nekaj krvi, zmanjšal hemoglobin, sem že vedel, da bom imel težave s spanjem. Prebedel sem cele noči, dokler izvidi niso pokazali hudega pomanjkanja železa in sem ga dobil v kri. Nočna živčnost je izginila in spanje se je povrnilo. Pravilna diagnoza mojih težav s spanjem je sindrom nemirnih nog.



*Lege črnega jedra v možganih in odrastkov dopaminskih nevronov, ki vodijo v striatum (levo). Desno sinteza dopamina iz aminokislina tirozina.*

To je pogost, a slabo poznan pojav, ki ga redko pravilno prepoznajo in zdravijo. V splošni populaciji se pojavlja pri 5 do 25 odstotkih posameznikov. Dvakrat pogostejši je pri ženskah, s starostjo se njegova pogostost povečuje (Patrick, 2007). Sindrom nemirnih nog je lahko prirojen ali pridobljen. Za prvega velja, da naj bi nastal zaradi prirojenih napak v presnovi živčnega prenašalca dopamina. Za drugega je značilno pomanjkanje železa in je pogost pri nosečih ženskah in bolnikih s končno ledvično odpovedjo na dializi. Med nosečnostjo se potrebe po železu povečajo za tri- do štirikrat, zato je pomanjkanje železa takrat zelo pogosto. Sindrom nemirnih nog opredeljujejo občutki nemira, srbenja, mravljinčenja, zbadanja v nogah, ki silijo v premikanje nog in se pojavijo med počitkom, ne glede na položaj telesa. Neprijetni občutki izginejo takoj po začetku gibanja. Odvisni so od dnevnega časa, stanje se poslabša zvečer in se izboljša proti jutru. Občasni nehoteni gibi nog med spanjem pogosto spremljajo sindrom in povzročajo zbujanja, niso pa vedno prisotni. Sindrom nemirnih nog je četrti najpomembnejši vzrok nespečnosti in nespečnost je tista, zaradi katere ljudje s tem sindromom pridejo k zdravniku. Stopnja nespečnosti je lahko zelo izrazita, učinkovitost spanja se zmanjša za polovico.

Simptomi sindroma nemirnih nog so bili prvič opisani leta 1685, poimenovanje pa je uvedel Karl Axel Ekbom leta 1945 (Thorpe in sod., 2011). Vzroke in način nastanka tovrstnih motenj živčevja kljub temu še zelo slabo poznamo. Da so za težave krive motnje v presnovi živčnega prenašalca dopamina, sklepajo zato, ker zdravljenje z agonisti dopamina (snovi z enakim učinkom, kot ga ima dopamin) izboljšajo simptome sindroma že prvi dan po uporabi in v mnogo manjših odmerkih, kot na primer opioidi, ki so učinkoviti le v odmerku, ki se uporablja tudi za preprečevanje bolečin. Toda dolgotrajno zdravljenje z dopaminskimi agonisti se ne obnese, saj prihaja do ponovnega pojava

simptomov v veliko hujši obliki.

Povezavo med tkivnim pomanjkanjem železa in sindromom nemirnih nog je prepoznal Nordlander leta 1953. Paciente, tudi take brez anemije, je zdravil z dodajanjem železa v kri in dosegel popolno odsotnost simptomov, ki je trajala več mesecev, pri 21 od 22 bolnikih (Allen, 2004). Vsa zdravstvena stanja, pri katerih je prisotno pomanjkanje železa, povečujejo tveganje za pojav sindroma nemirnih nog in vsa stanja, pri katerih se pogosto pojavlja ta sindrom, vključujejo težave s presnovo železa. Železo je nujno potrebno za prenos kisika s krvjo, oksidativno presnovo in celični imunski odziv (Muñoz in sod., 2009). V telesu 70 kilogramov težkega moškega ga je približno 3,5 grama. Največ ga je vezanega v hemoglobin v rdečih krvnih celicah, 10 odstotkov ga vsebujejo mišice (mioglobin), v encimih in citokromih drugih tkiv ga je 350 miligramov. Nekaj ga hranijo tudi jetra, makrofagi in kostni mozeg.

Živčne celice v možganih, ki izločajo dopamin, uravnavajo mnoge pomembne dejavnosti, vključno z razmišljanjem, čustvanjem, gibanjem, lakoto in zadovoljitvijo ter izločanjem hormonov (Pivonello in sod., 2007). Dopamin deluje z vezavo na receptorje za dopamin, ki jih je pet vrst, a jih v grobem delimo v dve skupini. D1-podobni receptorji v tarčni celici večinoma delujejo spodbujevalno, medtem ko D2-podobni zavirajo dejavnost živčnih celic. Največ dopaminskih živčnih celic ima telesa v možganskem deblu, predvsem v temno obarvanem jedru, imenovanem substantia nigra (črna snov). Mnoge celice v tem jedru so obarvane z barvilom nevromelanin, ki se nahaja v avtofagnih vakuolah (Sulzer in sod., 2008). Barvilo je zelo podobno melaninu, ki daje barvo naši koži. Nastaja z oksidacijo in polimerizacijo dopamina in v svojo strukturo veže železo in druge kovine ter celo nekatere pesticide. Zato domnevajo, da celice varuje pred škodljivimi učinki teh snovi (Zecca in sod., 2001). Tudi prosto železo je za

celice škodljivo, ker povzroča nastanek prostih radikalov, zato je večinoma vezano na beljakovine. V celicah je zaloga železa vezana v beljakovini feritinu, za prenos železa v tkiva pa skrbi transferin.

Ker zdravljenje z agonisti dopamina izboljša simptome sindroma nemirnih nog, dodajanje antagonistov (snovi, ki preprečijo učinke dopamina) pa jih poslabša, so domnevali, da motena tvorba dopamina v živčnih celicah povzroča pomanjkanje tega živčnega prenašalca. Ker je železo potrebno za delovanje encima tirozin hidroksilaze, so domnevali, da pomanjkanje železa prepreči pretvorbo aminokislina tirozina v L-dopa, ki se nato pretvori v dopamin. Toda raziskave možganov pomanjkanja dopamina niso dokazale. Število dopaminskih celic se ne zmanjša, v nasprotju s Parkinsonovo boleznijo, pri kateri odmiranje dopaminskih celic povzroča tresenje in zmanjšano gibljivost. Raziskave možganov umrlih bolnikov s prirojenim sindromom nemirnih nog, celične kulture in živali s pomanjkanjem železa so dokazale močno povišano dejavnost tirozin hidroksilaze, kar kaže na povečano tvorbo dopamina tako pri bolnikih s sindromom nemirnih nog kot pri živalih s pomanjkanjem železa. So pa te raziskave dokazale pomembno zmanjšanje števila receptorjev D2 v delu možganov, v katerega vodijo izrastki dopaminskih živčnih celic iz črnega jedra (Connor in sod., 2009). Pri hujših oblikah sindroma nemirnih nog je bilo zmanjšanje števila receptorjev bolj izrazito kot pri blažjih primerih.

Zmanjšanje števila receptorjev dopamina D2 pri sindromu nemirnih nog in pri pomanjkanju železa bi lahko bil odgovor živčnih celic na povečano količino dopamina v okolici. Da ni tako, so dokazali s poskusi s celično kulturo in živalmi. Celice v kulturi so izpostavili vedno večjim odmerkom snovi, ki veže železo, zato ga začne celicam primanjkovati. Podgane so šest tednov hranili s hrano, ki ne vsebuje železa. Tako celicam v kulturi kot možganom podgan se

je ob pomanjkanju železa zmanjšalo število receptorjev D2. Ni pa se zmanjšalo število molekul mRNA, ki prenašajo navodila za tvorbo beljakovin teh receptorjev. Torej se tvorba receptorjev ni zmanjšala, pomanjkanje železa je preprečilo le prenos receptorjev do membran, kjer naj bi opravljali svojo dejavnost (Unger in sod., 2008).

Ker število dopaminskih receptorjev skupine D1 z vzdražnim učinkom na živčne celice večinoma ni tako zmanjšano kot število receptorjev D2, ki preprečujejo vzdraženje, postane učinek dopamina na živčne celice pri pomanjkanju železa pretežno dražilen. Agonisti dopamina, ki se uporabljajo za zdravljenje sindroma nemirnih nog, se vežejo na D2-podobne receptorje dopamina, ki živčne celice pomirjajo. Ker pa dolgoročno še poslabšajo stanje in imajo tudi stranske učinke, je pri bolnikih s pomanjkanjem železa boljša oblika zdravljenja nadomeščanje železa. Dodajanje železa v kri je veliko učinkovitejše od jemanja tablet, saj se železo iz prebavil pogosto zelo slabo prenaša v kri. Ob pojavu nespečnosti s težavami pri uspanju bi zdravniki morali pomisliti, da je lahko krivo pomanjkanje železa. To je lahko prisotno tudi ob normalni krvni sliki z dovolj visokim hemoglobinom, saj lahko možganom primanjkuje železa tudi, kadar ga je v krvi dovolj. Potrebna je preiskava železa in feritina. Če sta njuni vrednosti nizki, je pomanjkanje železa v tkivih zelo verjetno. Sindrom nemirnih nog se lahko pojavi tudi pri otrocih in najstnikih, čeprav je pri starejših ljudeh pogostejši (Kryger in sod., 2002). Pri ženskah je pogost, ker izgubljajo železo pri menstruacijskih krvavitvah. Tudi hiperaktivni otroci z motnjami pozornosti imajo močno zmanjšane zaloge železa v feritinu. Pogosto imajo pomanjkanje železa in po zdravljenju z železom so starši poročali o izboljšanju njihovega vedenja (Patrick, 2007). Tako kot pri sindromu nemirnih nog tudi pri njih gibanje preprečuje neprijetne občutke. Sam sem nekoč lažje zaspal, če sem vstal in naredil nekaj počepov.

**Literatura:**

Allen, R., 2004: *Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS)*. *Sleep Medicine*, 5: 385-391.

Connor, J. R., in sod., 2009: *Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome*. *Brain*, 132: 2403-2412.

Kryger, M. H., Otake, K., Foerster, J., 2002: *Low body stores of iron and restless legs syndrome: a correctable cause of insomnia in adolescents and teenagers*. *Sleep Medicine*, 3: 127-132.

Muñoz, M., Villar, I., Garcia-Erce, J. A., 2009: *An update on iron physiology*. *World Journal of Gastroenterology*, 15: 4617-4626.

Narasimban, L. R., Goodman, W., Kumar N. Patel, C., 2001: *Correlation of breath ammonia with blood urea nitrogen and creatinine during hemodialysis*. *PNAS*, 98 (8): 4617-4621.

Patrick, L., 2007: *Restless legs syndrome: Pathophysiology and the role of iron and folate*. *Alternative Medicine Review*, 12 (2): 101-112.

Pivonello, R., in sod., 2007: *Novel insights in dopamine receptor physiology*. *European Journal of Endocrinology*, 156: S13-S21.

Rangroo Thrane, V., in sod., 2013: *Ammonia triggers neuronal disinhibition and seizures by impairing astrocyte potassium buffering*. *Nature Medicine*, 19 (12): 1643-1650.

Sulzer, D., in sod., 2008: *Neuronal pigmented autophagic vacuoles: lipofuscin, neuromelanin, and ceroid as macroautophagic responses during aging and disease*. *Journal of Neurochemistry*, 106: 24-36.

Štukovnik, V., Dolenc Grošelj, L., 2013: *Nefarmakološki pristopi pri obravnavi kronične nespečnosti*. *Zdravniški vestnik*, 82: 316-325.

Thorpe, A. J., in sod., 2011: *Possible sites of therapeutic action in restless legs syndrome: Focus on dopamine and  $\alpha 2\delta$  ligands*. *European Neurology*, 66: 18-29.

Unger, E. L., in sod., 2008: *Dopamine D2 receptor expression is altered by changes in cellular iron levels in PC12 cells and rat brain tissue*. *The Journal of Nutrition*, 138: 2487-2494.

Zecca, L., in sod., 2001: *Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and molecular behaviour*. *Journal of Clinical Pathology: Molecular Pathology*, 54: 414-418.

*Naravoslovna fotografija* • *Rezultati natečaja naravoslovne fotografije za leto 2014*

## Rezultati natečaja naravoslovne fotografije za leto 2014

V Prirodoslovnem društvu Slovenije že vrsto let razpisujemo natečaj naravoslovne fotografije za mlade avtorje. Nanj se je v letu 2014 odzvalo 28 avtorjev s skupno 184 fotografijami. Komisijo je tudi tokrat sestavljala sledeča ekipa: Stane Pelc, fotograf; dr. Tomaž Sajovic, urednik revije *Proteus*; Janja Benedik, direktorica uprave Prirodoslovnega društva Slovenije; Marjan Richter, tehnični oblikovalec fotografij v reviji *Proteus*, in dr. Petra Draškovič, urednica za naravoslovno fotografijo v reviji *Proteus* in referentka za naravoslovno fotografijo v Prirodoslovnem društvu Slovenije. Nismo imeli lahkega dela, saj so bili avtorji tudi tokrat odlični.

**V kategoriji od 11 do 14 let** si je prvo nagrado prislužila **Ela Zdešar** za fotografijo *Poti življenja*. Drugo nagrado je dobila **Tanja Holc** za fotografijo *Pred brlogom*, tretjo nagrado pa **Alja Juntez** za fotografijo *Ledene sveče*. Med najboljše smo uvrstili še fotografije avtorjev **Tanje Holc** (*Družina, Kamuflaža, Metulj(nik), Pri slapu*), **Špele Jambriško** (*Jutro, Ujete*) in **Ele Zdešar** (*Življenje gre naprej*).

**V kategoriji od 15 do 17 let** si je prvo nagrado s fotografijama *Modri cvet* in *Metuljček 1* prislužil **Dejan Damiš**, drugo in tretjo nagrado si delita **Ajda Zupan** s fotografijo *Barve* in **Tina Šket** s fotografijo *V kristalni vodi*. V ožji izbor so prišle še fotografije