



Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA, LJUBLJANA, LETNIK 68, MAREC 1999, str. 145–220, ŠT. 3

VSEBINA

RAZISKOVALNI PRISPEVKI

Preliminarno poročilo: Nitroglicerinski obliž za tokolizo pri grozečem prezgodnjem porodu, M. Rebolj, R. Toff, V. Cerar, Ž. Novak-Antolič 145

Farmakoeekonomska ocena zdravljenja ulkusne bolezni v Sloveniji, J. Molj, M. Ivanuša, J. Drinovec, A. Mrhar, U. Urleb 155

STROKOVNI PRISPEVKI

Naključna zastupitev z belo čmeriko, F. Verovnik 157

Perkutana transluminalna angioplastika vertebralne arterije v zdravljenju vertebrobazilarne insuficience, T. Šeruga 161

PREGLEDNI PRISPEVKI

Nove metode v medicinski citogenetiki, N. Kokalj-Vokač, A. Zagorac 165

Estrogeni in ateroskleroza, R. Pavlin 171

Osebnostne motnje, M. Židanik 175

PISMA UREDNIŠTVU

Pomen zgodovine za medicino, J. Zalokar 181

RAZGLEDI

Nekrologi 183

Delo SZD 183

Medikohistorična rubrika 186

Zdravniški vestnik pred 60 leti 187

Nove knjige 187

V tej številki so sodelovali 150

Zdravniški vestnik

Glavni urednik/Editor-in-Chief:

J. Drinovec

Odgovorni urednik/Responsible Editor:

M. Janko

Urednika/Editors:

M. Cevc, P. Dolenc

Uredniški svet/Editorial Council:

P. Kapš (predsednik/president),
I. Švab - Ljubljana (namestnik predsednika/vice-president),
J. Bedernjak - Murska Sobota, F. Dolšek - Novo mesto,
J. Drinovec - Ljubljana, M. Janko - Ljubljana, M. Jereb - Ljubljana,
I. Kapelj - Ljubljana, V. Kostevc-Zorko - Brežice, F. Košir - Ljubljana,
M. F. Kenda - Ljubljana, S. Levak-Hozjan - Velenje, V. Petrič - Kranj,
A. Prijatelj - Nova Gorica, P. Rode - Ljubljana, B. Šalamun - Koper,
Z. Turk - Maribor, F. Urlep - Gornji Grad, T. Vahtar - Trbovlje,
F. Verovnik - Slovenj Gradec, G. Voga - Celje, M. Žargi - Ljubljana

Uredniški odbor/Editorial Board:

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

Poslovna tajnica uredništva/Secretary of the Editorial Office:

K. Jovanovič

E-mail: katarina.jovanovic@guest.arnes.si

Lektorja za slovenščino/Readers for Slovenian:

J. Faganel, T. Korošec

Lektor za angleščino/Reader for English:

A. Snedec

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

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

Domača stran na Internetu/ Internet Home Page:

<http://vestnik.szd.si/>

Tekoči račun pri/Current Account with

LB 50101-678-48620

UDK 61+614.258(061.1)=863=20

CODEN: ZDVEEB ISSN 1318-0347

To revijo redno indeksirajo in/ali abstrahirajo:

Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica,
BIOSIS, Medlars

Zdravniški vestnik izhaja praviloma vsak mesec.

Letna naročnina za člane SZD je vključena v članarino.

To številko so financirali:

Ministrstvo za znanost in tehnologijo in

Ministrstvo za zdravstvo, Zavod za zdravstveno zavarovanje R Slovenije

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

steje Zdravniški vestnik med proizvode, za katere se plačuje

6,5% davek od prometa proizvodov.

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

The Journal appears regularly every month.

Yearly subscription for members of the Slovene Medical Society

is included in the membership amounting.

The issue is subsidized by Ministry for Research and Technology,

Ministry for Health

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

PRELIMINARY REPORT: NITROGLYCERIN PATCH FOR TOCOLYSIS IN THREATENED PRETERM LABOUR

PRELIMINARNO POROČILO: NITROGLICERINSKI OBLIŽ ZA TOKOLIZO PRI GROZEČEM PREZGODNJEM PORODU

Marija Rebolj¹, Renata Toff¹, Vasilij Cerar², Živa Novak-Antolič²

¹ Ginekološka klinika, Klinični center, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

² Klinični oddelek za perinatologijo Ginekološke klinike, Klinični center, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Arrived 1998-05-22, accepted 1998-11-13; ZDRAV VESTN 1999; 68: 145-50

Key words: prematurity; perinatal morbidity and mortality; tocolytics; nitric oxide; pregnancy prolongation

Abstract – Background. Prematurity is the main cause of perinatal morbidity and mortality in Slovenia as well as elsewhere in the world. In threatening preterm labour worldwide is tried to prolong pregnancy with tocolysis for at least 24–48 hours, but it would be desirable to postpone the delivery to 36 1/7 weeks of gestation. The purpose of this prospective observational preliminary study was to estimate the efficiency of nitroglycerin patch as a tocolytic agent, its subjective side effects with mothers and to compare the results with those of ritodrine and magnesium sulfate in our Department of Obstetrics and Gynaecology.

Methods. Thirty-one pregnant women, who in certain time fulfilled certain criteria, entered the study. They were divided into three groups regarding the tocolytic agent used. Selection of the tocolytic agent was not accidental. We observed the patients from the beginning of tocolysis until the delivery. The achieved period of prolongation, gestational age at birth,

birth weight, Apgar score at the first and fifth minute, reappearance of threatening preterm labour signs, proportion of deliveries after 36 1/7 weeks of pregnancy and side effects were statistically evaluated.

Results. Significant difference was found among groups with singletons regarding the number of days, for which the pregnancy was extended. This number was the highest in the nitroglycerin patch group with 9.3 more days compared to magnesium sulfate group and 40.6 more days compared to the ritodrine group. Nitroglycerine patch is more effective as magnesium sulfate or ritodrine. In these three groups, significant difference was found when comparing gestational ages at birth. There was no reappearance of threatening preterm labour signs in the nitroglycerin patch group. Side effects in this group were not severe or life threatening.

Conclusions. Nitroglycerin patch is simple for use, has less and minor side effects than ritodrine. As the number of patients in our groups was very small and not randomized, our results should be reevaluated in a larger randomized study.

Introduction

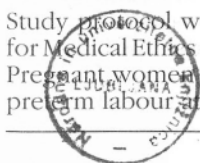
Preterm delivery is one of the main causes of perinatal morbidity and mortality in Slovenia and elsewhere in the world (1–9). In Slovenia we mostly use two tocolytics ritodrine and magnesium sulfate (MgSO₄) to prevent preterm labour. Positive report of a clinical research by Lees *et al.* (10) over nitroglycerin patch as a tocolytic agent (prolongation of pregnancy, no adverse cardiorespiratory effects upon born babies, rapid and effective action, simplicity of administration and safety for mother) stimulated us to introduce it into clinical use at the Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical centre, Ljubljana and to study its effects. We wanted to explore in our circumstances its efficacy and maternal subjective side effects it provokes when used as a tocolytic agent in comparison with the ritodrine and MgSO₄.

Methods

Study protocol was approved by Professional Commission for Medical Ethics of Republic of Slovenia (number 197/1994). Pregnant women enrolled were hospitalized for threatening preterm labour at the Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical centre, Ljubljana. They were informed about the research and signed informed consent. The research was conducted between 10. 4. 1995, when the first patient was enrolled, and 19. 9. 1996, when the last of included women delivered.

To be included in the study, pregnant women had to fulfill the following criteria: gestational age ranging from 22 1/7 weeks to 36 1/7 weeks, established by ultrasound examination and contractions, recorded by cardiotocography (CTG) for 40 minutes and/or shortened and softened cervix uteri and/or with subjective sensations which connect predict of labour (down pressing, hard and strained abdomen, lumbal pain, cramps resembling menstrual, stabbing pain in abdomen). Exclusion criteria were: dead fetus, anomalies of fetus incompatible with life, severe intrauterine growth retardation, intraamniotic infection, preeclampsia and eclampsia, heart diseases of the mother, hemorrhage, abruption of placenta, placenta praevia and preterm premature rupture of the membranes. The need for tocolytic therapy was determined individually by the admitting specialists.

Thirty one women enrolled in the study were divided into three groups according to the tocolytic used: A (10 women) – nitroglycerin patch, B (12 women) – MgSO₄ and C (9 wo-



men) - ritodrine. In the group A, the nitroglycerin patch containing 50 mg of nitroglycerin, was applied for 16 hours on the side of abdomen. After 8 hour pause without a patch the next one was applied on the other side if signs of preterm delivery still existed. In groups B and C tocolytics were applied according to the protocols used at the Department of Obstetrics and Gynaecology, which are as follows:

Protocol for intravenous application of $MgSO_4$ (11): 60 ml of 1 M $MgSO_4$, which contains approximately 15 mg of $MgSO_4$, are diluted in 500 ml of 5% glucose solution, which gives 26.8 mg $MgSO_4$ in 1 ml of solution. The infusion should run 72 hours, approximately 10 mg/min (20 drops/minute).

Protocol for intravenous application of ritodrine (12): 50 mg ritodrine is added to 500 ml of 5% glucose solution. The dosage depends upon mothers heart rate, the highest allowed being 130 beats/min. The largest dose allowed is 50 μg /min (10 drops/min). At the same time patient is treated with 40 mg verapamil every 8 hours.

Tocolytic therapy was given in all three groups until the contractions stopped, as recorded with cardiotocography or disappearance of subjective sensations connected with predict of labour reported by the woman. The aim was to prolong the pregnancy for at least 24-48 hours.

Data from the groups A, B and C were compared with following statistical methods: variance analysis, Student's t test, χ^2 test and NOVA test. Values of p smaller than 0.05 were regarded as a sign of statistically important differences.

Results

Mean age of participating women was 28.2 ± 4.7 years (27.3 ± 4.0 years in group A, 29.7 ± 4.4 years in group B, 27.2 ± 5.6 years in group C). The ratio of women by inclusion criteria was as follows: contractions registered by CTG with 25/31 (81%), shortened and softened cervix uteri with 12/31 (39%), unpleasant subjective feelings with 23/31 (74 %). There were no important differences between the groups regarding cervical ripening evaluated by Bishop score at the time of enrollment. Average Bishop score was 2.25 in group A, 2.82 in group B and 3.78 in group C. Also there were no important differences regarding average gestational age for all at the beginning of tocolysis (204 ± 20 days in group A, 213 ± 20 days in group B, 224 ± 16 days in group C). Gestational age at delivery for all newborns was 262 ± 23 days in group A, 258 ± 13 days in group B and 238 ± 23 days in group C. In comparison to the group A there were 4 days less gained in group B and 24 days less in group C for all newborns. Significant differences were found regarding gestational age at delivery of all newborns of all three groups. As there is a higher risk for preterm delivery with twins (2, 13, 14), we decided to analyse data for singletons and for twins separately. Results for singletons and twins are presented in Figure 1 and Figure 2.

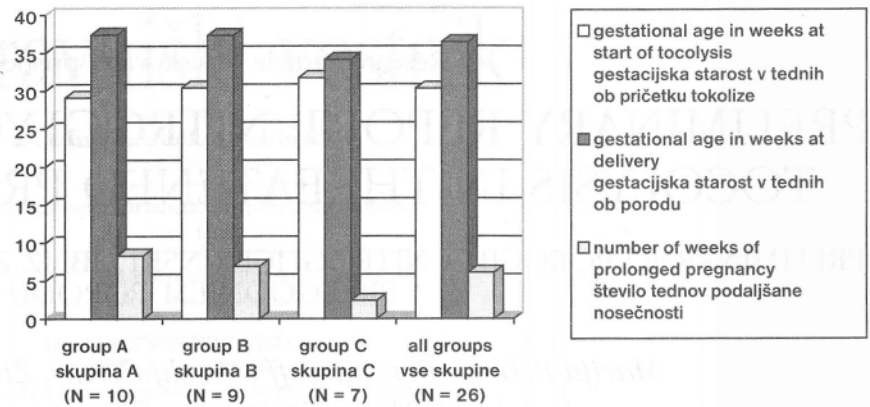


Fig. 1. Gestational age at the start of tocolysis and at delivery with the number of weeks of prolonged pregnancy for singletons. Group A = use of nitroglycerin patch, group B = use of $MgSO_4$, group C = use of ritodrine, all groups = group A, B and C, N = number of cases (twins excluded).

Sl. 1. Gestacijska starost ob pričetku tokolize in ob porodu ter število tednov podaljšane nosečnosti pri enojčkih. Skupina A = uporaba nitroglicerinskega obliža, skupina B = uporaba $MgSO_4$, skupina C = uporaba ritodrina, vse skupine = skupina A, B in C, N = število primerov (brez dvojčkov).

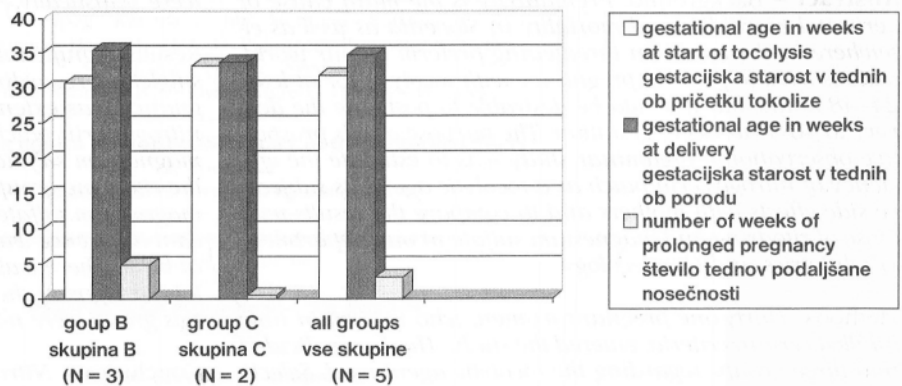


Fig. 2. Gestational age at the start of tocolysis and at delivery with number of weeks of prolonged pregnancy for twins. Group B = use of $MgSO_4$, group C = use of ritodrine, all groups = group B and C, N = number of cases (singletons excluded).

Sl. 2. Gestacijska starost ob pričetku tokolize in ob porodu ter število tednov podaljšane nosečnosti pri dvojčkih. Skupina B = uporaba $MgSO_4$, skupina C = uporaba ritodrina, vse skupine = skupina B in C, N = število primerov (brez enojčkov).

Average duration of tocolysis for all three groups together was 2.1 ± 1.5 days. In group A was 2.7 days, 2.0 days in group B and 1.4 days in group C. There were no significant differences between the groups. Percentage of deliveries after 36 6/7 weeks of gestation for singletons (Fig. 3) and all newborns together shows no significant differences between the groups. All twins were born before this time.

Tocolysis had to be repeated once or twice a few days after labour was successfully stopped in three women from group B. In the group C tocolysis had to be repeated only in one. In group A women did not have new contractions.

Side effects appeared among 68% of all women (in 80% of women in group A, 50% in group B, 78% in group C). The most frequent side effects in group A were headache (80%) and palpitations (30%), in group B nausea (17%) and sensation of heat (17%) and in group C palpitations (56%) and tremor of hands (44%) (Tab. 1). The tocolytic therapy had to be stopped because of the side effects in one woman from the group A (heavy headache and palpitations) and in one from

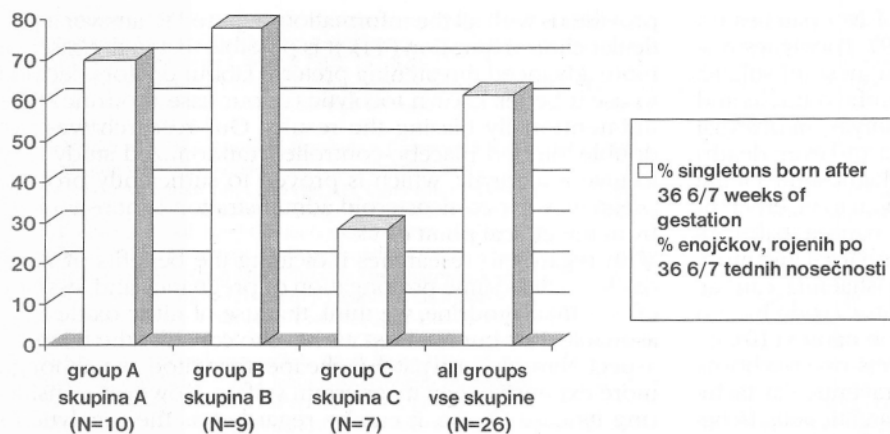


Fig. 3. Percentage of deliveries after 36 6/7 weeks of gestation for singletons. Group A = use of nitroglycerin patch, group B = use of MgSO₄, group C = use of ritodrine, all groups = group A, B and C, N = number of cases (twins excluded).

Sl. 3. Odstotek porodov po 36 6/7 tednih nosečnosti za enojčke. Skupina A = uporaba nitroglicerinskega obliža, skupina B = uporaba MgSO₄, skupina C = uporaba ritodrina, vse skupine = skupina A, B in C, N = število primerov (brez dvojčkov).

Tab. 1. Maternal side effects of tocolytics. Group A = use of nitroglycerin patch, group B = use of MgSO₄, group C = use of ritodrine, all groups = group A, B and C, N = number of cases, * = probably in connection with suspected simphiseolysis.

Tab. 1. Stranski učinki tokolize pri materah. Skupina A = uporaba nitroglicerinskega obliža, skupina B = uporaba MgSO₄, skupina C = uporaba ritodrina, vse skupine = skupina A, B in C, N = število primerov, * = verjetno v povezavi s suspektno simfizeolizo.

	Group A Skupina A N = 10	Group B Skupina B N = 12	Group C Skupina C N = 9	All groups Vse skupine N = 31
Without side effects Brez stranskih učinkov	2 (20%)	6 (50%)	2 (22%)	10 (32%)
With side effects S stranskimi učinki	8 (80%)	6 (50%)	7 (78%)	21 (68%)
Headache / Glavobol	8	1	1	10
Palpitations / Palpitacije	3	0	5	8
Thirst / Žeja	1	0	0	1
General bad feeling Splošno slabo počutje	0	1	2	3
Vertigo / Omotičnost	1	1	1	3
Dizziness / Vrtoglavica	1	1	0	2
Nausea / Bruhanje	0	2	1	3
Feeling of heat Občutek vročine	0	2	1	3
Itching / Srbenje	0	0	1	1
Facial flush / Rdečica obraza	1	0	0	1
Anxiety / Nemir	0	0	1	1
Paresthesia of hands Parestezija rok	0	0	1	1
Tremor of hands Tresenje rok	0	0	4	4
Burning sensation on place of sticking / Pekoč občutek na mestu obliža	1	0	0	1
Swelling / Otekanje	0	0	1	1
Inguinal pain on both sides* Ingvinalna bolečina na obeh straneh	1	0	0	1
Pain in right upper arm Bolečina v desni roki	1	0	0	1
Pain in a lower part of abdomen 30 min after application of the patch Bolečina v spodnjem delu trebuha 30 minut po namestitvi obliža	1	0	0	1
Weakness / Slabost	0	0	1	1
Dyspnea / Težko dihanje	0	0	1	1

the group C (strong palpitations). Comparisons of birth weight and Apgar score at the first and fifth minute among the groups for all newborns showed no significant differences.

Discussion

As already mentioned, perinatal morbidity and mortality result also from preterm delivery. Both have decreased in last twenty years, which is more a result of improved intensive therapy of newborns (15, 16) than of significantly smaller number of preterm deliveries. The use of tocolytics declined from 6% during 1987-1994 to 3.5% in 1995 in Slovenia (17). Tocolytics are not used frequently at the Department of Obstetrics and Gynaecology (18) because of their side effects. In 1995 tocolysis was used only in 1% of all pregnant women in Ljubljana, which presents 12-times less than in hospitals in Slovenia where tocolysis is used the most frequently (17).

The goal of obstetrician is to prolong pregnancy with tocolysis for at least for 24-48 hours, which gives us enough time to facilitate fetal lung maturation and production of lung surfactant by application of corticosteroids. The result is efficiently lowered incidence of respiratory distress syndrome (13, 19, 20). With preventing preterm labour and with prolongation of the existing ones, we could achieve additional decrease of perinatal morbidity and mortality. In Slovenia the percentage of deliveries before 34. weeks of gestation is still high (1.7%) (17). The percentage of preterm deliveries before 36 6/7 weeks of gestation has fallen. It presented 5.9% of all deliveries in 1995, what is less than in the period from 1987 until 1994 when it was 6.2% (17).

Beta blockers (ritodrine), magnesium sulfate, cyclo-oxygenase inhibitors and lately nitric oxide (NO) are major tocolytics used world-wide. Nitric oxide has many biological functions. It is produced by nitric oxide synthase isoenzymes from essential amino acid L-arginine, requiring also molecular oxygen and cofactors (protoporphyrin, flavin mononucleotide, flavinadenine dinucleotide, tetrahydrobiopterin) (21). Nitric oxide production is altered in pregnancy. Yallampali *et al.* (22) demonstrated the existence of L-arginine-NO-guanidine cyclic monophosphate pathway (23) in human myometrium. This pathway results in inhibiting contractility during gestation (22, 24). Nitric oxide mediates oestrogen induced vasodilatation (25) and is also important in regulating fetoplacental blood flow (26). Its deficiency has been implicated in the pathophysiology of pre-eclampsia. Nitric oxide synthesised in the placental vasculature may be important in maintaining the low fetoplacental perfusion pressure. Nitric oxide synthesized in the syncytiotrophoblast and in the uterine artery probably prevents intervillous thrombosis (21). A case report about successful treatment of HELLP syndrome (haemolysis, raised liver enzymes, low platelets) with S-nitroso-glutathione (NO donor) suggests NO donors may have therapeutic potential in the vascular and thrombotic complications of these disorders (27).

Known maternal side effects of NO are headache, orthostatic hypotension, tachycardia, flushing, vertigo, nausea, vomiting,

inducing of cervical ripening (the effect of NO patches on the cervix was not determined) (23, 28, 29). Tocolytics mainly used in Slovenia are ritodrine and magnesium sulfate. Especially ritodrine provokes numerous unfavourable and dangerous maternal cardiovascular (arrhythmias, myocardial infarction), respiratory (pulmonary oedema and even death) and metabolic side effects (6, 13, 30, 31). Magnesium sulfate was put in use recently and has already proven to be efficient and to have fewer side effects (headache, nausea, palpitations, chest pain, depression of breathing, sinoatrial and atrioventricular block, paralysis, subendocardial ischaemia, cardiac arrest, death) as ritodrine (3, 11, 14, 32). Nitric oxide has no adverse cardiorespiratory or other effects on babies (10). Ritodrine has many unfavourable side effects on newborns that are similar to those of a mother (supraventricular tachycardia, metabolic disbalance, hypotension, paralytic ileus, ischaemia of myocardium, lung oedema, fetal hydrops, intracerebral bleeding) (14, 31, 33). Fetal side effects of $MgSO_4$ are lowering of fetal base heart rate, obstipation, ileus, bone anomalies, congenital rachitis, rarely hypotonus or important respiratory or heart depression (34–36). It was shown that intrapartum $MgSO_4$ reduces the risk of cerebral palsy (for 80–90%) and mental retardation in very low-birth-weight children (< 1500 g) (37, 38).

The Canadian Preterm Labor Investigation Group (39) performed an investigation to assess the effect of ritodrine on perinatal mortality. Their conclusion was that ritodrine is most beneficial when used before 28 weeks of gestation rather than closer to term. They do not recommend its use at gestational age above 28 weeks, unless it is administered to gain time for corticosteroid treatment or other necessary measures before delivery.

Indomethacin, a nonselective inhibitor of cyclo-oxygenase (COX) enzyme, is a non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) agent that has been the only drug shown to delay delivery for more than 48 hours in randomized trials. It has severe fetal side effects (reduced fetal urine output leading to oligohydramnion, increased risk of constriction or closure of the ductus arteriosus, risk for neonatal cerebral haemorrhage and for necrotizing enterocolitis), resulting from inhibition of COX-1 (isoform, constitutively expressed in tissues with constant prostaglandin synthesis), which diminish its value (40). Indomethacin should therefore not be used after 31–32 weeks of gestation (6, 13, 14, 41, 42). Nimesulide, a specific inhibitor of COX-2 (isoform, inducible expressed, associated with inflammation), was presented in a report case as a more beneficial tocolytic (43).

We are still searching for ideal tocolytic agent, which would effectively, quickly and permanently stop preterm labours, and would have minimal side effects on mother and fetus. Nitroglycerin patch in our preliminary study successfully stopped threatened preterm labours. In general nitroglycerin patches were well tolerated. The most troublesome side effect was headache, which appeared in majority of women of group A. All the side effects were less frequent, mild and not life threatening for mothers.

In a group where nitroglycerin patch was used as tocolytic agent, number of gained days of pregnancy was the highest and contractions did not reappear. Seventy percent of children were born after 37th week of gestation. Average gestational age at birth and birth weight were similar as in group with magnesium sulfate and higher as in ritodrine group. Apgar score average at the first and fifth minute was not significantly lower than that in magnesium sulfate group and was higher than that in ritodrine group. Nitroglycerin patch was not used in twins pregnancies. Since these results are encouraging, it would be sensible to repeat the study for twins.

Our groups were small and therefore not appropriate for final conclusion. But in some cases a single small study may

provide us with all the information required to answer a particular clinical question (44). It is possible that in the cases of more advanced threatening preterm labour doctors decided to use a better known tocolytic (in our case ritodrine) thus unintentionally biasing the results. Our research was not double-blinded placebo-controlled randomized study. Not to give a tocolytic, which is proved to sufficiently prolong pregnancy for corticosteroid administration is questionable from the ethical point of view.

With regards to researches indicating the benefits of nitric oxide, such as same prolongation of pregnancy and less side effects than ritodrine, we think that use of nitric oxide is reasonable. Last but not least we have to consider the financial aspect. Nitroglycerin patch is cheaper than ritodrine, although more expensive than magnesium sulfate. However, considering its ease of use, it can be regarded as the tocolytic of choice.

References

- Novak-Antolič Ž. Grozeči prezgodnji porod. In: Pajntar M, Novak-Antolič Ž eds. Nosečnost in vodenje poroda. Ljubljana: Cankarjeva založba, 1994: 81–6.
- McCombs J. Update on tocolytic therapy. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 515–22.
- Johnson P. Suppression of preterm labour. *Drugs* 1993; 45: 684–92.
- Leonardi MR, Hankins GDV. What's new in tocolytics. *Clin Perinatol* 1992; 367–84.
- Lewis DF, Grimshaw A, Brooks G, Dunnihoo DR, Otterson WN. A comparison of magnesium sulfate and indomethacin to magnesium sulfate only for tocolysis in preterm labor with advanced cervical dilatation. *South Med J* 1995; 88: 737–40.
- Higby K, Xenakis EM-J, Pauerstein CJ. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1247–59.
- Schoofs P, Defoort P, Thiery M et al. Preterm labor: The role of amnionitis. *Z Geburtsh u Perinat* 1988; 192: 111–3.
- Rodgers SJ, Morgan M. Tocolysis, beta₂-agonists and anaesthesia. *Anaesthesia* 1994; 49: 185–7.
- Graves CR. Agents that cause contraction or relaxation of the uterus. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A eds. *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*. Ninth edition. New York: McGraw-Hill, 1996: 939–49.
- Lees C, Campbell S, Jauniaux E, Brown R et al. Arrest of preterm labour and prolongation of gestation with glyceril trinitrate, a nitric oxide donor. *Lancet* 1994; 343: 1325–6.
- Franič D, Novak-Antolič Ž, Jurjec D, Zore A. Magnesium sulfate as tocolytic agent. *Zdrav Vestn* 1995; 64: 3–7.
- Rayburn WF, Lavin JR Jr. Premature labor. In: Rayburn WF, Lavin JR Jr. *Obstetrics for the House Officer*. Second edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988: 81–6.
- Keirse MJNC. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 618–28.
- Sullivan CA, Morrison JC. Emergent management of the patient in preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 197–214.
- Novak-Antolič Ž. Vitalna statistika. In: Pajntar M, Novak-Antolič Ž eds. *Nosečnost in vodenje poroda*. Ljubljana: Cankarjeva založba, 1994: 19–21.
- Babnik J. 10 let neonatalne službe v ljubljanski porodnišnici. *Zdrav Vestn* 1994; 10: 573–7.
- Pajntar M, Verdenik I. *Perinatologia Slovenica 1995*. Research Unit; Department of Obstetrics and Gynaecology, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia.
- Pajntar M, Verdenik I. *Perinatologia Slovenica 1994*. Research Unit; Department of Obstetrics and Gynaecology, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia.
- Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: An overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 11–25.
- Suen HC, Bloch KD, Donahoe PK. Antenatal glucocorticoid corrects pulmonary immaturity in experimentally induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *Pediatr Res* 1994; 35: 523–9.
- Morris NH, Eaton BM, Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *Brit J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 4–15.
- Yallampalli C, Garfield RE, Byam-Smith M. Nitric oxide inhibits uterine contractility during pregnancy but not during delivery. *Endocrinol* 1993; 133: 1899–902.
- Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002–12.
- Yallampalli C, Izumi H, Byam-Smith M, Garfield RE. An L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate exists in the uterus and inhibits contractility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 170: 175–85.

25. Van Buren GA, Yang D, Clark KE. Estrogen-induced uterine vasodilatation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 828-33.
26. Hull AD, White CR, Pearce WJ. Endothelium-derived relaxing factor and cyclic GMP-dependent vasorelaxation in human chorionic plate arteries. *Placenta* 1994; 15: 365-75.
27. De Belder AJ, Lees C, Martin J, Moncada S, Campbell S. Treatment of HELLP syndrome with nitric oxide donor. *Lancet* 1995; 345: 124-5.
28. Thomson AJ, Lunan CB, Cameron AD, Cameron IT, Greer IA, Norman JE. Nitric oxide donors induce ripening of the human uterine cervix: a randomised controlled trial. *Brit J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1054-7.
29. Robertson RM, Robertson D. Drugs used for the treatment of myocardial ischemia. In: Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. Ninth edition. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A eds. New York: McGraw-Hill, 1996: 759-79.
30. Bregant L, Novak-Antolič Ž, Verdenik I. Tokoliza z betamimetiki in možganske krvavitve pri nedonošenčkih. *Zdrav Vestn* 1996; 65: 13-6.
31. Friedman DM, Blackstone J, Young BK, Hoskins IA. Fetal cardiac effects of oral ritodrine tocolysis. *Am J Perinatol* 1994; 11: 109-12.
32. Spisso KR, Harbert GM, Thiagarajah S. The use of magnesium sulfate as the primary tocolytic agent to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 840-5.
33. Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Davis RO, Copper RL, the March of Dimes Multicenter Study Group. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 873-9.
34. Peaceman AM, Meyer BA, Thorp JA, Parisi VM, Creasy RK. The effect of magnesium sulfate tocolysis on fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 771-4.
35. Douglas MJ, Ward ME. Current pharmacology and the obstetric anesthesiologist. *Int Anesthesiol Clin* 1994; 32: 1-10.
36. Hallak M, Berry SM, Madineca F, Romero R, Evans MI, Cotton DB. Fetal serum and amniotic fluid magnesium concentrations with maternal treatment. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 185-8.
37. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatr* 1995; 95: 263-9.
38. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996; 276: 1805-10.
39. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med* 1992; 327: 308-12.
40. Bennett P, Slater D. COX-2 expression in labour. In: Vane JR, Botting JH, Botting RM eds. Improved nonsteroid antiinflammatory drugs: COX-2 enzyme inhibitors. United Kingdom: Kluwer Academic Pub, 1996: 167-88.
41. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 256-61.
42. Graves CR. Drugs affecting uterine motility: Agents that cause contraction or relaxation of the uterus. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A eds. Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. Ninth edition. New York: McGraw-Hill, 1996: 939-49.
43. Sawdy R, Slater D, Fisk N, Edmonds DK, Bennett P. Use of a cyclo-oxygenase type-2-selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. *Lancet* 1997; 350: 265-6.
44. Matthews JNS. Small clinical trials: Are they all bad? In: Colton T, Johnson AL, Machin D eds. Statistics in medicine, Vol. 14 (2). Chichester, Sussex, England: John Wiley & Sons, Ltd., 1995: 115-26.

Ključne besede: nedonošenost; perinatalna obolevnost in umrljivost; tokolitiki; dušikov oksid; podaljšanje nosečnosti

Izvleček – Izhodišča. Prezgodnji porod je eden glavnih dejavnikov, ki povzročajo večjo perinatalno obolevnost in umrljivost. Vsaj nekoliko ju lahko zmanjšamo s preprečevanjem prezgodnjega poroda in prekinitivjo že pojavljajočih se prezgodnjih popadkov. Tokolitiki, ki se uporabljajo v Sloveniji (ritodrin, magnezijev sulfat), imajo številne neugodne stranske učinke na nosečnico.

Poročilo klinične študije o učinkovitosti nitroglicerinskega obliža kot tokolitika, kjer je aktivna komponenta dušikov oksid, nas je spodbudila, da smo ga uvedli na Klinični oddelek za perinatologijo Ginekološke klinike Kliničnega centra v Ljubljani. Hoteli smo ugotoviti njegovo učinkovitost in morebitne prednosti pred ostalima uporabljanimi tokolitikoma.

Metode. V študijo so bile vključene nosečnice, hospitalizirane zaradi grozečega prezgodnjega poroda na Kliničnem oddelku za perinatologijo. Sodelovanje vključenih nosečnic je temeljilo na pisni privolitvi po razlagi in posvetu. Raziskavo smo začeli 10. 4. 1995 ob vključitvi prve bolnice, končali smo jo 19. 9. 1996, ko je rodila še zadnja porodnica, vključena v študijo. Študijo je odobrila Republiška strokovna komisija za medicinsko etiko (št. 197/1994).

Vključenih je bilo 31 nosečnic, nosečih od 23⁴/₇, do vključno 34³/₇, tedna (gestacija določena z ultrazvočnim pregledom do 20. tedna) in s popadki, vidnimi na kardiokotografem zapisu, snemanem 40 minut, in/ali s skrajšanim in zmehčanim materničnim vratom in/ali s subjektivnimi občutki (tiščanje navzdol, trd in napet trebuh, ledvena bolečina, krči, podobni menstrualnim, zbadajoče bolečine v trebuhu). Študija ni bila dvojno slepa niti kontrolirana s placebom, saj je z etičnega vidika sporno, da se nosečnici, ki ji grozi prezgodnji porod, zaradi študije ne da tokolitika, ki dokazano zadostno podaljša nosečnost za dajanje kortikosteroidov.

Glede na uporabljeni tokolitik (ritodrin-hidroklorid in magnezijev sulfat se dajeja intravenozno, nitroglicerinski obliž se nalepi na kožo trebuha) so bile razdeljene v tri skupine. Tokolitično terapijo so prejemale do prekinitive popadkov (popadki na kardiokotografem zapisu niso bili zapisani ali jih nosečnica ni več čutila). Po potrebi (ponovitev prezgodnjih popadkov) se je zdravljenje ponovilo.

Med skupinami smo primerjali pridobljeni čas, čas do morebitne ponovitve grozečega prezgodnjega poroda, delež porodov po 36⁷/₇, tedna nosečnosti, vrsto in pogostnost pojavljanja subjektivnih stranskih učinkov tokolitikov pri nosečnicah, gestacijsko starost ob porodu, porodno težo novorojenčkov, oceno novorojenčkov po Virginiji Apgar po prvi in peti minuti ter potek poroda.

Rezultati. Nosečnice, vključene v študijo, so bile razdeljene v tri skupine: A – uporaba nitroglicerinskega obliža, B – uporaba magnezijevega sulfata, C – uporaba ritodrin-hidroklorida.

Pri povprečni gestacijski starosti ob začetku tokolize (204±20 dni v skupini A, 213±20 dni v skupini B, 224±16 dni v skupini C) med skupinami ni bilo statistično pomembnih razlik. Gestacijska starost ob porodu je bila pri vseh otrocih 262±23 dni v skupini A, 258±13 dni v skupini B ter 238±23 dni v skupini C. V skupini B so se trikrat rodili dvojčki z 248±2 dnevi gestacije in v skupini C dvakrat z 235±5 dnevi gestacije. Glede povprečne gestacijske starosti ob porodu so statistično pomembne razlike med vsemi skupinami pri vseh otrocih ($p = 0,0355$) ter med dvojčki ($p = 0,0253$), ni je pa bilo med enojčki.

Število s tokolizo pridobljenih dni pri enojčkih, v vseh treh skupinah (A, B, C), kaže na statistično pomembne razlike med posameznimi skupinami ($p = 0,0038$). Pri nosečnicah v skupini A smo s tokolizo začeli pri najnižji gestacijski starosti (glede na skupini B in C). Število pridobljenih dni je bilo največje v skupini A (57,9±19,9 dneva), kjer je bila tudi gestacijska starost ob porodu najvišja. Tokolitična terapija pa se je v skupini C začela pri najvišji gestacijski starosti, kljub temu pa je bila ta ob porodu najnižja.

Ker so bili v raziskavo vključeni tudi dvojčki, pri katerih je tveganje za prezgodnji porod večje, smo enojčke in dvojčke obravnavali tudi ločeno. Dvojčki so bili v skupinah B in C. V skupini B je bilo statistično pomembno več s tokolizo pridobljenih dni (v skupini B je bilo pridobljenih 33,3±12,3 dneva, v skupini C pa 3,5±2,1 dneva; $p = 0,0486$). S tokolizo smo v skupini C začeli v povprečju pri 17 dni višji gestacijski starosti kot v skupini B. Nosečnice iz skupine C so rodile dvojčke pri nižji gestacijski starosti kot v skupini B.

Delež porodov po 36⁷/₇, tedna nosečnosti, enojčkov in vseh otrok skupaj, ne kaže statistično pomembnih razlik med sku-

pinami. Vsi dvojčki, iz skupin B in C, so se rodili pred tem časom. Tokoliza je v povprečju trajala $2,1 \pm 1,5$ dneva, med skupinami ni bilo statistično pomembnih razlik.

Stranski učinki so nastopili pri 68% nosečnic. V skupini A je 80% nosečnic imelo stranske učinke, v skupini B 50% in v skupini C 78%. Najpogostejša stranska učinka v skupini A sta bila glavobol 80% in palpitacije 30%, v skupini B slabost 17% in občutek vročine 17% ter v skupini C palpitacije 56% in tresenje rok 44%. Zaradi stranskih učinkov je bilo zdravljenje potrebno prekiniti pri eni nosečnici iz skupine A zaradi močnega glavobola in palpitacij ter pri eni iz skupine C zaradi močnih palpitacij.

Zaključki. Dušikov monoksid se je kot tokolitik izkazal vsaj tako učinkovit kot magnezijev sulfat in ritodrin-hidroklorid. Uspešno je zaustavil prezgodnje popadke, ki se niso ponovili. Subjektivni stranski učinki pri nosečnicah niso bili resni in niso ogrožali materinega življenja.

Zaradi majhnih skupin, ki so bile vključene v študijo, je potrebna kritičnost pri interpretaciji rezultatov in ponovitev študije ob randomizaciji na večjem številu nosečnic z grozdom prezgodnjim porodom.

V tej številki so sodelovali:

prim. dr. Vasilij Cerar, dr. med., specialist ginekolog in porodničar, Ginekološka klinika, KC Ljubljana
 prof. dr. Jože Drinovec, dr. med., specialist internist, Krka Ljubljana
 Marjan Ivanuša, dr. med., Krka Ljubljana
 doc. dr. Nadja Kokalj-Vokač, dipl. biol., Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor
 prof. dr. Ivan Lenart, dr. med., specialist patolog, Ljubljana
 prim. Bogdan Leskovic, dr. med., specialist internist, Ljubljana
 Albert Majder, dr. med., specialist kirurg in pnevmoftiziolog, Izola
 Jelka Molj, dipl. farm., Krka Ljubljana
 prof. dr. Aleš Mrhar, dipl. farm., Fakulteta za farmacijo Ljubljana
 prof. dr. Živa Novak-Antolič, dr. med., specialistka ginekologinja in porodničarka, Ginekološka klinika, KC Ljubljana
 prof. dr. Rudi Pavlin, dr. med., Ljubljana
 doc. dr. Anton Prijatelj, dr. med., specialist medicine dela, Nova Gorica

Marija Rebolj, dr. med., Ginekološka klinika, KC Ljubljana
 asist. mag. Danica Rotar-Pavlič, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja Ljubljana
 asist. mag. Tomaž Šeruga, dr. med., specialist radiolog, Radiološki oddelek, Splošna bolnišnica Maribor
 Renata Toff, dr. med., Ginekološka klinika, KC Ljubljana
 prof. dr. Uroš Urleb, dipl. farm., Fakulteta za farmacijo Ljubljana
 mag. Franc Verovnik, dr. med., specialist internist, Interni oddelek, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec
 prim. France Vrevc, dr. med., specialist ortoped, Ortopedska klinika, KC Ljubljana
 Andreja Zagorac, dipl. biol., Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor
 prim. Jurij Zalokar, dr. med., specialist nevropsihiater, Radovljica
 Miloš Žsidanik, dr. med., specialist psihiater, Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor

Research article/Raziskovalni prispevek

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF ULCER DISEASE TREATMENT IN SLOVENIA

FARMAKOEKONOMSKA OCENA ZDRAVLJENJA ULKUSNE BOLEZNI V SLOVENIJI

Jelka Molj¹, Marjan Ivanuša¹, Jože Drinovec¹, Aleš Mrhar², Uroš Urleb²

¹ Krka d. d., Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana

² Faculty of Pharmacy, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

Arrived 1998-09-28, accepted 1998-12-03; ZDRAV VESTN 1999; 68: 151-6

Key words: *pharmacoeconomics; ulcer disease; eradication of Helicobacter pylori (H. pylori)*

Abstract – Background. *In the future pharmacoeconomic analyses will become increasingly important, as new ways will have to be found to achieve the required level of medical care with the most efficient use of resources. The pharmacoeconomic study on the drug treatment of ulcer disease presented here includes a comparative analysis of the cost of treatment associated with three alternative therapies for ulcer disease: H₂-receptor antagonists, proton pump inhibitors and agents aimed at eradication of H. pylori. The purpose of the study was to assess which of these therapies has the most favourable profile regarding the therapeutic efficacy and the cost of treatment in Slovenia.*

Methods. *The cost of treatment was evaluated by analyzing the cost-effectiveness of the three alternative therapies. Included in the evaluation were humanistic aspects and all expen-*

sēs associated with the selected therapies. The valuation of the efficacy of the therapies was based on clinical studies' results found in the literature. Calculations of the cost of treatment were based on cure of 100 patients. All costs of the treatment were valued in monetary units.

Results. *Acute therapy aimed at H. pylori eradication involved a higher cost of treatment compared to the alternative drug therapies. However, as early as after one year an analysis of the direct cumulative expenses and the indirect costs associated with the treatment revealed that eradication of H. pylori was in fact the less expensive treatment of ulcer disease.*

Conclusions. *Drugs aimed at eradication of H. pylori proved the most effective drug therapy for ulcer disease and they were associated with the most favourable cost-benefit profile in patients in whom H. pylori was the cause of the disease. In all other cases, therapy with proton pump inhibitors was demonstrated the less expensive therapeutic approach.*

Introduction

The health care costs are constantly rising. The reasons for their growth are manifold and comprise factors such as the increasing number of the elderly in the population, a higher standard of living, introduction of new therapies and the rising cost involved in the discovery of new drugs (1). In 1997, Slovenia earmarked 7.6% of the GDP for the health-care sector; 6.7% of the resources was drawn from public funds and approximately 0.9% from the private voluntary health insurance. In the structure of the expenses of the Institute of Health Care Services for the current year, expenses associated with medicinal products and pharmacy services hold a share of 17.9%, primary health care services a share of 22.2%, and services provided by specialist outpatient practices and hospital services an as great a share as 48.9%. Compared with the previous year, there was a reduction only in the latter (by 0.8%). Higher expenses for medicinal products resulted partly from alterations in allocations of drugs to the drug lists and partly from an increase in drug prices (2). The resources earmarked for the health care do not meet the requirements of the health care system. In future, an increasing pressure on the health care providers is expected to force them to operate more economically. Partly, the austerity measures will be directed towards a reduced and more rational use of medi-

cal products which will have to be substantiated by the results of pharmacoeconomic analyses. Pharmacoeconomics is a young science of increasing importance, particularly for those who bear the cost of medical care. Pharmacoeconomics is defined as valuation of the reported and analysed costs and results of medical treatment from the economic point of view. Pharmacotherapeutic research aims to identify, measure and compare the costs, risks and advantages of alternative health programmes and therapies. It is employed to establish which alternative is better, i.e. which alternative involves the most favourable clinical and economic result of treatment. Pharmacotherapeutics deals with epidemiological, clinical and economic research activities (3). The most interesting area of pharmacotherapeutic research are pharmacoeconomic analyses of the treatment of common chronic diseases which represent a great social financial burden and, at the same time, a heavy burden for the individual patient himself. Among others this group of diseases includes ulcer disease, a disease frequently met with by the Slovenian physicians. In view of the above, we decided to initiate a study with the purpose to find out the cost involved in the cure of 100 patients with ulcer disease, achieved by different therapies. In the evaluation we considered the efficacy of different therapies during the course of acute and maintenance treatment in a 3-year period.

In order to fully evaluate the cost of treatment, a pharmacoeconomic analysis has to consider not only the direct cost of treatment but also the indirect cost which is difficult to measure. In our study, we included criteria such as lost working hours and the quality of life during treatment (4, 5).

Methods and data

The presented pharmacoeconomic study on the treatment of ulcer disease includes an analysis of the cost of treatment associated with three alternative therapeutic approaches: H₂-receptor antagonists (ranitidine and famotidine), proton pump inhibitors (omeprazole) and drugs aimed at eradication of *H. pylori* infection (the combination of drugs used for the triple therapy: omeprazole + amoxicillin + metronidazole or omeprazole + clarithromycin + metronidazole) (6, 7). The purpose of the study was to find out the differences between the three alternative therapies with respect to the cost and efficacy of treatment. We applied the cost-effectiveness analysis (CEA), one of the four techniques used in the evaluation of alternative therapies according to their efficacy and economy. According to the Canadian and Australian recommendations, CEA is the most suitable method to be used for a pharmacoeconomic analysis of the type performed in our study (3, 8, 9). The calculation of the cost considered the social aspect and included all direct medical costs, indirect costs and a comparative valuation of the quality of life during the course of treatment (10-13). Additional criteria used in the evaluation included epidemiological data on complications and hospitalisations, derived from a previously conducted epidemiological study in the Carinthian region (14). The source of these data was the Institute of Public Health of the Republic of Slovenia.

As differences were encountered between the literature data on the efficacy of single drug therapies, we used an approximation of these, and included the current therapeutic regimens used in the treatment of ulcer disease in Slovenia. The treatment with H₂-receptor antagonists has a duration of 8 weeks and has been associated with an 80% clinical efficacy, while the treatment with proton pump inhibitors has a duration of 4 weeks and has been associated with a 90% clinical efficacy. In patients on maintenance therapy the outcome was evaluated by considering the frequency of relapses occurring during single maintenance therapies (20% of the patients on maintenance therapy with H₂-receptor antagonists experience a relapse in one year; without maintenance therapy, relapse occurs in 80% of patients during an equal period). In patients treated with drugs aimed at eradication of *H. pylori*, evaluation also included data on the therapeutic efficacy reported by various foreign studies (80%). The fact was also considered that after the conclusion of the treatment complete relief of symptoms is achieved in 90% of the patients. Valuation of the compiled data revealed that as a rule asymptomatic patients do not return to a control follow-up examination, contrary to those in whom symptoms are still present. In all evaluable patients in whom symptoms persisted (10%) eradication of the bacterium *H. pylori* was assessed as unsuccessful. The remaining 10% of the asymptomatic but unsuccessfully treated patients were allocated to the group not receiving maintenance treatment. In patients in whom a relapse occurred, a second attempt was made to eradicate the bacterium *H. pylori* (15-18).

The evaluation of the eradication therapy for *H. pylori* also included a calculation of the cost of treatment in the event that all 100 patients would return to the control follow-up examination, and that all 20% of persistently infected patients would receive maintenance treatment with H₂-receptor antagonists. In addition, an evaluation was made of the cost associated with the treatment of patients, treated with H₂-receptor

antagonists and proton pump inhibitors, if they would not receive maintenance treatment during the year and, consequently, 80% of them would experience a relapse.

Direct costs

The input parameters used for the analysis included general practitioner visits, visits to a specialist, gastroscopy, hospitalisation and the relevant tests in a proportion in which they are actually performed in Slovenia, as shown in Table I. For the calculations those prices of health care services and drugs were used that were in effect during the course of the study in Slovenia (winter 1996).

Tab. 1. *Services considered in the calculation of the cost of treatment for individual patients, and included in the pharmacoeconomic analysis.*

Tab. 1. *Storitve, upoštevane za izračun stroškov za posamezno bolnika, zajete v farmakoekonomske analizi.*

Service provided / drug therapy	H ₂ -receptor inhibitors	Proton pump inhibitors	Drugs aimed at eradication of <i>H. pylori</i>
Storitve / zdravljenje z zdravili	Zaviralci receptorjev H ₂	Zaviralci protonske črpalke	Zdravila za odstranitev bakterije <i>H. pylori</i>
General practitioner visit Obisk splošnega zdravnika	100%	100%	100%
Second visit to the general practitioner Ponovni obisk splošnega zdravnika	20%	10%	10%
Consultation with a specialist Obisk specialista	100%	100%	100%
Second consultation with a specialist Ponovni obisk specialista	20%	10%	10%
Gastroscopy Gastroskopiija	100%	100%	100%
Histology Histologija	17%	17%	40%
Rapid urease test Hitri ureazni test	-	-	60%
Hospitalisation due to gastric ulcer Hospitalizacija zaradi razjede na želodcu	4.5%	4.5%	4.5%
Hospitalisation due to duodenal ulcer Hospitalizacija zaradi razjede na dvanajstniku	11.2%	11.2%	11.2%

The costs involved in the acute and maintenance therapies were valued on the base of the retail price of a single box of drugs, the therapeutic regimen and the duration of therapy. To simplify the valuation, maintenance therapy was conducted with the same drug as was used in the acute phase of the disease. In patients treated with omeprazole, maintenance therapy with famotidine was used in the calculation of the costs. In uncured patients, therapy was prolonged and the dose of the initial drug increased.

As a tool for providing a clearer picture of the efficacy and costs of alternative therapies, a decision tree was constructed. The branches of the decision tree represented possible results of the therapies and probability of a successful outcome, used for calculation of the direct and indirect costs of therapy in 100 patients.

The indirect costs arising from lost working hours were adjusted according to the gross salary amounting to 131,918.00 SIT at the time of valuation. The same as in the evaluation of the direct costs, treatment outcomes of the acute and mainte-

nance therapies were considered, and hence the valuation included also the loss of working days (Tab. 2).

Tab. 2. Indirect costs associated with loss of working days for 100 patients during 1 year.

Tab. 2. Posredni stroški odsotnosti z dela za sto bolnikov v času enega leta.

Group of drugs Skupina zdravil	Gastric ulcer Razjeda na želodcu	Duodenal ulcer Razjeda na dvanajstniku
H ₂ -receptor antagonists Antagonisti receptorjev H ₂	8,546,088.00 SIT (51,174 USD)	16,375,832.00 SIT (98,832 USD)
Proton pump inhibitors Zaviralci protonске črpalke	7,835,929.00 SIT (46,922 USD)	14,994,679.00 SIT (89,788 USD)
Agents aimed at eradication of <i>H. pylori</i> Zdravila za odstranitev <i>H. pylori</i>	7,514,929.00 SIT (44,999 USD)	14,379,062.00 SIT (86,102 USD)

A 14-day and a 28-day absence from work were considered in valuating the costs of out-patients' and hospitalised patients' treatment, respectively.

Patients with gastric ulcer may take a sick leave until cure is achieved, i.e. for approximately 1 month (without regard to whether they receive out-patient or hospital treatment).

Though no seasonal impact has been demonstrated for ulcer disease, the frequency of its occurrence is known to increase during spring and autumn (19).

The costs associated with the impact of treatment on the health-related quality of life are a category very difficult to measure. The comparative analysis of pain relief with omeprazole and ranitidine used in the evaluation was adapted from a study published in the literature (20).

Results

Direct treatment costs

As the valuation of the direct treatment costs was based on the cure of 100 patients, the costs/100 cured patients equalled the direct costs of treatment.

Figures 1 and 2 show the direct costs of treatment associated with the acute therapy of 100 patients and the cumulative costs of treatment involved in alternative therapies after the 1st, 2nd and 3rd year of treatment.

The least expensive acute therapy was that with omeprazole, followed by famotidine and ranitidine. Therapy aimed at eradication of *H. pylori* proved the most expensive alternative (the triple therapy with omeprazole, clarithromycin and metronidazole was somewhat less expensive than that with the combination of omeprazole, amoxicillin and metronidazole).

However, the cumulative costs analysis which included maintenance treatment and possible relapses due to unsuccessful therapy demonstrated as early as after one year that therapy conducted with agents aimed at eradication of *H. pylori* was in fact a cheaper alternative compared to other treatment regimens. Moreover, during the subsequent two years the difference in the costs in favour of *H. pylori* eradication became even more evident.

The lowest direct cumulative costs associated with ulcer disease therapy were those involved in the therapy conducted with agents aimed at eradication of *H. pylori*; with the triple therapy including omeprazole, clarithromycin and metronidazole as the most favourable alternative, followed by the combination of omeprazole, amoxicillin and metronidazole. The costs of all three alternative regimens were lowered, if famotidine was used for the maintenance therapy in those patients in whom eradication of *H. pylori* was unsuccessful. In medical practice, follow-up examinations (gastroscopy) to confirm effective eradication of *H. pylori* are not performed in patients who after treatment become asymptomatic. They are, however, performed in the clinical studies. If all 100 patients returned to gastroscopy, this would increase the costs of treatment by 2.42 million SIT; and if all 20% of the patients with persistent symptoms would receive maintenance therapy with H₂-receptor antagonists for 12 months, this would result in further increase of the cost of treatment (Fig. 3). If therapy with H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors had not been continued with maintenance medication during the following year, 80% of the patients would experience a relapse of ulcer. These patients would be repeatedly subjected to acute therapy. However, differences in the therapeutic outcomes and the costs involved in the treatment of eventual complications should also be taken into account. In the case of famotidine, these would result in additional expenses of approximately 5.5 million SIT annually, and in approximately 5 million SIT annually in the case of omeprazole (Fig. 3).

Indirect costs of treatment

The valuation of the indirect costs of alternative therapies, associated with the loss of working hours, again demonstrated that the less expensive alternative is the treatment with agents aimed at eradication of *H. pylori*. The highest costs arising from lost working hours were associated with the H₂-receptor antagonists therapy.

Quality of life during the treatment period

The comparative evaluation of pain relief between omeprazole and ranitidine, adopted from a study found in the literature, yielded the following results (20):

Treatment costs in 1000 SIT (6 USD)
Stroški zdravljenja v 1000 SIT (6 USD)

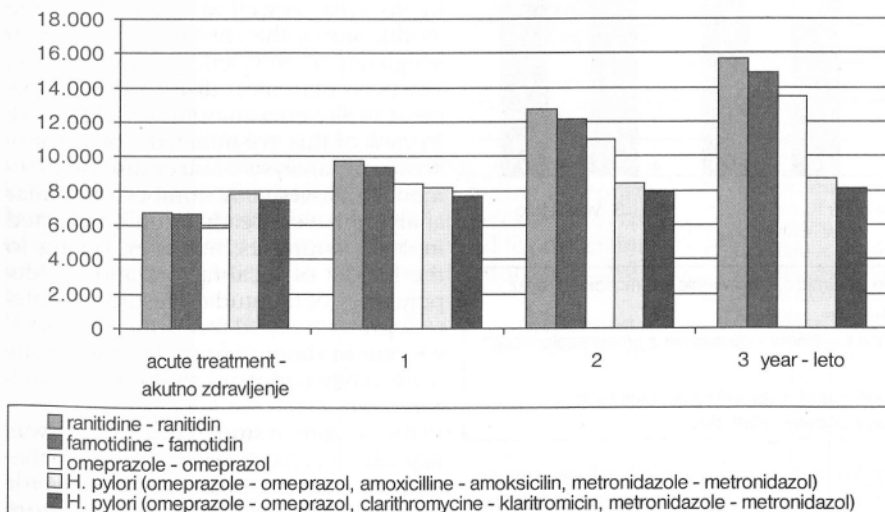


Fig. 1. Direct cumulative costs of alternative therapies for 100 patients.

Sl. 1. Neposredni kumulativni stroški zdravljenja za sto bolnikov za različne terapije.

Treatment costs in 1000 SIT (6 USD)
Stroški zdravljenja v 1000 SIT (6 USD)

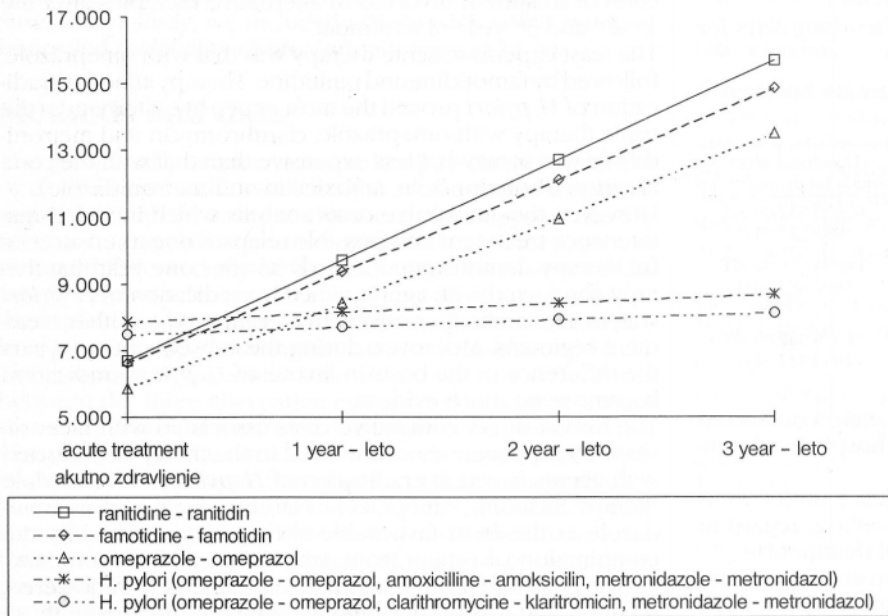


Fig. 2. Direct cumulative costs of alternative therapies for 100 patients.

Sl. 2. Neposredni kumulativni stroški zdravljenja za sto bolnikov za različne terapije.

Treatment costs in 1000 SIT (6 USD)
Stroški zdravljenja v 1000 SIT (6 USD)

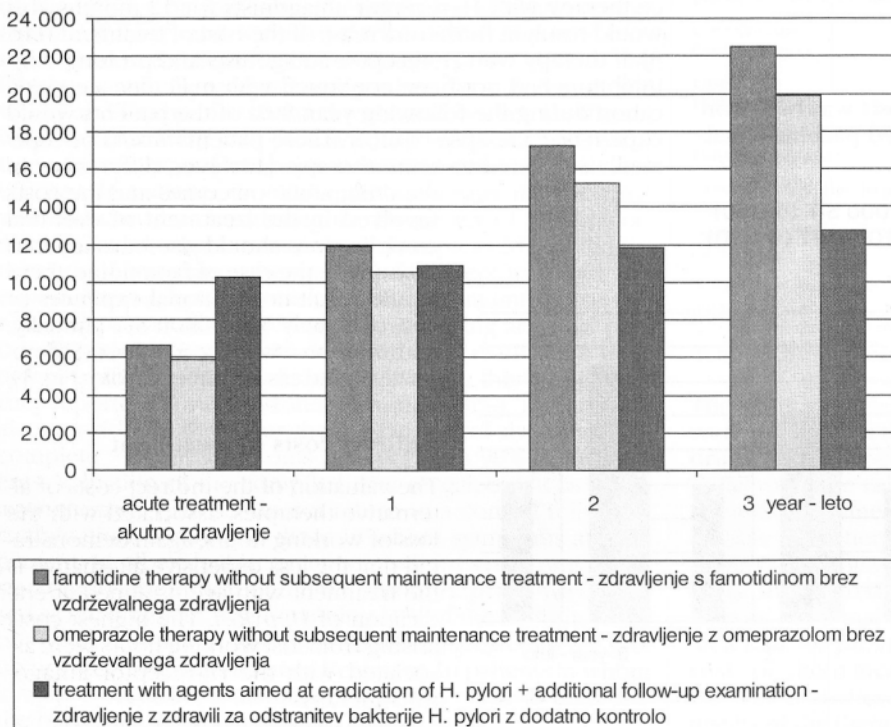


Fig. 3. Direct cumulative costs of treatment for 100 patients with ulcer disease, followed for 3 years (without maintenance treatment, and including a control follow-up examination in H. pylori eradication therapy).

Sl. 3. Neposredni kumulativni stroški zdravljenja stotih bolnikov z ulkusno boleznijo za dobo treh let brez vzdrževalnega zdravljenja oz. z opravljeno kontrolo pri zdravljenju z odstranitvijo H. pylori.

Pain relief during the day:
omeprazole: ranitidine = 3 : 2
Relief of nocturnal pain:
omeprazole: ranitidine = 4 : 3

The graphic presentation of the cost/outcome ratio of alternative therapies given below (Fig. 4) includes cumulative costs (indirect and direct) and the efficacy of alternative therapies.

Compared to alternative therapies, the therapy aimed at eradication of *H. pylori* was associated with the lowest costs and the best therapeutic efficacy. Omeprazole therapy was less effective and associated with a higher cost of treatment compared to eradication of *H. pylori*, but it was more effective and involved a lower cost of treatment when compared to other alternative therapies. Ranitidine and famotidine therapies proved equally effective; however, ranitidine therapy was the more expensive alternative.

Discussion

As the health care expenses are constantly rising, the insurance agencies, the Ministry of Health and all those covering the expenses of medical treatment are expected to further increase their pressure on the health-care system with the aim to reduce the cost by selecting alternative less expensive treatment methods. It will soon become necessary to look for the least expensive medical treatments associated with the best treatment outcomes; the decisions will have to be substantiated with the results of pharmacoeconomic analyses. In their requirements the respective authorities will give priority to the treatment of chronic diseases which represent a great financial burden and, at the same time, a heavy burden for the individual patient himself. In Slovenia, as well as elsewhere in the world, one of the chronic diseases with a high rate of prevalence is ulcer disease. The percent of ulcer disease affected patients in Slovenia amounts to 1.42% (14). In view of this, we initiated a pharmacoeconomic analysis of ulcer disease treatment in Slovenia. A number of similar analyses have already been conducted in other countries; however, owing to the impact of local factors and the dependency of the studies' results on different prices charged for medical services, we cannot simply extrapolate the results from other countries to the local environment (21).

In the presented study a comparison was made between the cost of alternative therapies for ulcer disease, i.e. H₂-receptor antagonist or proton pump inhibitors versus agents aimed at eradication of *H. pylori*.

The methodology applied in the evaluation enabled an assessment of the cost

Ključne besede: farmakoekonomika; ulkusna bolezen; odstranitev bakterije *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

Izvleček – Izhodišča. Delež sredstev družbenega bruto proizvoda za zdravstveno varstvo je v Sloveniji leta 1997 znašal 7,6%. V strukturi odhodkov Zavoda za zdravstvene storitve za to leto predstavljajo zdravila in lekarniška dejavnost 17,9%, osnovna zdravstvena dejavnost 22,2%, specialistična ambulanta in bolnišnična dejavnost pa kar 48,9%. V prihodnje se bo krepil pritisk na izvajalce zdravstvene oskrbe naj pri delu varčujejo. Del teh varčevalnih ukrepov bo temeljil tudi na manjši in smoternejši porabi zdravil. Farmakoekonomske analize bodo dobile vse večjo veljavo, saj se bodo iskale nove poti, ki bodo zagotavljale potrebno raven zdravstvene oskrbe in bodo hkrati tudi stroškovno najustreznejše. Farmakoekonomika je mlada veda in se njen pomen povečuje predvsem s strani plačnikov zdravljenja. Definirana je kot ekonomsko ovrednotenje opisanih in analiziranih stroškov in rezultatov zdravljenja. S farmakoekonomskimi raziskavami identificiramo, merimo in primerjamo stroške, tveganja in prednosti zdravstvenih programov in terapij. Najuporabnejše so farmakoekonomske analize pogostih kroničnih bolezni, na primer ulkusne bolezni. Farmakoekonomska študija zdravljenja ulkusne bolezni vključuje primerjalno analizo stroškov zdravljenja z antagonisti receptorjev H_2 , z zaviralci protonске črpalke in zdravljenja s kombinacijo zdravil za odstranitev bakterije *Helicobacter pylori*. Želeli smo ugotoviti, katero od teh načinov zdravljenja je najučinkovitejše in hkrati stroškovno najustreznejše v Sloveniji.

Metode. Za ovrednotenje stroškov smo uporabili analizo stroškovne učinkovitosti. V študiji smo upoštevali družbeni vidik in vse vrste stroškov. Za učinkovitost posameznih načinov zdravljenja smo upoštevali aproksimacijo literaturnih podatkov iz kliničnih študij. Kot osnovo za izračun stroškov smo vzeli ozdravitev stotih bolnikov, stroške zdravljenja pa smo podali v denarni enoti. Za izračun neposrednih stroškov zdravljenja smo upoštevali cene zdravstvenih storitev in zdravil, veljavnih v Sloveniji (zima 1996). Izračunali smo tudi posredne stroške zaradi odsotnosti z dela in zmanjšane kvalitete življenja. Ker je ulkusna bolezen kronična bolezen, smo izračunali stroške za akutno zdravljenje bolezni za različna zdravljenja, kakor tudi stroške zdravljenja za naslednja tri leta.

Rezultati. Akutno zdravljenje je najcenejše z omeprazolom, sledi mu famotidin, nato ranitidin. Najdražje pa je akutno zdravljenje z zdravili za odstranitev bakterije *H. pylori*; pri čemer je tretja terapija omeprazol, klaritromicin in metronidazol nekaj cenejša od zdravljenja s kombinacijo omeprazol, amoksicilin in metronidazol. Analiza neposrednih kumulativnih stroškov in posrednih stroškov zdravljenja po enem, dveh in treh letih pa pokaže, da je najcenejši način zdravljenja ulkusne bolezni odstranitev bakterije *H. pylori*, saj se zmanjša število ponovitev bolezni.

Zaključki. Najučinkovitejše in hkrati tudi stroškovno najustreznejše zdravljenje ulkusne bolezni je z zdravili za odstranitev bakterije *H. pylori* pri bolnikih, pri katerih je vzrok te bolezni ta bakterija. V vseh ostalih primerih pa je najcenejše zdravljenje ulkusne bolezni z zaviralci protonске črpalke.

Strokovni prispevek/Professional article

NAKLJUČNA ZASTRUPITEV Z BELO ČMERIKO

ACCIDENTAL POISONING WITH WHITE HELLEBORE

Franc Verovnik

Interni oddelek, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 3, 2380 Slovenj Gradec

Prispelo 1998-01-06, sprejeto 1998-09-28; ZDRAV VESTN 1999; 68: 157-60

Ključne besede: čmerika; svišč; preobjeda; akutna zastrupitev**Key words:** Hellebore; Gentian; Aconitum; acute poisoning**Izvleček** – Izhodišča. Opisana sta dva primera naključne zastrupitve z belo čmeriko (*Veratrum album* L.), ki sta nastala zaradi zamenjave s panonskim sviščem (*Gentiana pannonica* L.). Obe rastlini na Pohorju pogosto rasteta na istem mestu. V času pred cvetenjem sta si zelo podobni in ju zlahka zamenjamo.**Abstract** – Background. Two cases of accidental poisoning with White Hellebore (*Veratrum album* L.) are described, due to the confusion with Pannonic Gentian (*Gentiana pannonica* L.). Both plants often grow side by side on Pohorje. It is easy to confuse them prior to their flowering because of their great similarity.

Rezultati. Po anamnezi in klinični sliki smo posumili na zastrupitev z rastlinskimi alkaloidi, kar je bilo kasneje potrjeno s tenkoslojno kromatografijo in mikroskopsko preiskavo korenike, namočene v žganje. Atropin je zdravilo izbire pri teh zastrupitvah.

Results. By means of anamnestic and clinical data we suspected that poisoning with herbal alkaloids was in question. The diagnosis was later confirmed by the thin layer chromatography and microscopic analysis of the rhizome in homemade liquor. Atropine is the drug of choice for these poisonings.

Zaključki. Oba bolnika sta po dramatični začetni stopnji zastrupitve ob ustreznem zdravljenju hitro okrevala in zapustila bolnišnico brez posledic za njuno zdravje.

Conclusions. Both patients did well after the first dramatic stage of poisoning due to adequate therapy, and left the hospital without consequences for their health.

Uvod

Resnejše naključne, pa tudi namerne zastrupitve z rastlinskimi strupi pri nas niso pretirano pogoste. Zelo strupene rastline namreč redko najdemo v naseljenih krajih. Zunaj v neokrnjeni naravi pa je po podatkih v strokovni literaturi nekaj čez 20 zelo strupenih rastlin, od tega 10 izjemno strupenih (1). Njihovi strupi lahko poškodujejo različne organske sisteme v telesu. Tako deluje npr. strup volčje češnje (*Atropa belladonna* L.) na avtonomni živčni sistem in povzroča antiholinergični sindrom. Prav tako lahko vpliva na centralni živčni sistem s posledičnimi motnjami zavesti, tonično kloničnimi krči in celo komo, podobno kot zelo strupena trobeljka (*Cicuta virosa* L.). Znani so učinki strupov preobjede (*Aconitum napellus* L.) in bele čmerike (*Veratrum album* L.) na obtočila, zlasti motnje srčnega ritma in prevajanja dražljajev v srcu. Splošno velja, da strupene rastline vplivajo s svojimi strupi na prebavila, kar je posledica nespecifičnega draženja (slabost, bruhanje in driska). Hude prebavne težave, v najtežjem primeru ileus, pa so možne pri zastrupitvi z jesenskim podleškom (*Colchicum autumnale* L.). Strupi te rastline povzročijo celo nekrozo jeter, motnje dihanja ali aspiracijsko pljučnico, odpoved ledvic in okvare krvotvornih organov (1).

Med našimi ljudmi je dokaj razširjena uporaba različnih zdravilskih pripravkov iz zdravilnih rastlin. Zaradi nepoučenosti ali malomarnosti so možne zamenjave med seboj podobnih rastlin, kar je lahko usodno, če so te strupene. V članku opisani zastrupitvi dveh bolnikov sta bili posledica površnega poznavanja panonskega svišča (*Gentiana pannonica* L.), ki mu

domačini na Pohorju pravijo encijan, in bele čmerike (*Veratrum album* L.). Zamenjavi je botrovalo še naključje, da sta si obe rastlini v času pred cvetenjem zelo podobni in da rasteta skupaj na istem rastišču. Domačini nabirajo korenine encijana in jih namakajo v žganju. Tak napitek uporabljajo za vzburjanje teka, pri krčih v trebuhu ali drugih prebavnih motnjah.

Prikaz dveh primerov

V naslednjem opisu sta predstavljena poteka bolezni dveh bolnikov, ki sta skoraj sočasno zaužila doma narejeno krepčilno raztopino žganja in zdavilnih korenin.

Prvi bolnik

41-letni moški je bil pripeljan na kirurški oddelek Splošne bolnišnice Slovenj Gradec ob 22. uri in 15 minut. Dobro uro in pol pred tem sta skupaj s sorodnikom spila nekaj požirkov zdravilnega žganja. V njem so bile domnevno namočene korenine encijana, ki jih je sam nabral pred nekaj dnevi pri Ribniški koči na Pohorju. Približno 15 do 20 minut po zaužitju mu je postalo slabo. Začel se je znojiti, v prsnem košu je začutil pritisk, težko je dihal. Temu so sledile močne krčevite bolečine v zgornjem delu trebuha, spremljane z neustavljivim bruhanjem. Dobil je občutek otrdelosti celega telesa. Dežurni zdravnik ga je zaradi suma na akutni abdomen napotil v bolnišnico na kirurški oddelek, kjer je bil zaradi hude bolezenske prizadetosti sprejet v Center intenzivne terapije. Ob sprejemu je bil pri zavesti, z bolečinami v žlički, ves čas je kolcal in bruhal. Krvni tlak je bil 90/60 mmHg, srčna frekvenca pa 45 utripov v minuti. Izvidi hematoloških in biokemijskih preiskav, vključno z amilazo in lipazo, so bili normalni. V zapisu bolnikovega

EKG je bila izrazita sinusna bradikardija s frekvenco 44 utripov v minuti, neznačilno dvignjene veznice ST v drugem in tretjem standardnem odvodu, v odvodu aVF ter v prekordialnih odvodih. Posnetek so obravnavali skupaj z dežurnim internistom, vendar niso našli prave razlage. Bolnik je intravensko dobil ampulo ondansetrona (Onilat) in infuzijske tekočine, bil je klistiran. Medtem je bil na interni oddelek sprejet drugi bolnik s podobnimi težavami, pri katerem se je izkazalo, da gre za zastrupitev. Po nasvetu dežurnega internista so zato prvemu bolniku v Centru intenzivne terapije sprali želodec, po sondi je prejel 20g natrijevega sulfata in 50g aktivnega oglja, ki ga je nato še dobival po 20g vsake štiri ure. Intravensko je prejel 0,5 mg atropina. Takoj po tem zdravilo je bolniku narasla srčna frekvenca v prvi uri čez 80 utripov v minuti, kasneje pa se je ustalila med 60 in 70 utripi. Že naslednji dan, približno 18 ur po sprejemu, je bil bolnik brez težav. Med ponovljenimi izvidi laboratorijskih preiskav je bila rahlo zvišana samo vrednost amilaze (3,70 μ kat/l), ostale so bile normalne.

Drugi bolnik

34-letni moški, bratranec prvega bolnika, je skupaj z njim približno ob pol devetih zvečer zaužil malo zdravilnega žganja, v katerem naj bi bile namočene koreninice encijana. Potem ko so njegovega bratranca že odpeljali v bolnišnico, je tudi sam približno dve uri po zaužitju žganja začutil slabost, obilil ga je hladen znoj, v grlu je imel občutek krča, začelo ga je dušiti. Pojavilo se je neustavljivo bruhanje, ki ga je spremljalo ves čas med prevozom v bolnišnico in ob prihodu v sprejemno ambulanto internega oddelka. Hkrati je začutil krčevite bolečine v trebuhu, predvsem pod žličko. Kasneje se je pojavila še driska. Tudi on je imel občutek okorelosti celega telesa. Zaradi podobnih težav, kot jih je malo pred njim imel bratranec, je že sam posumil, da bi bil lahko vzrok zaužito žganje. Zato je prinesel s seboj vzorec zdravilnega žganja z namočenimi koreninami.

Zaradi znatne bolezenske prizadetosti je bil bolnik sprejet v enoto intenzivne terapije internega oddelka ob 23. uri in 55 minut. Ob pregledu je bil pri polni zavesti, sililo ga je na bruhanje, koža je bila znojna in hladna, opazen je bil tremor obeh rok. Krvni tlak je bil znižan na 95/60 mmHg, v posnetku EKG pa sinusna bradikardija s frekvenco 50 utripov v minuti, vendar brez drugih nepravilnosti. Trebušne stene so bile na otip mehke, pod žličko je bil izrazito boleč. Vrednosti osnovnih hematoloških in biokemičnih laboratorijskih preiskav so bile normalne, razen mejno znižane ravni serumskega kalija (3,70 mmol/l). Bolnik je prejel infuzijo koloidne raztopine želatine (Haemacel), kasneje še druge infuzijske raztopine za izdatno hidracijo, elektrolitske nadomestke, po nazogastrični sondi 50g aktivnega oglja, antiemetik tetilperazin (Torecan) in 0,5 mg atropina intravensko. Po atropinu mu je srčna frekvenca takoj porasla do 80 utripov v minuti, kasneje pa je bila okrog 70 utripov. Krvni tlak se mu je dvignil na 105/60 mmHg, istega dne opoldne pa že na 125/70 mmHg. Vsi simptomi so izvenili v dobrih 12 urah po sprejemu.

Dežurni internist je glede na okoliščine že ob sprejemu pomislil na zastrupitev in se zato posvetoval s toksikologom v Kliničnem centru v Ljubljani. Opis je še najbolj ustrezal zastrupitvi z akonitinom, alkaloidom znane strupene rastline preobjede (*Aconitum napellus*), zato je bilo svetovano zdravljenje z atropinom. Ker je bil internist pred tem že seznanjen s prvim bolnikom na kirurškem oddelku, je tudi zanj predlagal enako zdravljenje.

Prvi bolnik je bil kasneje premeščen na interni oddelek. Po krajšem opazovanju sta bila oba odpuščena domov brez očitnih posledic za njuno zdravje.

Razpravljanje

Zastrupitve z belo čmeriko so pri nas vsaj teoretično že dolgo znane, saj jih je pred več kot sto leti lepo opisal profesor Martin Cilenšek v svoji knjigi *Naše škodljive rastline* v podobi in besedi (2). V novejši strokovni literaturi pa je opisanih kar nekaj primerov teh zastrupitev, ki so bile večinoma posledica nezadostnega poznavanja čmerike in njene velike podobnosti s sviščem, potekale pa so podobno kot pri naših dveh bolnikih (3–5).

Bela čmerika (*Veratrum album* L.) sodi med sorazmerno strupene rastline. Spada v družino lilijevk (Liliaceae), najdemo jo na vlažnih travnikih in močvirnih tleh predvsem v gorskih predelih po vsej Sloveniji (sl. 1). Zgodaj spomladi požejejo



Sl. 1. Bela čmerika (*Veratrum album* L.).

Fig. 1. White Hellebore (*Veratrum album* L.).

iz trajne in močne korenike z manjšimi koreninicami veliki jajčasti listi z vzporednimi žilami, ki so po spodnji strani dlakavi. Rastlina požeje krepko steblo do 150 cm visoko in cvetovi od junija do avgusta. Cvetovi so zunaj zelenkasti, znotraj beli, mnogo daljši od cvetnega peclja, združeni v velika, do 60 cm dolga, gosta socvetja (6). Cela rastlina je močno strupena, najbolj pa njena korenika (7). Že 1 do 2 grama korena velja za odmerek, ki lahko povzroči smrt (7). Vsebuje številne zelo strupene alkaloidne, med drugim protoveratrin A in B, germerin, jervin, psevdjervin, veratrosin, rubijervin in še druge, vsega 20 alkaloidov, in še glikozid veratromin (8). Njihovo delovanje na celičnih membranah je v osnovi pri vseh enako: povečujejo prepustnost hitrih natrijevih kanalov, kar je vzrok za zaporedne depolarizacije, ki sledijo enemu samemu dražljaju (9). Dovzetnost za delovanje čmerikinih alkaloidov pa je pri različnih celicah različna. Največja je v končičih aferentnih vagusovih vlaknen v koronarnem sinusu in levem prekatu. Njihovo vzdraženje prek refleksnih mehanizmov poveča tonus parasimpatičnega in zmanjšuje tonus simpatičnega živčevja v srcu. To je glavni vzrok za padec krvnega tlaka in upočasnjene srčne utripe. Motnje v delovanju srca in ožilja so tudi posledica delovanja čmerikinih alkaloidov na baroreceptorje v karotidnem sinusu. V večjih koncentracijah pa imajo učinek, ki je podoben digitalisovemu, kar se kaže v motnjah nastajanja ali prevajanja električnih dražljajev v srcu (zelo upočasnjeni utripi, prezgodnji nadprekatni ali prekatni utripi, razni bloki) (10). Bruhanje in bolečine v trebuhu pa niso samo posledica draženja prebavil, saj se pojavi bruhanje tudi pri parenteralnem dajanju alkaloidov in je večinoma posledica draženja perifernih receptorjev ob nodoznem gangliju (11). Posledice živčno mišičnega draženja z alkaloidi se kažejo kot tremor, mišični trzljaji ali parestezije. Pri večini v literaturi opisanih zastrupljenecv so se simptomi in znaki zastrupitve pojavili zelo hitro, po navadi znotraj prve ure po zaužitju (4). Tako je bilo tudi pri našem prvem bolniku. Pri drugem so se verjetno pojavili kasneje zato, ker je ta bolnik zaužil



Sl. 2. Panonski svišč (*Gentiana pannonica* L.).

Fig. 2. Pannonic Gentian (*Gentiana pannonica* L.).

manj žganja kot prvi. Vse težave so izginile znotraj prvih 24 ur po zastrupitvi, kar se sklada z opisi v literaturi.

Prepoznavanje zastrupitve s čmeriko in sploh z drugimi strupenimi rastlinami je lahko v veliki meri olajšano, če bolnik zna opisati botanične značilnosti rastline ali njenih delov. Včasih je pri tem v pomoč ustrezna slika rastline. Sicer pa zastrupitve z alkaloidi bele čmerike dokazujemo z analizo vzorcev želodčne vsebine in urina s pomočjo tenkoplastne kromatografije ali masne spektrografije (12). Možno pa je tudi analizirati mikroskopsko zgradbo korenike rastline, namočene v žganje. V našem primeru so v vzorcih na Inštitutu za sodno medicino Medicinske fakultete v Ljubljani s kromatografijo ugotovili vsebnost akonitina, alkaloida preobjede (*Aconitum napellus*), vendar se je kasneje izkazalo, da ni šlo za to rastlino. Vzorca v žganje namočene korenike in korenike, izkopane pri kasnejšem ogledu rastišča na Pohorju, sta bila zato še mikroskopsko pregledana na Katedri za farmakognozijo Fakultete za farmacijo. Potrjena je bila tipična zgradba za belo čmeriko, obe koreniki sta bili po zgradbi identični. Zakaj je kromatografija pokazala akonitin, je možno razložiti s tem, da so razlike pri kromatografskem razločevanju med akonitinom in alkaloidi čmerike zelo majhne. V spremnem sporočilu za sodnomoedicinske izvedence pa smo navedli, da je šlo za zastrupitev s preobjedo, kot smo sprva zmotno domnevali.

Pri zdravljenju je gotovo najpomembnejše zdravilo atropin (13). Zaradi znižanja krvnega tlaka pa je občasno treba dodati koloidne raztopine želatine, dekstrana ali hidrokstielnega škroba, včasih celo simpatikomimetike (dobutamin, noradrenalin). Ker je atropin tudi glavno zdravilo pri zastrupitvah z akonitinom (14), ni čudno, da je bilo prav tako učinkovito zdravljenje, ki ga je svetoval toksikolog.

Pri naknadnem ogledu mesta, ki ga je opisal prvi bolnik in na katerem je nabral domnevne korenine encijana, se je izkazalo, da na tem mestu na Pohorju ne raste preobjeda, temveč samo čmerika. Poleg nje pa raste tudi panonski svišč (*Gentiana pannonica* L.) (sl. 2), ki ga ljudje imenujejo kar encijan in

njegove korenine po Pohorju nabirajo za zdravilne napitke. Drugod po Sloveniji služi temu namenu panonskemu sorodni rumeni svišč ali košutnik (*Gentiana lutea* L.). Oba svišča imata spomladi beli čmeriki zelo podobne jajčaste liste z vzporednimi žilami, ki poženejo iz korenin. Listi pri čmeriki so na spodnji strani drobno dlakavi in izmenično razporejeni po stebelu, pri svišču pa so gladki in si ležijo nasproti. Tudi korenine se razlikujeta po videzu. Čmerika ima kratko gomoljasto koreniko, svišč pa daljše in razvejane korenine. Na prelomu je čmerikina korenika bela, pri svišču pa rumena. (15). Vendar le malokdo pozna te nevpadljive razlike med čmeriko in sviščem, zato lahko pride pri nabiranju v času pred cvetenjem do usodnih pomot. To se je tudi zgodilo našima bolnikoma. Šele v času cvetenja se rastlini razlikujeta po cvetovih. Bela čmerika ima bele cvetove v gostih socvetjih, panonski svišč ima na vrhu en ali dva venca škrlatnordečih cvetov s temnejšimi pikami, medtem ko ima košutnik na močnem stebelu nanižanih več vencev iz 3 do 11 zlatorumenih cvetov v zalistjih (6). Korenine obeh sviščev nabirajo ljudje zaradi grenčin. Običajno jih namakajo v žganje ali vino in uporabljajo za vzbujanje teka, pri dolgotrajnem vnetju želodčne sluznice, krčih v trebuhu ali driskah. Nekateri viri poročajo, da so podobne pripravke encijana uživali tudi hribovlazci pri utrujenosti, lakoti in mrazu, ker baje poživijo mišice in pokrepčajo želodec (15). Podzemne dele nabirajo zgodaj spomladi ali na jesen.

Zdravilna zelišča so v naši ljudski medicini še vedno zelo priljubljena, čeprav poznavanje rastlin ni preveč zanesljivo. Zato je pomembno, da vsaj v grobem poznamo klinične slike najpomembnejših zastrupitev s strupenimi rastlinami, zlasti tistih, pri katerih so možne usodne pomote. Že anamnestični podatek o zaužitju domačega »encijana« nam je lahko ob ustrezni klinični sliki v pomoč, da pomislimo na slučajno zamenjavo s kako strupeno rastlino, pri nas največkrat s preobjedo, redkeje s čmeriko. Možno je, da so se podobne zastrupitve s sicer blagimi prebavnimi težavami že zgodile, vendar niso bile prepoznane. Zaradi zelo podobnih znakov in simptomov zastrupitve pri obeh rastlinah pa je tudi možno, da so bile pri nas nekatere zastrupitve s preobjedo v resnici zastrupitve s čmeriko

Zaključek

Naključne, še bolj pa namerne zastrupitve s čmeriko so pri nas verjetno zelo redke, vendar so lahko za bolnika tudi usodne in potekajo zelo dramatično. Mogoče jih je uspešno zdraviti, če nanje pravočasno pomislimo. V našem primeru je bilo pomembno, da sta se skoraj istočasno pojavila dva bolnika z enakimi težavami, kar je olajšalo iskanje vzroka. Pri tem je gotovo neprecenljive vrednosti dobra anamneza. Pomaga nam tudi nekaj botaničnega znanja ali pa poznavanje ljudskega zdravilstva. Čim boljše podatke o zastrupitvi bomo lahko posredovali izkušenemu toksikologu s Centra za zastrupitve v Kliničnem centru v Ljubljani, tem ustrežnejša bodo njegova navodila o načinu zdravljenja.

Naša dva zastrupljena sta imela vse najznačilnejše simptome in znake zastrupitve, kot so opisani v strokovni literaturi. Strupena rastlina sprva sicer ni bila pravilno prepoznana, vendar so atropin in ostali ukrepi zdravljenja popolnoma enaki pri zastrupitvi z alkaloidi preobjede ali čmerike. Pomemben je bil takojšen posvet s kliničnim toksikologom. Hkrati pa je bilo pomembno še zgledno sodelovanje med internistom in kirurgom ter anesteziistom, kar je nedvomno olajšalo zdravljenje prvega bolnika.

Zahvala

Zahvaljujem se vsem zdravnikom Splošne bolnišnice Slovenj Gradec, ki so zdravili oba bolnika, predvsem Davorinu Benku, dr. med., za ustre-

zne podatke, Mariji Jamškovi, dr. med., iz Centra za zastrupitve KC Ljubljana za strokovno pomoč, Alenki Kuštrin-Sambi, dipl. ing. farm., z Inštituta za sodno medicino Medicinske fakultete v Ljubljani za toksikološko analizo in dober nasvet ter asist. Samu Kreftu, dipl. ing. farm., s Katedre za farmakognozijo pri Fakulteti za farmacijo v Ljubljani za mikroskopske analize.

Literatura

1. Jaspersen-Schib R, Theus L, Guirguis-Oeschger M, Gossweiler B, Meier-Abt PJ. Wichtige Pflanzvergiftungen in der Schweiz 1966-1994. Schweiz Med Wochenschr 1996; 126: 1085-98.
2. Cilensšek M. Naše škodljive rastline v podobi in besedi. Celovec: Družba sv. Mohorja, 1892; 228-30.
3. Hagen M, Arnet B, Kistler HJ. Der Fall aus der Praxis (105). Patient: Herr M. L., geb. 1933. Schweiz Rundschau Med (Praxis) 1988; 77 (14): 384-6.
4. Quatrehomme G, Bertrand F, Chauvet C, Ollier A. Intoxication from Veratrum album. Hum Experim Toxicol 1993; 12: 111-5.
5. Festa M, Andreetto B, Ballaris MA, Panio A, Piervittori R. Un caso di avvelenamento da Veratro. Minerva Anestesiol 1996; 62: 195-7.
6. Martinčič A, Sušnik F. Mala flora Slovenije. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1984; 483-7, 632-6.
7. Roth L, Daunderer M, Kormann K. Giftpflanzen - Pflanzengifte. Landsberg-Muenchen: Ecomed 1988; 665-6.
8. Hruby K, Lenz K, Krausler K. Vergiftung mit Veratrum album (weisser Germer). Wiener Klinische Wochenschrift 1981; 93 (16): 517-9.
9. Cunningham J, Neal MJ. On the mechanism by which veratrine causes a calcium independent release of aminobutyric acid from brain slices. Br J Pharmac 1981; 73: 655-67.
10. Marinov A, Koev P, Mirchev N. Electrocardiographic studies of patients with acute hellebore (Veratrum album) poisoning. Vutreshni Bolesti 1987; 26: 36-9.
11. Carlier P, Efthymiou ML, Garnier R, Hoffelt J, Fournier E. Poisoning with Veratrum-containing Sneezing Powders. Human Toxicol 1983; 2: 321-5.
12. Garnier R, Carlier P, Hoffelt J, Savidan A. Intoxication aigue alimentaire par l'Ellebore Blanc (Veratrum album L.). Ann Med Interne 1985; 136 (2): 125-8.
13. Jaffe AM, Gephardt D, Courtemanche L. Poisoning due to ingestion of Veratrum viride (False hellebore). J Emerg Med 1990; 8: 161-7.
14. Teuscher E, Lindequist U. Biogene Gifte, Biologie, Chemie, Pharmakologie. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1994; 519-23.
15. Willfort R. Zdravilne rastline in njih uporaba. Maribor: Založba Obzorja, 1988; 86-8, 370-1.

Strokovni prispevek/Professional article

PERKUTANA TRANSLUMINALNA ANGIOPLASTIKA VERTEBRALNE ARTERIJE V ZDRAVLJENJU VERTEBROBAZILARNE INSUFICIENCE

PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL ANGIOPLASTY IN THERAPY OF VERTEBROBASILAR
INSUFFICIENCY

Tomaž Šeruga

Radiološki oddelek, Splošna bolnišnica Maribor, Učna bolnišnica, Ljubljanska ul. 5, 2101 Maribor

Prispelo 1998-06-04, sprejeto 1998-10-07; ZDRAV VESTN 1999; 68: 161-3

Ključne besede: vertebralna arterija; perkutana transluminalna angioplastika (PTA); spiralna računalniška angiografija (CTA)

Key words: vertebral artery; percutaneous transluminal angioplasty (PTA); spiral CT-angiography (CTA)

Izvleček – Izhodišča in metode. *Perkutana transluminalna angioplastika je danes najprimernejša terapija pri zdravljenju aterosklerotične okluzivne bolezni periferne cirkulacije. Pri zdravljenju stenoz supraaortalnega ožilja se ta metoda redkeje uporablja, saj mikroembolija v vertebrobasilarni cirkulaciji povzroča večje poslabšanje bolnikovega zdravstvenega stanja kot embolija v perifernem obtoku. Do takšnih zapletov lahko pride že pri običajni diagnostični angiografiji vertebralne arterije. Pri bolniku, ki je imel več infarktov v malih možganih v povirju arterije cerebri posterior, smo naredili angiografijo s pomočjo spiralne računalniške tomografije in odkrili 2,5 cm dolgo, 90% zožitev začetnega dela desne dominantne vertebralne arterije. CT je pokazal gladko in strukturno homogeno stenozo. Desna vertebralna arterija je bila hipoplastična, vendar brez stenoz.*

Abstract – Background and methods. *Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) in atherosclerotic occlusive disease is nowadays treatment of choice in peripheral circulation. This method is not so commonly used in therapy of supra-aortic arteries because of the potential risk of complication like microembolization of the posterior cerebral circulation. Diagnostic angiography of vertebral artery can be of a significant risk, especially in a symptomatic patient, that already had recurrent transient ischemic attack and stroke. Spiral CT angiography of vertebral artery was performed and there was a 2.5 cm long 90% vertebral artery stenosis at the origin of the right vertebral artery. On CT scan the stenosis was relatively smooth and of homogenous density. Left sided vertebral artery was hypoplastic but without a stenosis.*

Rezultati. *Naredili smo angiografijo leve vertebralne arterije, ki je potrdila angiografski izvid računalniške tomografije. Odločili smo se za angioplastijo stenoze. Ob posegu ni bilo zapletov v smislu mikroembolizmov ali neuroloških izpadov zaradi kratkotrajne ishemije med dilatiranjem balona. Bolnik med samim posegom ni imel težav, njegovo klinično stanje se je po posegu zelo izboljšalo, neurološki izpadi so delno regresirali.*

Results. *DSA angiography was performed to confirm the CTA finding. We decided to do the angioplasty. There were no complications in form of embolic episodes and no neurological deficits due to brain ischemia during the short time of the balloon inflation. The patient did well and subsequently there was a significant clinical improvement in his neurological status.*

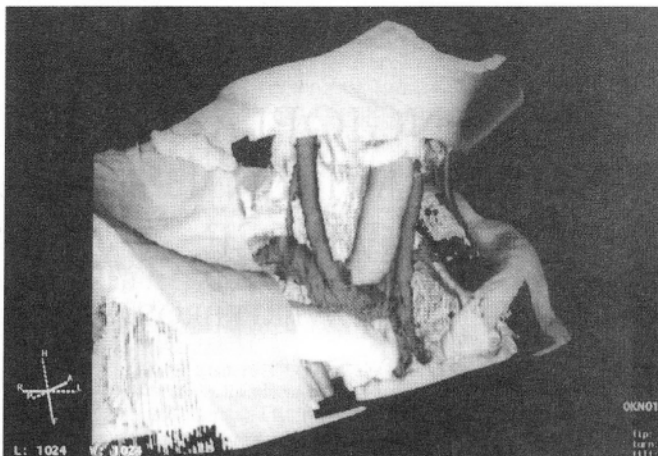
Zaključki. *Uspešna PTA vertebralne arterije lahko bistveno izboljša hemodinamske razmere v posteriorni cirkulaciji in s tem delno tudi odpravi simptome vertebrobasilarne insuficience.*

Conclusions. *Successful PTA of vertebral artery can significantly improve hemodynamic conditions of the posterior circulation and abolish the symptoms of vertebrobasilar insufficiency.*

Uvod

Perkutana transluminalna angioplastika (PTA) se v intervencijski radiologiji danes uporablja kot najprimernejša metoda pri zdravljenju aterosklerotične okluzivne bolezni periferne ožilja. Uporaba PTA v nevroradiologiji ni tako množična zaradi večje stopnje tveganja pri posegih v cervikalnem in cerebralnem ožilju, ki je bistveno večja glede na posledice v primerjavi s perifernim obtokom. Med zaplete sodijo tranzi-

torne ishemične atake in ishemične embolične okvare možganskega debla, cerebeluma in supratentorijskih področij možganovine. Pri hujših zapletih lahko pride zaradi sprostitve večjega tromba do okluzije bazilarne arterije. Metodo PTA sta prva opisala Dotter in Judkins leta 1964, Gruntzig in Hopf sta leta 1974 prva uporabila balonski kateter z dvojnimi lumnomi, ki je omogočil dilatacijo (1). Metoda se je v interventni radiologiji sprva uporabljala predvsem pri vnetnih spremembah ožilja (fibromuskularna displazija), kasneje



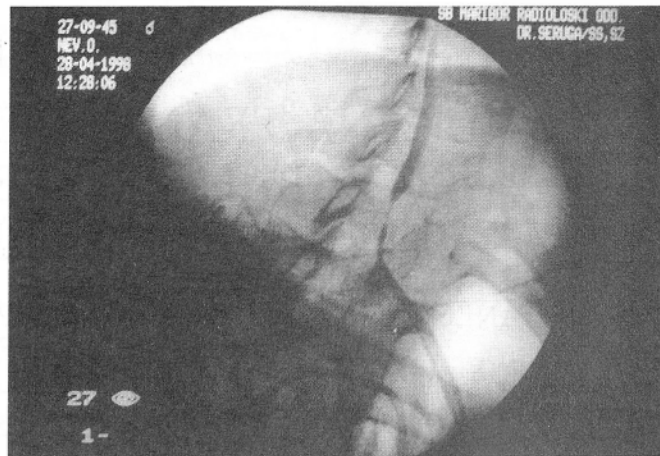
Sl. 1. Stenoza začetnega dela desne vertebralne arterije (CTA).

Fig. 1. Stenosis of the origin of right vertebral artery (CTA).

za dilatacijo subklavialnih in vertebralnih stenoz, v zadnjih letih pa tudi za dilatacijo stenoz notranje karotidne arterije. Zaradi relativno lahkega kirurškega dostopa do karotidne bifurkacije in velikega števila uspešno izvedenih operativnih trombandarteriektomij, tako v svetu kot pri nas, se PTA karotid težje uveljavlja kot alternativna metoda kirurškemu posegu. V primerjalnih skupinskih študijah, ki potekajo v več centrih v Evropi in Združenih državah (European Carotid Surgery Trial - ECST, North American Symptomatic Endarterectomy Trial - NASCET in Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study - CAVATAS), ni značilnih razlik pri nastajanju lažjih in težjih oblik možganskih infarktov. Odstotek zapletov znaša približno 7,0% (2). Pri PTA vertebralnih in subklavialnih arterij je odstotek trajnih okvar bistveno nižji in ne presega 1% (2, 3).

Prikaz primera

Bolnik, star 53 let, je bil hospitaliziran na Nevrološkem oddelku zaradi infarkta. Računalniška tomografija možganov (CT) je pokazala hipodenzno postinfarktno področje v parahipokampalnem girusu in ob temporalnem rogu stranskega ventrikla na desni strani. V času hospitalizacije je prišlo še do dveh vaskularnih ishemičnih infarktov. Prvi je prizadel desno cerebralno hemisfero v irigacijskem področju zgornje cerebralne arterije, drugi infarkt pa levo stran. CT je pokazal sveže hipodenzno področje v irigacijskem področju leve arterije cerebeli superior in intenzivnejšo encefalomalacijo po prejšnjem infarktu. Bolnika je pregledal kardiolog in izključil možnost nastajanja strdkov v srcu. Ehokardiografija je bila v normalnih mejah. Zaradi ponavljajočih infarktov se nismo odločili za klasično diagnostično digitalno subtraksijsko angiografijo (DSA), saj smo menili, da je tveganje preveliko. Zato smo opravili spiralno CT angiografijo (CTA) aortocervikalnega ožilja, s katero danes uspešno nadomeščamo invazivno angiografijo (3). Preiskava je pokazala 90% stenoza začetnega dela desne vertebralne arterije, zaradi obsežne ateromatozne lehe s tromбом. Stenoza je bila dolga 25 mm, na najožjem mestu je bil lumen ožji od 1 mm (sl. 1). Absorpcijske vrednosti lezije so bile približno 40 Hounsfieldovih enot (HE), struktura je bila homogena, zato smo sklepali, da gre za leho z relativno svežim tromбом. Kalcinacij v žilni steni ni bilo, izključili pa smo lahko tudi drugo patologijo žilne stene in morebitni ekstravaskularni vzrok stenoz. Po posvetu z nevrokirurgom, nevrologom in žilnim kirurgom smo ugotovili, da prihaja terapevtsko v poštev le intervencijski dilatacijski poseg, saj se trombandarteriektomije vertebralnega ožilja opravljajo le izjemoma. Kljub veliki stopnji tveganja, s katero smo seznanili bolnika in svojce, smo dobili pristanek za poseg in opravili diagnostično angiografijo z DSA. Angiogrami so pokazali enako sliko patološkega procesa kot CTA, z enako stopnjo stenoz začetnega dela oz. segmenta VI, vertebralne arterije. Tromb je bil gladek in brez znakov ulceracije. Pretok skozi zoženo arterijo je bil le še minima-

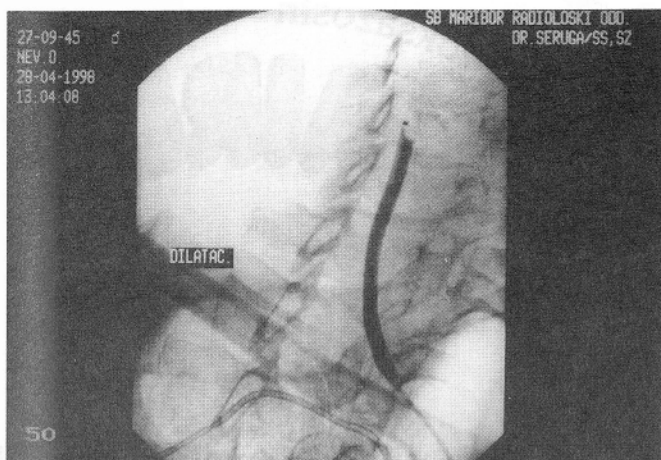


Sl. 2. Stenoza začetnega dela desne vertebralne arterije (DSA).

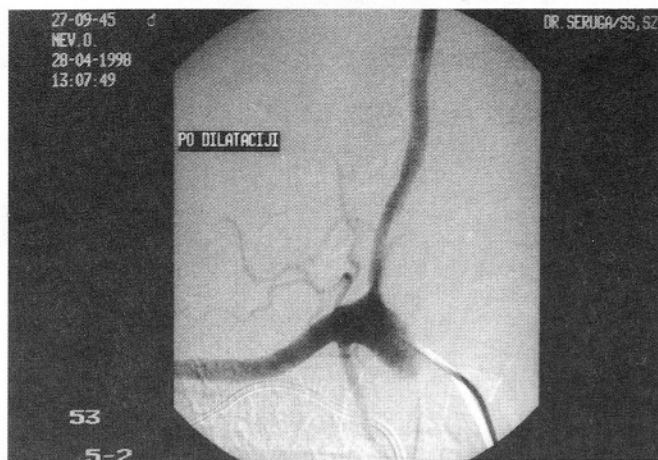
Fig. 2. Stenosis of the origin of right vertebral artery (DSA).

len. Med zunanjo steno arterije in tromбом je bila le tanka laminarna plast kontrastnega sredstva. V nadaljnjem poteku je bila vertebralna arterija dokaj široka, verjetno z manjšo poststenotično dilatacijo (sl. 1). Bolnika smo predstavili transfuziologu in uvedli antiagregacijsko terapijo. Po nekajdnevni pripravi smo v lokalni anesteziji ob prisotnosti anesteziologa opravili poseg. Med pripravo na dilatacijo je bolnik dobil 5000 E heparina in infuzijo manitola po priporočilu nevrokirurga. V lokalni anesteziji smo punktirali femoralno arterijo in vstavili vodilo za kateter, nato pa smo uvedli standardni diagnostični angiografski kateter in ponovili diagnostično angiografijo v več projekcijah, tako da smo dobili najprimernejši položaj oz. projekcijo za poseg. Femoralni pristop nudi najlažjo pot do cervikalnega ožilja. Če nam ne uspe priti skozi medenico, ostaja še aksilarni dostop, ki pa je manj ugoden zaradi tanjšega žilja in slabše tipljivega utripa. Zaradi obsežnosti stenoz nismo tvegali kateterizacije stenoz z diagnostičnim katetrom, kot se izvaja na periferiji. Kateter smo uvedli po desni arteriji subklaviji pred samo ustje vertebralne arterije in izvlekli vodilno žico. Nato smo uvedli tanjšo vodilno žico debeline 0,14 F in z njo s pomočjo »road mapping« metode prešli stenozo. (Op. pis.: Tehnika »cestnega« ali bolje žilnega zemljevida je v sodobni intervencijski nevroangiologiji nepogrešljiva. Subtraksijsko sliko s kontrastom izpolnjenih žil zamrzemo na diaskopskem zaslonu. Ob ponovnem diaskopiranju se na tej zamrznjeni sliki prikažeta kovinski marker na konici mikrokatetra in vodilna žica, ostale sestavine pa se prekrijejo. Tako spremljamo gibanje katetra po žili oz. poti, ki vodi proti patološkemu procesu.) Po nekaj neuspešnih poizkusih nam je uspelo priti skozi zožitev in uvesti žico visoko v vertebralno arterijo. Angiografski kateter smo izvlekli in prek vodilne žice uvedli dilatacijski kateter debeline 4F trvdke Balt, s premerom balona 3 mm in dolžino balona 25 mm.

Dilatacijsko brizgo smo napolnili s kontrastnim sredstvom in dilatirali balon ročno s tlakom približno 3 do 4 atmosfer (sl. 2). Pod tlakom se je dilatacijski balon v celotnem poteku enakomerno napolnil. Po 20 sekundah dilatacije smo balon izpraznili. Postopek smo dvakrat ponovili. Ker nismo imeli primerne vodilne katetra, smo morali za kontrolno angiografijo dilatacijski kateter izvleči in ponovno uvesti standardni kateter. Kontrolna angiografija je pokazala uspešno dilatirano stenozo, ki pa je bila še vedno okoli 50% lumna (sl. 3). Po literaturi šteje za uspešno že zmanjšanje stenoz na 40% normalnega lumna. Glede na relativno lahek dostop in že delno dilatirano arterijo smo se odločili, da poskušamo doseči še boljši rezultat. Ponovno smo uvedli tanko vodilno žico, tokrat debeline 0,18 F, izvlekli angiografski kateter in prek njega uvedli dilatacijski kateter večjih dimenzij. Uporabili smo balon dimenzije 5 x 40 mm, debeline 4 F trvdke Balt, kar je dejansko največja dimenzija, ki je še primerna za vertebralno arterijo, in dvakrat ponovili postopek. Ponovno smo izvlekli dilatacijski kateter in vodilno žico ter opravili kontrolni angiogram, ki je tokrat pokazal skoraj normalno širok in gladek lumen začetnega dela vertebralne arterije (sl. 4). Znakov subintimalne disekcije ni bilo, mukozna površina mesta dilatacije je bila gladka. Bolnik je ostal pod heparinsko zaščito še nadaljnjih 24 ur, kasneje pa smo prešli na antiagregacijsko terapijo s pol tablete Aspirina 0,5 dnevno.



Sl. 3. Dilatacijski balon v predelu stenozе.
Fig. 3. Inflated balloon at level of the stenosis.



Sl. 4. Angiogram po dilataciji, ki pokaže normalno širino lumna vertebralne arterije.
Fig. 4. Angiography after angioplasty with normal diameter of right vertebral artery.

Razpravljanje

Bolnike z znaki insuficience oz. popuščanja vertebrobazilarne ožilja lahko konservativno zdravimo z medikamentno terapijo. Veliko število bolnikov lahko tolerira celo okluzijo ene vertebralne arterije, če ima zadovoljiv kolateralni pretok z nasrotne strani. Pri bolnikih z okluzijo ali obsežno stenozo obeh vertebralnih arterij ali slabim kolateralnim obtokom pa je PTA vertebralnih arterij zelo dobra terapevtska metoda za izboljšanje pretoka v posteriorni cirkulaciji (3, 5).

Seveda obstaja določena stopnja tveganja. Sem spadajo tromboembolizmi in ishemični infarkti zaradi hipoperfuzije. Posamezni avtorji navajajo minimalni odstotek zapletov pri dilataciji subklavialnih in vertebralnih arterij, ki ne presega 1% (4). Za zmanjšanje tveganja je priporočljivo skrajšati čas okluzije, ki nastane med dilatacijo balona. S tem se seveda poveča možnost restenozе. Rešitev te težave je avtoperfuzijski kateter, ki med dilatacijo omogoča antegradno perfuzijo skozi perforirano steno po lumnu katetra (5). V zadnjem času se z razvojem žilnih protez oziroma »stentov« pojavlja nova metoda, ki bi lahko prinesla velik napredek na področju zdravljenja cerebrovaskularne okluzivne bolezni tako v predelu karotidnih arterij kot tudi na vertebrobazilarnem ožilju.

PTA ima pred kirurškim posegom prednosti predvsem v relativni enostavnosti posega, saj ob poteku brez zapletov bolnika ne obremenjuje bistveno bolj kot običajna diagnostična angiografija. Dilatacijo izvajamo v lokalni anesteziji in se s tem izognemo vsem nelagodjem splošne omame. Ob pojavu morebitne restenozе lahko poseg ponovimo. Bolnik mora ostati v bolnišnici v času terapije s heparinom, kar je običajno 24 ur. Takšen endovaskularni poseg je vsekakor cenovno precej ugodnejši od kirurškega posega, tako glede cene uporabljenega materiala kot tudi stroškov hospitalizacije. Prednost kirurškega posega bi lahko bila v trajnosti rezultatov

posega, kolikor bi se pričele po dilatacijah pojavljati simptomatske restenozе v večjem številu. Nadaljnja pot razvoja nevro-radioloških endovaskularnih posegov bo najverjetneje uporaba žilnih protez, ki se dokaj uspešno že uveljavlja v posegih na koronarnem ožilju.

Zahvala

V Sloveniji je bil poseg opravljen prvič, odkar je prim. dr. Tine Čerk v petdesetih letih uvedel nevro-radiologijo v slovensko radiologijo. Karsneje se je kot pionir uveljavil z intervencijsko nevro-radiologijo tudi v svetovnem merilu. Želel bi se mu iskreno zahvaliti za vse, česar me je naučil. Za izvedbo posega je bilo potrebno veliko izobraževanja doma in v tujini (London, Oxford, Zürich, Gradec), pa tudi poguma. Zahvaljujem se vsem, ki so mi pomagali z nasveti, posebno pa predstojniku Nevrokirurškega oddelka SB Maribor, dr. Mateju Lipovšku, za veliko razumevanje in podporo pri uvajanju endovaskularnih terapevtskih metod. Intervencijska nevro-radiologija je v svetu sestavni del zdravljenja bolnikov, pri nas pa naletimo na ovire tudi tam, kjer pričakujemo strokovno podporo.

Literatura

1. Vinuela F, Halbach V, Dion EJ. Interventional neuroradiology. Endovascular therapy of the central nervous system. New York: Raven Press, 1992: 167-79.
2. Farres M, Grabenwoerger F, Magometchnig H, Tratnig S, Heimberger K. Spiral CT angiography: study of stenoses and calcification at the origin of the vertebral artery. *Neuroradiology* 1996; 38: 738-43.
3. Sampei K, Hashimoto N, Kazekawa K, Yoshimura S. Autoperfusion balloon catheter for treatment of vertebral artery stenosis. *Neuroradiology* 1995; 37: 561-3.
4. Byrne J. Syllabus of 7th advanced course of the ESNR: Ischemic stroke from diagnosis to treatment. Oxford: Oxford University Press, 1997: 57-68.
5. Mathis JM, Zoarski G. Use of a guide catheter as a temporary stent during microcatheter intervention. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 932-3.

Novo v Krki

doksazosin
KAMIREN®

tablete po 2 mg in 4 mg

- učinkovito antihipertenzivno zdravilo, ki ga jemljemo samo enkrat na dan
- izboljšuje razmerje krvnih maščob
- hitro in učinkovito blaži simptome in znake benigne hiperplazije prostate

Skrajšano navodilo za uporabo

Indikacije: Hipertenzija.
Benigna hiperplazija prostate.

Odmerjanje pri posameznih indikacijah

	začetni odmerek	običajni odmerek	največji odmerek
hipertenzija	1 mg enkrat na dan*	2 do 8 mg enkrat na dan**	16 mg enkrat na dan
benigna hiperplazija prostate pri bolnikih z normalnim krvnim tlakom	1 mg enkrat na dan*	2 do 4 mg enkrat na dan**	8 mg enkrat na dan
benigna hiperplazija prostate pri bolnikih z visokim krvnim tlakom	1 mg enkrat na dan*	2 do 8 mg enkrat na dan**	16 mg enkrat na dan

* Prvi odmerek je treba vzeti zvečer pred spanjem.

** Odmerek povečujemo z eno- do dvotedenskim razmikom.

Kontraindikacije: Preobčutljivost za doksazosin in druge kinazolinske derivate in za druge sestavine zdravila. **Previdnostni ukrepi in opozorila:** Po prvem odmerku se lahko krvni tlak zelo zmanjša. Večkrat se pojavi omotica in vrtoglavica, lahko tudi omedlevica. Zdravljenje naj se zato začne z odmerkom 1 mg pred spanjem. Zdravilo je treba previdno odmerjati bolnikom z jetrno okvaro. Varnost in učinkovitost doksazosina v zdravljenju otrok nista ugotovljeni. **Nosečnost in dojenje:** Tveganja za plod ni mogoče izključiti. Nosečnice lahko dobijo doksazosin le v nujnih primerih, ko pričakovana korist za mater opravičuje tveganje za plod. Med zdravljenjem odsvetujemo dojenje. **Vpliv na psihofizične sposobnosti:** Na začetku zdravljenja in pri spremembi odmerka se lahko krvni tlak preveč zmanjša, kar lahko povzroči omotico. Zato takrat odsvetujemo vožnjo motornega vozila ali upravljanje strojev. **Interakcije:** Pri jemanju doksazosina in drugih antihipertenzivnih zdravil se učinek sešteva. Previdnost je potrebna pri sočasnem jemanju zdravil, ki vplivajo na hitrost presnove v jetrih. Doksazosin ne vpliva na koncentracijo antigena, specifičnega za prostatato. **Stranski učinki:** Na začetku zdravljenja se lahko pojavi ortostatska hipotenzija z omotičnostjo in vrtoglavico. Lahko se pojavijo tudi utrujenost, zaspanost, glavobol, mišična šibkost, otekanje gležnjev, slabost in občutek polnega nosu. **Način izdajanja:** Samo na zdravniški recept. 2/99 **Oprema:** zloženka z 20 tabletami po 2 mg ali 4 mg v pretisnem omotu.

Podrobnejša navodila so na voljo pri proizvajalcu.

KRKA

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

Pregledni prispevek/Review article

NOVE METODE V MEDICINSKI CITOGENETIKI

NEW METHODS IN CLINICAL CYTOGENETICS

Nadja Kokalj-Vokač, Andreja Zagorac

Citogenetski laboratorij, Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 1998-07-14, sprejeto 1999-01-05; ZDRAV VESTN 1999; 68: 165-70

Ključne besede: fluorescenčna »in situ« hibridizacija (FISH); citogenetika**Key words:** fluorescence »in situ« hybridization (FISH); cytogenetics

Izvleček – Izhodišča. Citogenetika se je s pojavom novih tehnik fluorescenčne »in situ« hibridizacije (FISH) izredno razvila. Osnovni metodi hibridizacije ene DNA-sonde na kromosomu so sledile številne metode od barvanja kromosomov, hibridizacije večjega števila DNA-sond hkrati na metafazne kromosome – večbarvna FISH in spektralna kariotipizacija (SKY), do hibridizacije celotnih genomov pri primerjalni genomi hibridizaciji (CGH). Kromosomske regije s ponavljajočimi se preureditvami lahko izrežemo z mikrodisekcijo in DNA material pomnožimo. Za izdelavo DNA-sond se pogosto uporabi verižna reakcija s polimerazo (PCR). Za gensko kartiranje uporabljamo metodo lokalizacije DNA-sond na iztegnjenih kromosomih oz. kromatinskih nitih. Velik napredek je prinesel razvoj visokoresolucijskih kamer in računalniške opreme za analizo slike.

Abstract – Background. The field of cytogenetics has developed enormously in recent years by advances in techniques of fluorescence »in situ« hybridization (FISH). The type and material that can be used as a hybridization probe has expanded rapidly, ranging from small sequences of genomic DNA, through whole-chromosome paints, to the whole genome used in comparative genomic hybridization (CGH). Various DNA probes are used simultaneously in multicolor FISH (M-FISH) and spectral karyotyping (SKY). Regions of recurrent alterations can be microdissected and amplified by polymerase chain reaction (PCR), method mostly used for construction of the probes. For gene mapping, probes are localized on extended chromosomes or chromatin fibres. Development of high-resolution cameras and image analysis make possible the advance in molecular cytogenetic.

Zaključki. Vse metode molekularne citogenetike se uporabljajo za raziskovalne in klinične namene: preimplantacijsko genetiko, pre- in postnatalno diagnostiko in onkogenetiko. V članku prikazujemo tudi nekatere primere uporabe metode FISH v našem laboratoriju.

Conclusions. All these methods are used in research studies and clinical applications: preimplantation genetics, pre- and postnatal diagnosis and oncogenetics. In following article also some our cases using FISH techniques are demonstrated.

Uvod

Citogenetika je v zadnjih letih doživela velik napredek in razvoj s pojavljanjem novih tehnologij molekularne citogenetike. Kot je bil v 60. letih v citogenetski diagnostiki revolucionaren pojav proganja kromosomov, tako to velja za pojav fluorescenčne »in situ« hibridizacije (FISH) in tehnik, ki so se iz nje razvile v 90. letih.

Ugotavljanje kromosomskih sprememb z metodami molekularne citogenetike temelji na specifičnih molekulskih reakcijah in ne le na subjektivni analizi kromosomskih prog, ki se uporablja v klasični citogenetiki. FISH omogoča analizo gena v velikosti od 1 kb (fiber FISH) do celotnega gena (CGH, M-FISH, SKY). Metodologija temelji na hibridizaciji označenih specifičnih zaporedij DNA na kromosomu. Označevanje DNA je lahko neposredno ali prek haptenov in fluorokromov. V postopku barvanja na koncu vedno nastopa fluorescenčno barvilo, ki ga zaznavamo pod fluorescenčnim mikroskopom.

Na ta način lahko analiziramo posamezne gene oz. zaporedja DNA – enobarvna FISH, ali kombinacije dveh oz. več različnih zaporedij DNA z različnimi tipi označevanja pri dvo- oz. večbarvni FISH. Velik napredek je prinesla detekcija s CCD (angl. cooled charge – coupled device) kamerami in računalniško analizo slike (1).

Tako sedaj uporabljamo metode molekularne citogenetike v raziskovalne in diagnostične namene. Z njimi delamo raziskave na področju strukture kromosomov, kartiranja genov, obnašanja in delovanja kromosomov v mejozi, ugotavljanja replikacijskega časa in s tem vezane aktivnosti genov, organiziranja kromosomov v interfaznem jedru in drugo. Velik napredek se kaže v proizvodnji DNA-sond, ki omogoča tudi rutinskim laboratorijem uporabo FISH-a v diagnostične namene – v prenatalni diagnostiki ter detekciji kriptičnih translokacij in mikrodelecij, vsestranska je tudi uporaba pri genetiki raka.

V članku prikazujemo različne tipe molekularne citogenetike in njihovo uporabo ter nekatere primere aplikacij, oprav-

ljenih v Citogenetskem laboratoriju SBM, ki je prvi citogenetski laboratorij v Sloveniji, ki je razvil metodologijo FISH.

Prikaz metode

Metoda »in situ« hibridizacije omogoča odkrivanje specifičnih zaporedij nukleinskih kislin s pomočjo DNA-sond na morfološko intaktnih celicah, kromosomih in tkivnih rezinah. Prvi poskusi »in situ« hibridizacije so bili narejeni na kromosomih dvoživk (2), na človeškem materialu (3) pa so tehniko prvič uporabili za odkrivanje satelitne DNA. DNA-sonde so bile označene z radioaktivnimi nukleotidi. Radioaktivne sonde so sicer dobro občutljive, imajo pa omejeno ločljivost, ne omogočajo prepoznavanje večjega števila sond naenkrat in delo z njimi je lahko nevarno. V poznih 70. letih so se začeli pojavljati neradioaktivni nukleotidi (4, 5). Najbolj uporabna haptena, ki omogočata encimsko označevanje nukleotidov, sta biotin in digoksinin, njuno vizualizacijo pa omogočajo fluorescenčna protitelesa (6-9).

Visoka občutljivost in specifičnost FISH metode, stabilnost sond in hitri rezultati omogočajo pestro uporabo v raziskovalnem delu in v klinični diagnostiki.

Metoda »in situ« hibridizacije temelji na sposobnosti označene molekule DNA, t.i. DNA-sonde, da se pod določenimi pogoji veže na komplementarno mesto druge verige DNA. Na sliki 1 prikazujemo shematičen opis priprave citogenetskih preparatov in DNA-sonde za hibridizacijo.

Preparate pripravimo tako kot pri klasični citogenetski tehniki (10). Suspencijo fiksiranih celic nakapamo na stekla in jih posušimo. Preparate denaturiramo v prisotnosti formamida pri 70°C, da omogočimo dostop do kromosomske DNA. DNA-sondo, ki smo jo prej označili z označenimi nukleotidi, tudi denaturiramo, da se DNA razkrene, nanesejo jo na preparate in hibridiziramo. Hibridizacija poteka navadno čez noč v vlažni komori pri 37°-45°C. Ko je DNA-sonda hibridizirana na kromosome, jo speremo, da odstranimo nespecifično vezane molekule. Sledi imunološko barvanje s protitelesi proti biotinu oz. digoksininu ter sekundarnim protitelesom, ki imajo vezano fluorescenčno barvilo. Naknadno obarvamo tudi kromosome in rezultat opazujemo pod fluorescenčnim mikroskopom. Rezultate dokumentiramo s fotoaparatom ali CCD kamero in računalniško obdelavo.

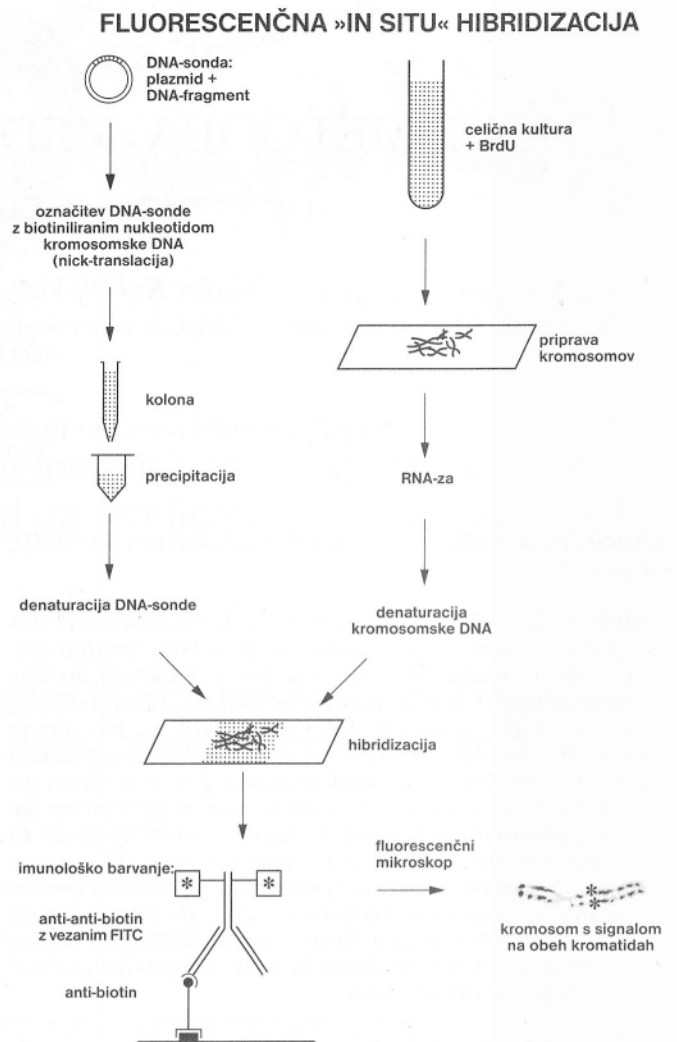
Protokol FISH smo prevzeli od Pinkla (11) z nekaterimi modifikacijami kot večina drugih uporabnikov (sl. 1).

Za FISH uporabljamo različne DNA-sonde, od majhnih zaporedij genomske DNA, vključenih v plazmide, kozmide ali YA-Ce (angl. yeast artificial chromosome), do centromerno specifičnih ponavljajočih se DNA-sond in kromosomskih »barv«, ki barvajo celotne kromosome oz. genom v primeru genomske hibridizacije. DNA-sonde lahko uporabljamo posamezno - enobarvna FISH, ali v kombinaciji dveh ali več DNA-sond - večbarvna FISH (CGH, M-FISH, SKY). Za večbarvno FISH uporabljamo kombinacije različnih fluorokromov, najpogosteje:

- zeleno: fluorescein izotiocianat (FITC),
 - rdečo: tetrametil rodamin izociamat (TRITC),
 - modro: aminometil kumarin osetna kislina (AMCA)
- in cianinska barvila: cy 3, cy 3,5, cy 5, cy 5,5, cy 7.

Pomembno pri teh barvilih je, da imajo absorpcijo in emisijo pri različnih valovnih dolžinah. Z njihovo kombinacijo lahko dosežemo barvanje vsakega posameznega kromosoma v mitozih z drugo barvo (24 različnih barv) (12).

Danes so številne DNA-sonde na voljo tudi komercialno. Kupimo lahko že vse DNA-sonde za barvanje kromosomov, centromerne in telomerne sonde, številne lokusno specifične sonde za odkrivanje mikrolepcijskih sindromov ter tumorsko pomembnih genov. Na ta način je tehnologija FISH postala dostopna rutinskim diagnostičnim laboratorijem (2-12).



Sl. 1. Shematični prikaz metode fluorescenčne »in situ« hibridizacije (FISH).

Fig. 1. Schematic presentation of the method of fluorescence »in situ« hybridization (FISH).

Barvanje kromosomov

Barvanje kromosomov (angl. chromosome painting) omogoča označevanje posameznih celotnih kromosomov s pomočjo DNA-sonde, ki je sestavljena iz velikega števila zaporedij DNA, specifičnih za določen kromosom.

Sonde lahko dobimo s pomočjo DNA knjižnice iz sortiranih kromosomov, ki jih pomnožimo v bakterijskem vektorju in označimo s haptenom in fluorescenčnim barvilom. FISH izvedemo ob prisotnosti kompetitorja (angl. CISS - chromosome »in situ« suppression hybridization), ki blokira ponavljajoča zaporedja DNA, ki so skupna vsem kromosomom, da ne dobimo signalov tudi na drugih kromosomih.

Za pridobivanje specifičnih sond je hitrejša in lažja tehnika pomnoževanja DNA z metodo PCR (angl. polimerase chain reaction) z uporabo specifičnih humanih Alu-oligonukleotidov in humano-živalskih celičnih hibridov, kjer pomnožimo samo humano DNA specifičnega kromosoma.

Danes uporabljamo v glavnem komercialno izdelane WCP (angl. whole chromosome painting) sonde, ki se dobijo za vse kromosome.

Za označevanje posameznih območij kromosomov pa je veliko v uporabi metoda DOP-PCR (angl. degenerate oligonucleotide primer - PCR) v kombinaciji z mikrodisekcijo.

Barvanje kromosomov je uporabno za ugotavljanje aneuploidij in kromosomskih izmenjav, predvsem pri zelo preurejenih kariotipih, ne daje pa nam informacije o preureditvah (inverzije, manjše duplikacije) v okviru enega kromosoma (13–20).

Mikrodisekcija

Mikrodisekcijo v glavnem uporabljamo za izdelavo DNA-sond iz specifičnih kromosomskih območij ali prog kromosomov. V kombinaciji z obratnim barvanjem kromosomov (angl. reverse chromosomal painting) in DOP-PCR metodo označevanja DNA lahko identificiramo marker kromosome, homoložno obarvane kromosomske pomnožitve, dvominutne kromosome in kompleksne kromosomske preureditve.

Za mikrodisekcijo pripravimo preparate z metafaznimi kromosomi v G-progah. S pomočjo mikromanipulatorja in mikropipet izrežemo del kromosoma, ki nas zanima. DNA pomnožimo z metodo DOP-PCR v prisotnosti s haptenom označenih nukleotidov. Tako dobljeno DNA probno nato hibridiziramo na normalne kromosome (obratno kromosomalno barvanje), vizualiziramo s fluorescenčnim protitelesom in na ta način identificiramo iskano kromosomsko območje (21–27).

PRINS (primed in situ barvanje)

PRINS je hitra in občutljiva metoda, alternativna klasični tehniki FISH. Bistvena razlika med njima je ta, da se pri PRINS metodi uporabi kot DNA-sonda oligonukleotid, ki ni obarvan in služi kot začetnik za podaljševanje verige. To izvedemo s pomočjo grelnega bloka kot pri klasični metodi PCR, vendar na fiksiranih kromosomih oz. celicah. Ob prisotnosti označenih nukleotidov Taq-polimeraza sintetizira novo, označeno DNA neposredno na preparatih.

Metoda PRINS je uporabna predvsem za hibridizacijo ponavljajočih se zaporedij DNA, npr. α DNA – centromere, ki nam omogočajo ugotavljanje številčnih kromosomskih sprememb. Metoda PRINS je v primerjavi s FISH hitrejša (2 uri) in cenejša (1/10 cene FISH), vendar dobimo šibkejši signal. Signal lahko okrepiamo s ponavljanjem PCR-ciklov in s tem kopičenjem več označenih kopij (CYCLING – PRINS).

Ker je vezava oligonukleotidnih začetnikov izredno specifična in skoraj ni sevanja ozadja, je metoda izredno primerna za odkrivanje numeričnih kromosomskih sprememb na interfaznih jedrih. Zato jo najpogosteje uporabljamo v prenatalni diagnostiki pri direktni analizi amniocit, analizi gamet, v preimplantacijski diagnostiki (zigota, blastomere) in onkogenetiki.

PRINS lahko uporabljamo tudi za iskanje posameznih genov, če imamo na razpolago kombinacijo oligonukleotidnih začetnikov, ki gen pokrivajo.

Pri večbarvni metodi PRINS uporabljamo oligonukleotide različnih dolžin in različno obarvane nukleotide zaporedoma.

Alu-PRINS omogoča vizualizacijo evkromatinske DNA in s tem možnost odkrivanja majhnih translokacij evkromatina na kratke krake akrocetričnih kromosomov.

PRINS pa lahko uporabljamo tudi v kombinaciji z barvanjem kromosomov (28–37).

FISH na iztegnjenih kromatinskih vlaknih (fiber FISH)

»Fiber« FISH je visokoresolucijska metoda, uporabna za kartiranje genov in odkrivanje intragenjskih delecij.

Na metafaznih kromosomih lahko med seboj ločimo različno obarvane signale, če je razdalja med njimi od 1–3 Mb. Ločljivost se poveča v interfazi, ko kromosomi niso kondenzirani, in sicer na 100 kb–1 Mb. S pripravo »DNA-halojev«, ko je kromatinska nit popolnoma dekondenzirana, pa lahko dosežemo resolucijo 1–400 kb. Tehnika »DNA-halojev« pomeni

lizo celic na preparatih. Na ta način dosežemo, da se kromatinske niti popolnoma raztegnejo okrog jedra v obliki sija. Na iztegnjene enojne molekule-fibrile (fiber FISH) hibridiziramo različna majhna zaporedja DNA. S pomočjo prekrivanja DNA-sond (kozmidov in YACov) lahko določamo njihova zaporedja ali določamo velikosti vmesnih nekloniranih prekinitev, kjer DNA-sonde niso vezane.

Z metodo FISH na iztegnjenih kromatinskih vlaknih dosežemo ločljivost 1 kb, to je 0,34 μ m.

Spoznavamo lahko strukturo genov, razmerja intron-ekson in celo delecije v okviru posameznih genov (38–45).

CGH (primerjalna genomna hibridizacija)

CGH (angl. Comparative Genome Hybridization) se uporablja za ugotavljanje izgube ali povečanja mase DNA v genomu. Metoda temelji na različnem barvanju testne DNA in primerjalne – normalne DNA, ki sta simultano hibridizirani na normalne metafazne kromosome. Testno DNA navadno označimo z zelenim FITC-avidin barvilom, normalno pa z rdečim rodamin-digoksinom barvilom. Obe hibridiziramo na normalne kromosome v prisotnosti neobarvane Cot-1 DNA (kompetitivne DNA), ki blokira centromerno in heterokromatsko DNA. Ta področja so s tem izključena iz analize.

Testna in referenčna DNA sta v enakem razmerju. V primeru neuravnotežene kromosomske spremembe testne DNA se to razmerje spremeni in s tem tudi razmerje med zeleno in rdečo fluorescenco. V primeru povečanja kromosomske mase se poveča zelena fluorescenca, v primeru zmanjšanja pa se poveča rdeča fluorescenca. Kvantifikacijo fluorescenčnih signalov opravimo z digitalno analizo slike. Računalniški program razporedi rdeče in zelene signale vzdolž kromosomske osi, odstrani sevanje ozadja in računa profile intenzitete obeh barv vzdolž vsakega kromosoma.

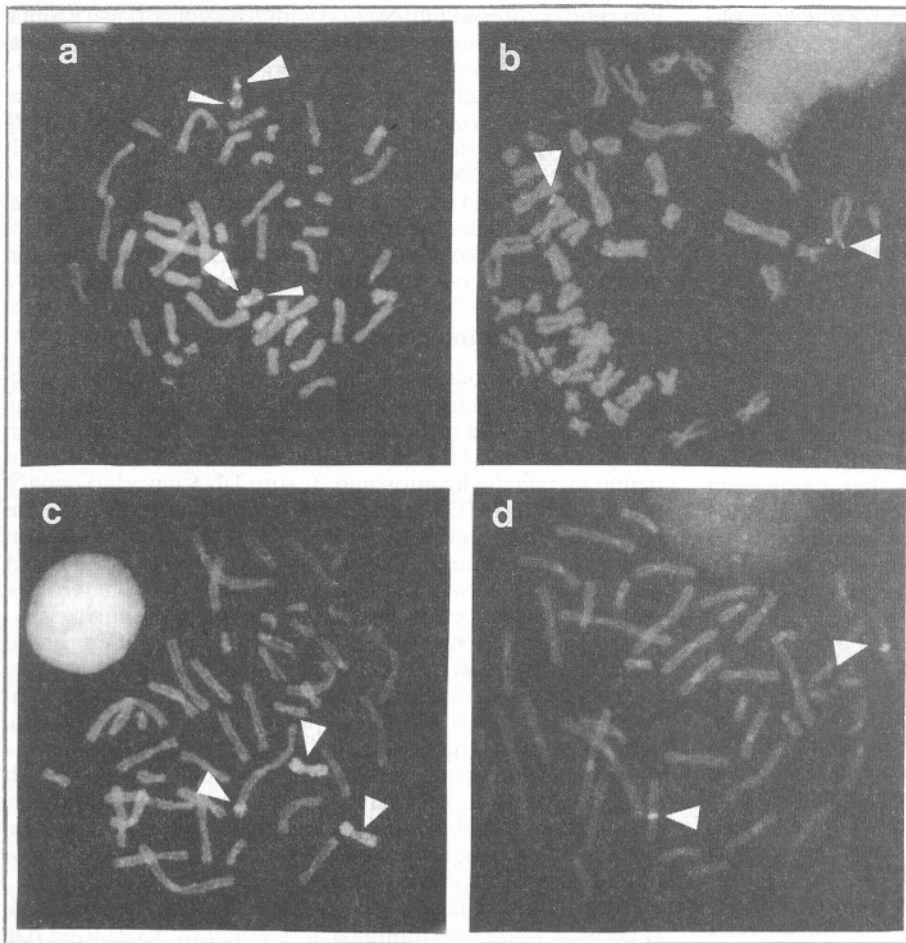
Metodo so razvili predvsem za odkrivanje povečanega števila genskih kopij pri amplifikaciji onkogenov. CGH torej najpogosteje uporabljamo v tumorski genetiki, kjer je kariotipizacija otežena zaradi slabe kvalitete kromosomov in kompleksnosti kromosomskih sprememb, primerna pa je tudi za ugotavljanje neuravnoteženih konstitutivnih kromosomskih sprememb.

Z metodo CGH lahko določamo samo neuravnotežene spremembe, kjer gre za povečanje ali zmanjšanje kromosomske mase: delecije, duplikacije, amplifikacije, homogeno barvanje se kromosomska območja, dvojnominutne kromosome in marker kromosome. Ne moremo pa analizirati uravnoteženih kromosomskih sprememb, kot so inverzije in balansirane translokacije (46–52).

Večbarvna FISH (M-FISH, SKY)

Večbarvna FISH omogoča sočasno detekcijo več signalov. To pomeni, da lahko hkrati hibridiziramo več različnih DNA-sond, ki pa morajo biti različno označene. S pomočjo kombinacij različno obarvanih vzorcev lahko dosežemo vizualizacijo vsakega kromosoma v mitozii z drugo barvo. Za identifikacijo 24 kromosomov človeškega genoma potrebujemo 5 spektralno različnih barvil (2^N-1): eno barvilo nam da le eno kombinacijo, dve barvili tri kombinacije, tri barvila sedem kombinacij, štiri barvila petnajst kombinacij in pet barvil enatrideset kombinacij. Za M-FISH navadno uporabljamo barvila z naslednjimi valovnimi dolžinami ekscitacije in emisije: FITC (290 nm; 520 nm), Cy 3 (554 nm; 456 nm), Cy 3,5 (581 nm; 588 nm), Cy5 (652 nm; 672 nm), Cy 5,5 (682 nm; 703 nm), Cy 7 (755 nm; 778 nm) in DAPI (350 nm; 456 nm) kot splošno barvilo za DNA.

Za opazovanje mora biti mikroskop opremljen z ustreznimi optičnimi filtri, hlajeno CCD kamero in računalniškim sistemom, ki realno sliko ustrezno obdelata, da se posamezne barve, specifične za vsak kromosom, jasno ločijo.



Sl. 2a. Hibridizacija za Prader Willi/Angelmanov sindrom specifične DNA-sonde (velika puščica) in kontrolne DNA-sonde specifične za kromosom 15 (mala puščica). – 2b. Hibridizacija DNA-sonde, specifične za območje 4p16.3, prikazuje uravnoteženo translokacijo med kromosoma 4 in 22. – 2c. Hibridizacija DNA-sonde, specifične za kromosom 16, prikazuje del kromosoma 16, ki se je translociral v obliki insercije na kromosom 1 in oba normalna kromosoma 16. – 2d. Hibridizacija α DNA-sonde, specifične za kromosom X, na dva normalna kromosoma X.

Fig. 2a. Hybridization of Prader Willi/Angelman syndrome specific DNA probe (big arrow) and control DNA probe specific for chromosome 15 (small arrow). – 2b. Hybridization of 4p16.3 region specific DNA probe demonstrates balanced translocation between chromosomes 4 and 22. – 2c. Hybridization of chromosome 16 specific DNA probe demonstrates insertion of a part of chromosome 16 to chromosome 1 and two normal chromosomes 16. – 2d. Hybridization of α DNA specific probe for chromosome X to two normal chromosomes X.

Sorodna metodologija je SKY (angl. spectral karyotyping), kjer je razlika od klasične epifluorescenčne mikroskopije, ki temelji na merjenju ene intenzitete svetlobe, ki gre skozi različne barvne optične filtre, v tem, da nam SKY da informacijo iz spektra emitirane svetlobe.

Večbarvna FISH je primerna za analizo kompleksnih translokacij, intersticijskih delecij in insercij, kromosomskih številčnih sprememb in identifikacijo marker kromosomov, homogeno barvanih območij ter dvominutnih kromosomov; torej predvsem za reševanje bolj zapletenih kromosomskih preureditev, ki jih najpogosteje srečujemo pri rakastih celicah. Uporabnost večbarvne FISH se poveča, če izdelamo specifične probe za kromosomske regije, ki nas zanimajo. Če npr. obarvamo kraka kromosoma z različnimi barvili, lahko določimo pericentrične inverzije. Z različnim barvanjem telomernih regij lahko uspešno rešujemo kriptične translokacije ali identificiramo točke lomov pri translokacijah. S kombinaci-

jo drugih metod z mikrodisekcijo lahko izdelamo komplete prob za specifične diagnostične uporabe (53–60).

Uporaba FISH v medicinski diagnostiki

V zadnjem času so številne DNA-sonde dostopne komercialno v obliki kompletov. Tako je metodologija FISH prodrla tudi v rutinske laboratorije in vedno bolj služi v diagnostične namene. Uporabljamo jo lahko na vseh področjih citogenetike za ugotavljanje numeričnih in strukturnih preureditev kromosomov. Prednosti pred klasično citogenetiko je prinesla pri odkrivanju kriptičnih translokacij, mikrodelecijskih sindromov, marker kromosomov, določanju točk lomov pri translokacijah in pri genskem kartiranju.

Pomembna je njena vloga v prenatalni diagnostiki. Klasične citogenetske metode so dolgotrajne in zahtevajo kultiviranje fetalnih celic in njihovo kariotipizacijo. Celoten postopek poteka od enega do treh tednov. Metodologija FISH pa nudi možnost kromosomske analize v enem do dveh dnevih tudi že na negojenih celicah – interfaznih jedrih. Celice dobimo v zelo zgodnjem razvoju iz horionskih resic ali plodne vode. Na ta način lahko določimo spol fetusa, kar je pomembno pri spolno vezanih boleznih in najpogostejših aneuploidijah (+13,+18,+21). Predvsem je pomembna možnost odkrivanja sindroma Down (trisomija kromosoma 21), kakor tudi drugih kromosomskih preureditev. Z analizo celičnih jeder lahko pregledamo veliko večje število celic kot pri analizi metafaz, kar omogoča tudi odkrivanje mozaičnih oblik kromosomskih anomalij. Potencialna je uporaba FISH-a pri analizi fetalnih celic, dobljenih iz materinega krvnega obtoka, in v predimplantacijski genetiki. Analiza interfaznih jeder je veliko doprinesla tudi v genetiki raka, kjer v nekaterih primerih težko pridemo do metafaznih kromosomov ter pri delu na parafinskih rezinah. Detekcija posameznih

specifičnih preureditev pri levkemijah in limfomih, kot je npr. fuzija c-abl onkogene z bcr-genom pri CML, se že rutinsko uporablja (61).

Uporaba FISH-a je nenadomestljiva pri detekciji delecij in amplifikacij v onkogenetiki. S kombinirano uporabo različnih metod, hibridizacije posameznih vzorcev (npr. za določanje amplifikacije erb B-2 onkogene pri raku dojke, 62) do primerjalne genomske hibridizacije in večbarvne FISH se sedaj lahko določi katera koli kromosomska preureditev (63–65).

Tudi v našem laboratoriju smo metodologijo FISH uspešno uporabili v pre- in postnatalni citogenetski diagnostiki. Testirali smo posamezne DNA-sonde, specifične za mikrodelecijske sindrome: Prader-Willi/Angelman sindrom (sl. 2a), DiGeorge sindrom, Miller-Diker sindrom, Smith-Magenis sindrom, Wolf Hirshhorn sindrom in Cri du Chat sindrom. Ne-katere smo uspešno uporabili za detekcijo translokacij.

S sondo, specifično za območje 4p16.3, smo prenatalno potrdili uravnoteženo translokacijo med kromosomoma 4 in 22, pri družini s spontanimi splavi, kjer so trije člani nosilci opisane translokacije (sl. 2b). Z DNA-sondo, specifično za območje 5p15.2, pa smo potrdili translokacijo med kromosomoma 5 in Y pri sterilnem moškem.

DNA-sonde, ki obarvajo celotne kromosome, smo uporabili v primeru XX moškega za dokaz Y materiala na enem od X kromosomov (66). Z DNA-sondo, specifično za kromosom 16, smo ugotovili insercijo kromosoma 16 na dolgi krak kromosoma 1 pri duševno in telesno prizadetem otroku (sl. 2c); z DNA-sondo, specifično za kromosom 19, pa kriptično translokacijo pri ženski s spontanimi splavi.

Testirali smo tudi številne centromerne probe za detekcijo aneuploidij, npr. $\alpha 21$, αX (sl. 2d), ter marker kromosomov $\alpha 14$, $\alpha 15$.

Uspešno smo uporabili tudi dvobarvno metodo FISH z uporabo centromerne DNA-sonde, specifične za kromosom X, in »painting« probe, specifične za kromosom Y. Ta hibridizacija je uporabna za ugotavljanje numeričnih in strukturnih anomalij spolnih kromosomov ter njihovih mozaikov.

Uporabnost metodologije FISH je vedno večja in postaja nepogrešljivo orodje v citogenetski in tudi molekularni diagnostiki. Z njenim pojavom se popravljajo številne s klasično citogenetiko napačno določene kromosomske preureditve. To velja predvsem za področje genetike raka. Z vedno večjim dostopom do komercialno izdelanih DNA-sond in ustrežnih računalniških programov bo tehnologija FISH v prihodnosti verjetno rešila vsak citogenetski problem (61–66).

Literatura

1. Tanke HJ, Florijan RJ, Wiegant J, Raap AK, Vrolijk J. CCD microscopy and image analysis of cells and chromosomes stained by fluorescence in situ hybridization. *Histochemical J* 1995; 27: 4–14.
2. Gall JG, Pradue ML. Formation and detection of RNA-DNA hybrid molecules in cytological preparations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969; 63: 378–83.
3. Jones KW, Prosser J, Corneo G, Ginelli E. The chromosomal location of human satellite DNA III. *Chromosoma* 1973; 42: 445–5.
4. Manning JE, Hershey ND, Broker TR, Pellegrini M, Mitchell MK, Davidson N. A new method of in situ hybridization. *Chromosoma* 1975; 53: 107–7.
5. Dale RMK, Ward DC. Mercurocurated polynucleotides: New probes for hybridization and selective polymer fractionation. *Biochem* 1975; 14: 2458–8.
6. Langer PR, Waldrop AA, Ward DC. Enzymatic synthesis of biotin-labeled polynucleotides: novel nucleic acid affinity probes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6633–3.
7. Brigati DJ, Meyerson D, Leary JJ et al. Detection of viral genome in cultured cells and paraffin embedded tissue sections using biotin-labeled hybridization probes. *Virology* 1983; 126: 32–2.
8. Seibl R, Höltke J, Burg J, Mülhlegger K, Mattes R, Kessler C. Non radioactive high-sens detection of nucleic acids. A novel highly sensitive DNA labeling and detection system based on digoxigenin: anti-digoxigenin enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA). *Fesenius Z Anal Chem* 1988; 330: 305–5.
9. Lichter P, Ward DC. *Nature* 1990; 345: 93–5.
10. Dutrillaux B, Couturier J. *La pratique de l'analyse chromosomique*. Paris: Masson, 1981.
11. Pinkel D, Straume T, Gray JW. Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 2928–34.
12. Speicher MR, Ballard SG, Ward DC. Karyotyping human chromosomes by combinatorial multi-fluor FISH. *Nature Genet* 1996; 12: 375–86.
13. Pinkel D, Landegent J, Collins C, Fuscoe J, Segraves R, Lucas J, Gray J. Fluorescence in situ hybridization with human chromosome - specific libraries: Detection of trisomy 21 and translocations of chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9138–42.
14. Lichter P, Cremer T, Tang CJ, Watkins PC, Manuelidis L, Ward CD. Rapid detection of human chromosome 21 aberrations by in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9664–8.
15. Cremer T, Popp S, Emmerich P, Lichter P, Cremer C. Rapid metaphase and interphase detection of radiation-induced chromosome aberrations in human lymphocytes by chromosomal suppression in situ hybridization. *Cytometry* 1990; 11: 110–8.
16. Jauch A, Daumer C, Lichter P, Murken J, Schroeder-Kurtl T, Cremer T. Chromosomal in situ suppression hybridization of human gonosomes and autosomes and its use in clinical cytogenetics. *Hum Genet* 1990; 85: 145–50.
17. Lui P, Siciliano J, Seong D, Craig J, Zhao J, de Jong PJ, Siciliano MJ. Dual Alu polymerase chain reaction primers and conditions for isolation of human chromosomal painting probes from hybrid cells. *Cancer Genet Cytogenet* 1993; 65: 93–9.
18. Vooijs M, Ju LC, Tkackuk D, Pinkel D, Jonson D, Gray JW. Libraries for each human chromosome, constructed from sorter-enriched chromosomes by using linker-adapter PCR. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 586–97.
19. Rack KA, Harris PC, MacCarthy AB et al. Characterization of three de novo derivative chromosomes 16 by reverse chromosome painting and molecular analysis. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 987–97.
20. Munroe DJ, Haas M, Bric E et al. IRE - Bubble PCR: a rapid method for efficient and representative amplification of human genomic DNA sequences from complex sources. *Genomics* 1994; 19: 506–14.
21. Deng HX, Joshiura K, Dirks RW et al. Chromosome band-specific painting: chromosome in situ suppression hybridization using PCR products from microdissected chromosome band as a probe pool. *Hum Genet* 1992; 98: 13–7.
22. Meltzer PS, Guan XY, Burgess A, Trent JM. Rapid generation of region specific probes by chromosome microdissection and their application. *Nat Genet* 1992; 1: 24–8.
23. Guan XY, Meltzer PS, Cao J, Trent JM. Region-specific genomic clones by chromosome microdissection: Isolation of DNA from a region frequently deleted in malignant melanoma. *Genomics* 1992; 14: 680–4.
24. Guan XY, Trent JM, Meltzer PS. Generation of band-specific painting probes from a single microdissected chromosome. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1117–21.
25. Meltzer PS, Guan XY, Trent JM. Telomere capture stabilizes chromosome breakage. *Nat Genet* 1993; 4: 252–5.
26. Navia JM, Nebel A, Oehler D, Theile V, Zabel B, Scheiermacher E. Microdissection and DOP-PCR-based reverse chromosome painting as a fast and reliable strategy in the analysis of various structural chromosome abnormalities. *Prenat Diagnosis* 1996; 16: 915–22.
27. Engelen JJM, Loots WJG, Motosh PCC, Moog V, Hamers GJH, Geraudets JPM. Marker chromosome identification by micro-FISH. *Clin Genet* 1996; 49: 242–8.
28. Koch JE, Kolvaraa S, Peterson KB, Gregerson N, Bolund L. Oligonucleotide-priming methods for the chromosome-specific labelling of alpha satellite DNA in situ. *Chromosoma* 1989; 98: 259–65.
29. Godsen J, Laxson D. Rapid chromosome identification by oligonucleotide-primed in situ DNA synthesis (PRINS). *Hum Mol Genet* 1994; 3: 931–6.
30. Koch J, Hindkjaer J, Kolvaraa S, Bolund L. Contraction of a panel of chromosome-specific oligonucleotide probes (PRINS-primers) useful for the identification of individual human chromosome in situ. *Cytogenet Cell Genet* 1995; 71: 142–7.
31. Therkelsen AJ, Nielsen A, Koch J, Hindkjaer J, Kolvaraa S. Staining of human telomeres with primed in situ labeling (PRINS). *Cytogenet Cell Genet* 1995; 68: 115–8.
32. Hindkjaer J, Brandt CA, Koch J, Lund TB, Kolvaraa S, Bolund L. Simultaneous detection of centromere specific probes and chromosome painting libraries by a combination of primed in situ labeling and chromosome painting (PRINS-painting). *Chromosome Res* 1995; 3: 41–4.
33. Hindkjaer J, Koch J, Brandt CA, Kolvaraa S, Bolund L. Primed in situ labeling (PRINS). A fast method for in situ labeling of nucleic acids. *Molecul Biotechnol* 1996; 6: 201–21.
34. Pallestor F, Girardet A, Lefort G, Andreo B, Charliea JP. Rapid chromosome detection in human gametes, zygotes, and preimplantation embryos using the PRINS techniques. *J Ass Repr Genet* 1996; 13: 675–80.
35. Pallestor F. La technique PRINS. *Ann Pathol* 1997; 17: 9–10.
36. Musio A, Rainaldi G. Cycling-PRINS. A method to improve the accuracy of telomeric sequence detection in mammalian chromosomes. *Mut Res* 1997; 390: 1–4.
37. Werner M, Wilkens L, Nasarek A, Tshinda J, Komminoth P. Protection of karyotype changes in interphase cells: oligonucleotide-primed in situ labeling versus fluorescence in situ hybridization. *Virchow Arch* 1997; 430: 381–7.
38. Wiegant J, Kalle W, Mullenders L et al. High-resolution in situ hybridization using DNA halo preparations. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 587–91.
39. Heng HHQ, Squire J, Tsui LC. High resolution mapping of mammalian genes by in situ hybridization to free kromatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9509–13.
40. Parra I, Windle B. High resolution visual mapping of etched DNA by fluorescent hybridization. *Nat Genet* 1993; 5: 17–21.
41. Tocharoentanaphol C, Cremer M, Schröck E, Blouden I, Kilian K, Cremer T, Ried T. Multicolor fluorescence in situ hybridization on metaphase chromosomes and interphase halo-preparations using cosmid and YAC clones for the simultaneous high resolution mapping of deletions in the Dystrophin gene. *Hum Genet* 1994; 93: 229–35.
42. Fidlerova H, Senger, Kost M, Sanseau D. Two simple procedure for releasing chromatin from routinely fixed cells for fluorescence in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1994; 65: 203–5.
43. Hauseal TW, Dackowski WR, Laudes GM, Klinger KW. High resolution mapping of overlapping cosmids by fluorescence in situ hybridization. *Cytometry* 1994; 15: 193–8.
44. Florijan RJ, Bounden LAJ, Vrolijk H et al. High-resolution DNA fibre-FISH for genomic DNA mapping and color bar-coding of large genes. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 831–6.

45. Laan M, Isosomppi J, Klockars T, Peltonen I, Palotie A. Utilization of FISH in positional cloning: An example on 13q22. *Genome Res* 1996; 6: 1002-12.
46. Kallionemi A, Kallionemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, Pinkel D. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 1992; 258: 818-20.
47. Kallionemi OP, Kallionemi A, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, Pinkel D. Comparative genomic hybridization: a rapid new method for detecting and mapping DNA amplification in tumors. *Sem Cancer Biol* 1993; 4: 41-6.
48. Du Manoir S, Speicher MR, Joos S et al. Detection of complete and partial chromosome gains and losses by comparative genomic in situ hybridization. *Hum Genet* 1993; 90: 590-610.
49. Kallionemi A, Kallionemi OP, Pipper J et al. Detection and mapping of amplified DNA sequences in breast cancer by comparative genomic hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2156-60.
50. Du Manoir S, Schröck E, Bentz M et al. Quantitative analysis of comparative genomic hybridization. *Cytometry* 1995; 19: 27-41.
51. Pipper J, Rutovitz D, Sudar D et al. Computer image analysis of comparative genomic hybridization. *Cytometry* 1995; 19: 10-26.
52. Bryndorf T, Kirchoff M, Rose H et al. Comparative genomic hybridization in clinical cytogenetics. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1211-20.
53. Ried T, Baldini A, Rand T, Ward D. Simultaneous visualization of seven different DNA probes by in situ hybridization using combinatorial fluorescence and digital imaging microscopy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1388-92.
54. Dauwse JG, Wiegant J, Raap AK, Breuning MH, van Ommen GJB. Multiple colors by fluorescence in situ hybridization using ratio-labeling DNA probes to create a molecular karyotype. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 593-8.
55. Ried T, Landes G, Dackowski W, Klinger K, Ward DG. Multicolor fluorescence in situ hybridization for the simultaneous detection of probe sets for chromosomes 13, 18, 21, X and Y in uncultured amniotic fluid cells. *Hum Mol Genet* 1993; 1: 307-13.
56. Lengauer C, Speicher MR, Popp S et al. Chromosomal bar codes produced by multicolor fluorescence in situ hybridization with multiple YAC clones and whole chromosome painting probes. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 505-12.
57. Popp S, Jauch A, Schindler D et al. A strategy for the characterization of minute chromosome rearrangements using multiple color fluorescence in situ hybridization with chromosome-specific DNA libraries and YAC clones. *Hum Genet* 1993; 92: 527-32.
58. Speicher MR, Ballard SG, Ward D. Karyotyping human chromosomes by combinatorial multi-fluor FISH. *Nat Genet* 1996; 12: 368-75.
59. Schröck E, du Manoir S, Veldman T et al. Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes. *Science* 1997; 273: 494-7.
60. Veldman T, Vignon C, Schröck E, Rowley JD, Ried T. Hidden chromosome abnormalities in haematological malignancies detected by multicolor spectral karyotyping. *Nat Genet* 1997; 15: 406-10.
61. Tkachuk DC, Westbrook CA, Andreeff M et al. Detection of bcr-abl fusion in chronic myelogenous leukemia by in situ hybridization. *Science* 1990; 250: 559-62.
62. Kraus MH, Popescu NC, Amsbaugh SC, King RC. Over-expression of the EGF-receptor-related proto-oncogene erb B-2 in human mammary tumor cell line by different molecular mechanisms. *EMBO J* 1987; 6: 605-11.
63. Popescu NC, Zimonjic DB. Molecular cytogenetic characterization of cancer cell alterations. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 93: 10-21.
64. Buckle VJ, Kearny L. New methods in cytogenetics. *Current Opinion in Genetics and Development* 1994; 4: 374-82.
65. Muleris M, Richard F, Apiou F, Dutrillaux B. Hybridization in situ en cytogénétique moléculaire. Collection Génie, Génétique, Paris: Tec&Doc LAVOISIER, 1996.
66. Kokalj-Vokač N, Zagorac A. Uporaba metode fluorescenčne hibridizacije in situ za detekcijo Y-specifičnih sekvenc pri moškem XX. *Zdrav Vestn* 1996; 65: 381-3.

Pregledni prispevek/Review article

ESTROGENI IN ATEROSKLEROZA

ESTROGENS AND ATHEROSCLEROSIS

Rudi Pavlin

Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1105 Ljubljana

Prispelo 1998-05-07, sprejeto 1998-11-16; ZDRAV VESTN 1999; 68: 171-3

Ključne besede: *estrogeni in nevarnostni dejavniki; antioksidacijsko delovanje; vpliv na razvoj ateroskleroze; končne misli***Izvleček** – Izhodišča. *Estrogeni zavirajo razvoj ateroskleroze. Vplivajo na vse faze razvoja.***Zaključek.** *Opisani so nekateri mehanizmi njihovega delovanja in navedeno je opozorilo pred nekritično rabo.*

V primerjavi z moškimi imajo ženske do menopavze manj ateroskleroze in njenih zapletov. Vzrok za razliko je hormonske narave, saj se po naravni ali kirurški menopavzi koronarna bolezen razvija hitreje. Več raziskovalnih razprav poroča, da se po nadomestnem zdravljenju z estrogeni kardiovaskularna smrtnost žensk zmanjša za okoli 50% (1). Zmanjša se koncentracija LDL in zveča HDL, vendar se da s temi spremembami razložiti le del ugodnih učinkov estrogenov (1, 2). Na poskusnih živalih so namreč dosegli močno zmanjšanje umetno povzročene ateroskleroze z estrogeni brez večje spremembe koncentracije ali sestave plazemskih lipoproteinov. Pri kuncih se je na primer zmanjšala ateroskleroza aorte kar za okoli 80%, ne da bi pri tem učinkovali na plazemske lipoproteine (1). Ti izsledki so usmerili raziskovalno pozornost na učinke estrogenov na druge dejavnike, pomembne za patogenezo aterosklerotične lehe.

Estrogeni vplivajo na vse dejavnike in faze v razvoju ateroskleroze (2). Učinke estrogenov lahko časovno zvrstimo v dve skupini: v hitre, neposredne (ionski kanalčki, receptorji) in v razmeroma počasne (genski mehanizmi). Nekatere si bomo ogledali.

Receptorji, LDL, HDL

Receptorje za estrogene so odkrili na endotelijskih celicah, gladkomišičnih celicah in makrofagih v lehah, kar kaže na možnost neposrednega delovanja estrogenov v žilni steni (1). Vsi receptorji za estrogen so z veliko afiniteto. Zato so učinki takojšnji.

Končna ugodna posledica vpliva estrogenov na LDL in HDL je zmanjševanje serumske koncentracije holesterola. Estrogeni:

- Zvečujejo ekspresijo receptorjev za LDL v jetrnih celicah, in sicer prek zvečanja ekspresije receptorja za apolipoprotein B (2). Spremembe tudi sestavo LDL, da postanejo manj aterosklozični, z manj holesterola in manj reaktivni s tkivnimi prote-

Key words: *estrogens and risk factors; antioxidative activity; the effects on atherosclerosis development; final comments***Abstract** – Background. *The estrogens inhibit atherosclerosis. They influence all phases of its development.***Conclusions.** *Some mechanisms of their action are described and a warning in regard non-critical use of these hormones is expressed.*

oglikani (3). (Tudi kontracepcijske tablete zapuščajo enake učinke!)

- Zmanjšujejo serumsko koncentracijo lipoproteina (a) in homocisteina. Mehanizma še ne poznamo.

- Zvečujejo koncentracijo HDL. Oralni estrogen je v odmerkih, ki so v rabi kot nadomestno postmenopavzalno zdravljenje, zvečal serumsko koncentracijo HDL za 10 do 15% (2). To doseže prek aktiviranja gena za apolipoprotein A-1 (2, 4).

- Jetrna lipaza je v nasprotnem razmerju s HDL (2). Estrogeni jo zavirajo, poraste koncentracija HDL, hkrati pa se zmanjša spreminjanje HDL₂ v HDL₃, torej ostane več s holesterolom bogatih HDL₂. Estrogen, dan postmenopavzalno per os, je zmanjšal aktivnost lipaze za 33% (2).

Antioksidanti

Estrogeni delujejo antioksidacijsko (2). Tako meni večina avtorjev, ki antioksidacijsko delovanje pripisujejo njihovi fenolni skupini, lovilki hidrosilnih radikalov (5). Tudi preprosti fenoli so antioksidanti, npr. tirozin, pa tudi kompleksni fenoli, npr. vitamin E in probukol. Progesteron in testosteron, ki nimata fenolnega obroča, nimata antioksidacijskega učinka (2). Estrogeni delujejo antioksidacijsko in vivo tako neposredno kot z večanjem koncentracije HDL, ki preprečujejo oksidacijo LDL. Antioksidacijsko delovanje estrogenov ni odvisno od receptorja.

Problem pa je v tem, da je koncentracija estrogenov v človeški plazmi več velikostnih razredov manjša od tiste, ki deluje antioksidacijsko in vitro na LDL. Koncentracija estrogenov v krvi žensk v razmnoževalnih letih je v pikogramih na ml (manj kot nanomolarna), zato je vprašanje, ali estrogeni sploh delujejo antioksidacijsko v razmerah in vivo. Vrh tega gre verjetno še za protislovno prooksidacijsko naravo estrogenov: inducirajo namreč peroksidaze in s tem zvečujejo oksidacijo LDL (2). Taki LDL se hitro odstranijo iz plazme. Raziskovalce čaka pomembno delo.

Dušikov oksid (NO)

Estrogeni zvečujejo v endotelijskih celicah aktivnost NO-sintaze, in sicer na transkripcijski ravni prek sinteze RNA. Pospešujejo tudi izločanje NO iz endotelijskih celic (6, 7). S tem pa se sprožijo številni antiaterogeni učinki NO, npr. vazodilatacija, preprečevanje zlepljanja trombocitov, zmanjšanje prilepljanja monocitov, zaviranje proliferacije gladkomišičnih celic itd.

Gladkomišična celica

Estrogeni zavirajo proliferacijo in migracijo gladkomišičnih celic. Proliferacijo zmanjšujejo s spreminjanjem ekspresije gena za sintezo beljakovin, vključenih v uravnavanje celičnega ciklusa (8).

V žilnem tkivu so našli še številne gene, ki so morebitna tarča estrogenovega uravnavanja. To so: prostaglandinska ciklo-oksigenaza, prostaciklin-sintaza, konstitucijska NO-sintaza ter sintaza kolagena in elastina (5).

Žilna reaktivnost

Aterosklerotične žile so nagnjene k vazospazmom in ravno ta lastnost največkrat povzroča simptome ishemije (2). Glavni motnji v aterosklerotični žili sta okvarjena relaksacija po endotelijskih dejavnikih in paradokсна vazokonstrikcija na acetilholin.

Estrogeni zmanjšujejo žilno reaktivnost:

- zvečujejo nastajanje NO in prostaglandinov;
- spreminjajo aktivnost ionskih kanalčkov, blokirajo kalcijeve kanalčke in s tem zmanjšujejo vzdražnost;
- zmanjšujejo ekspresijo vazooaktivnih molekul, npr. endotelina in endotelijske adhezivne molekule (9).

Med klinično najpomembnejšimi tovrstnimi učinki je preprečevanje vazospazma pri poškodbi endotelija. Verjetna razlaga je v blokadi kalcijevih kanalčkov (10).

Estrogeni sodelujejo tudi pri uravnavanju cerebrovaskularne reaktivnosti. Relaksirajo zavoljo serotonina skrčene bazilarne arterije. Pri pomanjkanju estrogenov, npr. po ovariektomiji, se zveča občutljivost kunčje bazilarne arterije za serotonin. Ta opazovanja so mogoče skladna s številnimi nevrovaskularnimi sindromi, vključno z migrenskim glavobolom, in cerebralnimi vazospazmi po subarahnoidalnih krvavitvah. Številni teh spazmov so povezani s spolom oziroma z menstrualnim statusom (5).

Pri človeku nastane od endotelija odvisna žilna dilatacija pod vplivom estrogena že v fiziološki koncentraciji in zato se lahko zvečuje prtok krvi v vitalne organe celo pri že razviti aterosklerozi (2). Estrogen povzroča vazodilatacijo tudi na od endotelija neodvisen način, verjetni mehanizem zanjo naj bi bilo odprtje napetostnih kalijevih kanalčkov (11).

Razvoj lehe

Presenetljivo malo vemo o tem, kako estrogeni neposredno vplivajo na razvoj lehe (1). Zanimiva je trditev, da verjetno zavirajo razvoj lehe, vendar ne ob njenem začetku (1).

Tudi monociti imajo receptorje za estrogene in nekateri menijo, da bi estrogeni zavirali spremembo monocitov v tkivne makrofage (2). Zato bi bil odgovor žilne stene manjši in bilo bi manj penastih celic. Najverjetnejši način naj bi bil prek homeostaze holesterola v makrofagih, in sicer prek receptorjev čistilcev, prek receptorjev za prosti holesterol in s fagocitozo. V makrofagih bi končno bilo manj holesterola (1). V poznejši fazi aterosklerotičnega procesa estrogeni zavirajo rast nekaterih sestavin fibroznega pokrovčka in zmanjšujejo odlaganje veziva (2).

Nekateri drugi učinki estrogenov

Estrogeni pospešujejo angiogenezo in s tem pomagajo ohranjati perfuzijo v ishemičnem srcu (5). V plazmi zmanjšujejo koncentracijo PAI (inhibitorja plazminogenovega aktivatorja), zato je žilna stena zavarovana pred mitogenimi učinki fibrina (12). Preprečujejo nastajanje trombocitnega trombusa (2). Na ekspresijo VCAM-1 (žilne molekule za celično prilepljanje) učinkujejo bodisi zaviralno bodisi spodbujajoče, mehanizma tega učinkovanja ne poznamo.

Če na kratko povzamemo nekatere varovalne učinke estrogenov pred aterosklerozo, spadajo mednje:

v jetrih: aktivacija gena za apolipoprotein A-1, zato se zvečajo koncentracije HDL in zmanjšanje nastajanja apolipoproteina B in s tem LDL. Verjetno delujejo antioksidacijsko na LDL; v endotelijskih celicah: zvečanje izločanja NO in prostaglandina I, zmanjšano nastajanje endotelina in endotelijske adhezivne molekule;

v gladkomišičnih celicah: zmanjšanje proliferacije in migracije;

v makrofagih v žilni steni: zmanjšanje nastajanja penastih celic (zavoljo pospeševanja hidrolize holesterolovih estrov v makrofagih in izločanja holesterola iz njih) in sinteze kemo-taktičnih citokinov.

Nekaj misli ob koncu

Spoznanja o ugodnih učinkih estrogenov pri razvoju ateroskleroze so kar obilna. Mogoče bi celo lahko pomislili na biološko vnaprej določeno prednjačenje ženskega spola pred moškim pri ohranjanju biološke vrste... Po menopavzi, ko ateroskleroza pri ženskah močno pospeši svoj razvoj z vsemi posledicami, pa stojimo pred silno dilemo: pomagati oziroma preprečevati z estrogeni ali ne. Idealne kandidatke za zdravljenje z estrogeni bi bile ženske z zvečano koncentracijo holesterola in z malo HDL (11). V velikem poskusu pa so po treh letih dajanja estrogenov pri 1/3 takih žensk ugotovili edem in atipično hiperplazijo endometrija (11). Zato so v svetu nasprotujoča si mnenja o takšnem zdravljenju ateroskleroze. Dajanje estrogenov, kombiniranih s progesteronom, veliki skupini žensk daleč po končani menopavzi (povprečna starost 67 let) in z zanesljivo ugotovljeno koronarno boleznijo stanja ni moglo več izboljšati (13), v teku pa so številni obetavni poskusi za primarno preprečevanje (14). Nevarnost maligne degeneracije pa vselej lebdi v zraku in je popolnoma zanesljivo ne zmanjša niti hkratno dodajanje progesterona. Včasih je v poljudnem zdravstvenem tisku izražen nasvet: o dajanju estrogenov naj bi odločal pogovor bolnika z zdravnikom. To vestnega zdravnika za gotovo postavi v neprijeten položaj.

Literatura

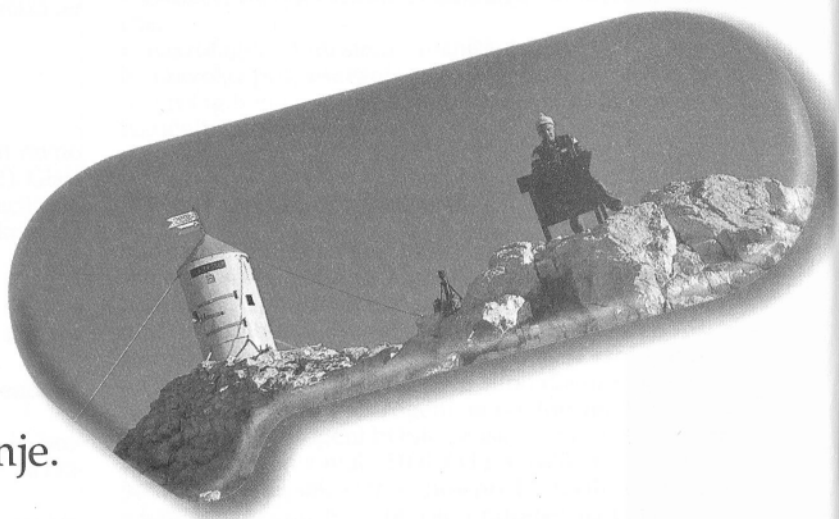
1. St Clair RW. Effects of estrogens on macrophage foam cells: a potential target for the protective effects of estrogens on atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 281-6.
2. Nathan L, Chaudhuri G. Estrogens and atherosclerosis. *Anny Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 477-515.
3. Manning JM, Edwards IJ, Wagner WD, Wagner JD, Adams MR, Parks JS. Effects of contraceptive estrogen and progestin on the atherogenic potential of plasma LDLs in cynomolgus monkeys. *Arterioscler Thromb* 1997; 17: 1216-23.
4. Luoma PV. Gene activation, apolipoprotein A-L/high density lipoprotein, atherosclerosis prevention and longevity. *Pharmacol Toxicol* 1997; 81: 57-64.
5. Farhat MY, Lavigne MC, Ramwell PW. The vascular protective effects of estrogen. *FASEB J* 1996; 10: 615-24.
6. Hayashi T, Yamada K, Esaki T, Mutoh E, Iguchi A. Effect of estrogen on isoforms of nitric oxide synthase: possible mechanism of anti-atherosclerotic effect of estrogen. *Gerontol* 1997; 43: Suppl 1: 24-34.
7. Busse R, Fleming I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Vasc Res* 1996; 33: 181-94.

8. Akishita M, Ouchi Y, Miyoshi H et al. Estrogen inhibits cuff-induced intimal thickening of rat femoral artery: effects on migration and proliferation of vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1997; 130: 1-10.
9. Williams JK, Adams MR. Estrogens, progestins and coronary artery reactivity. *Nature Med* 1997; 3: 273-4.
10. Kuhl H. Beyond hormonal action: are oestrogens effective free radical scavengers? *Maturitas* 1993; 18: 5-8.
11. Barrett-Connor E. Postmenopausal estrogen and heart disease. *Atherosclerosis* 1995; 118: Suppl: S7-S10.
12. Vischer U. Estrogens and atherosclerosis: a direct protective effect on the vascular wall? *Europ J Endocrin* 1997; 137: 343-4.
13. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
14. Editorials. Hormone replacement therapy and heart disease prevention. *JAMA* 1998; 280, 650-2.

Nitroderm TTS[®] 10

zdrružuje učinkovitost in kakovost življenja

Bolniki zaupajo NITRODERMU TTS 10, saj se nanj lahko zanesejo, ker jim zmanjšanje števila napadov angine pektoris omogoča aktivnejše življenje.



- obliž lahko prilepimo in odlepimo kadarkoli
- lepilo je samo na robu - je mehak
- enobarven obliž v barvi kože je estetski

Nitroderm TTS[®] 10
obliž za življenje



NOVARTIS

Nitroderm TTS[®] 10

vazodilatator za zdravljenje koronarne ishemije, organski nitrat

Oblika

Zdravilna učinkovina Nitroderma TTS 10 je gliceril trinitrat (nitroglicerol) in je derivat organskega nitrata. Na voljo je v obliki tankega, samolepljivega transdermalnega obliža, ki vsebuje 50 mg zdravilne učinkovine in ga namestimo na nepoškodovani del kože. Prepustna membrana omogoča, da nitroglicerol enakomerno in neprekinjeno prehaja iz obliža na kožo in nato neposredno v krvni obtok.

Indikacije

Preprečevanje napadov angine pektoris. Kot dodatno zdravljenje pri kongestivnem popuščanju srca.

Odmerjanje in način uporabe

Nitroderm TTS 10 ni namenjen hitremu lajšanju napadov angine pektoris. En obliž na dan; za ohranjanje učinka lahko dnevni odmerek povečamo na največ 2 obliža Nitroderm TTS 10 na dan. Priporočamo vsakdanji premor pri uporabi obliža, ki naj na vsakih 24 ur traja 8 do 12 ur, običajno

ponoči. Neprekinjeno zdravljenje z Nitrodermom TTS 10 je lahko primerno za bolnike, pri katerih je mogoče zanesljivo oceniti dolgoročni klinični odgovor.

Kontraindikacije

Preobčutljivost za nitroglicerol, druge organske nitrate ali katerokoli sestavino zdravila; akutna odpoved krvnega obtoka; stanja, pri katerih se poveča intrakranialni tlak; srčno popuščanje, ki ga je povzročila zapora.

Stranski učinki

Glavobol, ki običajno preneha po nekaj dneh. Včasih se lahko koža na mestu, kjer namestimo obliž, vzdraži, kar spremljata lokalna rdečica ali pekoč občutek; zelo redko kontaktni dermatitis. Redko se pojavijo rdečica na obrazu, omočica, občutek slabosti, vrtoglavica in hipotenzija; refleksna tahikardija.

Previdnostni ukrepi

Svež srčni infarkt ali akutna odpoved srca; arterijska

hipoksemija zaradi anemije; ishemično popuščanje srca; cerebralna ishemija. Prenehanje dolgotrajnega zdravljenja z nitroglicerolom moramo izvesti postopno. Pred kardioverzijo ali defibrilacijo moramo bolniku odstraniti obliž.

Hipertrofična kardiomiopatija. Sočasna uporaba nitrate ali katerokoli sestavino zdravila; akutna odpoved krvnega obtoka; stanja, pri katerih se poveča intrakranialni tlak; srčno popuščanje, ki ga je povzročila zapora.

Medsebojno delovanje zdravil

Sočasno zdravljenje z drugimi vazodilatatorji, zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci angiotenzinske konvertaze, zaviralci betaadrenergičnih receptorjev, tricikličnimi antidepresivi in pomembnimi anksiolitiki ter uživanje alkohola lahko še stopnjuje zmanjšanje krvnega tlaka zaradi zdravljenja z Nitrodermom TTS 10. Sočasno zdravljenje z Nitrodermom TTS 10 in dihidroergotaminom lahko poveča biološko uporabnost dihidroergotamina.

Vpliv na psihofizične sposobnosti

Nitroderm TTS 10 lahko zmanjša psihofizične sposobnosti za vožnjo motornih vozil in za upravljanje strojev, še posebej na začetku zdravljenja.

Način izdajanja

Samo na zdravniški recept.

Oprema, odločba

Zloženka z 10 obliži Nitroderm TTS 10 (10 x 1 obliž v pretisnem oмотu); odločba z dne 9. 7. 1998.

Izdelovalec

NOVARTIS PHARMA AG, Basel, Švica
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
NOVARTIS PHARMA SERVICES INC., Podružnica v Sloveniji, Dunajska 22, 1511 Ljubljana, kjer je na voljo tudi literatura in informacije. Pred uporabo, prosimo preberite celotno navodilo!

Pregledni prispevek/Review article

OSEBNOSTNE MOTNJE

PERSONALITY DISORDERS

Miloš Židanik

Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca, Sodna ulica 13, 2000 Maribor

Prispelo 1998-07-14, sprejeto 1998-11-28; ZDRAV VESTN 1999; 68: 175-9

Ključne besede: *mejna osebnostna struktura; psihodinamika; psihoterapija; osebnost; psihopatologija***Key words:** *borderline; psychodynamics; psychotherapy; personality; psychopathology***Izvleček** – Izhodišča. V članku predstavljam osebnostne motnje in opozarjam na potrebo po upoštevanju večosnega sistema diagnosticiranja v psihiatriji. Osebnostne motnje se skupaj z duševno manjrazvitostjo nahajajo na 2. osi (po DSM-IV) in olajšujejo nastanek psihopatoloških pojavov – od psihoz do afektivnih motenj na čelu z depresijo in suicidalnostjo.**Abstract** – Background. In this article I present personality disorders and the usefulness of the multiaxial assessment in psychiatry. Personality disorders and mental retardation are coded on Axis II (DSM-IV) and postulate dispositions that make people prone to certain mental state disorders – from psychotic states till affective disorders – mostly depression with risk of suicidal attempts.**Zaključek.** *Bistvenega pomena je, da morebitni obstoj osebnostnih motenj prepoznamo, ker je od tega odvisna tako prognoza bolezni kot terapevtski pristop.***Conclusion.** *The recognition of personality disorders is necessary for a better treatment plan and the prognosis of the disorder.***Uvod**

Za osebnostne motnje je značilno, da so sorazmerno pogoste. V svoji psihiatrični ambulanti med vsemi prvimi pregledi zasledim za dobro tretjino bolnikov s prisotno osebnostno motnjo, ki pa je praviloma prikrita v ozadju. V ospredju je navadno depresija ali prilagoditvena motnja na najrazličnejše zunanje stresorje in/ali somatoformne motnje – navadno glavoboli, bolečine v hrbtenici, vrtoglavica, občutek stiskanja in dušenja v prsih, zbadanja pri srcu, občutek cmoka v grlu, težave z želodcem in, nekoliko manj pogosto, driske in bruhanja. Prav značilno je, da bolniki ne iščejo pomoči zaradi težav, ki bi jih povezovali z značilnostjo svoje osebnosti – edina izjema je tu anankastična osebnostna motnja, ampak zaradi simptomov, ki jih osebnostna motnja iz ozadja generira ali olajšuje, bolniku pa omogoča, da išče pomoč v somatski medicini, ker je iskanje psihodinamskega ozadja zanj preveč boleče. Zato tudi osebnostno motnjo pogosto spregledamo. Včasih jo zaslutimo, če pozornost usmerimo na lastne občutke, ko smo v stiku s takim bolnikom. V sebi lahko čutimo jezo, odpor, čutimo, da z bolnikom ne moremo navezati pristnega stika, včasih se primemo za glavo, že ko vzamemo v roke njegov karton, včasih se čutimo nemočne, ko se zavedamo, da bolnik z nami manipulira in hkrati iz nam nedoumljivih razlogov čutimo, da imamo zvezane roke, bojimo se jasnega soočenja. Spet drugič čutimo, kako se preveč ukvarjam z bolnikom, kako se v nas porajajo nelogični občutki krivde, čutimo se izkoriščane in spet nemočne, da bi karkoli spremenili. Vsi ti občutki izvirajo iz našega odnosa do bolnika, lahko jih generira bolnikova ali naša osebnost, bolnikove ali naše obrambe, in vzeti si moramo čas, da jih razčistimo. Če imamo take občutke s številnimi bolniki, bomo, verjetno, imeli več dela s samim sabo, če pa z redkejšimi posamezniki, pa je prav, da pomislimo tudi na obstoj kakšne osebnostne mot-

nje pri našem bolniku. Da osebnostnim motnjam laže pride mo na sled, uporabljamo v psihiatriji poleg MKB-10 klasifikacijo Ameriškega psihiatričnega združenja DSM-IV (1), Diagnostično-statistični priročnik, ki uporablja večosni pristop h klasifikaciji:

- 1. os – klinični sindromi – afektivne motnje, shizofrenija, anksiozne motnje...;
- 2. os – osebnostne motnje in mentalna retardacija;
- 3. os – splošne somatske bolezni ob psihiatričnih motnjah, ki so lahko vzrok (odpoved ledvic povzroči delirij) ali posledica psihiatričnih motenj (alkoholni gastritis);
- 4. os – psihosocialni problemi – ločitev, smrt bližnjega, težave na delovnem mestu...;
- 5. os – ugotavljanje funkcioniranja bolnika med specifično časovno periodo na skali s 100 točkami.

MKB-10 (2) do neke mere podpira tak pristop – druga os je nekoliko razpršena, zato pa je četrta os zajeta v poglavju Z55-65. Psihosomatske motnje so zajete v poglavju F45, somatopsihične pa spet razpršene po raznih poglavjih. Važnost prepoznavanja patologije na več oseh tudi stopi v ospredje pri študijah, ki ugotavljajo, da traja zdravljenje kliničnih sindromov s prve osi ob obstoječi osebnostni motnji dlje, odgovor na zdravljenje je slabši (3, 4), simptomi kažejo nagnjenje h kroničnosti in povzročajo nižjo raven funkcioniranja kot podobne težave pri bolnikih brez osebnostne motnje (5). Najpogostejše povezave so med odvisnostjo od različnih psihoaktivnih substanc in skupino B osebnostnih motenj (po DSM-IV), anksioznimi motnjami in skupino C ter med somatizacijo in obema, B in C skupinama osebnostnih motenj (5, 6). Iz raziskave povezanosti osebnostnih motenj in samomorilnosti je razvidno, da je stopnja suicidalnosti skoraj tako visoka kot pri bolnikih z veliko depresijo (39 proti 41%), s tem, da je samo 3% bolnikov z osebnostno motnjo imelo tudi dodatno afektivno motnjo (7). Retrospektivne študije ugotavljajo, da

je 1/3 ljudi, ki je opravila samomor, imela eno od osebnostnih motenj, še posebej antisocialno, mejno, narcistično ali depresivno (8). Zaradi vsega tega pogledimo na osebnostne motnje iz malo večje bližine.

Osebnost in osebnostna motnja

Osebnost lahko definiramo kot celoto čustvenih in vedenjskih potez, ki označujejo osebo v vsakodnevnem življenju ob normalnih okoliščinah. Je relativno stabilna in napoveduje vedenje in čustvanje osebe v prihodnosti.

Osebnostna motnja je varianta teh osebnostnih potez, ki so rigidne in neprilagodljive na spremembe v okolju ter s tem privedejo do funkcijskih ali subjektivnih motenj (9).

Klasifikacija osebnostnih motenj

DSM-IV (1) - osebnostne motnje so predstavljene v treh skupinah: A, B in C:

- **A** - paranooidna, shizoidna in shizotipska motnja, ki dajejo čuden in ekscentričen vtis;

- **B** - antisocialna, mejna, histrionična in narcistična motnja, ki dajejo dramatičen, emocionalen vtis brez pravega cilja, blodeč;

- **C** - izogibajoča, odvisnostna, obsesivno-kompulzivna in druge (pasivno-agresivna, depresivna, mešana) osebnostne motnje, ki dajejo vtis anksioznosti.

Skupaj nastopa torej 13+1(druge oblike) kategorij osebnostnih motenj.

MKB-10 (2) - ima posebno poglavje, F60, namenjeno specifičnim osebnostnim motnjam - v tem poglavju so našle mesto paranooidna, shizoidna, disocialna, čustveno neuravnovešena, histrionična, anankastična, bojzljivostna (izmikajoča se), odvisnostna in druge specifične osebnostne motnje (ekscetrična, tipa »haltlos«, nezrela, narcistična, pasivno agresivna in psihonevrotska). Za razliko od DSM-IV so pri MKB-10 shizotipski motnji namenili posebno poglavje F21, ki je takoj za shizofrenijo, F20.- Depresivna osebnostna motnja se skriva v distimiji - F 34.1. Reaktivne in organske osebnostne motnje, zajete v poglavjih F 62 in F 07, puščam ob strani.

Skupaj nastopa torej 16 + 2 (mešane in neopredeljene oblike) kategoriji osebnostnih motenj.

Psihoanalitične smeri diagnosticirajo bolj v etiološkem kot simptomatskem smislu, bolj jih zanima struktura osebnosti kot sami simptomi in tudi diagnosticiranje zanje pomeni ocenjevanje funkcioniranja osebnostne strukture. Simptomi niso najpomembnejši, pač pa patogena jedra v strukturi (ponotranjeni konflikti), slabosti strukture in podatki o ohranjenih funkcijah, na katere bi se psihoterapevtski proces lahko naslonil (10). Razumevanje posameznih pojmov pa je z večjo ali manjšo razliko prepuščeno posameznim šolam, smerem in teoretikom.

Etiologija osebnostnih motenj

Dednostni dejavniki

Najboljši dokaz vpliva dednostnih dejavnikov prihaja iz raziskav psihiatričnih motenj pri 15.000 dvojčkih v ZDA. Pojavnost osebnostnih motenj pri obeh monozigotnih dvojčkih je nekajkrat večja kot pri dizigotnih (33% proti 4%). Pojavnost teh motenj pri obeh monozigotnih dvojčkih, ki so bili vzgojeni v različnih družinah, je podobna tistim, ki so rasli skupaj. Signifikantno je povečano število shizotipskih osebnostnih motenj pri sorodnikih bolnikov s shizofrenijo in mejno osebnostno motenih pri sorodnikih z afektivnimi motnjami kot v kontrolnih skupinah (9).

Konstitucijski dejavniki

Več introvertiranosti je pri osebah z leptosomnim in deloma atletskim habitusom (11). Tako lahko pričakujemo več shizotipskih in shizoidnih osebnostnih motenj pri leptosomnem habitusu. Po drugi strani piknični tip povezujejo z ekstrovertiranostjo in afektivnimi motnjami.

Biološki dejavniki

Pri shizotipski motnji so opažali moteno bulbomotoriko, ki ni mehka in gladka, pač pa krčevita, stopenjska, kar naj bi pokazalo na vlogo dednosti pri tej motnji. Važna je tudi vloga neurotransmiterjev - pri dvigu ravni serotonina s pomočjo inhibitorjev prevzema serotonina lahko pride do dramatičnih osebnostnih sprememb v smislu večje samozavesti in samospoštovanja ter izboljšane tolerance na stres. Sicer so opažali nižjo raven 5-HIAA, serotoninovega metabolita, pri ljudeh s samomorilnostjo ter pri impulzivnih in agresivnih bolnikih. Impulzivne osebe imajo tudi pogosto višjo raven testosterona, 17- estradiola in estrona. Pri bolnikih z disocialno in mejno osebnostno motnjo so pogosto opažali spremembe v EEG-ju v smislu počasnih valov (9), pri disocialni osebnostni motnji so spremembe opažali predvsem v prefrontalni regiji (12).

Dejavniki tveganja

Če združimo rezultate empiričnih raziskav, potem izstopijo sledeči deprivacijski elementi - prisotnost psihopatologije pri starših, posebno pri materi, izguba enega od staršev, posebno matere, in slabi vplivi s strani sorojencev (13). Otroci, katerih starši ali eden od staršev ima shizofrenijo, kažejo višjo stopnjo nasilnega vedenja, socialnega umika, čustvene nestabilnosti (14-16), znižanega IQ (17) in nižjo raven pozornosti (18, 19) v primerjavi s kontrolno skupino. Garmezy (20) je razmišljal, da je dobra kognitivna sposobnost zaščita pred stresom iz okolja. Kognitivni primanjkljaj s tem predstavlja dodaten dejavnik tveganja za razvoj psihopatologije. Pokazalo se je tudi, da je trpinčenost otrok večja v družinah, kjer je pri enem od staršev prisoten kakšen psihopatološki fenomen (21). Tako sta družinska obremenjenost s članom s shizofrenijo kot trpinčenost otrok napovedna dejavnika za pogostejše shizoidno vedenje (22). Mejno osebnostno motnjo nekateri raziskovalci povezujejo s spolno zlorabo v otroštvu (23, 24). Spolna zloraba v otroštvu je tudi etiološki dejavnik za razvoj avtodestruktivnega vedenja pri mejni osebnostni motnji (24). Kot dejavnik tveganja nastopajo tudi posebnosti temperamenta - že po temperamentu plašljivi otroci so v skupini s tveganjem za razvoj izogibajoče osebnostne motnje. Dejavniki se seveda seštevajo - anksiozen otrok ob anksiozni materi prej razvije motnjo kot ob mirni. Važne so tudi posebnosti kulture - kulture, ki krepijo napadalno vedenje, posredno vplivajo na večji razvoj paranooidne in disocialne osebnostne motnje (9).

Psihoanalitični dejavniki

Sigmund Freud je razmišljal, da so osebnostne poteze povezane s fiksacijo na posamezno stopnjo psihoseksualnega razvoja. Oralni karakter je tako pasiven in odvisen zaradi fiksacije v prvi, oralni fazi psihoseksualnega razvoja v 1. letu življenja - v tem obdobju je otrok povsem odvisen od svoje matere. Tej fazi sledi analna faza v 2. letu življenja - analni karakter je trmašt, skop, vesten in natančen. Kot se prvi karakter razvija pod vplivom libidinozne energije, ki se usmerja v posamezna senzorična področja otroka in v okolico, tako se drugi razvija predvsem pod vplivom agresivne energije - agresivne energije v pozitivnem smislu - ta nam omogoča raziskovanje, prodornost in samostojnost. Obe energiji skupaj tvorita **id** ali *ono*, Freud ju je imenoval Eros in Tanatos. To je iraci-

onalno, energetsko področje psihičnega aparata. Drugi del psihičnega aparata je po Freudu **ego**, *jaz*, moje zavedanje in odzivanje glede na zahteve okolja in drugih delov psihičnega aparata – poleg ida še **superega**, *nadjaza*, ki predstavlja moralno-etične vrednote, ki smo jih večji del sprejeli od staršev. Poznejši psihoanalitiki so uvedli še pojem **selfa**, *samo-podobe*, predstave, ki jo ima posameznik o samem sebi. Vsak od teh delov psihičnega aparata je do neke mere samostojen v svojem razvoju in hkrati soodvisen v odnosu do drugih in okolja in vsak po svoje spodbuja nastanek osebnostne motnje (9, 10).

Psihodinamski in razvojni dejavniki (10, 25)

Id patologija – Harald Schulz-Hencke je orisal psihodinamsko ozadje razvoja nevrotičnih struktur s pomočjo motivacijskih teženj in vnesel koncept zavrtosti – če se pojavi zavrtost temeljnih gonskih teženj, se pojavi nevroza. Temeljne težnje so podedovane in odvisne od dozorevanja funkcij:

– *Intencionalne težnje* – usmerjenost navzven; razvijejo se v prvih šestih mesecih otrokovega razvoja; v kaotičnem okolju otrok ne najde privlačne vrednosti v okolju, ostane zazrt vase, razvije se intencionalna zavrtost, osnova shizoidne nevrotične strukture; takšni ljudje so omejeni v kontaktu z okolico (npr. moten očesni kontakt), ne zmorejo emocionalne bližine, ne začutijo ljudi ne njihovih namenov, navzven so hladni in samotarski intelektualci, navznoter negotovi in zbegani.

– *Kaptativne težnje* – težnje po pridobivanju; razvijejo se v drugih 6. mesecih našega življenja; če teh teženj ne smemo razviti zaradi trdote in odklanjanja v okolju ali pa jih nam ni treba razviti zaradi razvajanja, pride do zavrtosti na tem polju in razvoja depresivne nevrotične strukture (oralni karakter po Freudu). Ti ljudje težijo po odvisnosti, ker sami ne zmorejo zadovoljiti svojih potreb, v svoji odvisnosti delajo druge odvisne od sebe z deklarativnim samožrtvovanjem, v ospredju je bojazen pred izgubo, pogosta sta obup in depresija.

– *Retentivne in agresivne težnje* – težnje po zadržanju in po samostojnosti; razvijejo se v drugem in tretjem letu življenja; otrok mora imeti možnost, da zadrži zanj važne predmete in da se igra po svoji izbiri in svojih pravilih; če bo stalno moral upoštevati pravila drugih, ne bo zmožel funkcionirati zunaj teh pravil, razvila se bo anankastična nevrotična struktura (analni karakter po Freudu); ti ljudje imajo močno bojazen pred spremembami, varnost jamči načelnost do obsesivnosti.

– *Erotične in seksualne težnje* – razvijejo se v 4. in 5. letu življenja, erotične so usmerjene v okolico, seksualne na partnerja; pri občutku emocionalne nesprejetosti ali pri preplavljanju s čustvi v otroštvu ob kaotičnem okolju, menjavanju vlog v družini in poudarjanju zunanega učinka (igranje klavirja pri petih letih), se razvije zavrtost, ki je podlaga histerični nevrotični strukturi – tem ljudem so najpomembnejša čustva, igrajo vloge, ker imajo zaradi erotične zavrtosti občutek, da jih ljudje sprejemajo samo pod določenimi pogoji, so dramatični, koketni, vendar v odnosih površinski.

Psihodinamika shizoidne nevrotične strukture po Schulz-Henckeu je tako v ozadju shizoidne in shizotipske osebnostne motnje, psihodinamika depresivne nevrotične strukture v ozadju depresivne, odvisnostne in izogibajoče osebnostne motnje, psihodinamika anankastične nevrotične strukture je v ozadju obsesivno kompulzivne osebnostne motnje in psihodinamika histerične nevrotične strukture v ozadju histrionične osebnostne motnje. Ob tem se moramo zavedati, da omenjeni psihodinamski dejavniki ne privedejo vedno do osebnostne motnje – navadno le do osebnostnih potez, ki so bolj ali manj izražene pri vsakem od nas – tako bo zdravnik s shizoidnimi potezami ob razgovoru z bolnikom izpolnjeval

recepte, pa ne zaradi skopo odmerjenega časa s strani zavarovalnice, pač pa zato, ker ne zmore očesnega kontakta, depresivni zdravnik se bo žrtvoval za svoje bolnike in jih hodil obiskovat na dom, ne da bi za to dobil plačilo, anankastični bo užival v svetu diagnostičnih shem ob vedno pospravljeni mizi, histerični užival v zvenu ter barvitosti svojega glasu in misli tako, da bo bolnik bolj redko prišel do besede. Ampak – tudi mi smo samo ljudje, kot včasih radi poudarjamo.

Ego patologija (10): gre za razvojni primanjkljaj ega s posledično moteno integracijsko sposobnostjo ego funkcij (kognitivnih funkcij [intelekt, učenje, spomin, jezik, reševanje problemov, orientacija, percepcija, pozornost, koncentracija, presoja], socialne sposobnosti, realitetne kontrole in obrambe), ki se navzven kažejo z motenim prilagajanjem na spremembe v okolju z nevrotično simptomatiko, vendar je ozadje drugačno – ne gre za zavrtosti teženj in zato za navidezno nevrotično, id patologijo, težko najdemo psihologične zveze. Glede na težo razvojnih deficitov delimo bolnike na nevrotične, mejne in psihotične. Pri nevrotični strukturi je ego praktično intakten, za nevrotično motene so značilne sorazmerno zdrave obrambe (potlačevanje, premeščanje, intelektualizacija in racionalizacija). Psihotično strukturirani imajo skoraj povsem nediferencirane predstave o sebi in objektu, ego meje so fragmentirane, nimajo realitetne kontrole in funkcionirajo po fragmentih. Mejno strukturirani so vmes in v to kategorijo spadajo praktično vse osebnostne motnje, morda le z izjemo histrionične osebnostne motnje – v svoji čisti obliki predstavlja pravzaprav klasično obliko nevroze, v ospredju je id patologija.

Self patologija (10): v procesu naravnega razvoja je človek kot dojenček center vesolja, življenje družine se prilagodi potrebam otroka, postopoma, ob raziskovanju okolja, pa otrok dobiva izkušnje (npr. bolečine ob padcih), s pomočjo katerih počasi opušča predstavo lastne vsemogočnosti, hkrati pa ohrani samospoštovanje, kar vodi v zdrav narcizem. Če v obdobju med 10. in 16. mesecem, ko se navadno poda v pogumnejše raziskovanje okolice, otroka preplavijo masovna razočaranja (namesto da starša otroka ščitita, lahko v njem sprožata občutke neustreznosti), ki ne puščajo možnosti za postopne spremembe, se otrok ne more odpovedati potrebi, da se svet vrti okoli njega. Razvije se narcistična osebnostna motnja.

Superego patologija (10): začetki superega segajo v obdobja, ko otrok z introjeksijo (sprejemanjem brez selekcije) sprejema moralno-etične vrednote svojih staršev. Težave nastopijo pri nekonsistentnosti staršev – ko verbalizirajo pravila in zapovedi, po katerih se sami ne ravnaajo, in tako v otroku povzročajo zmedo – ta ne ve več, ali naj se drži verbalnih ali vedenjskih sporočil. Superego se po Eriksonu dokončno oblikuje v Ojdipovem trikotniku, v razpetosti med iniciativnostjo in prodornostjo na eni in občutki krivde in prestopništva (ob tabuju incesta) na drugi strani, v 4. in 5. letu življenja. Ob neugodnem izidu se občutek prestopništva utrdi, kar ima navadno za posledico neinicativnost, lahko pa tudi pomanjkanje moralne odgovornosti. Superego patologiji se pogosto pridruži še agresivna zavrtost s slabo kontrolo impulzov – kar kaže ob id še na ego patologijo in lahko rezultira v disocialni osebnostni motnji.

Če sklenem – pri osebnostnih motnjah imamo navadno opraviti s kombinirano patologijo na več delih psihičnega aparata. Kot kaže ozadje disocialne motnje na superego, ego in id patologijo, tako tudi pri narcistični motnji ne gre za čisto self patologijo, pač pa tudi za ego deficite in mejno osebnostno strukturo. Pogosto nas lahko zavede navidezna id patologija pri npr. mejni in paranoidni motnji, kljub izrazitimi ego deficitom v ozadju, zato moramo pred začetkom ev. psihoterapevtske obravnave vedno dognati, katera patologija prevla-

duje: vedeti moramo, ali bomo večjo pozornost posvetili razvojnim ali psihodinamskim vidikom, sicer bo lahko v psihoterapevtskem procesu po nepotrebnem prihajalo do zastojev, za katere ne bomo poznali vzroka. Nasploh si pa v ambulantah zaslužijo pozornost nekateri aktualni ali bivši simptomi, tako npr. grizenje nohtov, tiki, močenje postelje v otroštvu, jecljanje, ki govorijo za agresivno zavrtost ali slab očesni stik, ki je lahko tudi posledica intencionalne zavrtosti (ob depresiji, negativizmu in nezaupljivosti) ter splošen vtis od čudaštva do ekscentričnosti, od tu naprej pa si lahko pomagamo z omenjenimi razvojnimi in psihodinamskimi vidiki, da pridemo na sled morebitni osebnostni motnji.

Posamezne osebnostne motnje

Shizoidna in shizotipska osebnostna motnja

Shizoidna osebnost nastopa kot kategorija prvič v šestdesetih letih v smislu premorbidne simptomatike pri nekaterih bolnikih s shizofrenijo. Shizotipska motnja je vstopila v klasiifikacijske sisteme šele pozneje, leta 1980 (26). Shizoidnost kot pojem namreč ni več zadostovala za pokritje številnih različnih bolezenskih slik. Te so po eni strani vsebovale težje shizoidne osebnostne značilnosti, ki pa se jih v obravnavi ne sme spregledati zaradi možnosti nenadne prekinitve zdravljenja, psihotične epizode, samomorov itd. Končno sta se vzpostavila dva pola - pol blizu nevrozi (shizoidna) in pol blizu psihozi (shizotipska osebnostna motnja). Pri obeh gre za socialni umik, nelagodje v kontaktih in omejeno čustveno sfero, v razgovoru z njimi izstopa navadno redke očesni stik in nespontanost; zdijo se hladni, tihi, distancirani, pogosto navezani na živali; izbirajo delovna mesta na samem, kjer so lahko zelo uspešni. Ljudje s shizotipsko motnjo so čudni, prisotno je magično mišljenje, njihov govor pogosto potrebuje interpretacijo; pod stresom lahko dekompenzirajo v smislu kratkih psihotičnih epizod (1). Trenutno klinično razmišljanje postavlja shizotipsko osebnostno motnjo v vlogo premorbidne osebnosti bolnikov s shizofrenijo, čeprav je veliko bolnikov s stabilno in trajno osebnostno motnjo, ki se tudi poročijo in delajo navkljub svojemu čudaštvu (9). 10% shizotipsko osebnostno motenih prej ali slej naredi samomor (27). Shizoidna motnja je dolgotrajna, a ne nujno doživljenska, delež prehoda v shizofrenijo ni znan.

Paranoidna osebnostna motnja

Na razgovoru so formalni, nesproščeni, pogledujejo po prostoru, so resni in logični (9). Sumijo, da jih drugi izkoriščajo in zlorablajo njihovo zaupanje, v nevtralnih stvareh iščejo ogrožujoča sporočila, žalitve ne pozabijo, partnerja stalno sumničijo glede zvestobe (1), pogosto so jezni in sovražni, do težav prihaja predvsem doma in na delovnem mestu. Navadno doživljenska motnja se pogosteje pojavlja pri sorodnikih bolnikov s shizofrenijo (9).

Disocialna osebnostna motnja

V etiološkem smislu gre za kombinacijo bioloških, psiholoških in socioloških dejavnikov - obstajajo velike razlike v pojavnosti te motnje med posameznimi kulturami (28). Razvoj motnje se v mladosti kaže v smislu številnih neopravičenih izostankov v šoli, kraj, pretepev, poseganju po alkoholu in drugih psihoaktivnih snoveh, pozneje se pokaže njihova nezmožnost zaradi upoštevanja socialnih norm, zapadajo v stalna kriminalna dejanja - v zaporu je prevalenca te motnje 75%, so manipulativni, promiskuitetni, pogosto zlorablajo partnerja in otroke in so odvisni od alkohola, po drugi strani navajajo pogoste somatske pritožbe in suicidalne misli, ob tem, da ne razvijejo prave depresije in anksioznosti kljub določenim življenjskim situacijam, ko bi tak odgovor pričakovali; zdi se, kot da jim je vseeno.

Bojazljivostna, odvisnostna in depresivna osebnostna motnja

V ospredju bojazljivostne ali izmikajoče motnje je močna želja po odnosu, ki pa jo ob manjvrednostnih občutkih in močni občutljivosti na zavrnitev premagajo vse do socialne osamitve, pogosto se razvije prava socialna fobija; v razgovoru so anksiozni, ranljivi na komentarje in sugestije, so negotovi, nesamozavestni; v varnem okolju dobro funkcionirajo, ob propadu družinskega podpornega sistema pa zapadejo v depresijo, anksioznost in jezo. V ospredju odvisnostne motnje so simbiotične težnje, važnejše so potrebe drugih, drugi prevzemajo odgovornost za njihove odločitve, sami brez nasvetov ne morejo odločati, ob odgovornosti so anksiozni; so pasivni, nesamozavestni, ob izgubi obstaja nevarnost pojava velike depresije. Depresivno osebnostno moteni so pesimistični, brezvoljni, kronično nesrečni, pogosto osamljeni, preokupirani z delom, čutijo se odgovorne, strah jih je nestrinjania, so neodločni, negotovi in previdni, pogosto imajo občutke neadekvatnosti in brezupa. Odvisnostna motnja je bolj anksiozna in izogibajoča bolj introvertirana od depresivne (9, 1).

Obsesivno kompulzivna osebnostna motnja

V razgovoru so formalni in rigidni, nespontani in resni, preokupirani so s pravili, redom, podrobnostmi in perfekcionizmom, so neprožni in netolerantni, brez občutka za humor, vztrajajo, da drugi izpolnijo njihove potrebe, radi pa ustrezajo močnejšim od sebe. Zaradi strahu pred napako se ne znajo odločiti in odločitve dolgo premlevajo. Kar zmoti njihovo rutino, sproži anksioznost, občasno se lahko pojavijo obsesije ali kompulzije. Za razliko od ostalih se pogosto sami zavedajo, da trpijo in poiščejo pomoč (9).

Histrionična osebnostna motnja

V razgovoru so kooperativni, gredo v detajle, živahno gestikulirajo, dramtizirajo, uporabljajo barvit jezik. V svojih mišlih in čustvih pretiravajo, iščejo pozornost; če niso v središču, obtožujejo in jokajo; zapeljujejo, da si dokažejo, da so atraktivni za druge, ženske so pogosto ob tem anorgazmične, moški pa impotentni. Stalno se dokazujejo, v odnosih so površinski ob močnih odvisnostnih težnjah, ki jih delajo prezaupljive. Svojih pravih čustev se ne zavedajo in svojih motivacij ne zmorejo razložiti. Ker iščejo senzacije, lahko pridejo navzkriž z zakonom in padejo v zlorabo substanc ali promiskuiteto (9, 1).

Mejna osebnostna motnja

Skoraj vedno so v krizi, razpoloženje jim močno niha - v prvem trenutku so zahtevni, v drugem depresivni, v tretjem se že pritožujejo, da so čustveno prazni. Njihovo vedenje je nenapovedljivo, impulzivno, pogosto avtodestruktivno (zloraba substanc, suicidalnost, promiskuiteta...), vzpostavljajo nestabilne in intenzivne medsebojne odnose z nihanjem od idealizacije do razvrednotenja partnerja in partnerskega odnosa, pogoste so epizode velike depresije, lahko imajo kratke psihotične epizode, vendar je motnja stabilna - dolgoročne študije niso pokazale prehoda v shizofrenijo (9).

Zdravljenje

Psihoterapija - vrsto in postavitev (individualna ali skupinska) izberemo glede na moč osebnostne strukture, razčlenljivost ter vrsto osebnostne motnje. Ljudje s paranoidno osebnostno motnjo se npr. v skupini ne obnesejo, pri ljudeh z narcistično motnjo je tudi bolje izbrati individualen pristop zaradi nevarnosti, da bi se vsa skupina ukvarjala samo z njimi, pri shizotipski motnji je še posebej treba biti previden in

ljudi s to motnjo zaščititi pred preveč direktno obravnavo njihovega čudaštva v skupini, ljudje z antisocialno motnjo so v heterogenih skupinah destruktivni, dobro pa lahko delujejo v homogenih skupinah (skupinah s člani, ki so vsi disocialno moteni). Na splošno se najpogosteje uporablja vedenjsko kognitivni pristop, pa tudi analitično usmerjena pri histrični, shizoidni in shizotipski motnji in psihoanaliza pri narcistični motnji (9, 10).

Psihofarmakoterapija je simptomatska. Glede na simptomatiko uporabljamo vso paleto psihofarmakov – od antidepresivov, anksiolitikov in nevroleptikov, do beta blokerjev (pred vstopom v ogrožujočo situacijo, ki sproža anksioznost pri izogibajoči se osebnosti motnji), litija (pri nihanju razpoloženja pri narcistični osebnosti motnji) in antiepileptikov (karbamazepin včasih izboljša globalno funkcioniranje mejno osebnostno motenih). Najpogosteje uporabljamo antidepresive, včasih tudi če v ospredju ni depresija – tako npr. pri disocialni osebnosti motnji, še posebej pri pridruženih odvisnosti od alkohola (29). Kaplan (9) omenja tudi uspešno uporabo psihostimulansov pri shizoidni in disocialni osebnosti motnji, ki pa se pri nas za to področje ne uporabljajo.

Zaključek

Kakor je pomembno zgodnje odkrivanje obolenj v somatski medicini, tako je pomembno zgodnje odkrivanje morebitnih osebnostnih motenj v psihiatriji, ker olajšujejo in generirajo nastanek psihopatoloških fenomenov od afektivnih motenj, somatoformnih motenj in kratkih psihotičnih obolenj do fobične, obsesivne in kompulzivne simptomatike. Ker so značilnosti osebnostnih motenj praviloma prikriti, pogosto uidejo naši pozornosti in zato ti bolniki lahko leta dolgo krožijo od zdravnika do zdravnika s številnimi somatskimi pritožbami. Najdemo jih v sleherni ambulanti, pomagamo si s številnimi, tudi invazivnimi diagnostičnimi metodami. Pogosto pripišemo DNV v smislu dodatne diagnoze. Skratka – poskušajmo pomisliti kdaj tudi na obstoj osebnostne motnje. In tu nam je večinski pristop k diagnosticiranju v psihiatriji bistven opomnik in vodilo v razmišljanju.

Literatura

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Svetovna zdravstvena organizacija. Mednarodna klasifikacija boleznih in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene: MKB-10. 10th ed. Vol 1. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 1995: 328–60.
- Cavedini P, Erzegovesi S, Ronchi P, Bellodi L. Predictive value of obsessive-compulsive personality disorder in antiobsessional pharmacological treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 45–9.
- Patience DA, McGuire RJ, Scott AI, Freeman CP. The Edinburgh primary care depression study: personality disorder and outcome. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 324–30.
- Skodol AE, Oldham JM, Hyler SE, Stein DJ, Hollander E et al. Patterns of anxiety and personality disorder comorbidity. *J Psychiatr Res* 1995; 29: 361–74.
- Tyrer P, Gunderson J, Lyons M, Tohen M. Extent of comorbidity between mental state and personality disorders. *J Personal Disord* 1997; 11: 242–59.
- Ahrens B, Haug HJ. Suicidality in hospitalized patients with a primary diagnosis of personality disorder. *Crisis* 1996; 17: 59–63.
- Bronisch T. The typology of personality disorders—diagnostic problems and their relevance for suicidal behavior. *Crisis* 1996; 17: 55–8.
- Kaplan PM, Sadock VA. Synopsis of psychiatry. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 731–7.
- Praper P. Razvojna analitična psihoterapija. Ljubljana: Planprint d.o.o., 1996: 13–9, 153–85.
- Kretschmer E. Koerperbau und Charakter. Berlin: Springer Verlag, 1961.
- Deckel AW, Hesselbrock V, Bauer L. Antisocial personality disorder, childhood delinquency, and frontal brain functioning: EEG and neuropsychological findings. *J Clin Psychol* 1996; 52: 639–50.
- Lieberz K. Fruehkindliche Risikobelastung bei Schizoiden, Neurotikern und Gesunden. *PPmP* 1992; 42: 279–84.
- Glish MA, Erlenmeyer-Kimling L, Watt NF. Parental assessment of the social and emotional adaptation of children at high risk for schizophrenia. In: Lahey BB, Kazdin AE eds. *Advances in child clinical psychology*. New York: John Wiley, 1982: 181–218.
- John JS, Mednick SA, Schulsinger R. Teacher reports as a predictor of schizophrenia and borderline schizophrenia: a bayesian decision analysis. *Journal of Abnormal Psychology* 1982; 91: 399–413.
- Weintraub S, Neale JM. Social behavior of children at risk for schizophrenia. In: Watt NF, Anthony EJ, Wynne LC, Roff JE eds. *Children at risk for schizophrenia: a longitudinal perspective*. New York: Cambridge University Press, 1984: 279–86.
- Aylward E, Walker E, Bettes B. Intelligence in schizophrenia: Meta analysis of the research. *Schizophrenia Bulletin* 1984; 10: 430–59.
- Cornblat BA, Lenzenweger MF, Dworking RH, Erlenmeyer-Kimling L. Childhood attentional dysfunctions predict social deficits in unaffected adults at risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 59–64.
- Neuchterlein KH. Signal detection in vigilance tasks and behavioral attributes among offspring of schizophrenic mothers and hyperactive children. *J Abnorm Psychol* 1983; 92: 4–28.
- Garnezy N. The psychology and psychopathology of attention. *Schizophrenia Bulletin* 1977; 9: 55–125.
- Sloane MP, Meier JH. Typology for parents of abused children. *Child Abuse and Neglect* 1983; 11: 41–57.
- Bergman AJ, Walker E. The relationship between cognitive functions and behavioral deviance in children at risk for psychopathology. *J Child Psychol Psychiatr* 1995; 36: 265–78.
- Silk KR, Lee S, Hill EM, Lohr NE. Borderline personality disorder symptoms and severity of sexual abuse [see comments]. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1059–64.
- Brodsky BS, Malone KM, Ellis SP, Dulit RA, Mann JJ. Characteristics of borderline personality disorder associated with suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1715–9.
- Bregant L. Psihodinamična teorija nevroz. In: Katedra za psihiatrijo Medicinske fakultete v Ljubljani, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana. Psihoterapija 14. Ljubljana: Pleško, 1986: 13–93.
- Wolff S, McGuire RJ. Schizoid personality in girls: A follow up study – What are the links with Asperger's syndrome? *J Child Psychol Psychiatr* 1995; 36: 5: 793–817.
- McGlashan TH. Schizotypal personality disorder: Chestnut Lodge follow-up study: VI. Long term follow-up perspectives. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 329–9.
- Paris J. Antisocial personality disorder: a biopsychosocial model. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 75–80.
- Penick EC, Powell BJ, Campbell J, Liskow BI, Nickel EJ et al. Pharmacological treatment for antisocial personality disorder alcoholics: a preliminary study. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 477–84.

VAŠI LASTNINI GROZI NEŠTETO NEVARNOSTI

POŽAR, POPLAVA, POTRES, STRELA, VIHAR, PLAZ...

Da vas
katastrofe
ne bi
presenetile,
zavarujte
svoje
premoženje !



Hišo ali vikend zavarujete
s požarnim in potresnim zavarovanjem.

Vso opremo zavarujete s stanovanjskim
zavarovanjem, ki krije tudi nevarnost vloma.

Dodatno lahko zavarujete tudi kritje razbitja
stekla in okvare gospodinjskih aparatov.

V stanovanjsko zavarovanje je vključena tudi
odgovornost zavarovanca kot zasebnika, ki
izvira iz njegovega vsakdanjega življenja.

**Adriatic**
zavarovalna družba d.d.

V Adriaticu vam zagotavljamo ugodno ceno zavarovanj ter hitro in kakovostno reševanje škodnih primerov.

CENTRALA

Ljubljanska 3a
6503 KOPER
telefon: 066/ 443-000
fax: 066/ 38-536

PE CELJE

Lava 7
3000 CELJE
telefon: 063/ 425-350
fax: 063/ 451-772

PE KRANJ

Kidričeva 2
4000 KRANJ
telefon: 064/ 211-686
fax: 064/ 227-072

PE NOVO MESTO

Novi trg 1
8000 NOVO MESTO
telefon: 068/ 322-761
fax: 068/ 322-762

PE LJUBLJANA

Dunajska 63
1000 LJUBLJANA
telefon: 061/ 30-92-101
fax: 061/ 30-92-222

PE KOPER

Ljubljanska 3a
6503 KOPER
telefon: 066/ 443-000
fax: 066/ 443-482

PE MARIBOR

Jadranska 21
2000 MARIBOR
telefon: 062/ 301-511
fax: 062/ 301-890

PE MURSKA SOBOTA

Ulica arhitekta Novaka 13
9000 MURSKA SOBOTA
telefon: 069/ 32-133
fax: 069/ 32-135

PE POSTOJNA

Cankarjeva 3
6230 POSTOJNA
telefon: 067/ 23-783
fax: 067/ 22-370

PE NOVA GORICA

Tumova 5
5000 NOVA GORICA
telefon: 065/ 29-613
fax: 065/ 29-156

Pismo uredništvu/Letter to the editor

POMEN ZGODOVINE ZA MEDICINO

Jurij Zalokar

C. Staneta Žagarja 17 A, 4240 Radovljica

V času, ki pri pregledu bolnika zanemarija osebno in rodbinsko anamnezo, ni čudno, da je še manj posluha za zgodovino medicine in družbe, čeprav je že Pascal jedrnat povedal: »Spomin je potreben za vse dejavnosti razuma« (1). Hawkes pa piše v Zgodovini človeštva: »Naj bo že, kakor hoče, vendar človeštvo ni bilo še nikoli tako silno potrebno funkcije spomina, kakor zdaj, ko z vrtoglavo naglico drvi v neznano prihodnost« (2). B. Grafenauer je v tej zvezi navedel Micheleta in Leibniza. Prvi je zapisal: »... tisti, kdor se hoče oprijemati le sedanosti, sedanosti ne bo razumel.« In drugi: »Izvor sedanjih stvari se nahaja v preteklih stvareh, stvari pa nikakor ne spoznamo bolje kakor v njihovih vzrokih« (3). Zanemarjanje teh samoobsebnih razumljivih misli ima v medicini slabe posledice tako za bolnike kot za stroko. Še hujše posledice se seveda pojavljajo v družbi in kulturi, če ravnata enako (4).

Na tem mestu poskušajmo prikazati pomen zgodovine medicine za vsakdanje delo in raziskovanje. Seveda ima zgodovinski vpogled pri različnih specializacijah različno težo. Psihijatrija naj tu služi le kot primer, ki velja bolj ali manj tudi drugje.

Psihijatrija nam nazorno kaže, kako smo skupaj z izgubo zanimanja za zgodovino psihijatrije priča izgubi spomina tudi na bogate dosežke njene diagnostike in teorije, predvsem od konca prejšnjega stoletja do začetkov druge svetovne vojne. Posluš za diagnostiko je pričel še posebno hitro odmirati z začetkom psihofarmakoterapije v petdesetih letih. To dokazuje tako sedanja psihijatrična praksa kot njena obubožana diagnostična misel, ki je na prenekaterem področju regredirala na začetku znanstvene psihijatrije. Podobno kot v sociologiji lahko govorimo o anomiji stroke: vse novo je hudo zamajalo njen organizem ter enako kot pri anomiji družbe, dovedlo do regresije na presežene razvojne stopnje. O tem nam npr. priča 10. revizija MKB (5, 6). V diagnostiki so spet prevladali stari nazori o nekakšni unitarni psihozi iz srede 19. stoletja (Griesinger [7]). Nova klasifikacija bolezni in z njo praksa danes uvrščata glavnino psihijatričnih bolezni v dva zgolj simptomatska okvira paranoidnih in depresivnih »motenj«.

Na videz podobna simptomatologija zaradi tega zasenci etiopatogenetsko povsem različna stanja, to pa je nekaj podobnega, kot če bi v pulmologiji strnili tuberkulozo pljuč, karcinom, alergični bronhitis in nevrotični kašelj govornikov pod skupni naslov in diagnozo Kašelj... Ob taki drži pričnejo hirati same osnove diagnostike. Tako se zgodi, da danes povprečni psihater meče v en koš npr. običajno psihološko sumničavost, nevrotične fobije, precenjene ideje, blodnjavost in izrazite paranoidne blodnje! Vse mu je kratko malo »paranoidnost«. Podobno je z depresijo. Od običajne žalosti in trenutne pobitosti zaradi kakih hudih doživetij ali prizadetosti do izrazito psihotičnih depresivnih stanj mu je vse zgolj »depresija«. V posmeh preteklosti, ki je znala dobro ločevati povsem različna etiopatogenetska stanja, govori sodobna psihijatrična »znanost« samo o veliki in mali depresiji, vmes pa predpostavlja nekakšen kontinuum (6).

Zanemarjanje zgodovine prihaja do izraza tudi v dejstvu, da večina psihiatrov pri svojih kliničnih ali raziskovalnih poročilih navaja izključno novejšo literaturo. Kar je starejše od deset let, je kratko malo odpisano.

Posledice so seveda porazne. Terapija in obravnava se namreč ravnata v skladu z diagnostično regresijo in posledičnem neznanju. Postaja že pravilo, da medicina obravnava normalna čustvena nihanja in pretrese z rastočimi odmerki anksiolitikov, antidepresivov in nevroleptikov. Pri zadnjih uvaja celo šablono dveletnega kontinuiranega zdravljenja z depojskimi preparati, kar povzroči hromeče nevrološke in psihijatrične stranske učinke. Taki iatrogeni praksi potem sledi upokojevanje tako invalidiziranih bolnikov ter njihovo trganje iz družbe in normalnega življenja (8). Druga posledica take prakse je, da se zaradi nje krepi enako nedomišljena kritika s strani tako imenovanih alternativnih in antipsihiatričnih usmeritev (9), ki zavračajo psihijatrijo v celoti, celo obstoj psihijatričnih bolezni.

Največ odgovornosti za tako stanje nosi ameriška psihijatrija (10, 11). Zaradi znanih izredno neugodnih pogojev dela v polpreteklem času (obstoj psihijatričnih »kasarn« z več kot 15.000 pridržanci, neizkušeni zdravniki - pogosto brez osnovnega psihijatričnega znanja in tudi brez znanja jezika, grobo neuko osebje, institucionalizem itd.) je prišlo v ZDA do splošenega zavračanja hospitalnih načel pri organizaciji psihijatrične pomoči, še posebno pa do zanemarjanja osnovnih potreb psihotičnih bolnikov. Nihalo pozornosti je zanihalo k praznemu verbalizmu psihoterapevtske prakse, ki so jo uvedli predvsem imigranti iz Evrope s psihoanalitično usmeritvijo.

Nadaljnji bistven udarec psihijatriji je zadala vietnamska vojna, zaradi katere je oblast preusmerila protivojni naboj mladine k »osvobajanju« psihijatričnih bolnikov in demontaži ustanov. Tak razvoj je pahnil psihotika iz bede institucionalizma v še hujšo bedo prepuščenosti cesti, brezbriznosti in surovega okolju. Nema lokrat so bolniki postali žrtev lakote, mraza, bolezni, nesreč, umorov in samomorov. Dogaja se, da obležijo mrtvi, ker policija pri raznih incidentih prehitro seže po orožju. Istočasno, ko je taka slika pričela preplavljati tudi Evropo, je ameriška psihijatrija dosegla izključitev sovjetske iz Svetovnega združenja psihiatrov zaradi bistveno manj pogubnih posledic tamkajšnje zlorabe stroke v politične namene. Opisani razvoj psihijatrije, povrh začinjen z gesli o človekovih pravicah (12) je bolnika znova pahnil na obrobje družbe in pozornosti. Namesto rožljanja ključev in pogleda skozi zamrežena okna jih je sprejela lažna svoboda. Od tod današnje težave pri hospitalizaciji bolnikov ter birokratizacija postopkov pri sprejemu bolnikov ter birokratizacija postopkov pri sprejemu bolnikov v bolnišnice in pri uvajanju terapije (tako imenovani inform consent). Robitscher je pisal o izkušnji Reibla in Herza, da sta kratka hospitalizacija ter prehitro povratek v okolje povzročila neznosne težave tako bolnikom kot svojcem (13). V isto smer gredo razmere pri nas, kjer oblast po zahodnem vzorcu pripravlja popolnoma neustrezno zakonodajo o »duševnem zdravju« (14).

Nezgodovinskost sodobne psihiatrije na anglo-ameriškem področju dokazuje že sama literatura, ki se v preteklost praviloma ne ozira in ne pozna podrobnosti izsledkov starejših nemških, francoskih, ruskih in drugih psihiatričnih šol. Velika imena iz zgodovine psihiatrije, kot so Esquirol, Clérambault, Kraepelin itd., potrebujejo kvečjemu za okras. Stik z zgodovino je v anglo-ameriški literaturi pretrgan tudi zaradi imperializma angleščine kot svetovnega jezika, ki drugih sploh ne pozna oziroma iz njih komaj kaj prevede (15).

Nesporni uspehi Amerike predvsem na nepsihiatričnih področjih medicine in sodobna moda splošnega amerikanizma so paradoksnost zanesli ameriški psihiatrični kaos in nezgodovinskost v samo srce evropske psihiatrične tradicije. Podobno kot drugod je tudi v tem pogledu odpor proti prevladujočim vetrovom izredno težak. Top, uklonljiv, oziroma oportunistični odnos tako imenovane tihe večine z akademskimi učitelji vred odpor še bolj otežuje.

Z nezgodovinskostjo si lahko delno razložimo nastanek psihiatrične anomalije tudi pri njenem raziskovalnem delu. Spominja nas na obdobje v začetku 19. stoletja, ki ga je opisal Kraepelin v članku Sto let psihiatrije (16). To je bil čas, ko so v stroki prevladovali prav neverjetne filozofske špekulacije in je učeno razpravljanje dobilo prednost pred opazovanjem in govorico dejstev. Goli verbalizem, intelektualizem in duhovičenje so zdaj spet prevladujoča domena velikega dela psihiatrične prakse. Namesto delovnih hipotez smo soočeni z različnimi psihološkimi in sociološkimi ideologijami, ki so pogosto medsebojno sprte in sektaške. Od strokovnih sestankov (delavnic!) do raziskav (research!) in disertacij se kiti samouveljavljanje, ne pa stroka.

Vse to seveda zavira razvoj znanstvene misli. Zavira pa jo tudi izguba spomina na že doseženo znanje v preteklosti. Biokemična, genetska, elektroencefalografska, tomografska in druga orodja ostajajo slabo izkoriščena, ker jih ne znamo povezati s kliniko preteklosti, ki je vsaj nakazala, če že ne dokončno dognala razne bolezenske entitete. Smiselno vrednote nje izvidov seveda ni mogoče, če nimamo kliničnih meril.

Res je, da smo iz preteklosti podedovali marsikaj, kar je pomanjkljivo. Celo Kraepelin je moral večkrat spreminjati svoje diagnoze. Toda jedra tako njegovih kot drugih izsledkov so kljub temu dovolj prepričevalna, posebno še, ker so sem pa tja našla potrditev v sicer spremenjenih razmerah našega časa. Mnoge Kraepelinove postavke ostajajo nespremenjene kljub dandanes ugodnejši katamnezi in izboljšanju socialnih okoliščin. To je potrdila tudi naša študija iz Psihiatrične bolnice v Begunjah (17).

Še več. Preteklost je prodornejšim psihiatrom na prelomu stoletja omogočila oblikovanje nekaterih hipotez, ki bi jih lahko z današnjim orodjem in znanjem preverili in storili s tem korak naprej. Prispevala pa je tudi nekaj vodilnih misli, ki so žal utonile v pozabo. Tako je npr. Clérambault (18) pokazal, da v diagnostiki niso pomembni razni simptomi (kot npr. halucinacije) sami po sebi, ampak je bistven mehanizem njihovega nastanka. Šele znanje o poreklu simptomov omogoči res dobremu psihiatru, da že pri njih potem loči potanosti, ki jih sicer običajno zgrešimo.

Zgodovinski pristop nam pomaga tudi pri razumevanju širših družbenih vprašanj psihiatrije in pri organizaciji njenega dela. Obvaroval bi nas pred prepadmi, v katera iz nevednosti padamo kar naprej. Pri alkoholizmu in drugih vprašanih za-

svojenosti delamo npr. iz generacije v generacijo enake nape, ko se umikamo na površino, namesto da bi se zares in s pogumom lotili osnovnih socialnopolitičnih, ekonomskih, zgodovinskih in psiholoških determinant socialne »patologije«. Enako velja glede razločevanja med medicinsko in družbeno etiologijo oziroma med tem, kolikšen delež ene ali druge je soodločujoč pri nastanku neke patologije. Šele tako razločevanje nam pove, kolikšen delež naj ima pri preventivi in obravnavanju medicina in kakšna je naloga družbe oziroma posameznika.

Zgodovinska presoja nam povrh vsega tudi omogoči, da prav ocenimo tako razvoj stroke kot družbe. V obeh primerih je navadno nova misel odprla tudi nove poglede. Od tod njen pomen, čeprav je kasneje zašla, ko se je vse bolj institucionalizirala. Ni tako redko, da novo iz orodja napredka postane cokla razvoja. Psihoanaliza je npr. odpirala vrata na povsem zanemarjena področja, a je potem kot doktrina in ideologija odvrnila pogled od osnovnih razsežnosti pravih psihiatričnih bolezni.

Predvsem pa zanemarjanje zgodovinskega odnosa do stroke zanemari tudi vse, kar je z njim v povezavi. To pa niso samo spomin, anamneza in izkušnja, ki se prav tako vedno manj upoštevajo, ampak tudi sposobnost pogovora z bolnikom in raba domačega jezika skupaj s samimi osnovami humanističnega bistva stroke. Jezik je namreč zakladnica spomina, živa zgodovina. Z uvajanjem tuje pisave in govornice vse to mečemo proč. Toda to je že še en vidik, ki zasluži posebno obravnavo in pozornost, če nečemo zapraviti dragocenih izkušenj številnih generacij pred nami.

Literatura

1. Pascal B. Misli. Celje: Mohorjeva založba, 1980: 126.
2. Maheu R. Uvodne besede. In: Turner RE ed. Zgodovina človeštva I. Ljubljana: DZS, 1967: IX.
3. Grafenauer B. Temeljni pojmi o zgodovini. In: Günther B et al. ed. Svetovna zgodovina. Ljubljana: CZ, 1976: XXIX.
4. Zalokar J. Titanikov sindrom. Ljubljana: Unigraf, 1995: 101-4.
5. Mednarodna klasifikacija bolezni - deseta revizija. Ljubljana: Inšt. za varov. zdravja RS, 1995.
6. Zalokar J. Sporni psihiatrični del desete revizije MKB. Isis 1997; 6: No. 6: 69.
7. Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychiatrischen Krankheiten. Stuttgart: Krabbe, 1861.
8. Zalokar J. O psihiatrizaciji in invalidizaciji naroda. Zdrav Vestn 1995; 64: 512-3.
9. Zalokar J. Kriza psihiatrije. Znamenje 1984; 14: 23-6.
10. Zalokar J. Reforma psihiatrije - politično ozadje. Zdrav Vestn 1989; 58: 277-9.
11. Zalokar J. Anglo-ameriška reforma psihiatrije. Zdrav Vestn 1989; 58: 389-92.
12. Zalokar J. O teptanju svobode psihiatričnega bolnika v imenu človekovih pravic. Isis 1998; 7: No. 11: 68-9.
13. Robitscher J. Moving out of hospitals - in whose interest? In: Ahmad PI, Plog SC ed. State mental hospitals. New York-London: Plenum Medical Book Comp., 1980: 141-75.
14. Zalokar J. Bolnik kot žrtev zakonodaje. Večer 14. 12. 1998.
15. Zalokar J. Language barrier - immigrants and cultural change. Dve domovini - two homelands 1997; 8: 71-80.
16. Kraepelin E. Hundert Jahre Psychiatrie. Berlin: Springer, 1918.
17. Zalokar J. Rezultati katamneze 118 primerov paranoidnih psihoz iz shizofrenega kroga 10 do 12 let po hospitalizaciji. Ljubljana: Medicinska fakulteta (disertacija), 1977: 192.
18. De Clérambault G. Oeuvre psychiatrique. Paris: Presses Universitaires, 1942.
19. Kretschmer E. Gestalten und Gedanken. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1963: 223.

Nekrologi

V SPOMIN PROF. DR. MED. HANSU
ROBERTU WILLENEGGERJU

France Vrevc

Vedel sem, da je že dalj časa bolan in da mu telesne moči pešajo, vendar me je novica o njegovi smrti pretresla, kot da mi je umrl kdo od prijateljev. Prof. Willenegger je umrl 22. 12. 1998, čez 14 dni bi dopolnil 89 let.



Bila sva si zelo blizu, do mene je imel skoraj očetovski odnos. Kljub veliki razliki v letih je zahteval, da se tikava. Znal je biti neverjetno domač, zanimal se je tudi za najbolj navadne in domače stvari. Nekajkrat me je med svojimi obiski v Sloveniji obiskal tudi na mojem domu. Nered je sam vozil, in ko sem delal pri njem na kliniki v Liestalu, me je večkrat izbral za svojega šoferja, čeprav sem imel zelo skromen avto. Vozil sem ga na različna strokovna srečanja, bil je zelo širokogruden, plačal je vse stroške in na koncu, tik pred svojim domom, še poln bencinski rezervoar.

Več slovenskih kirurgov se je izpopolnjevalo na njegovi kliniki v Liestalu in tudi sam sem nekaj mesecev delal pri njem. Današnje stanje kostne kirurgije v Sloveniji je v precejšnji meri tudi njegova zasluga. Bil je navzoč leta 1973, ko smo ustanavljali slovensko AO skupino. Strokovno je vodil naš II. AO tečaj v Ljubljani leta 1973, pomagal je organizirati in strokovno voditi Mednarodni osteomielitis simpozij v Portorožu leta 1975, ki je bil po obsegu in po strokovni ravni verjetno doslej najbolj zasedena prireditvev s področja kostne kirurgije v Sloveniji. Do pred 10. leti nam je pomagal z nasveti praktično pri vseh strokovnih prireditvah, ki smo jih imeli v Sloveniji in Jugoslaviji na področju kirurgije gibal. Leta 1981 je prejel za svoje zasluge pri razvoju osteosinteze v Sloveniji in Jugoslaviji, na predlog slovenske AO skupine, visoko jugoslovansko odlikovanje »zastavo z zlato zvezdo«. Bil je častni član številnih strokovnih nacionalnih združenj, med drugimi že zelo zgodaj takratnega jugoslovanskega združenja ortopedov in travmatologov.

Naj navedem še nekaj biografskih podatkov. Prof. dr. Willenegger se je rodil v Švici, v kantonu Bern, 6. 1. 1910. Medicino je študiral v Bernu, kjer je študij končal 1935 ter nato doktoriral leta 1937, prav tako v Bernu. Po osnovni izobrazbi iz kirurgije in patologije v Zürichu je pričel specializacijo iz kirurgije v kantonski bolnišnici v Winterthuru, kjer je dosegel mesto »Oberarzt«, zatem pa prešel na univerzitetno kliniko v Basel, kjer je bil najprej »Oberarzt« in nato nekaj časa tudi vodja kirurške klinike. Leta 1949 se je v Baslu habilitiral, od leta 1953 do leta 1975 pa je bil šef zdravnik kirurške klinike kantonske bolnišnice v Liestalu. Leta 1958 je postal ekstraordinarij za kirurgijo na medicinski fakulteti univerze v Baslu, kjer je predaval študentom o izpahih in zlomih. Istega leta je bil

tudi eden od ustanovnih članov švicarske AO skupine. V letih od 1973 do svoje upokojitve 1983 je bil predsednik mednarodne AO skupine. Na tem mestu je prišla do izraza njegova velika sposobnost približati se ljudem, bodisi da je šlo za ljudi v Južni Ameriki, Severni Ameriki ali kjerkoli v Evropi ali Aziji. Znal je z ljudmi vzpostaviti pristrčen stik, tako da so imeli mnogi občutek, da se prav njim posebej posveča. Izdal je več knjig, klasično pa je njegovo delo AO manual, ki ga je napisal skupaj s prof. M. Müllerjem, M. Allgöwerjem in R. Schneiderjem. To je biblija kostne kirurgije. Temeljne so njegove raziskave na področju patohistologije in biomehanike psevdootroz, bil je eden od začetnikov modernega gledanja na kirurško zdravljenje maleolarnih zlomov, največji pa je pravzaprav njegov prispevek na področju zdravljenja kostnih okužb, kjer je imel številne inovacije, in njegova zasluga je, da so se pričeli uporabljati pri lokalnem zdravljenju kostnih okužb zopet antiseptiki in ne več raztopine antibiotikov. Za Švico je pomembno tudi njegovo delo na področju transfuzije.

S smrtjo prof. Hansa Willeneggerja smo slovenski ortopedi in travmatologi izgubili iskrenega prijatelja, svetovna kostna kirurgija pa enega od svojih pionirjev.

Opomba:

AO je kratica za nemški izraz Arbeitsgemeinschaft fuer Osteosynthesen - delovna skupina za proučevanje osteosinteze.

Delo SZD

PREDSTAVITEV KNJIŽNIH NOVOSTI

Bogdan Leskovic

Konec iztekajočega se osemindesetega leta sta dve knjižni založbi predstavili vsako svojo knjigo o področju zdravstva. Prva vzgoja za zdravo starost in je pripravne žepne oblike, druga pa je obsežna in prikazuje bolezni in možnosti zdravljenja tako po konvencionalni kot alternativnih metodah, kar je novost v naši zdravstveni literaturi. Obe sta namenjeni široki javnosti in naj bi sodili na družinsko knjižno polico za vsakdanje potrebe in rabo.

V mladosti misli na starost. Da bodo tudi poznejša leta zdrava in prijetna. Glavni urednik prof. dr. Josip Turk, dr. med. Odgovorni urednik doc. dr. Alojz Ihan, dr. med. 46 avtorjev. Založnik Društvo za zdravje srca in ožilja Slovenije. Ljubljana 1998. 303 strani, žepna oblika, več fotografij, slik, skic in tabel.

Na začetku knjige so navedeni v seznamu vsi avtorji prispevkov in kazalo vsebine. Glavni urednik je prispeval predgovor, v katerem nakaže namen knjige, ki ga vsebuje že sam naslov knjige, kako živeti in pričakati zdravo in prijetno jesen življenja v dobri telesni, duševni in duhovni kondiciji. Knjiga ima štiri sklope, ki so vsebinsko zelo raznoliki. Prvi obravnava temo Človek in njegov čas, drugi Veselje za živeti, tretji Doživljati svoj čas - v zdravju. Ta del je najboljše in ima naslednja poglavja: Poslušati, gledati, misliti, čutiti. Telo v gibanju. Utrip srca. Dih, za-dih, navdih. Gristi, prebavljati, presnavljati življenje. Kot ženska... Skozi mikroskop. Četrti sklop pa vsebuje temo Življenjski problemi in njihovo reševanje. Tematika knjige je zelo obsežna in raznolika. Skušali so jo osvetliti z vseh strani. Uvodni prispevki so splošne vsebine, v nadaljeje pa obravnava knjiga napotke za zdravo človekovo življenje od mladosti dalje, nato bolezni in starostne spremembe ter njihove probleme in reševanje. Tematiko obrav-

navajo po večini zdravniki specialisti mnogih strokovnih smeri, posamezne prispevke pa so dali tudi dva psihologa, dva profesorja športne vzgoje, duhovnik, igralka in pesnica, slikar, ekonomist, jurist in novinar. V tekst so vpletene misli otrok iz vrtecv in osnovnih šol s prikazom, kako oni gledajo na starost. Vsebinsko poživljajo fotografije iz narave in človekovega življenja. Slikovne strani za zdravila, zdravstvene pripomočke in zdravo prehrano so na tekstu ustreznih straneh. Prikazane so s sliko tudi nekatere bolezenske spremembe na posameznih organih.

Pričujoča knjiga je nov prispevek k naši poljudnozdravstveni literaturi, ki je vedno dobrodošla. Njen namen je vzgajati človeka za zdravo starost, ko pa ta pride dostikrat tudi s težavami, pa nudi pomoč za njih obvladovanje. Prednost knjige je v sodobnem prikazu aktualnih potreb današnjega človeka na telesnem, duševnem in duhovnem področju na kratek in pregleden način kljub obsežni vsebini. Obenem pa je tudi lep prispevek k Mednarodnemu letu starejših 1999, ki ga je proglasila OZN pod geslom »Na poti v družbo vseh starosti«.

Družinski zdravstveni vodnik. Konvencionalno in alternativno zdravljenje. Urednica Breda Konte. Strokovni urednik dr. Jaro Lajovic. Prevajalci: dr. Jaro Lajovic, asist. dr. David Neubauer, dr. Alenka Strdin, prof. dr. Franc Kozjek (zdravila). Založba Mladinska knjiga. Ljubljana 1998. 1104 strani, format 22×26 cm, trda vezava. Naklada 10.000 izvodov. Cena 18.980,00 SIT.

Naslov izvirnika The Medical Advisor. The Complete Guide to Alternative & Conventional Treatments. 1996 Time Life Inc. Published under agreement with Time Life Books.

Piscev – svetovalcev je navedenih 62, ki so zvečine zdravniki specialisti različnih strok in družinski zdravniki, pa tudi drugi zdravstveni delavci in razni strokovnjaki, ki posegajo v zdravstvo. Skoraj izključno so vsi iz ZDA. Mnogi od navedenih se ukvarjajo z alternativnim zdravljenjem. Pri posameznih poglavjih poimenuje avtorji niso navedeni.

Že na drugi strani knjige je opozorilo, naj bi služili opisi bolezenskih stanj in načinov zdravljenja le kot informacija. Ne nadomeščajo zdravnikove diagnoze, nasvetov in zdravljenja. Glede slednjega se je vedno posvetovati s svojim zdravnikom. Knjiga je s strani slovenskih sodelavcev prirejena za naše prilike, so povedali na javni predstavitvi knjige. Na vsaki strani spodaj je pod črto še pripis, kolikor so vodila navzkrižna, so označena s poudarjenim poševnim tiskom.

V uvodu je zapisano, da nudi knjiga jasno in jedrnato informacijo o stotinah zdravstvenih težav, od razmeroma nenevarnih stanj do najhujših boleznih. Za vsako posamično težavo je predstavljen najprej konvencionalni pristop zdravljenja kot najboljši, kar daje sodobna medicinska znanost, sledijo pa mu glavne zdravilne prakse. Cilj te knjige je, da oskrbi bralca s temeljnim znanjem, ki mu bo v postopku odločanja v pomoč, in to najboljše v sodelovanju s svojim zdravnikom. Sledijo navodila, kako uporabljati knjigo. Slovar konvencionalnega in alternativnega zdravljenja opiše v uvodu svoj pogled na eno in drugo zdravljenje. Sledi popis medicinskih specialnosti v konvencionalni medicini in nato alternativnih vrst zdravljenja. Teh slednjih je navedenih 14 vrst, dvoje jih ima več podvrst. Problem, kako se odločiti za izvajalca zdravstvenega varstva, je posvečena ena stran, ki pove, kaj je važno pri izbiri zdravnika in kaj zdravilca.

Splošni vodnik k zdravljenju je kratek povzetek osnovnih zdravstvenih vprašanj, povezanih z različnimi starostnimi obdobji, tako otrok, odraslih, žensk, moških in starih.

Poglavje *Nujna stanja / Prva pomoč* vsebuje 24 takih stanj in možnosti za določene bolezni. Opisi in navodila ob njih so kratka, pregledna in ilustrirana z zapisom, kdaj je nujno poskati medicinsko pomoč. Pod tem poglavjem je tudi zapis o *Domači lekarni*. Ta navaja pripomočke za prvo pomoč, od konvencionalnih zdravil pa ona, ki so potrebna pri najpogo-

stejših težavah doma in se dobe v glavnem brez recepta. Za podobne težave so navedena tudi zeliščna in homeopatska zdravila. Vsa zdravila imajo pojasnilo, na katere težave učinkujejo.

Bolezni in možnosti zdravljenja je najboljše del knjige. Teh je opisanih skoraj 300 in so razvrščene po abecednem redu. Pri vsaki bolezni oziroma bolezenskem stanju je kratek opis bolezni oz. težav, posebej pa so izpostavljeni najvažnejši simptomi in posebnosti, ko se je treba posvetovati z zdravnikom. Sledi navedba vzrokov bolezni in ponekod diagnostičnih postopkov. Težišče je na zdravljenju, prvo je navedeno konvencionalno, nato alternativno. V slovenski izdaji so sodelavci stremeli, da sta obe zdravljenji uravnoteženi, so povedali na predstavitvi. Za zaključek je še zapis o preprečevanju bolezni. Pri mnogih boleznih so pregledne in pojasnilne ilustracije bolezenskih sprememb ali postopka zdravljenja. Nekatere bolezenske težave pa so obdelane tabelarično po simptomih.

Stvarno kazalo konvencionalnih in naravnih zdravil ima navedeno obojna zdravila skupaj (več kot 350) po abecednem redu z zaznambo: zdravila na recept, brez recepta, zahodna in kitajska zelišča (slednja so poslovenjena) ter homeopatska zdravila. Zdravila na recept ali brez njega imajo navedbo, v katero skupino zdravil spadajo in njih zaščitena imena. Slednje tri vrste zdravil pa so poimenovane tudi z latinskimi imeni. Vsa našeta zdravila imajo splošni opis delovanja, ciljne bolezni, na katere delujejo, ev. možne pripravke, neželene učinke, po potrebi pa še posebne informacije in možna medsebojna delovanja. Poglavje se zaključuje z navedbo oblik uporabe rastlinskih zdravil, pri homeopatskih pa je pravilna njihova uporaba še posebej poudarjena.

Poglavje *Hrana za zdravje* vsebuje temeljna dejstva o prehrani, prehransko piramido in nujne vitamine in minerale.

Slikovni diagnostični vodnik pokaže vidne simptome pri različnih boleznih otrok, ustnih boleznih, kožnih raščah, razne izpuščaje, pike žuželk in druge kožne spremembe ter nekaj očesnih boleznih.

Atlas telesa vsebuje prikaz mišičja, okostja, trupa, prebavil, obtočil in dihal, sečil in spolovil, živčevja, endokrinega in imunskega sistema ter čutil. Vzporedno je v kratkem opisana njihova funkcija.

Dodatek podaja pregled akupresurnih tehnik in položajev joge.

Knjiga se zaključuje s slovarčkom izrazov, ki se pogosteje uporabljajo, dalje s stvarnim kazalom, z viri slikovnega gradiva in zahvalami. Uporabljena ali svetovana literatura ni navedena.

Slovenski sodelavci – prevajalci so na predstavitvi pričujoče knjige povedali, da so jo približali in prilagodili našim razmeram, ker ima original svojski ameriški pogled na alternativno zdravljenje. Knjiga naj bi bila zdravniku zaveznik, še posebej za pravo posluževanje alternativnega zdravljenja. O tej tematici je bil na Slovenskem zdravniškem društvu pogovor o zdravilstvu dne 12. 5. 1998, kjer so podali zaproseni strokovnjaki ali predstavniki institucij strok v šestih prispevkih strokovni pregled, svoja stališča in izhodišča za razpravo, ki je pokazala različna, celo nasprotujoča si stališča. Vodili so jo Jože Drinovec, Pavel Poredoš in Matjaž Rode, ki so povzeli in zapisali naslednje zaključke (skrajšano po piscu teh vrstic): Zdravilstvo oz. njegove nekonvencionalne metode so tu, tako v svetu kot pri nas. Bolnik je tisti, ki sam odloča, ima pravico izbirati, pa tudi odkloniti. Zdravniki niso zato, da bi obsojali metode, še manj bolnike, ampak je treba s tem živeti. To pa ne odvezuje zdravnika dolžnosti, da pojasni bolniku nujnost nekaterih medicinskih diagnostičnih in terapevtskih postopkov in tudi prikaže škodo, ki bi nastala, če bi se ukrepalo prepozno. Tudi alternativne metode mora zdravnik poznati, da se lahko z bolnikom pogovarja. Delno je medicina že vključila nekatere od teh metod med svoja orodja tudi pri nas (akupunktura pri bolečini in manualna medicina pri priza-

detosti predvsem spodnjega dela hrbtenice). Potrebno bo, da država s predpisi in nadzorom uredi tudi področje zdravilstva, zdaj ga rešuje tržišče samo. Niti medicine niti zdravilstva ne velja soditi po ekscesih. Čim bolj kakovostna bo medicina in čim bolj profesionalno bo delo zdravnikov in drugih zdravstvenih delavcev, tem manjša bo potreba bolnikov po iskanju medicinske pomoči zunaj uradne medicine. Celotno tematiko, tudi z navedbo literature, je objavil Zdravniški vestnik 1998; 67: 369-382.

Koristno bi bilo, da strokovnjaki pričujočo knjigo strokovno ocenijo, še posebej, ker je prva te vrste pri nas.

PREDSTAVITEV KNJIŽNIH NOVOSTI

Danica Rotar-Pavlič

Komisija za informacije pri Slovenskem zdravniškem društvu si je zadala hvalevredno nalogo, da slovensko javnost redno obvešča o prizadevanjih slovenskih zdravnikov - avtorjev medicinskih knjig in beletristike. Tako je 20. oktobra 1992 v Domu slovenskih zdravnikov organizirala prvo predstavitev - šlo je za delo prof. dr. Ludvika Tabora z naslovom *Diagnostična radiologija v stomatologiji*, temu pa je v naslednjih sedmih letih sledilo nad sto avtorskih ali prevedenih knjig slovenskih zdravnikov in zobozdravnikov. *Ogroženo zdravje mladostnikov*, *Ocena telesne rasti in razvoja otrok in mladine v Ljubljani* ter *Na poti vere, upanja in ljubezni* so naslovi knjig, s katerimi so se udeleženci tiskovne konference seznanili v torek, 12. januarja letos.



Sl. 1. O razvoju otroka v šolski dobi je spregovorila prim. dr. M. Macarol-Hiti (desno - levo asist. dr. D. Rotar-Pavlič in prof. dr. J. Drinovec).

Raziskave telesnega razvoja otrok in mladine imajo po besedah prim. dr. Metke Macarol-Hiti, direktorice Inštituta za varovanje zdravja, dolgoletno tradicijo. V prvi raziskavi z naslovom *Razvoj otroka v šolski dobi*, ki je bila objavljena že leta 1926, je bila podana primerjava med proletarskim in meščanskim osnovnošolskim otrokom. Zadnja longitudinalna raziskava je potekala med letoma 1990 in 1995 na Oddelku za biologijo Biotehnične fakultete v Ljubljani v okviru projekta Antropološke karakteristike otroka in mladine v Sloveniji. V publikaciji z naslovom *Ocena telesne rasti in razvoja otrok in mladine v Ljubljani* so Marija Štefančič, dr. med., Urška Arko, dr. med., Vida Brodar, dr. med., Fina Dovečar, dr. med., Mojca Juričič, dr. med., Metka Macarol-Hiti, dr. med., Petra Le-

ben Seljak, dr. med., in Tatjana Tomazo-Ravnik, dr. med., združile izsledke treh raziskav, ki bi jih lahko strnili takole: telesno vedno večje oziroma višje generacije otrok so predvsem posledica kakovostne prehrane, ki je odvisna od zdravstvene prosvetljenosti staršev. Boljši gmotni položaj družine izboljšuje higienske razmere in otrokom omogoča intenzivno



Sl. 2. Prim. dr. J. Mugoša (levo) je predstavila zbornik »Ogroženo zdravje mladostnikov« (desno dr. M. Juričič).

športno preživljanje prostega časa, kar vse pospešuje njegovo rast in razvoj. Po drugi strani pa raziskovalci tudi ugotavljajo, da ima veliko mladih danes slabo telesno držo, saj se vezi in mišice hrbtenice ne morejo dovolj hitro prilagajati njeni sunkoviti in pospešeni rasti.

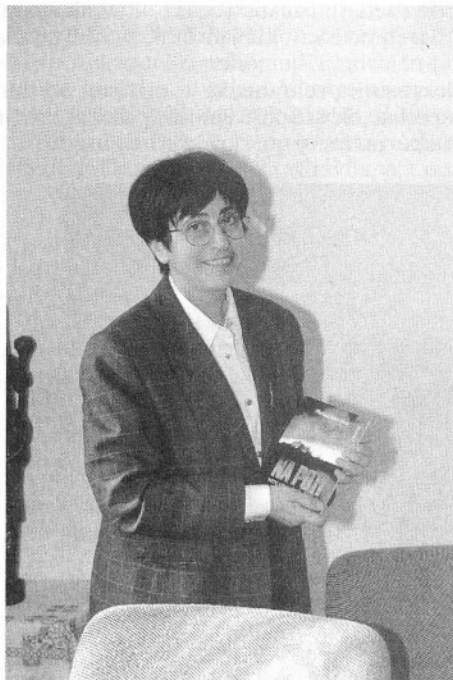
Sekcija za šolsko in visokošolsko medicino SZD je kot supplement Zdravstvenega varstva izdala zbornik *Ogroženo zdravje mladostnikov*. Prispevki so razvrščeni v več poglavij. Bralec se najprej seznanil z novimi izzivi izobraževanja v šolski medicini in s socialnomedicinskimi vidiki šolske medicine, sledijo pa izsledki 28 raziskav in 7 poročil iz prakse. Po besedah ene od urednic zbornika, dr. Jožice Mugoša, si ne smemo delati utvar, da so slovenski mladostniki varni pred pritiski in obremenitvami, ki lahko resno ogrožajo njihov zdrav razvoj. Velika pogostost uživanja pomirjeval in drugih zdravil, ki vplivajo na duševno stanje, bi morala po mnenju dr. Martine Tomori, dr. Maje Rus-Makovec, mag. Eve Stergar in dr. Bojane Pintar zaskrbeti tudi šolske zdravnike: Ti gotovo poznajo doktrino predpisovanja tovrstnih psihotropnih zdravil v dobi odraščanja, ki se omejuje le na najnujnejše indikacije. Med mladimi je močno razširjeno tudi samouničevalno vedenje, kar ne opozarja le na skrajno negativno samopodobo, ki se kaže pri Slovencih zgodaj v času osebnostnega razvoja, temveč tudi na značajsko potezo, ki jo oblikujejo vzgojna sporočila in posebne vrednote. Podatek, da je samo v letu 1995 končalo svoje življenje s samomorom 15 fantov in 5 deklet v starosti od 14 do 19 let, je prav gotovo vreden, da se nad njim globoko zamislimo.

O knjigi *Na poti vere, upanja in ljubezni* je spregovorila avtorica dr. Metka Klevišar, ki je med kolegi znana kot uspešna zdravnica onkologinja, v javnosti pa predvsem kot Slovenka

Medikohistorična rubrika

TRIJE SLOVENCJI MED PRVIMI PROFESORJI NA ZAGREBŠKI MEDICINSKI FAKULTETI

Albert Majder



Sl. 3. Dr. M. Klevišar je izbrala svoje najodmevnejše intervjuje in jih objavila v knjigi »Na poti vere, upanja in ljubezni«.

leta 1996. Ko je avtorica brskala med svojimi besedili, ki so bila v zadnjih 15 letih objavljena v različnih knjigah, se ji je zdelo, da lahko v njih zasledi rdečo nit, predvsem pa je ugotovila, da bi nekatere stvari rada še enkrat povedala. Tako je nastala knjiga, v kateri so objavljeni intervjuji *Memento mori*, *Aktualni pogovor*, *Brati knjigo svojega življenja*, *Ko se drugim poruši svet*; sledijo besedila *Biti ustvarjalen v rutinskem delu*, *Slovenija v novi Evropi in kvaliteta življenja*, *Otrok in smrt*, *Smrt kot spravni zaključek življenja*. V tretjem sklopu so zbrani drobni prispevki, ki so naleteli na zelo dober odmev med ljudmi. Številne zgodbe je mogoče najbolje ponazoriti z naslednjim zapisom avtorice: »Ko premišlujem, kaj se mi je v šoli najbolj vtisnilo v spomin, katere so bile največje modrosti, ki so nas jih naučili naši profesorji, gotovo ne morem mimo stavka, ki ga je naš profesor latinščine večkrat ponavljal: *Non iurare in verba magistri!* Ne prisegajte na besede učiteljev! Hvaležna sem temu svojemu profesorju za ta stavek. Kaže tudi na njegovo človeško veličino. Morda prav tega v vzgoji manjka. Večina učiteljev želi biti avtoriteta za svoje učence in pričakuje, da mu bodo ti povsem zaupali, da bodo vzeli njegove besede zelo resno. Samo zares veliki učitelji se tega otepajo in so veseli, kadar učenci podvomijo o njihovih besedah. Veliko jim pomeni, če učenci začnejo razmišljati samostojno in včasih tudi drugače kot oni.« Knjižica torej ni le razmišljanje o predsmrtnih doživetjih in umiranju, ampak vsebuje celo vrsto uporabnih napotkov in treznih ocen, zato si lahko le želimo, da ne bo ostala osamljen primer.

Uradna predstavitev knjig se je nadaljevala s pogovorom navzočih, ki je spet dajal sliko pravega klubskega življenja v Domu slovenskih zdravnikov.

Pravkar je minilo 80 let od začetka delovanja Medicinske fakultete na univerzi v Zagrebu. V novembru 1917 je namreč hrvaški sabor odobril čimprejšnji pričetek dela medicinski fakulteti. 12. januarja 1918 je anatom dr. Drago Perović že imel prvo predavanje. Sicer pa so bili utemeljitelji zagrebške medicinske fakultete Teodor Wickerhauser, Miroslav Čačковиć in Dragutin Mašek. Poskrbeli so, da so bili za prve profesorje izbrani ne glede na narodnost samo priznani zdravniki, ki so se uveljavili na evropskih medicinskih fakultetah. Poleg Avstrijca Mayerhofera, Čehov Smetanke in Praška, Rusa Saltykova, Srbov Budisavljevića in Popovića, in seveda Hrvatov, so bili med prvimi profesorji tudi Slovenci Zarnik, Šavnik in Kogoj. Prav o tej trojici Slovencev naj bi v naslednjih vrsticah tekla beseda.

Prof. dr. Boris Zarnik (rojen v Ljubljani 1883 – umrl v Zagrebu 1945) je študiral prirodoslovne znanosti v Jeni in Würzburgu. Tu je 1904 promoviral z najvišjo oceno in priznanjem *summa cum laude* za doktorja prirodoslovnih znanosti. Bil je asistent dveh znanih würzburških profesorjev Krausa in Boverija. Že 1910 je postal docent primerjalne anatomije in zoologije, l. 1915 pa izredni profesor te univerze. Toda še isto leto je odšel v Istanbul, kjer je dobil mesto rednega profesorja. Leta 1918 je na poziv novoosnovane medicinske fakultete prispel v Zagreb, kjer je bil takoj imenovan za rednega profesorja biologije, histologije in embriologije. Objavil je številna strokovna dela iz teh strok, zavzeto pa je deloval tudi v raznih kulturnih in prosvetnih društvih. Dolga leta je bil odbornik in predsednik Hrvaškega prirodoslovnega društva in eden od ustanoviteljev antropološke sekcije Sociološkega društva. Sodeloval je tudi pri organiziranju Oceanografskega zavoda v Splitu. Ljudem je bil znan tudi po številnih popularnih člankih v časopisu *Priroda*. Prof. dr. Zarnik je bil odličen predavatelj in pedagog. Kot izpraševalec na izpitih je bil zelo strog. V svojih predavanjih je bil zelo duhovit tako, da še danes krožijo njegove domislisce. Naj navedem dve: Izpit opravlja študent Dalmatincev atletske konstitucije. Bilo je vroče poletje, zato je bil študent le v srajci s kratkimi rokavi. Zarnik je takoj opazil, da je fant močno poraščen po rokah in prsih. Z znanjem inteligentnega Dalmatinca je bil zelo zadovoljen in ko je na koncu od njega zahteval indeks, da mu vpiše desetko za najvišjo oceno, si ni mogel kaj, da ga ne bi vprašal, ali v Dalmaciji še žive opice. Študent je takoj razumel, kam meri. Ko mu je odgovoril, da jih ni več, je želel še od njega izvedeti, ali v Sloveniji še žive nosorogi. (Prof. Zarnik je namreč imel velik nos.) Drugi primer: Študent je na izpitu histologije dobil za mikroskopski pregled preparat ženske dojke. Razmišljal je in se znožil, mlada asistentka, ki je stala v bližini, mu je hotela pomagati, zato se je prijel za svojo dojko. Prof. Zarnik, ki je to opazil, je preparat dojke zamenjal za preparat penis. Obrnil se je k asistentki z besedami, naj mu tudi sedaj pokaže.

Prof. dr. Pavel Šavnik (Kranj 1882 – Zagreb 1924). Medicino je študiral na Dunaju in v Innsbrucku, kjer je l. 1912 promoviral. Že kot študent je kazal nagnjenost do dermatovenerologije, zato je bil na tem oddelku pomožni asistent in po diplomu asistent. V času I. svetovne vojne je bil kot sanitetni oficir šef dermatovenerološkega oddelka v lazaretih na soški fronti. Po končani vojni je nekaj časa služboval na kliniki v Münchnu, nakar je odšel v Prago, kjer je kmalu postal privatni docent za svojo stroko. Ker se je hitro naučil češki jezik, je vodil

tudi vaje in predavanja za študente in specializante. Marca 1923 je profesorski zbor Medicinske fakultete v Zagrebu izbral Šavnika za prvega rednega profesorja dermatovenerologije. Svoje klinike sicer ni imel, pač pa je delal na več manjših bolniških oddelkih. Organizirano je bilo že vse za skorajšnje odprtje te klinike. Le nekaj dni pred njegovo nenadno smrtjo je bil izbran za dekana fakultete. Trebušni tifus, v tedanjem času bolezen z veliko smrtnostjo, je končal tudi njegovo življenje. Napisal je večje število del v nemškem, češkem, hrvaškem in slovenskem jeziku, v prvi vrsti o zdravljenju sifilisa ter o novih metodah odkrivanja te težke bolezni.

Prof. dr. Fran Kogoj (Kranjska Gora 1894–1983). Medicino je pričel študirati v Pragi, nadaljeval v Gradcu in zaključil zopet v Pragi l. 1920. Že v času študija se je intenzivno posvetil dermatovenerologiji. Izpopolnjeval se je v mnogih klinikah (Brno, Praga, Wrocław, Strassbourg, Pariz). Prof. Šavnik ga je l. 1923 poklical v Zagreb, kjer je postal na kliniki privatni docent in njegov namestnik, po njegovi skorajšnji smrti pa naslednik. Leta 1927 je bil izbran za izrednega profesorja in šefa klinike, 1932 pa je postal redni profesor. Klinikko je vodil do l. 1941, ko je bil odстранjen, in nato zopet od 1945 do 1965. Od 1955 do 1964 je vodil tudi znanstvenoraziskovalno delo dermatovenerološke klinike Medicinske fakultete v Ljubljani. S svojim delom je povzdignil zagrebško dermatovenerološko kliniko med najboljše v Evropi. Napisal je 8 strokovnih knjig, 230 člankov v strokovnih časopisih, priročnikih in učbenikih.

Njegova raziskovalna dela o dermatozih, mikozi, alergiji, sifilisu in endemskem sifilisu so polna izvornih idej tako, da si je pridobil ugled enega od vodilnih svetovnih dermatovenerologov. Proslavil se je z detajlnim opisom simptomatologije in načinom dedovanja mljetske bolezni. (Gre za razširjeno kožno bolezen na otoku Mljet pred Dubrovnikom, imenovana mal de Meleda, za katero so mislili, da gre za vrsto gobavosti zaradi hiperkeratoničnih sprememb na dlaneh in podplatih. Na srečo se je do današnjih dni ta bolezen že zelo zmanjšala). Njegov svetovni ugled dokazuje dejstvo, da ga je več kot 40 znanstvenih ustanov z vseh celin izbralo za svojega častnega ali dopisnega člana. Bil je tudi član redakcijskega odbora vrste svetovnih znanstvenih časopisov.

Ta trojica slovenskih profesorjev je v anale zagrebške Medicinske fakultete vpisana z zlatimi črkami.

Zdravniški vestnik pred 60 leti

ŠTEVILKA 3/1939

Anton Prijatelj

- Prim. dr. Josip Hebein: Holecistografija
- Dr. Slavko Rakovec: Ekstravezikalna distopija uretrenege ostija
- Dr. Vito Lavrič: Hypertrophia colli uteri kot porodna ovira
- Dr. Maks Kremžar: Prolapsus uteri parturientis
- Dr. Jernej Demšar: Koliko časa živi semenska stanica po ejakulaciji?
- Dr. Vladimir Ferlan: Še o prenapoljenosti ljubljanske bolnice
- Dr. Mirko Černič: Vejalische za naše strokovno besedje in izrazje
- + Dr. Maks Michelitsch
- Iz zdravniškega slovstva
- Medicina in kultura
- Drobiž

Še o prenapoljenosti ljubljanske bolnice

Vladimir Ferlan, Ljubljana

Avtor polemizira s člankom, objavljenim v Zdravniškem vestniku prejšnjega leta, ko je dr. Maks Kremžar razpravljal o prenapoljenosti ljubljanske bolnišnice. Najprej je dr. Kremžar menil, da so za naval v ljubljansko bolnišnico krive nizke oskrbne pristojbine. Dr. Ferlan pa navaja: »Res je, da pristojbine komaj krijejo stroške oskrbe tistega bolnika, ki jih plača v celoti. Še znatno nižje so za člane vseh vrst bolniških blagajn. Toda bolnice niso pridobitne ustanove, ampak temeljno in glavno orodje zdravstvene in socialne politike, ki se mu slednja pač ne sme odreči, saj bi sicer postala nesocialna, zlasti glede na ljudsko obubožanost.«

Avtor navaja kot dokaz obubožanosti, da je vsaka tretja uradniška plača zarubljena. Beda in dolgovi pa so mnogokrat skriti, zato tudi poudarja potrebo o socializaciji medicine.

Danes ne moremo verjeti, da za zniževanje ali odpisovanje stroškov bolnišničnega zdravljenja ni bila potrebna samo prošnja bolnika ali svojcev, pač pa je morala bolnišnična uprava to stanje preverjati kar na 12 do 14 uradih. Včasih pa je preverjala stanje bolnika celo s pomočjo orožništva. Zgodilo pa se je tudi, da se je nekdo hvalil, da ne bo plačal stroškov bolnišnice, vozil pa se je v osebnem avtu. Avtor smatra, da je to bila redka izjema.

Še posebej se je avtor ustavil ob smernicah, ki naj bodo vodilo pri sprejemanju bolnikov v zavod, saj je besedilo zakona ohlapno in določa, »da se mora sprejeti v zavod usakogar, ki je bolnišnične oskrbe neobhodno potreben«. To navodilo je lahko v določenih socialnih okoliščinah zelo raztegljivo ali pa prav ozkosrčno utesnjeno.

Zelo vprašljiva pa je izolacija bolnikov, saj so nekateri mnenja, da je lažja izolacija na domu bolnika kot pa v bolnišnici. Nasprotno temu je treba upoštevati družine z zelo slabimi stanovanjskimi razmerami, še posebej na deželi in z velikim številom otrok.

Dr. Ferlan svoja razmišljanja zaključuje takole: »Vsekakor je razveseljivo, da razmišlja praktični zdravnik o problemih, katerim bo ob bodočem usmerjanju socialne in zdravstvene zakonodaje treba posvečati še veliko skrb in pozornost, saj so zadeva celokupne javnosti.«

Nove knjige

PRIKAZ

Zgodovina medicine, biografije

Zvonka Zupanič-Slavc in Franc Štolfa: *Dr. Ivan Oražen (1869–1921)*. Biografija. Založnik: Medicinska fakulteta v Ljubljani. Ljubljana 1998. 139 paginiranih in 10 nepaginiranih strani. 62 dokumentarnih fotografij.

Na podlagi številnih pričevanj, izjav, aktov, dokumentov, člankov, publikacij in knjig sta avtorja skrbno, s pieteto in veliko zavzetostjo napisala biografijo dr. Ivana Oražna, velikega borca za pravice slovenskega naroda, zdravnika, politika, Sokola in dobrotnika medicincev in Medicinske fakultete v Ljubljani. Avtorja sprva opisujeta nič kaj prijazno Oražnovo življenjsko pot. Rodil se je kot nezakonski sin 26-letni Ivani Oražen (oče je bil neki sodnik v Kostanjevici na Krki). To nezakonstvo mu je ležalo na duši vse življenje. Z materjo sta živela v domači hiši, v kostanjeviški hiši št. 24. Osnovno šolo je obiskoval v Kostanjevici od leta 1875–1879. Po osnovni šoli ga je mati

vpisala na Cesarsko-kraljevo višjo gimnazijo v Ljubljani. Stanoval je pri raznih gospodinjah, hrano pa je dobival vbogajme pri bogatih posestnikih in pivovarnarjih Außerjevih, kjer je tudi spoznal svojo bodočo izvoljenko. Osmega razreda gimnazije leta 1888 ni opravil in ni bil pripuščen k maturi. Vpisal je ponovno osmi razred še istega leta na novomeški gimnaziji, popravil negativne ocene in maturiral junija 1889. Po maturi se je sprl z materjo, ki je hotela, da postane duhovnik, sam pa se je odločil za študij medicine na Dunaju. Medicino je v največji revščini in pomanjkanju študiral polnih enajst let. Kolikor sta mogla, sta ga podpirala stric Franc in mati. Prvi rigoroz je opravil na Dunaju, ostala dva v Gradcu in končno promoviral za doktorja medicine leta 1900. Med študijem je umrl njegov stric Franc Oražen, ki je v oporoki svoje imetje namenil Ivanu.

Po diplomi se je Oražen vrnil v Ljubljano in opravil dveletni sekundariat. V Ljubljani se je spet srečal z Evgenijo Auer, sedaj že vdovo po c.-k. pomorskem častniku Janu Dejaku. Bila sta si všeč, pa sta se vzela 8. marca 1902. Poročil ju je Hugolin Sattner. Po poroki se je Oražen preselil k Evgeniji v Wolfovo ulico v Ljubljani, kjer si je tudi uredil ordinacijo.

Auerja, lastnika pivovarne in veleposestnika, sta umrla leta 1897. Imetje so dedovali trije otroci: najstarejši Pavel je bil c.-k. poročnik v Dunajskem Novem mestu. Brat Jurij je bil najmlajši, Evgenija pa srednja. Po smrti starih Außerjev je podjetje vodil Evgenijin prvi mož, ki pa je po petih letih umrl. Potem je posle prevzel Jurij, ki se je leta 1903 poročil s knjigovodkinjo Elo Vršec, pa se kmalu od nje ločil. Pavlov delež sta odkupila Jurij in Evgenija. Jurij je vodil pivovarno slabo in jo kmalu spravil na kant. Jurijev del sta nato odkupila Evgenija in Oražen ter pivovarno prodala Pivovarni Union. S kupnino sta poravnala dolgove, ki jih je »pridelal« Jurij. Mislila sta, da bo sedaj mir. Pa ni bil. Jurij je proti Oražnovim napravil pravo ofenzivo, češ da je bila odkupnina prenizka. Tožbe Jurija, ki je bolehal zaradi progresivne paralize, so se vrstile druga za drugo. Oražna je blatil, obrekoval in preganjal, kjer je le mogel. Vrhunec njegovih prizadevanj pa je bila njegova ovadba na c. k. vojno ministrstvo na Dunaju, ki jo je napisal s pomočjo Johanne Weber in Kamille Theimer. V ovadbi Oražna dolži veleizdaje, protiaustrijske dejavnosti in slovanofilstva. Tožbo pa je sodišče zavrnilo.

Sedaj je tožil Oražen, vendar je bil proces ustavljen. Obsojen ni bil nihče. Omenjeni dami sta bili agentki.

Če pa kdo misli, da je sedaj Jurij Auer prenehal s tožbami, se moti. Zadnjo je napisal leta 1917 na 214 straneh. Sodišče je tudi to tožbo zavrnilo z obrazložitvijo na 206 straneh. Diagnozo progresivna paraliza pa je sodišču potrdil sam nobelovec Wagner-Jauregg.

K vsem tem nadlogam se je pridružila še težka pljučna tuberkuloza Evgenije, ki je vse bolj hiralala in umrla l. 1919.

Kot politik je bil Oražen mestni svetnik od leta 1906 do 1910, poslanec deželnega zbora pa od leta 1908-1910. Po tem letu je podal ostavko na poslansko mesto v deželnem zboru, mandat v mestnem svetu pa mu je potekel. Oražen je bil za časa Avstrije član Narodno napredne stranke, v Jugoslaviji pa Jugoslovanske demokratske stranke. V mestnem svetu je bil imenovan v personalni, policijski in pravni odsek. Bil je tudi vezni člen med občino in Sokolsko zvezo. V deželnem zboru se je potegoval zlasti za to, da bi pomembna mesta zasedli Slovenci. Pri tem ni izbiral sredstev, povedal je vsakomur, kar mu je šlo, pri tem pa si je pri Nemcih nakopal sovražnike in med Slovenci prijatelje. 8. septembra 1908 so nemškutarji na Ptuj napadli udeležence občnega zbora Družbe sv. Cirila in

Metoda. Tudi v Ljubljani je prišlo do burnih demonstracij. Prišlo je do streljanja in padla sta Adamič in Lunder. Demonstracije so Nemci hoteli pripisati Oražnu in so mu tudi dali vzdevek »krvava manšeta«.

Znameniti so bili njegovi govori v deželnem zboru, ki jih je vselej podkrepil z neovrgljivimi dokazi, kar so Nemci težko prenašali. Za vzorec kratek navedek iz njegovega govora v deželnem zboru 15. 1. 1909: »Gospod dr. Eger! Čeravno ga ni tukaj, vendar bom povedal, kar sem se namenil - ali se še spominjate besed, katere ste vi sami ali vaši bratje - z vašim cenjenim dovoljenjem pisali v vaše nemške liste: ‚Herde vertierte Menschen, slavisch vertierte Wut, Strassenbanditen, Slavenhorden, die Bestie im Slaven, Poebelmeister von Laibach, Hyaenen in Menschengestalt‘, itd. Ko je opustil svoje delo v političnih forumih, se je posvetil Sokolu.

Za časa prve balkanske vojne je Oražen s še nekaterimi kolegi odšel v Niš, kjer je sedem tednov delal v bolnišnici. Po prihodu nazaj je napisal knjižico Med ranjenimi srbskimi brati. Za časa prve svetovne vojne je najprej delal kot dobrovoljec v c.-k. vojaški bolnišnici št. 2, potem pa je bil kazensko premeščen v graško rezervno vojaško bolnišnico, zaznamovan kot protidržavni agitator, srbofil in soustanovitelj sokolske zveze.

Po prvi svetovni vojni je po mnogih peripetijah v Ljubljani 29. 4. 1919 ustanovljen zdravstveni svet za Slovenijo in Istro; svet je bil neposredno podrejen ministrstvu za zdravstvo v Beogradu. Za sanitetnega šefa je bil postavljen Oražen. Reorganiziral je zdravstveno službo, postavil na vodilna mesta najspozobnejše zdravnike, energično zatrl pegavico, ki so jo zanesli v Slovenijo ruski ujetniki, ter pričel boj proti gripi, ki je tedaj razsajala.

Sokolska zveza je v Sloveniji ustanovljena l. 1905. Prvi predsednik je bil dr. Ivan Tavčar, drugi Ravnihar, tretji pa dr. Oražen. Sokolstvo je Oražen organiziral po Tyrševih načelih kot nadstrankarsko organizacijo, po vsebini blizu narodno napredne stranke.

Sokolstvo je za časa prve svetovne vojne prepovedano.

Po prvi svetovni vojni je Oražen z delom v Sokolu nadaljeval ter postal starosta slovenskega Sokola in kasneje Jugoslovanskega Sokola.

Oražen je dokaj osamljen in nesrečen, ker smo Slovenci izgubili Trst, Istro in Koroško, umrl 11. marca 1921 v svojem domu na Zelenem hribu pod Krimom.

Pogreb je bil veličasten. Menda takšen kot za Kreka in Bleiweisa. Vse, kar je imel, je zapustil revnim, zlasti nezakonskim študentom medicine. Hiši na Wolfovi ulici in na Dolenjski cesti sta od l. 1925 za njih brezplačen dom. Doslej je v domovih prebivalo prek 800 »oražnovcev«.

Iz »zaklada«, ki ga je zapustil, so za dekana medicinske fakultete v Ljubljani napravili insignije, v trajen spomin na dr. Ivana Oražna.

Oktober 1989 so se v Kostanjevici zbrali nekdanji »oražnovci«. V rojstni hiši je urejena soba v Oražnov spomin.

Avtorja Zvonka Zupanič-Slavec in Franc Štolfa sta predstavila svojo knjigo v počastitev 130-letnice Oražnovcevega rojstva in 80-letnice medicinske fakultete v Ljubljani.

Nikar ne pomislite, da je knjiga o Oražnu faktografska uspa vanka. Ko jo boste prijeli v roke, jo boste težko odložili! Kupite jo lahko na Inštitutu za zgodovino medicine MF v Ljubljani, Zaloška 7 a. Priporočamo jo vsem slovenskim zdravnikom.

Pa: »S sokolskim Nazdar!«

Ivan F. Lenart

STROKOVNA SREČANJA V LETU 1999



AKTUALNA SPOROČILA

STROKOVNA SREČANJA V LETU 1999

ORGANIZATOR	TERMIN IN KRAJ	TEMA
JANUAR		
Združenje za fizikalno in rehabilitacijsko medicino SZD	2. 01. 99 Maribor - hotel Piramida	Simpozij o zimsko-športnih poškodbah
Sekcija mladih zdravnikov SZD	14. 01. 99 Ljubljana (prostor SZZD - Komenskega 4)	Inhalacijska terapija - tehnike
Združenje psihiatrov SZD v sodelovanju Psihiatrično kliniko	21. in 22. 01. 99 Ljubljana	Lokarjevi dnevi; Forenzična psihiatrija (osebne motnje, diagnostika, terapija, izvedenstvo)
Sekcija za klinično nevrofiziologijo SZD	27. 01. 99 Ljubljana	EEG in evocirani potenciali v neonatalni intenzivni enoti
Zruženje za infektologijo SZD v sodelovanju s Revmatološko sekcijo SZD in kliniko	22. in 23. 01. 99 Ljubljana (Lek - Verovškova 51)	Infektološko-revmatološki simpozij
Sekcija za epileptologijo SZD	29. in 30. 01. 99 Ljubljana	Zdravljenje epilepsije pri odraslih - predavanje Kritični pogledi na zdravljenje epilepsije z zdravili - delavnica
Sekcija mladih zdravnikov SZD	29. in 30. 01. 99 Ljubljana (prostor Krke)	Kardiološki simpozij; Hipertenzija, Srčno popuščanje, Hiperlipidemija, Predstavitev primerov
SZD - Koroško zdravniško društvo	januar 99 Slovenj Gradec	Popuščanje srca
FEBRUAR		
SZD-Goriško zdravniško društvo	11. in 12. 02. 99 12. Kranjska Gora	Posvetovanje športne medicine združeno s smučarskim tekmovanjem zdravnikov dežel Alpe-Jadran
Združenje za pediatrijo SZD	12. 02. 99 Ljubljana zor	Motnje v razvoju kolka - Preventivni pregledi otrok in mladostnikov - Zakonodaja, financiranje, nad
Sekcija za klinično nevrofiziologijo SZD	19. 02. 99 Ljubljana	Metabolne miopatije: klinične, elektrofiziološke, morfološke, in biokemične značilnosti s prikaz lastnih primerov
Sekcija mladih zdravnikov SZD	februar 99 Ljubljana /prostor SZZD/	Medikamentozno zdravljenje bolečine
Slovensko združenje za nuklearno medicino in Sekcija za nuklearno medicino SZD	februar 99 Ljubljana	Novosti v nuklearni medicini in Novosti v radiofarmaciji Doktrina diagnostike in zdravljenja ščitničnih bolezni in Organizacija zdravljenja z radiojodom v Sloveniji
Združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino SZD	februar 99 Ljubljana	Zdravljenje akutne bolečine - sekcijski sestanek
SZD - Koroško zdravniško društvo	februar 99 Slovenj Gradec	Kožni malignomi
MAREC		
Združenje urologov SZD in Klinični oddelek za urologijo Ljubljana	6. 03. 99 Ljubljana ?	Zdravljenje raka prostate
Kancerološka sekcija SZD	12. in 13. 03. 99 - Laško	14. onkološki vikend; pljučni rak; rak ščitnice
Sekcija za humano genetiko SZD	12. in 13. 03. 99 Ljubljana	Učna delavnica medicinske genetike
Sekcija za klinično nevrofiziologijo SZD	19. 03. 99 - Ljubljana	Motnje hoje in kineziološka analiza
Psihiatrična klinika in Združenje psihiatrov SZD	19. in 20. 03. 99 Ljubljana, Klinični center	Simpozij o schizofreniji z mednarodno udeležbo

Društvo nefrologov Slovenije	26. in 27. 03. 99 Kranjska Gora - hotel Lek	Strokovni sestanek; Teme iz klinične nefrologije, dialize in transplantacije ledvic
Sekcija za kemoterapijo SZD	26. in 27. 03. 99 Ljubljana	Infektološki simpozij
Združenje za fizikalno in rehabilitacijsko medicino SZD	26. in 27. 03. 99 Rogaška Slatina	Quo vadis slovenska rehabilitacijska medicina, Lezije spodnjega motorič. nevrona – stimulirati ali ne?
Sekcija za kemoterapijo SZD in Klinika za infekcijske bolezni	26. in 27. 01. 99 27. Ljubljana - KC	Infektološki simpozij
Sekcija mladih zdravnikov SZD	4. 03. 99 Ljubljana (prostori SZD, Komenskega 4)	Herpes
Združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino SZD	marec 99 Ljubljana	Pisanje primarnega dokumenta Osnove pisanja strokovnega članka
Združenje za akupunkturo SZD	marec 99	Strokovni sestanek
SZD – Koroško zdravniško društvo	marec 99 – Slovenj Gradec	Osteoporoza

APRIL

Združenje zdravnikov družinske – splošne medicine SZD	2. in 3. 04. 99 Ljubljana - Medicinska fakulteta	Schrottovi dnevi – Novosti simptomatskega zdravljenja kroničnih bolnikov
Združenje dermatovenerologov Slovenije in KC Dermatovenerološka klinika	9. in 10. 04. 99 Ljubljana	Dermatološki simpozij Eritematozne in seboroične kožne bolezni
Združenje za fizikalno in rehabilitacijsko medicino SZD	9. in 10. 04. 99 Rogaška Slatina	I. redni letni sestanek sekcije, Quo vadis slovenska rehabilitacijska medicina, Lezije spodnjega motorič. nevrona – stimulirati ali ne?
Združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino SZD	9.–11. 04. 99 Portorož, Ljubljana	F.E.A.A. – Podiplomsko izobraževanje iz anesteziologije
Endokrinološka sekcija SZD	9. in 10. 04. 99 Rogla	Habetologija, Endokrinologija, Tirologija, Pediatrična endokronologija
Združenje za endoskopsko kirurgijo SZD	15.–17. 04. 99 Kranjska Gora – hotel Kompas	V. kongres endoskopske kirurgije Slovenije z mednarodno udeležbo
Sekcija za zobne bolezni in endodontijo SZD	16. in 17. 04. 99 Bled	8. simpozij zobnih bolezni in edont., Adhezivna tehnika izdelave plomb, Novosti pri delu na področju endodontije, Uporaba mikroskopa, ...
Združenje za žilne bolezni SZD	16. in 17. 04. 99 Šmarješke Toplice	Letno srečanje; Implantanti, ki se uporabljajo pri terapevtskih posegih na žilju
Sekcija za šolsko in visokošolsko medicino SZD	17. 04. 99 Radenci	Srečanje ob 50-letnici šolske medicine
Alergološko imunološka sekcija SZD	22. 04. 99 Ljubljana	Izbrana poglavja iz alergologije
Sekcija za klinično nevrofiziologijo SZD	23. 04. 99 Ljubljana	Motnje v EEG, Nevrofiziološke meritve vidnega sistema
Sekcija mladih zdravnikov SZD	april 99 – Ljubljana (prostori SZD, Komenskega 4)	Alergije
Sekcija za preventivno medicino SZD	2 dni v aprilu Maribor	Občni zbor – volilna skupščina Strokovni sestanek– Etika v preventivni medicini
Združenje za infektologijo SZD	april 99 Ljubljana	Antibiotično zdravljenje v bolnišnici – predavanje strokovni sestanek
Sekcija za citopatologijo SZD	april ali junij 99 Ljubljana	Delavnica iz ginekološke citologije
SZD – Koroško zdravniško društvo	april 99 Slovenj Gradec	Multipla skleroza

MAJ

Združenje za fizikalno in rehabilitacijsko medicino SZD v sodelovanju s Slovenskim združenjem za zdravljenje bolečine	7. in 8. 05. 99 Maribor Hotel Piramida	Interdisciplinarni posvet o bolečini v križu Terapija bolečine Respiratorna fizikalna terapija
---	--	--

Združenje zdravnikov družinske - splošne medicine SZD	14. in 15. 05. 99 Ljubljana - Smelt	Kongres timov v osnovnem zdravstvu; Ambulantno vodenje bolnikov, Novosti s področja nevrologije, urologije, motenj spolnosti in urgentne medicine
Združenje za gastroenterologijo in hepatologijo Slovenije	14. in 15. 05. 99 Rogaška Slatina	Rogaški dnevi - Krvavitve iz zgornjih prebavil, Funkcionalna diagnostika v gastroenterologiji
Združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino SZD	14. in 15. 05. 99 Portorož	12. simpozij Alpe Adra - AAA 99
Združenje za pediatrijo SZD	17. 05. 99 - Ljubljana	Strokovni sestanek; Otrok kot kirurški bolnik
Združenje urologov SZD v sodelovanju s Kliničnim oddelkom za urologijo Ljubljana	20.-22. 05. 99 Brdo pri Kranju	I. slovenski urološki kongres; Benigna hiperplazija prostate, Inkontinenca, Proste teme
Sekcija za klinično nevrofiziologijo SZD	21. 05. 99 Ljubljana	Nevrofiziološki in nevrodinarski študij pri novorojenčkih z mielomeningokelo
Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD v sodelovanju s SB Maribor	21. in 22. 05. 99 Maribor	Bolnišnične okužbe
Stomatološka sekcija SZD	28. in 29. 05. 99 Portorož - Avditorij	III. mednarodno srečanje stomatologov dežel srednje Evrope; Estetika v stomatologiji
Sekcija mladih zdravnikov SZD	maj 99 - Ljubljana (prostor SZA, Komenskega 4)	Dermatoze
SZA - Združenje otorinolaringologov Slovenije	maj 99 - Ljubljana	Strokovni sestanek
Združenje za infektologijo SZD v sodelovanju SB in ZD Maribor	maj 99 Maribor	Bedjaničev simpozij - Okužbe s herpes virusi
Sekcija za otroško nevrologijo SZD	Maj ali junij 99 Koper	Strokovni sestanek: Predstavitev kliničnih primerov s področja otroške nevrologije
Sekcija za partizansko zdravstvo SZD	maj ali junij 99 Ljubljana	Občni zbor sekcije Pregled opravljenega dela Program dela za leto 1999/2000
SZA - Koroško zdravniško društvo	Maj 99 - Slovenj Gradec	ORL tema

JUNIJ

Društvo nefrologov Slovenije	11. in 12. 06. 99 Kranjska Gora - hotel Lek	Strokovni sestanek - teme iz klinične nefrologije, dialize in transplantacije ledvice
Sekcija za klinično nevrofiziologijo SZD Sekcija mladih zdravnikov SZD	18. 06. 99 - Ljubljana junij 99 - Ljubljana (prost. SZA)	Medoperativni nevrofiziološki nadzor hrbtenjače Arterijska hipertenzija
Združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino SZD	junij 99 Ljubljana	Blok bronhialnega pleteža
Revmatološka sekcija SZD	junij 99 nekje v Prekmurju	Strokovna predavanja in problematika v okviru slovenske revmatologije
Združenje za infektologijo SZD	junij 99 - Ljubljana	Strokovni sestanek - Vloga in položaj infektologa v Sloveniji
Združenje za infektologijo SZD	junij 99 - Novo mesto	Strokovni sestanek - respiratorne okužbe
Sekcija za medicino dela SZD	Junij 99 - Novo mesto	Strokovni posvet - Ergonomija in medicina dela
Združenje zobnih in čeljustnih ortopedov SZD	Junij 99 - Ljubljana	LOK (letni ortodontski kolokvij)

JULIJ

Slovensko združenje za nuklearno medicino in Sekcija za nuklearno medicino SZD v sodelovanju z Mednarodno agencijo za atomsko energijo ...	5. do 16. 07. 99 Ljubljana	Tečaj nuklearnomedicinske onkologije
--	-------------------------------	--------------------------------------

SEPTEMBER

Kancerološka sekcija SZD in Onkološki inštitut Ljubljana	2.-5. 09. 99 Bled	Redni delovni sestanek skupine International Breast Cancer Study Group (IBCSG), Delovni sestanek za izredno izpeljavo mednarodnih kliničnih raziskav raka dojke, program pripravil koordinacijski center v Bernu
Združenje zdravnikov družinske - splošne medicine	8.-12. 09. 99 Bled	Mednarodna učna delavnica; Vodenje kroničnih bolnikov

Združenje internistov SZD	17. 09. 99 – Ljubljana	Novejši dosežki v interni medicini
Sekcija za klinično nefrofizilogijo SZD	24. 09. 99 – Ljubljana	Kvantitativna elektromiografija
Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD	24. in 25. 09. 99	Diagnostika in terapija arterijske hipertenzije; Hipertenzija kot dejavnik tveganja
Sekcija za splošno medicino SZD in Krka Zdravilišča	24. in 25. september 1999 Šport hotel Otočec	5. Krkini rehabilitacijski dnevi
Sekcija mladih zdravnikov SZD	September 99 – Ljubljana (prostori SZD, Komenskega 4)	Sekundariat in perspektiva družinskega zdravnika
Revmatološka sekcija SZD	september 99 – Dolenj. Toplice	Strokovna predavanja in pereča problematika
Sekcija za otroško nevrologijo SZD	jeseni 99 Ljubljana	Strokovno srečanje: Celostna obravnava otrok z meningokelo
Združenje psihiatrov SZD	jesen 99 Ljubljana - Cankarjev dom	Rehabilitacija v psihiatriji – Psihiatrija in skupnostne službe, Sodelovanje pri rehabilitaciji ljudi s psihotično motnjo
Sekcija šolske in visokošolske medicine v sodelovanju s sekcijo iz Hrvaške in Italije	september 99 Firence	Srečanje treh dežel

OKTOBER

Združenje za pediatrijo SZD	1. 10. 99 – Izola	Strokovni sestanek ; Bolezni odvisnosti
Združenje zdravnikov družinske – splošne medicine SZD	1. in 2. 10. 99 Otočec	Krkini rehabilitacijski dnevi; Rehabilitacija bolnikov z boleznimi srca in ožilja ter lokomotorne aparata
Združenje medicine športa SZD v sodelovanju	1. do 3. 10. 99 Celje-Celjski sejem »Celjanka«	Mednarodni simpozij - IX. Dnevi športne medicine Slovenije; Medicina športa – šolska medicina; Medicina športa in psihologija športa; Konzilijarne dejavnosti v medicini športa
Društvo za oralno zdravje Slovenije	15. in 16. 10. 99 16. Brdo pri Kranju	6. Dnevi oralnega zdravja Teme: preventiva, pedagogika, psihologija, preventivna ortodontija
Slovensko zdravniško društvo	22. in 23. 10. 99 – Nova Gorica	136. redno letno srečanje
Združenje zdravnikov družinske – splošne medicine SZD	22. in 23. 10. 99 Kranj	Učne delavnice (ekvivalent mednarodni) – Vodenje kroničnih bolnikov
Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD – Združenje za infektologijo	22. in 23. 10. 99 Nova Gorica	Mikrobiološka analiza kužnin
Sekcija za stomatološko protetiko SZD	22 in 23. 10. 99 Bled	13. stomatoprotetični simpozij, Klinični in stomatološki postopki v stomatološki protetiki
Sekcija mladih zdravnikov SZD	oktober 99 – Ljubljana (prostori SZD, Komenskega 4)	Povečana ščitnica – diferencialna dg.
Slovensko združenje za nuklearno medicino in Sekcija za nuklearno medicino SZD	oktober 99 Trst, Izola medicne	Novosti v nuklearno medicinski hematologiji, Novosti v »zeleni knjigi« na področju nuklearne
Društvo nefrologov Slovenije	oktober 99 Brdo pri Kranju	2. slovensko-nemško-hrvaški simpozij iz nefrologije in hipertenzije; Prikaz zadnjih dosežkov
Združenje za infektologijo SZD	oktober 99 Ljubljana	Strokovni sestanek ; Vloga in položaj infektologa v Sloveniji
Sekcija za preventivno medicino SZD	2 dni v oktobru	Strokovni sestanek – Raziskovanje na področju preventivne medicine
Združenje urologov SZD v sodelovanju z Združenjem urologov Avstrije-Štajerske in Koroške	začetek oktobra Celovec	Simpozij – Proste teme
Združenje za fizikalno in rehabilitacijsko medicino SZD	oktober ali november 99 Zdravilišče Terme Zreče	Letna skupščina in strokovni sestanek; Etiologija in patogeneza osteoporozе – Terapija in preventiva, rehabilitacija po tipičnih poškodbah

NOVEMBER

Združenje za gastroenterologijo in hepatologijo SZD	12 in 13. 11. 99 Zdravilišče Atomske Toplice – Podčetrtek	Strokovni sestanek; Akutni pankreatitis, Proste teme, Poročila s kongresov
---	--	--

Sekcija za klinično nevrofiziologijo SZD	19. 11. 99 Ljubljana	Opredelitev slušne nevropatije z avdiometričnimi in elektrofiziološkimi metodami
Združenje zdravnikov družinske – splošne medicine SZD	19. in 20. 11. 99 Ptuj	Učne delavnice (ekvivalent mednarodni); Vodenje kroničnih bolnikov
Društvo nefrologov Slovenije	26. in 27. 11. 99 Kranjska Gora - hotel Lek	Strokovni sestanek; Teme iz klinične nefrologije, dialize in transplantacije ledvic
Sekcija za šolsko in visokošolsko medicino SZD	26. 11. 99 – Ljubljana	Občni zbor; Strokovna tema – pedopsihiatrična
Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD	26. in 27. 11. 99 Ljubljana - MF	Simpozij – Imunologija in klinika II
KC – Dermatovenerološka klinika in združenje dermatovenerologov Slovenije	Sredi novembra 99 Ljubljana	Mednarodni simpozij o pigmentnih spremembah na koži
Sekcija mladih zdravnikov SZD	november 99 – Ljubljana (prostori SZD, Komenskega 4)	Epilepsija
Sekcija za medicino dela SZD in Združenje dermatovenerologov SZD	November 99 Rogaška Slatina	Strokovni posvet – Bolezni kože in delovno okolje Občni zbor sekcije
SZD – Združenje otorinolaringologov	november 99 – Ljubljana	Strokovni sestanek
Sekcija za epileptologijo SZD	november 99 Ljubljana	Simpozij (mednarodni) ob 45-letnici epileptologije v Sloveniji; Vsestranska skrb za bolnike z epilepsijo
Revmatološka sekcija SZD v sodelovanju MF – Inštitut za patologijo	november 99 Ljubljana	Plečnikovi dnevi - posvečeni revmatičnim boleznim

DECEMBER

Združenja za pediatrijo SZD	3. 12. 99 Ljubljana	Strokovni sestanek s skupščino; Limfadenopatija
Združenje zdravnikov družinske – splošne medicine SZD	3. in 4. 12. 99 Kranj	Simpozij - Bolnik z duševnimi motnjami v osnovnem zdravstvu; Komunikacija z bolnikom z duševnimi motnjami, odkrivanje, obravnava težavnega bolnika
Združenje zdravnikov družinske – splošne medicine SZD	10. in 11. 12. 99 Cerknica	Učne delavnice (ekvivalent mednarodni); Vodenje kroničnega bolnika
Sekcija za klinično nevrofiziologijo SZD	17. 12. 99 – Ljubljana	Zanimivi primeri iz elektrofizioloških laboratorijev
Sekcija mladih zdravnikov SZD	december 99 – Ljubljana (prostori SZD, Komenskega 4)	Sekvenčno zdravljenje z antibiotiki
Združenje pnevmologov SZD	december 99	Letna konferenca
Združenje zobnih in čeljustnih ortopedov SZD	december 99 – Nova Gorica	Strokovni sestanek
Združenje za infektologijo SZD	december 99 – Ljubljana	Letna skupščina in strokovni sestanek
Sekcija za humano genetiko SZD	prva polovica leta Ljubljana	Sestanek iniciativne skupine Združenja Alpe-Jadran za humano genetiko
Sekcija za humano genetiko SZD	druga polovica leta Ljubljana	Dnevi medicinske genetike
Medikohistorična sekcija SZD	marca-junija, oktobra-decembra 99 Maribor	8 strokovnih sestankov in simpozij
Sekcija transfuzijske medicine SZD	skozi leto 99 – Maribor	10 strokovnih sestankov
Sekcija za humano genetiko SZD	vsak zadnji torek v mesecu Ljubljana, Ginekološka klinika	Strokovna predavanja s področja medicinske genetike
Sekcija za citopatologijo SZD	pomlad, jesen 99 Ljubljana	Predvidoma štirje strokovni sestanki
Pedontološka sekcija SZD	skozi leto 99	Štirje standardni strokovni sestanki Volilni občni zbor sekcije s strokovno temo
Društvo travmatologov Slovenije	v letu 99 Celje	Mednarodni simpozij; Razlikovanje poškodb od bolezenskih posledic na kolenu
ZD Novo mesto	Vsako prvo sredo v mesecu Novo mesto	12 strokovnih predavanj
ZD Ptuj	Skozi leto – Ptuj	12 do 16 strokovnih predavanj
Koroško zdravniško društvo	v drugi polovici leta Slovenj Gradec	še 6 strokovnih sestankov

UČNA BOLNIŠNICA MARIBOR
 in
CENTER ZA MIKROBIOLOGIJO MARIBOR
 s sodelovanjem
SEKCIJE ZA KLINIČNO MIKROBIOLOGIJO IN HOSPITALNE INFEKCIJE
 in
ZDRUŽENJA ZA INFEKTOLOGIJO PRI SZD
 organizira
SESTANEK
BOLNIŠNIČNE OKUŽBE
21. in 22. maja 1999

PROGRAM SESTANKA

Sreda, 21. maja 1999

9.00–9.20	D. Piškur-Kosmač	Organizacija nadzora bolnišničnih okužb v Republiki Sloveniji in predlog pravilnika o nadzoru okužb v zdravstvenih ustanovah
9.20–9.35	M. Škerl	Kako organizirati in izvajati nadzor okužb v bolnišnicah in stacionarnih ustanovah?
9.35–9.50	B. Kotnik-Kevorkijan	Delo komisije za nadzorovanje bolnišničnih okužb v Učni bolnišnici Maribor
9.50–10.00		Razprava in odmor
10.00–10.15	J. Muzlovič	Presečna študija bolnišničnih pljučnic v Sloveniji
10.15–10.30	D. Avsec-Letonja	Problem bolnišničnih okužb v kirurški intenzivni enoti za odrasle
10.30–10.45	R. Parežnik	Problem bolnišničnih okužb v internistični intenzivni enoti za odrasle
10.45–11.00	M. Derganc	Problem bakterijskih bolnišničnih okužb in sprememba bakterijske flore v pediatrični intenzivni enoti
11.00–11.15	T. Lužnik-Bufon	Kaj vemo danes o pomenu izolacije bolnikov?
11.15–11.25		Razprava
11.25–11.45		Odmor
11.45–12.00	J. Gorišek	Delo komisije za uporabo antibiotikov
12.00–12.20	M. Marolt-Gomišček	Smiselni ukrepi glede porabe antibiotikov v bolnišnici
12.20–12.40	H. Kolmos	Clinical microbiologist and antibiotic therapy
12.40–13.00	M. Gubina	Prikaz mednarodne raziskave o bakterijski občutljivosti na antibiotike
13.00–13.15	T. Žohar-Čretnik	Problem MRSA
13.15–13.30	A. Štorman	Kakšne so možnosti za razvoj VRE
13.30–13.45	M. Mueller-Premru	Izkušnje z β -laktamazami razširjenega spektra pri nas
13.45–14.00		Razprava
14.00–15.00		Odmor in prigrizek
15.00–15.15	A. Z. Dragaš	Naše izkušnje z umivanjem in razkuževanjem rok
15.15–15.30	W. Koller	Hand washing and hand disinfection in hospital – when and why
15.30–15.45		Discussion
15.45–16.00		Odmor
16.00–16.15	J. Gorišek	Glivne bolnišnične okužbe
16.15–16.30	A. Golle	Glivne okužbe pri kirurških bolnikih
16.30–16.45	Š. Grosek	Glivne okužbe v pediatrični intenzivni enoti
16.45–17.00		Razprava in odmor

17.00-17.15	T. Lužnik-Bufon in sod.	Rotavirusi v bolnišnici
17.15-17.30	S. Burja	Bolnišnična epidemična okužba na neonatalnem odseku porodnišnice Maribor
17.30-17.45	M. Jereb	Respiratorni sincicijski virus in okužbe pri odraslih
17.45-18.00	L. Vučajnk	Bolnišnična okužba z respiratornim sincicijskim virusom na pediatričnem oddelku
18.00-18.15		Razprava
20.30		Večerja

Četrtek, 22. maja 1999

**Praktična delavnica in preprečevanje okužb
Učna bolnišnica Maribor**

- I.
 - a) umivanje rok, razkuževanje
 - b) uporaba rokavic
- II. Postopki za preprečevanje bolnišničnih pljučnic
 - a) respiratorna oprema
 - b) bronhoskop
- III. a) preprečevanje prenosa okužb s krvjo
 - b) bolnik z aidsom in hepatitis
- IV. Zaščita osebja in bolnikov
 - a) izolacije
 - b) cepljenja

Za delavnico: 40 oseb, zdravniki, medicinske sestre z visoko in višjo izobrazbo, higieniki.

Kotizacija za udeležence znaša 18.000,00 SIT za 2 dni, 14.000,00 SIT za en dan. Upokojenci in študenti kotizacije ne plačajo.

Prijavo pošljite na naslov: **Slavica Lorenčič-Robnik, dr. med. spec. klinične mikrobiologije**
Zavod za zdravstveno varstvo
Center za mikrobiologijo
Prvomajska 1, 2000 Maribor
Tel.: 062 / 414 200, fax: 062 / 45 00 193
E-mail: robnik@epis.zzv-mb.si

Kotizacijo pošljite na žiro račun 51800-603-34142, namen: Hospitalne infekcije.

Na željo lahko rezerviramo prenočišče v hotelu.

ORAŽNOVCI VSEH GENERACIJ

ZAPIŠITE SVOJE VTISE O BIVANJU V ORAŽNOVEM DOMU

V pripravi je knjiga **Iz življenja oražnovcev**. Ker bi radi čimbolj slikovito in mozaično predstavili teh 75 let, vas prijazno vabimo, da svoje najrazličnejše vtise iz tega obdobja strnete v zanimiv zapis. Dodajte prosim svoje generalije. V knjigi boste citirani (razen če tega ne želite). Zapise in po možnosti podnaslovljene fotografije (jih vrnemo) prosimo pošljite na naslov:

Inštitut za zgodovino Medicinske fakultete v Ljubljani

Zaloška 7a, 1000 Ljubljana

Tel., fax 061 / 317-559.

Hvala za sodelovanje. Z Vami bomo minljivosti časa in človeškega spomina iztrgali dragocena pričevanja.



SLOVENSKO DRUŠTVO HOSPIC

vabi

zdravnike, medicinske sestre, socialne delavce, vzgojitelje, psihologe in vse, ki jih tema zanima

na simpozij

KO UMRE OTROK

Sobota, 29. maja 1999 od 9. do 16. ure
Velika predavalnica Medicinske fakultete, Korytkova ulica 2,
Ljubljana

PROGRAM

8.30-9.00		Prijava udeležencev
9.00-10.30	<i>Metka Klevišar</i> <i>Urs Hunziker</i> <i>Peter Fässler-Weibel</i>	Pozdrav in uvodne misli Nemoč diagnoze - Uvod v temo s prikazom primera Kako bolezen vpliva na družino
10.30-10.45		Odmor
11.45-12.30	<i>Janez Primožič, Minja Petrovič</i> <i>Peter Fässler-Weibel</i>	Zdravstveno osebje ob umiranju otroka Psihološko spremljanje
12.30-13.15		Odmor
13.15-16.00	<i>Urs Hunziker</i> <i>Peter Fässler-Weibel</i>	Akutna smrt na kliniki Smrt zaradi nesreče Skupni pogovor Zaključek seminarja

Za prevajanje iz nemščine bo poskrbljeno.

Kotizacija za seminar je 6.000,00 SIT, za študente 2.000,00 SIT.
Nakažete jo na ŽR društva: 50106-678-703305, sklicna št. 00 333.

Zbornica zdravstvene nege daje soglasje, da se udeležba na seminarju upošteva pri napredovanju.

Prijave na naslov: *Slovensko društvo hospic*
Gospodarska 10, 1000 Ljubljana
Tel.: 061 / 13 15 399

Predavatelji: *Peter Fässler-Weibel*, zakonski in družinski terapevt, vodi svetovalni center Spremljanje v trpljenju in žalovanju v Winterthurju, Švica.
Urs Hunziker, dr. med., predstojnik otroške klinike v Winterthurju.
Janez Primožič, doc., dr. med., predstojnik oddelka za otroško kirurgijo Kliničnega centra v Ljubljani.
Minja Petrovič, višja medicinska sestra oddelka za otroško kirurgijo Kliničnega centra v Ljubljani.

ZDRUŽENJE PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

SESTANEK ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

Hotel Slovenija, Portorož, 16. in 17. aprila 1999

PROGRAM

Petek, 16. aprila 1999

Simpozij: Rinoreja

- 16.00 **S. Šuškovič** Diferencialna diagnoza rinoreje
 16.30 **A. Ihan** Imunopatogeneza rinoreje
 17.00 **M. Fležar** Funkcionalna diagnostika pri rinitisu

Odmor

- 18.00 **M. Košnik** Antiholinergiki v terapiji rinitisa
 18.30 **I. Kern** Nosni lavat pri rinoreji
 19.00 **J. Podboj** Obravnava rinoreje s strani otorinolaringologa
 20.00 Skupna večerja

Sobota, 17. aprila 1999

Simpozij: Novi pogledi na smernice za obravnavo bolnika z astmo

- 9.00 **J. Šorli** Definicija, klasifikacija in diagnoza astme
 9.30 **S. Šuškovič** Trajno zdravljenje astme pri odraslem
 10.00 **M. Košnik** Zdravljenje poslabšanj astme pri odraslem

Odmor

- 11.00 **V. Maček** Obravnava otroka z astmo
 11.30 **S. Kajba** Samozdravljenje in vzgoja bolnika z astmo
 12.00 **F. Kandare** Ocena delazmožnosti bolnika z astmo
 13.00 Zaključek srečanja

Doc. dr. Stanislav Šuškovič,
predsednik združenja

ZDRUŽENJE ZA PERINATALNO MEDICINO SZD

organizira

učno delavnico in seminar s temo

PLODOVA RAST

Otočec, Hotel Šport, 4.-5. junija 1999

Informacije: Združenje za perinatalno medicino, Slovensko zdravniško društvo, Porodnišnica Ljubljana, Zaloška 11, 1000 Ljubljana, tel./fax: 061 / 315 328

SLOVENSKO MENOPAVZNO DRUŠTVO
 Šlajmerjeva 3, Ljubljana
MENOPAVZNA ŠOLA ZA ZDRAVNIKE

Dobrna, 16. in 17. april 1999

PROGRAM

Petek, 16. april 1999

13.00–13.30 **L. Andolšek-Jeras** Menopavza – začetek novega življenjskega obdobja

Moderatorja: S. Peterlin, I. Praznik

13.30–14.00 **H. Meden-Vrtovec** Ženska pred in po menopavzi
 14.00–14.30 **M. Uršič-Vrščaj** Rak in hormonsko nadomestno zdravljenje
 14.30–15.00 **B. Kralj** Urogenitalne težave
 15.00–15.30 **J. Mlakar** Psihične spremembe v klimakteriju
 15.30–16.00 Odmor s prigrizkom

Moderatorici: L. Andolšek-Jeras, I. Seher-Zupančič

16.00–16.30 **M. Hren-Božič** Hormonsko nadomestno zdravljenje
 16.30–17.15 **A. Pretnar-Darovec,**
G. Gaber Alternativni postopki (prehrana, telesna aktivnost)
 17.15–17.45 **I. Keber** Koronarne bolezni in hormonsko nadomestno zdravljenje
 17.45–18.15 **B. Zorn** Andropavza
 18.15–18.30 Predstavitve sponzorja

Sobota, 17. april 1999

Moderatorja: H. Meden-Vrtovec, V. Weber

9.00–9.30 **A. Kocijančič** Osteoporoza
 9.30–10.00 **S. Peterlin, J. Čakš** Obravnava menopavznih težav na različnih ravneh zdravstvenega varstva
 10.00–10.30 Odmor s čajem in kavo

	Skupina 1	Skupina 2	Skupina 3
10.30–11.00	Vajalnica I	Vajalnica II	Vajalnica III
11.00–11.30	Vajalnica III	Vajalnica I	Vajalnica II
11.30–12.00	Vajalnica II	Vajalnica III	Vajalnica I

Vajalnica I: **Obravnava peri- in pomenopavzne ženske**

S. Peterlin, L. Andolšek-Jeras, J. Čakš

Vajalnica II: **Zdravljenje v peri- in pomenopavzi**

H. Meden-Vrtovec, M. Hren-Božič, A. Kocijančič, A. Pretnar-Darovec, G. Gaber

Vajalnica III: **Klinični primeri**

I. Keber, M. Uršič-Vrščaj, B. Kralj, J. Mlakar

Informacije in prijave: *prim. dr. Slavko Peterlin*

Tavčarjeva 7, 3000 Celje

dr. Igor Praznik

Kerševa 2, 3212 Vojnik

Tel.: 063 / 483 282 in 063 / 773 504

Kotizacija: 30.000,00 SIT, žiro račun 50101-678-70008 SMD Ljubljana

SLUŽBA ZA MEDICINSKO GENETIKO
GINEKOLOŠKA KLINIKA LJUBLJANA
KLINIČNI CENTER LJUBLJANA
in
ZDRUŽENJE ZA HUMANO GENETIKO
SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

UČNA DELAVNICA
**MEDICINSKA GENETIKA V SPLOŠNI
IN DRUŽINSKI MEDICINI**

Ginekološka klinika Ljubljana, 9. in 10. april 1999

PROGRAM

Petek, 9. april 1999

8.30-9.00	Registracija
9.15-9.50	Medicinska genetika v splošni medicini
10.00-10.35	Medicinska citogenetika
10.45-11.00	Odmor
11.00-11.35	Medicinska citogenetika
11.45-12.20	Medicinska molekularna genetika
12.30-14.00	Kosilo
14.00-14.35	Medicinska genetika v ginekologiji in porodništvu
14.45-15.20	Medicinska genetika v nevrologiji
15.30-15.45	Odmor
15.45-16.30	Medicinska genetika v onkologiji
16.30-18.00	Delo v skupinah
18.00	Večerja

Sobota, 10. april 1999

9.00-9.35	Medicinska genetika v pediatriji
9.45-10.20	Medicinska genetika v okulistici
10.30-10.45	Odmor
10.45-11.20	Presejalni testi
11.30-12.05	Genetsko svetovanje
12.15	Zaključek

SPLOŠNE INFORMACIJE

Prijava in informacije: *Mojca Gorjanc*

Služba za medicinsko genetiko
Ginekološka klinika Ljubljana
Tel./fax: 061 / 14 01 137

Kotizacija:

25.000,00 SIT, plačana do 31. marca 1999, po 31. marcu 30.000,00 SIT.

Žiro račun: 50100-133 05-1016113-641/90 - za SMC

Kotizacija vključuje predavanja, gradivo, prigrizek s pijačo v odmorih in večerjo.

Udeležba na Učni delavnici velja za podaljšanje licence.

Važno: število udeležencev je omejeno!

PRIJAVNICA

MEDICINSKA GENETIKA V SPLOŠNI IN DRUŽINSKI MEDICINI

Ime in priimek _____

Ustanova _____

Poklic _____

Telefon _____ Fax _____

Datum _____ Podpis _____

Prijavnico in fotokopijo potrdila o plačilu kotizacije pošljite po faxu ali na naslov:

Mojca Gorjanc, Služba za medicinsko genetiko, Ginekološka klinika, Klinični center Ljubljana, Šljamerjeva 3,
1525 Ljubljana, telefon/fax 061 / 14 01 137

INŠTITUT ZA PATOLOGIJU,
INŠTITUT ZA ANATOMIJO,
INŠTITUT ZA HISTOLOGIJU IN EMBRIOLOGIJU

in

INŠTITUT ZA SODNO MEDICINO MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI,
KLINIČNI ODDELEK ZA REVMATOLOGIJO KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA

ter

SEKCIJA ZA REVMATOLOGIJO

in

ZDRUŽENJE ZA PATOLOGIJU IN SODNO MEDICINO
SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

organizirajo

XXX. MEMORIALNI SESTANEK PROFESORJA JANEZA PLEČNIKA

Z MEDNARODNO UDELEŽBO

s strokovno temo

AVTOIMUNSKÉ SISTEMSKÉ BOLEZNI
AUTOIMMUNE SYSTEMIC DISEASES

povezan s tradicionalnim Koncertom zdravnikov in
praznovanjem 80. obletnice ustanovitve Medicinske fakultete
in Univerze v Ljubljani

Povabljeni tuji predavatelji:

G. Banfi, Italija, J. Churg, ZDA, D. Dekaris, Hrvaška, W. Druml, Avstrija, H. Holzer, Avstrija, C. G. M. Kallenberg, Nizozemska, D. Kerjaschki, Avstrija, P. Maddison, Velika Britanija, Y. Shoenfeld, Izrael in V. S. Vencataseshan, ZDA

2.-3. december 1999, Medicinska fakulteta Ljubljana, Korytkova 2

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
ZDRUŽENJE ZA FIZIKALNO IN REHABILITACIJSKO MEDICINO

in

SLOVENSKO ZDRUŽENJE ZA ZDRAVLJENJE BOLEČINE

vabita na

**INTERDISCIPLINARNO POSVETOVANJE
O BOLEČINI V KRIŽU**

Posvetovanje bo 7. in 8. maja 1999 v kongresnih prostorih hotela Piramida v Mariboru, Ulica heroja Šlandra 10, tel. 062 / 215 971

STROKOVNI PROGRAM

Petek, 7. maja 1999

15.00–15.20	Z. Turk	Socio-ekonomski aspekti bolečine v križu
15.20–15.40	D. Lonžarič	Funkcionalna anatomija ledvene hrbtenice in strukture, ki bolijo
15.40–16.00	M. Kolenc	Vloga rentgenske diagnostike pri opredelitvi bolečine v križu
16.00–16.20	M. Spevak-Klopčič	Nevrofiziološka diagnoza nevralne okvare pri bolnikih z bolečino v križu
16.20–16.40		Diskusija
16.40–17.00		Odmor za kavo
17.00–17.20	M. Lipovšek	Problem bolečine v križu in ishialgije z nevrokirurškega vidika
17.20–17.40	S. Herman	Problem bolečine v križu z ortopedskega vidika
17.40–18.00	M. Vrabl	Vzroki za bolečino po poškodbah torakolumbalne hrbtenice
18.00–18.20	A. Sever	Bolečina v križu in psihološke spremembe
18.20–19.00		Diskusija
20.00		Slavnostna večerja

Sobota, 18. maja 1999

9.00–9.20	B. Matoic	Fizikalno terapevtski ukrepi za lajšanje bolečine v križu
9.20–9.40	J. Hajewska-Kosi	Lajšanje bolečine v križu z akupunkturo
9.40–10.00	N. Krčevski-Škvarč	Vloga medikamentoznih blokad pri obravnavi bolečine v križu
10.00–10.20	Ž. Vrabl	Pseudoradikalarni sindromi in ukrepi na malih sklepkih lumbalne hrbtenice
10.20–10.40		Diskusija
10.40–11.00		Odmor za kavo
11.00–11.20	V. Pišot	Laser in bolečina v križu – pričakovanja in realnost
11.20–11.40	M. Godec, Ž. Vrabl, N. Krčevski-Škvarč	Algoritem zdravljenja bolečine v križu
11.40–12.00		Predstavitve izbranih posterjev
12.00–13.00		Razprava in zaključek posvetovanja

Organizacijski odbor: Prim. mag. **Aleš Demšar**, dr. med., predsednik
asist. mag. **Nevenka Krčevski-Škvarč**, dr. med.
prim. dr. **Zmago Turk**, dr. med.

Strokovni odbor: Asist. mag. **Nevenka Krčevski-Škvarč**, dr. med., predsednica
doc. dr. **Milica Klopčič-Spevak**, dr. med.
prim. **Marija Godec**, dr. med.
prim. mag. **Aleš Demšar**, dr. med.

Informacije in prijave: *Mag. Marjeta Prešern-Štrukelj, dr. med.,* tajnica združenja
 Inštitut RS za rehabilitacijo
 Linhartova cesta 51, 1000 Ljubljana
 tel. 061 / 17 58 212, 17 58 213

ali

asist. mag. Mirt Kamenik, dr. med., tajnik združenja
 Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine
 Splošna učna bolnišnica v Mariboru
 Ljubljanska cesta 5, 62000 Maribor
 tel. 062 / 317 221, int. 15 36 ali 15 68

Kotizacija: 10.000,00 SIT, nakažite jo na ŽRSZD št. 50101-678-48620, sklic na št. 23300 s pripisom »za bolečino v križu«.

Posvetovanje je namenjeno vsem zdravnikom, ki se pri svojem delu srečujejo z bolniki s sindromom bolečine v križu. Prisrčno vabljeni!

Organizacijski odbor

1. SLOVENSKA KONFERENCA O ODVISNOSTI Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Ljubljana, Cankarjev dom, 20.-22. maja 1999

Informacije: *Andrej Kastelic*

Center za zdravljenje odvisnih od drog
 Klinični oddelek za mentalno zdravje
 Zaloška 29, 1000 Ljubljana
 Tel.: 061 / 142 13 50, 140 20 30
 Fax: 061 / 140 21 58
 E-mail: andrej.kastelic@guest.arnes.si

Tatja Kostnapfel-Rihtar

Ministrstvo za zdravstvo
 Štefanova 5, 1000 Ljubljana
 Tel.: 061 / 178 60 40, 178 60 01
 Fax: 061 / 178 60 58
 E-mail: tatja.kostnapfel@gov.si

Teja Alič

Cankarjev dom
 Prešernova 10, 1000 Ljubljana
 Tel.: 061 / 176 71 32
 Fax: 061 / 217 431
 E-mail: teja.alic@cd-cc.si

**ZDRUŽENJE ZDRAVNIKOV DRUŽINSKE-SPLOŠNE MEDICINE
MEDICINSKA FAKULTETA – KATEDRA ZA DRUŽINSKO MEDICINO
INŠTITUT ZA VAROVANJE ZDRAVJA**

organizirajo

SREČANJE SKUPIN (TIMOV) V OSNOVNEM ZDRAVSTVU 1999

IZBRANI ZDRAVNIK IN AMBULANTNO VODENJE BOLNIKA

Novosti s področij nevrologije, motenj spolnosti in urgentne medicine

Ljubljana, konferenčna dvorana SMELT, Dunajska 160, 14. in 15. maja 1999

PRELIMINARNI PROGRAM

Petek, 14. maja 1999

8.40–8.50	Pozdrav <i>Janko Kersnik</i> , predsednik Združenja zdravnikov družinske-splošne medicine Slovenskega zdravniškega društva
8.50–9.10	Uvodno predavanje: »Evidence based medicine« <i>Igor Švab</i> , predstojnik Katedre za družinsko medicino
IZBRANA PREDAVANJA IZ NEVROLOGIJE	
9.10–9.30	<i>D. B. Vodusek</i> Novosti s področja nevrologije
9.30–9.40	Razprava Moderator: Igor Švab
9.40–10.00	<i>M. Kovač</i> Ukrepi na terenu pri bolniku z akutno možgansko kapjo
10.00–10.20	<i>A. Grad</i> Možnosti zdravljenja bolnika po možganski kapi v bolnišnici
10.20–10.30	Razprava
10.30–11.00	Kava
11.00–11.15	<i>D. Grmek, V. Logar</i> Vodenje bolnika po možganski kapi na domu, v ambulanti družinske medicine ali v domu starejših občanov
11.15–11.30	<i>Z. Tičer</i> Nega bolnika po možganski kapi na domu
11.30–11.45	<i>N. Goljar</i> Rehabilitacija bolnika po možganski kapi
11.45–12.00	<i>B. Lisac</i> Vloga fizioterapevta pri rehabilitaciji bolnika po možganski kapi
12.00–12.15	<i>V. Vodopivec</i> Preventiva možganske kapi
12.15–12.30	<i>B. Novak</i> Prikaz bolnika po možganski kapi
12.30–12.45	<i>B. Lovše</i> Izkušnje svojca z bolnikom po možganski kapi
12.45–13.00	Razprava
13.00–13.05	<i>S. Kavčič</i> Predstavitve priročnika Pravočasno in pravilno
13.05–14.30	Kosilo

Petek, 14. maja 1999

SIMPOZIJ 1 (velika dvorana)

14.30–16.00 *R. Ačimovič* Predstavitve društva bolnikov s cerebrovaskularno boleznijo

SIMPOZIJ 2 (mala dvorana)

14.30–16.00 Obravnava dementnega bolnika v ambulanti družinske medicine
Moderator: M. Pentek

Bolnik z Alzheimerjevo boleznijo

Moderator: M. Denišlič

Pfizer – Aricept

16.00–18.30 Praktične vaje – urgentna stanja pri odraslem
– temeljni postopki oživljanja s pripomočki
– intubacija odraslega bolnika in otroka

- prepoznavanje motenj ritma in defibrilacije
- postopki in pripomočki za oživljanje pri odraslem bolniku in otroku
- priporočena oprema za ukrepe pri urgentnih stanjih

Praktične vaje bodo potekale pod vodstvom priznanih strokovnjakov Kliničnega oddelka za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, SPS Kirurška klinika

Moderator: M. Hribar-Habinc

SIMPOZIJ 3 (velika dvorana)

16.00–18.30 Ocenjevanje funkcionalnega stanja starostnika

Moderator: M. Pentek

Vloga medicinske sestre pri zdravljenju starostnika

Moderator:

Praktične vaje: nega stome

Moderator: M. Smolič

Sobota, 15. maja 1999

POGOSTI SIMPTOMI PRI BOLNIKI V AMBULANTI DRUŽINSKE MEDICINE

9.00–9.15	H. Možina	Kolapsna stanja
9.15–9.30	D. Rotar-Pavlič	Hipotonija
9.30–9.45	E. Demšar	Vrtoglavica
9.45–10.00	J. Kersnik	Telesni znaki duševnih motenj
10.00–10.15	V. Božiček	Komunikacija medicinske sestre pri bolniku z nejasnimi simptomi
10.15–10.30		Razprava
10.30–11.00		Kava

IZBRANA POGlavJA MOTENJ SPOLNOSTI

11.00–11.15	M. Bulc	Bolnik, bolnica z motnjami spolnosti v ambulanti družinske medicine
11.15–11.30	G. Žorž	Obravnava bolnika z erektilno disfunkcijo v ambulanti družinske medicine
11.30–11.45	C. Oblak	Obravnava in medikamentozno zdravljenje bolnika z erektilno disfunkcijo v urološki ambulanti
11.45–12.00		Obravnava bolnic z motnjami spolnosti v ginekološki ambulanti
12.00–12.15	I. Praznik	Medikamentozni stranski učinki na spolnost
12.15–12.30	S. Ziherl	Psihiatrična obravnava bolnika, bolnice z motnjami spolnosti
12.30–12.45	T. Grgurevič-Plankar	Odnosni vidik motenj spolnosti
12.45–13.00		Razprava

SIMPOZIJ 1

13.30–15.00 Novosti na področju zdravljenja erektilne motnje

Moderator: C. Oblak

Na srečanju timov v osnovnem zdravstvu bodo kolegi predstavili rezultate raziskav na področju družinske medicine v obliki posterjev.

Organizacijski odbor: Irena Vatovec-Progar, Josip Car, Danica Rotar-Pavlič, Janko Kersnik, Vlasta Vodopivec-Jamšek, Anton Grad

Strokovni odbor: doc. dr. Igor Švab, dr. med., prof. dr. David B. Vodusek, dr. med., prof. dr. Črt Marinček, dr. med., prof. dr. Miro Denišlič, dr. med., doc. dr. Ciril Oblak, dr. med., doc. dr. Anton Grad, dr. med., doc. dr. Slavko Ziherl, dr. med., prim. dr. Miša Hribar-Habinc, dr. med., prim. Ruža Ačimovič, dr. med., Vesna Božiček, vms

Kotizacija: Vključuje udeležbo na kongresu in osvežitve med konferenco. Plačati jo je možno s položnico ob registraciji na sestanku.

Zdravniki v osnovnem zdravstvu	19.000,00 SIT
Sekundariji	10.000,00 SIT
Medicinske sestre in zdravstveni tehniki	14.000,00 SIT
Študenti	brez kotizacije

Udeležba na praktičnih vajah stane 5.900,00 SIT ter se zaračuna posebej.

Simpoziji so vključeni v kotizacijo in omogočajo izbiro med več vzporedno potekajočimi programi.

Organizator prosi, da ob prijavi navedete simpozij, katerega se nameravate udeležiti.

Plačilo s položnico: Namen nakazila: Srečanje timov v osnovnem zdravstvu

Prejemnik: Sekcija za splošno medicino, SZD, Komenskega 4, 1000 Ljubljana

Številka računa: 50101-678-48620

Sklic na številko: 20402

STOMATOLOŠKA SEKCIJA SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

obvešča
vse zobozdravnike Slovenije, da prireja

3. MEDNARODNO SREČANJE STOMATOLOGOV DEŽEL SREDNJE EVROPE

IIIrd INTERNATIONAL MIDDLE-EUROPEAN DENTAL MEETING

Glavna tema
ESTETIKA V STOMATOLOGIJI

Portorož, 28.–29. maja 1999, Velika dvorana Avditorija Portorož

PROGRAM

Četrtek, 27. maja 1999

Od 15.00 dalje Dentalna razstava

Petek, 28. maja 1999

9.00	Svečana otvoritev srečanja Nagovori organizatorjev in gostov Kulturni program	
	Moderator: M. Rode	
10.00–10.15	M. Rode	Slovenija
10.15–11.00	B. Sotošek	Slovenija
11.00–11.45	S. Varga	Hrvaška
11.45–12.30	Ž. Muretić	Hrvaška
12.30–12.45		Razprava
12.45–15.15		Odmor za kosilo
	Moderator: V. Jerolimov	
15.15–16.00	L. Marion, I. Kopač	Slovenija
16.00–16.45	E. Spiechowicz, M. Kubani	Poljska
16.45–17.30	D. DiLenarda, M. Cadenaro, D. Angerame, R. Rizzo	Italija
17.30–18.15	S. Höfer	Avstrija
18.15–19.00	G. Unterbrink	Liechtenstein
19.00–19.30		Razprava
20.30		Srečanje udeležencev

Sobota, 29. maja 1999

	Moderator: M. Rode	
9.00–9.45	L. Perinka	Češka
9.45–10.30	C. Dombi	Madžarska
10.30–11.15	M. Straka	Slovaška
11.15–11.45		Razprava in zaključek srečanja
12.00	Volilni občni zbor Stomatološke sekcije SZD	

Splošne informacije:

- Organizator:** Stomatološka sekcija SZD, Ljubljana
Komenskega 4
tel.: 061 / 317 868
faks: 061 / 301 955
- Kraj srečanja:** AVDITORIJ Portorož
- Rezervacije prenočišč:** KKC Avditorij, Senčna pot 10, Portorož
tel.: 066 / 476 700 – **Pozor – novi številki**
faks: 066 / 476 718
- Dentalna razstava:** Velika tradicionalna razstava dentalnih aparatov in materialov znanih domačih in evropskih proizvajalcev ob priliki 3. mednarodnega srečanja stomatologov dežel Srednje Evrope – KKC Avditorij Portorož, že v četrtek, 27. maja 1999
- Kotizacija:** Do 15. aprila 1999 20.000,00 SIT, po tem datumu in na recepciji Avditorija v Portorožu 23.000,00 SIT
- Žiro račun:** Slovensko zdravniško društvo, Ljubljana
50101-678-48620, sklic na 22001 – **Pozor – nova številka**
- Opozorilo:** Potrdila o plačani kotizaciji predložite ob registraciji v kongresni recepciji.
- Sprejemna pisarna:** V KKC Avditorij od 27. maja 1999 vsak dan od 8. do 18. ure

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

S pristrčnimi pozdravi in na svidenje v Portorožu!

Predsednik
Stomatološke sekcije SZD:
prim. dr. Janez Vrbošek, l. r.

Izvršni sekretar
Stomatološke sekcije SZD:
dr. Aleksander Velkov, l. r.

INŠTITUT ZA PATOLOGIJU MEDICINSKE FAKULTETE
UNIVERZE V LJUBLJANI, SLOVENIJA

organizira

pod pokroviteljstvom Združenja za patologijo in sodno medicino Slovenskega zdravniškega društva
in Medicinske fakultete, Univerze v Ljubljani

**MEDNARODNO KONFERENCO O BOLEZNIH
PANKREASA, BILIARNIH VODOV IN DUODENUMA**

7. maj 1999, Ljubljana, Slovenija

Častni gost, vabljeni predavatelj in svetovna avtoriteta na tem področju *G. Klöppel*, profesor patologije, *Kiel (Nemčija)* in predsednik Evropskega združenja za patologijo

Tuji vabljeni predavatelji

G. Zamboni, Verona, Italija, K. Pavelić in M. Belicza, Zagreb, Hrvaška

Domači vabljeni strokovnjaki

E. Brenčič, E. M. Gadžijev, S. Markovič, V. Mlinarič, V. Pegan, V. Perovič, L. Pleskovič, S. Štepec

Organizacijski odbor:

D. Ferluga, predsednik

A. Mašera, podpredsednik

B. Luzar, tajnik

Z. Ovčak, blagajnik

A. Vizjak, U. Klopčič

Znanstveni odbor:

V. Ferlan-Marolt, predsednica

V. Pegan, E. Gadžijev,

I. Križman, L. Pleskovič

S. Markovič, R. Golouh

A. Vodovnik, K. Pavelić, G. Zamboni

Preliminary Scientific Programme

Friday, May 7, 1999

Lecture room II

8.30		Opening and Welcome Addresses Pathology and Technological Advances
9.00-10.00	<i>G. Klöppel Kiel</i>	Introductory Guest Lecture
10.00-13.00		Invited Lectures and Free Papers Discussion Strategy in Diagnosis and Therapy
15.00-19.00		Invited Lectures and Free Papers Discussion
19.00		Conclusion and Farewell

Prispevki

Zadnji rok za oddajo kratkega prispevka, ki lahko obsega štiri strani ali povzetek, v natisnjeni obliki in na računalniški disketi, je 15. April, 1999. Vsi prispevki bodo objavljeni v Zborniku mednarodne konference.

Uradni jezik je angleščina. Kotizacije ni. Potrdilo o udeležbi bo dostopno pred predavalnico v stavbi Medicinske fakultete, Korytkova 2, Ljubljana.

Prijave

Kontaktne osebe: *B. Luzar, A. Vodovnik*

Inštitut za patologijo, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Tel: +386 61 140 30 42 (interna 265), faks: +386 61 301 816

E-pošta: pancreas99@hotmail.com

Kraj sestanka: Medicinske fakultete, Predavalnica II, pritličje
Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

PRIJAVA



MEDNARODNA KONFERENCA O BOLEZNIH PANKREASA, BILIARNIH VODOV IN DUODENUMA
7. maj 1999, Ljubljana, Slovenija

Prosimo, da izpolnjeni obrazec pošljete po faksu čimprej na naslov:

Boštjan Luzar, dr. med., Aleksandaar Vodovnik, dr. med.

Inštitut za patologijo
Korytkova 2, 1000 Ljubljana
Faks: 061 / 301 816

Pošilja: _____

Priimek _____

Ime _____

Naziv _____

Inštitucija _____

Naslov _____

Mesto _____

Država _____

Pošta _____

Faks _____

Telefon _____

E-pošta _____

Predstavil(a) bom prispevek na konferenci Da Ne

Ustno Poster

Avtorji (podčrtati avtorja, ki bo prispevek predstavil) _____

Naslov prispevka _____

IZ NOVE ŠTEVILKE MEDICINSKIH RAZGLEDOV

Raziskovalni članki

Vloga mikrocistinov pri razvoju boleznih parenhimskih organov
Pogostnost bakterijske vaginoze in povezava s prezgodnjim porodom
Standardizacija nekaterih kardiocirkulatornih testov pri zdravih otrocih

Pregledni in strokovni članki

Aksilarna regija
Presojanje in zdravljenje bolečin pri bolnikih z multiplo sklerozo
Etiologija in klinična slika duševne manjrazvitosti pri otrocih
Sodoben pogled na zlome acetabuluma
Vpliv zdravil na rezultate laboratorijskih preiskav

Primer iz klinične prakse

Neprepoznan vzrok bolečinam v desni rami

Ostale publikacije, ki so izšle pri Medicinskih razgledih

Splošna medicinska virologija

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo MF

Avtorji Srečko Koren, Tatjana Avšič Županc, Borut Drinovec, Jožica Marin, Mario Poljak, urednik Srečko Koren, 220 strani

Infektološko-revmatološki simpozij 1999 – zbornik predavanj

Združenje za infektologijo SZD, Sekcija za revmatologijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični oddelek za revmatologijo, urednika Igor Muzlovič in Sonja Praprotnik, 14 prispevkov, 104 strani

Zbornik otroške nevrologije

Zbornik podiplomskega tečaja otroške nevrologije, urednika David Neubauer in Štefan Kopač, obseg 482 strani

Infektološki simpozij 1998 – zbornik predavanj

Urednika Franc Strle in Milan Čižman, 17 prispevkov, 220 strani

Febrilna nevtropenija

Zbornik srečanja Sekcije za kemoterapijo SZD, 140 strani

Grafoelementi električne možganske aktivnosti

Lidija Kolnik in Vesna Mir, urednik David Neubauer, 24 strani

Nevrološki pregled novorojenčka

David Neubauer, 42 strani

Klinična nevrološka preiskava

Anton Lavrič, urednik Martin Janko

Radiologija

Uredniki Ludvik Tabor, Vladimir Jevtič in Dušan Pavčnik, 450 strani

Kirurgija

Urednik Vladimir Smrkolj, 15.900 SIT (možen nakup na 4 čeke brez obresti)

Naročanje

Na naročilnici označite knjigo, ki jo želite naročiti. Izpolnjeno naročilnico pošljite na naslov Medicinski razgledi, Korytkova 2, 1000 Ljubljana. Naročene knjige vam bomo v nekaj dneh poslali s plačilom po povzetju. Naročate lahko tudi po telefonu, faksu (061 / 442 356) ali elektronski pošti (webmaster@medrazgl.mf.uni-lj.si). Navedena cena ne vključuje stroškov pošiljanja, ki znašajo 320–800 SIT (odvisno od števila oz. teže naročenih knjig) in ki jih plača naročnik. Naročniki revije Medicinski razgledi imajo za vse publikacije (razen za knjigo Kirurgija) 10% popust. Vse naše publikacije lahko tudi kupite v uredništvu (pritličje nove MF) vsak četrtek med 12. in 13. uro. Knjige Kirurgija zaradi pogostih poškodb ne pošiljamo po pošti. Za podrobnejše informacije smo vam na voljo po telefonu.

NAROČILNICA

Nepreklicno naročam naslednje publikacije:

- Revija Medicinski razgledi od številke 1/1999 dalje. Letno naročnino v višini 2.700 SIT za 4 številke bom poravnal(a) po položnici, ki jo prejmem praviloma skupaj z 2. številko tekočega letnika. V dar dobim 4. številko 38. letnika (1998). Naročilo velja do pisnega preklica. Naročnina za pravne osebe znaša 5.400 SIT.
- Infektološko-revmatološki simpozij 1999 (2.000 SIT, za naročnike 1.800 SIT)
- Splošna medicinska virologija (1.500 SIT, za naročnike 1.350 SIT)
- Zbornik otroške nevrologije (1.500 SIT, za naročnike 1.350 SIT)
- Infektološki simpozij 1998 (2.750 SIT, za naročnike 2.500 SIT)
- Grafoelementi električne možganske aktivnosti (500 SIT, za naročnike 450 SIT)
- Nevrološki pregled novorojenčka (1.400 SIT, za naročnike 1.260 SIT)
- Klinična nevrološka preiskava (2.500 SIT, za naročnike 2.250 SIT)
- Radiologija (6.000 SIT, za naročnike 5.400 SIT)
- Febrilna nevtropenija (1.100 SIT, za naročnike 1.000 SIT)

Ime in priimek: _____

Naslov: _____

Datum, podpis: _____

Kot naročnik revije Medicinski razgledi uveljavljam 10% popust DA NE (ustrezno obkrožite)

TUDI V TABLETI S POČASNIM SPROŠČANJEM
NESTEROIDNI ANTIREVMATIK

ELDERIN®

*Da bi telo v gibanju,
ostalo v gibanju.*

ELDERIN® SR
etodolak

ELDERIN® FORTE
etodolak



*Lek, tovarna farmacevtskih
in kemičnih izdelkov, d.d.
Ljubljana*

Podrobnejše informacije o zdravilu dobite pri proizvajalcu



naklofen[®] rapid

diklofenak kalij

tablete po 50 mg



hitro odpravi akutno bolečino



2- do 3-krat 1 rapidna tableta na dan

Skrajšano navodilo

Indikacije: Lajšanje akutne bolečine. Potravmatska bolečina (izpahi, zvini, nategi), pooperativna bolečina (travmatologija, ortopedija, ginekologija, oralna kirurgija), ginekološka bolečina (dismenoreja, bolečine zaradi vstavitve materničnega vložka in druge bolečine), glavobol, zobobol, bolečina v hrbtenici, zunajsklepni revmatizem, dopolnilo k zdravljenju infekcijskih bolezni.

Odmerjanje: Tablete Naklofen rapid dajemo 3-krat na dan. Izjemoma, npr. pri dismenoreji, odmerek povečamo na 200 mg na dan. Pri blagih bolečinah zadošča 100 mg na dan. Tablet Naklofen rapid ne dajemo otrokom do štirinajstega leta starosti.

Kontraindikacije: Peptični ulkus. Preobčutljivost za diklofenak. Diklofenak je kontraindiciran pri bolnikih, pri katerih je predhodno jemanje salicilatov ali drugih zdravil, ki zaviralno delujejo na sintezo prostaglandinov, povzročilo napad astme, urtikarijo ali akutni rinitis.

Opozorila: Previdnost je potrebna pri bolnikih s hudimi okvarami jeter ali ledvic, pri bolnikih s srčnim popuščanjem, porfirijo, Crohnovo boleznijo in pri ulceroznem kolitisu.

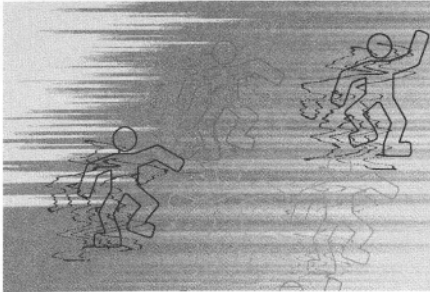
Stranski učinki: Lahko se pojavijo prebavne motnje. Redko se pojavijo peptični ulkus ali krvavitve in neznatnega povečanja vrednosti transaminaz.

Oprema in način izdajanja: 10 tablet po 50 mg. Na zdravniški recept. 1/99.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

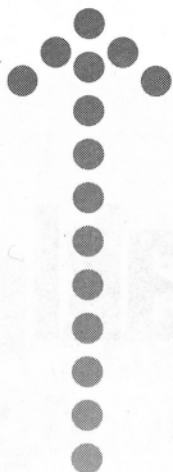


Krka, d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto



**Nanj
se
lahko
zanesem!**

Svetovni sejem za stomatologijo bodočnosti



Opremljanje stomatoloških objektov je postalo tržišče, ki ga je potrebno pazljivo spremljati in se mu stalno prilagajati.

Potrošniki so:

stomatologi, zobotehniki, stomatološki laboratoriji in specializirane trgovine.

IDS vsako leto usmerja Vaš uspeh.

Več kot 1100 razstavljalcev iz

36 držav bo prikazalo najnovejše

dosežke, tehniko in storitve za

stomatološko ordinacijo in tehnološko

opremo. Zgoščenost ponudbe je

na svetovni ravni.

Pridite na IDS '99 v Köln. Izkoristite

priložnost, ki Vam jo nudi sejem

svetovnega merila za prihodnost

zobozdravstvene stroke.

Generalno predstavništvo KölnMesse

za Hrvaško, Slovenijo, Bosno in

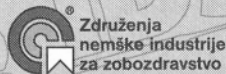
Hercegovino ter Makedonijo...

IDS

28. mednarodni dentalni sejem

Köln, 13. do 17. aprila 1999

13. april – strokovni simpozij



Prosim, pošljite mi prospekt za obiskovalce

Prosim, pošljite nam seznam razstavljalcev (na razpologo od januarja 1999)

Ime in priimek

Ime podjetja

Točen naslov

Telefon

Telefaks

BR/INDT d.o.o.
MARKETING I USLUGE

Generalno predstavništvo KölnMesse za Hrvaško, Slovenijo

Bosno in Hercegovino ter Makedonijo

Ulica Republike Austrije 36, HR-10000 ZAGREB

tel.: 00385/1/3770-333, faks: 00385/1/3740-343

Internet: www.koelnmesse.de/ids

V deželi Ceclor



Buenos Dias

novost za odrasle!

Za otroke še vedno suspenzija

Ceclor
cefaklor



Indikacije

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

Oblika in pakiranje

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

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



CECLOR® MR

2-krat dnevno

Indikacije

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

Oblika in pakiranje

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

Lilly

Eli Lilly (Suisse) S. A., Podružnica v Ljubljani

1000 Ljubljana, Vošnjakova 2, telefon: (061) 319-648, faks: (061) 319-767

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

varno in učinkovito lajšanje bolečin, tudi ponoči

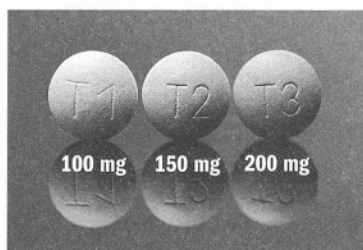


zmaga nad bolečino

Tramal[®]
R E T A R D

100 mg/150 mg/200 mg

samo 2 x na dan



Sestava: *Tramal retard 100 mg:* V eni tableti je 100 mg tramadolijevega klorida.

Tramal retard 150 mg: V eni tableti je 150 mg tramadolijevega klorida.

Tramal retard 200 mg: V eni tableti je 200 mg tramadolijevega klorida.

Oprema: škatlica s 30 tabletami

Izdeluje: Bayer Pharma d.o.o. Ljubljana, Celovška 135, Ljubljana po licenci Grünenthal GmbH, Nemčija

Bayer 
Bayer Pharma d.o.o.


GRÜNENTHAL

Podrobnejše informacije o zdravilu dobite pri proizvajalcu.

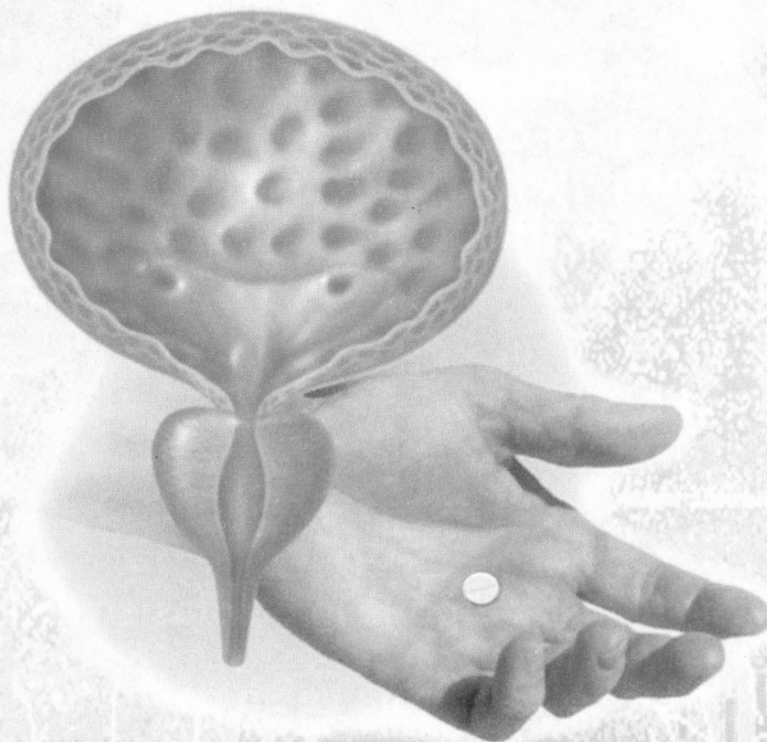
SELEKTIVNI POSINAPTIČNI BLOKATOR ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV α_1

Tonocardin[®]

doksazosin



BHP



Tonocardin je po sestavi doksazosin mesilat, derivat kinazolina. Je blokator adrenergičnih receptorjev α_1 .

Indikacije: Hipertenzija, zdravljenje simptomov benigne hiperplazije prostate (BHP). **Odmerjanje in način uporabe:** Tonocardin lahko jemljemo zvečer ali zjutraj. Začetni odmerek znaša 1 mg na dan. Odvisno od urodinamičnih lastnosti in simptomov BHP posameznika odmerek lahko povečamo najprej na 2 mg na dan, nato na 4 mg, do največjega priporočenega odmerka za zdravljenje BHP, ki znaša 8 mg na dan. Priporočeni razmak med posameznimi povečanji odmerka je 1 do 2 tedna. Običajni odmerek je 2 do 4 mg enkrat na dan. **Kontraindikacije:** Tonocardin je kontraindiciran pri bolnikih, ki so preobčutljivi za kinazolinske preparate. **Posebna opozorila:** Previdnost pri uporabi Tonocardina je potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter, ker njegova presnova poteka v jetrih. Bolnikom z oslabilnim delovanjem ledvic pa lahko dajemo Tonocardin v običajnih odmerkih. **Nosečnost in dojenje:** Čeprav pri poskusih na živalih ni bilo opaziti teratogenega učinka Tonocardina, še ni zanesljivo ugotovljena varnost njegove uporabe med nosečnostjo in dojenjem. **Stranski pojavi:** ortostatske reakcije, vrtoglavica, glavobol, utrujenost, otekline, astenija, zaspanost, slabost, rinitis. **Oprema:** 20 tablet po 2 mg, 20 tablet po 4 mg.

Podrobnejše informacije o zdravlilu dobite pri zastopniku.

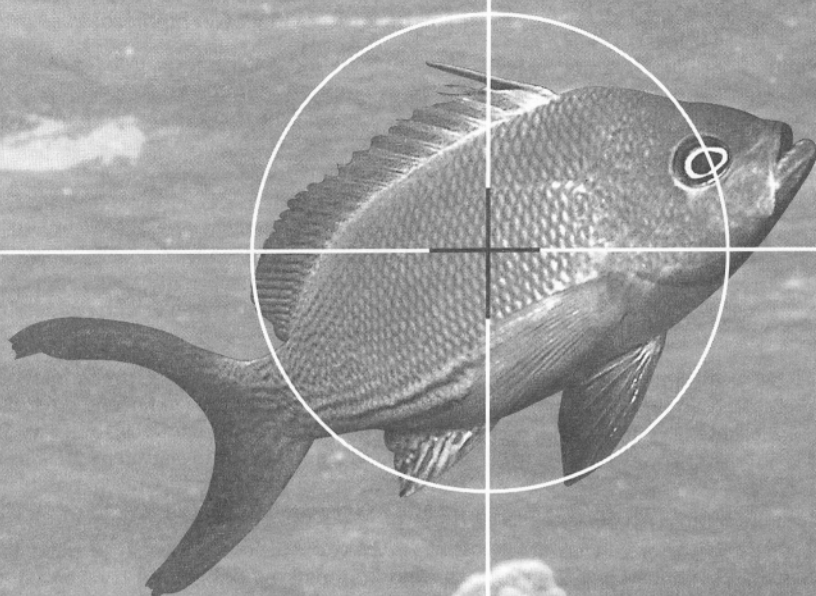
Proizvajalec: PLIVA d.d., Zagreb, Hrvaška; Zastopnik: PLIVA Ljubljana d.o.o., Dunajska 51, 1000 Ljubljana, telefon: 061/302 150, telefaks: 061/302 850

*Olajša simptome benigne hiperplazije prostate
(BHP) že po enem tednu zdravljenja*

 PLIVA

LIPOBAY[®]

CERIVASTATIN



prvi statin v mikrogramskih odmerkih

varno in učinkovito

pri primarnih hiperholesterolemijah (tip IIa in IIb), kadar dieta ne zadostuje

Oprema: škatlica s 30 tabletami po 0,2 mg cerivastatina
Podrobnejše informacije o zdravilu dobite pri proizvajalcu.
Izdeluje: Bayer Pharma d. o. o., Ljubljana, Celovška 135

Bayer 
Bayer Pharma d.o.o.

NAVODILA SODELAVCEM ZDRAVNIŠKEGA VESTNIKA

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

Splošna načela

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Spremnii dopis

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

Tipkopis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabele

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

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

Slike

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

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

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

Literatura

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

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

Primeri citiranja

–primer za knjigo:

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

–primer za poglavje iz knjige:

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

–primer za članek v reviji:

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

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

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

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

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

–primer za članek iz suplementa revije:

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

–primer za članek iz zbornika referatov:

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

Sodelovanje avtorjev z uredništvom

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

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

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

Rokopisov in slikovnega materiala uredništvo ne vrača.

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

Navodila za delo recenzentov

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

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

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

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

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

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

Recenzij ne plačujemo.



Zdravniški vestnik

JOURNAL OF SLOVENE MEDICAL SOCIETY, LJUBLJANA, YEAR 68, MARCH 1999, Pages 145-220, Number 3

CONTENTS

RESEARCH ARTICLES

Preliminary report: Nitroglycerin patch for tocolysis in threatened preterm labour,
M. Rebolj, R. Toff, V. Cerar, Ž. Novak-Antolič 145

Pharmacoeconomic evaluation of ulcer disease treatment in Slovenia, J. Molj, M. Ivanuša,
J. Drinovec, A. Mrhar, U. Urleb 151

PROFESSIONAL ARTICLES

Accidental poisoning with white hellbore, F. Verovnik 157

Percutaneous transluminal angioplasty in therapy of vertebrobasilar insufficiency,
T. Šeruga 161

REVIEW ARTICLES

New methods in clinical cytogenetics, N. Kokalj-Vokač, A. Zagorac 165

Estrogens and atherosclerosis, R. Pavlin 171

Personality disorders, M. Židanik 175

LETTERS TO THE EDITOR

NEWS AND VIEWS