



medicinski razgledi

Med Razgl | Letnik 52 | Številka 4



Strani

433–552

- | | |
|-----|--|
| 441 | ▶ Vid: mrežnica, fotoreceptorji in fototransdukcija – Lidija Križančič Bombek |
| 457 | ▶ Hipoglikemija pri sladkorni bolezni tipa 1 – Jurij Hanžel, Karin Kanc |
| 473 | ▶ Hirschsprungova bolezen: sodobna načela zdravljenja – Jan Grosek, Dijana Gvardijančič |
| 481 | ▶ Kronična poškodbeno encefalopatija – Jan Žmuc |
| 491 | ▶ Vzroki anemij v državah manjrazvitega sveta in predstavitev projekta Anemia Intervention – Gaja C. Vidali, Kaja Vidrih |
| 503 | ▶ Zlom sezamoidne kosti palca stopala: osnove zdravljenja s prikazom primera – Valentina Črne, Igor Frangež |
| 511 | ▶ Huda zastрупitev z zeleno mušnico – Ingrid Požar, Lucija Šarc |
| 519 | ▶ Reinkejev edem – prikaz primera – Grega Kragelj, Irena Hočevnar Boltežar |
| 529 | ▶ Diagnostični izzivi |
| 533 | ▶ Poročila |
| 539 | ▶ Novice |
| 547 | ▶ Seznam diplomantov |

Strani	433–552
441	▶ Vid: mrežnica, fotoreceptorji in fototransdukcija – Lidija Kržančič Bombek
457	▶ Hipoglikemija pri sladkorni bolezni tipa 1 – Jurij Hanžel, Karin Kanc
473	▶ Hirschsprungova bolezen: sodobna načela zdravljenja – Jan Grosek, Dijana Gvardijančič
481	▶ Kronična poškodbena encefalopatija – Jan Žmuc
491	▶ Vzroki anemij v državah manjrazvitega sveta in predstavitev projekta Anemia Intervention – Gaja C. Vidali, Kaja Vidrih
503	▶ Zlom sezamoidne kosti palca stopala: osnove zdravljenja s prikazom primera – Valentina Črne, Igor Frangež
511	▶ Huda zastrupitev z zeleno mušnico – Ingrid Požar, Lucija Šarc
519	▶ Reinkejev edem – prikaz primera – Grega Kragelj, Irena Hočevar Boltežar
529	▶ Diagnostični izzivi
533	▶ Poročila
539	▶ Novice
547	▶ Seznam diplomantov

Pri navajanju avtorjev članka *Merjenje bolnišnične porabe antibiotikov pri odraslih*, ki je bil objavljen v prvi številki 52. letnika revije *Medicinski razgledi*, je prišlo do neljube napake. Ajda Senica, štud. med. in Jerica Škedelj, štud. med. si enakovredno delita mesto prvega avtorja članka. Za napako uredništvo prevzema vso odgovornost in se zanjo iskreno opravičuje.

Za uredništvo,
Jan Žmuc
odgovorni urednik

Tine Malgaj¹, Jasmina Primožič², Maja Ovsenik³

Tridimenzionalno ovrednotenje oblikovnih značilnosti obraza otrok v obdobju mlečnega zobovja*

Three-dimensional Evaluation of Children's Facial Morphology During the Primary Dentition Phase

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: 3D-slikovni sistem, obraz, obdobje mlečnega zobovja, razlike med spoloma

IZHODIŠČA. Razpoznavanje in načrtovanje obravnave zobnih in čeljustnih nepravilnosti temelji na medsebojnem odnosu čeljustnic, predvsem pa na zunanjem videzu mehkih tkiv obraza. Z namenom ugotoviti oblikovne značilnosti obraza otrok brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti v obdobju mlečnega zobovja smo ovrednotili razlike med povprečnima obrazoma dečkov in deklic pri 5. letu starosti. **METODE.** V raziskavo smo vključili 28 otrok v obdobju mlečnega zobovja (16 dečkov in 12 deklic), starih od 5 do 6 let ($5,45 \pm 0,34$ let), brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti. S tridimenzionalnim laserskim slikovnim sistemom smo pridobili tridimenzionalne posnetke obrazov otrok in izdelali tridimenzionalni mrežni model povprečnega obraza dečkov in deklic. Razlike med oblikovnimi značilnostmi obraza dečkov in deklic smo kvalitativno in kvantitativno ovrednotili. Za kvalitativno vrednotenje smo uporabili barvne zemljevide, ki ponazarjajo razlike med prekritima povprečnima 3D-modeloma obrazov. S primerjavo vrednosti posameznih spremenljivk, ki so opisovale površino obraza in njegovih sestavin, smo razlike med spoloma ovrednotili tudi kvantitativno. Za preverjanje razlik v spremenljivkah med dečki in deklicami smo uporabili Mann-Whitneyjev U-test. Za raven statistične značilnosti smo izbrali standardno vrednost vsaj 95 % intervala zaupanja ($p < 0,05$). **REZULTATI.** 3D-model povprečnega obraza dečkov je bil večji od 3D-modela povprečnega obraza deklic. Vrednosti dveh spremenljivk, ki opisujeta velikost obraza in njegovih struktur v prečni (širina leve očesne reže) in navpični smeri (dolžina srednjega dela obraza), sta bili pri dečkih značilno večji ($p < 0,05$). **ZAKLJUČKI.** Dečki so imeli v času merjenja večji obraz kot deklice.

ABSTRACT

KEY WORDS: 3D imaging system, face, primary dentition phase, gender dimorphism

BACKGROUNDS. The diagnosis and treatment of dentofacial deformities are based on optimal functional occlusion and especially on the facial soft tissues appearance. The aim of this study was to assess soft tissue characteristics of the face in children without malocclusion

¹ Tine Malgaj, dr. dent. med., Ulica bratov Mravljakov 13, 3000 Celje

² Doc. dr. Jasmina Primožič, dr. dent. med., Katedra za čeljustno in zobno ortopedijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana; jasminaprimozic@gmail.com

³ Prof. dr. Maja Ovsenik, dr. dent. med., Katedra za čeljustno in zobno ortopedijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana

* Gre za popravljeno obliko članka, ki je bil objavljen v tretji številki letnika 52. Uredništvo Medicinskih razgledov se avtorjem in bralcem opravičuje za morebitne nevshečnosti.

during the primary dentition phase in order to evaluate the differences between the average boy's and girl's faces. METHODS. 28 children (16 boys, 12 girls) during the primary dentition phase, aged from 5 to 6 years (5.95 ± 0.34), without malocclusion were included in the study. Surface facial images using 3D laser surface scanner system were obtained and the 3D average facial template of an average boy's and girl's face was constructed. Differences between boy's and girl's facial templates were qualitatively and quantitatively evaluated. The color deviation maps were used to qualitatively evaluate the differences between the overlapping facial template. For a quantitative evaluation the values of different parameters that described the facial surface of each subject were compared. To verify the differences in variables between the boys and girls, we used the Mann-Whitney's U-test. For the level of statistical significance a standard value of at least 95% confidence interval ($p < 0.05$) was determined. RESULTS. The average boy's facial template was larger than the average girl's facial template. Two variables that described the size of the face in the lateral (left eye width) and vertical (middle facial height) directions were significantly larger in boys ($p < 0.05$). CONCLUSIONS. Boys had bigger faces than girls at the time of measurement.

UVOD

Razpoznavanje in načrtovanje obravnave zobnih in čeljustnih nepravilnosti temelji na medsebojnem odnosu čeljustnic, predvsem pa na zunanjem videzu mehkih tkiv obraza (1). Ker pa je v stroki dolgo prevladovalo mnenje, da so mehka tkiva le pasiven pokazatelj položaja in oblike spodaj ležečih trdih tkiv, je le nekaj raziskav preučevalo oblikovne značilnosti mehkih in trdih tkiv obraza kot celote (2).

Oblikovne značilnosti obraza dečkov in deklic so preučevali na fotografijah obraza in na stranskih rentgenskih posnetkih glave in vratu tako, da so merili razdalje ali kote med referenčnimi točkami na površini obraza. Ker obe metodi prikazujeta tridimenzionalni (3D) subjekt v dveh dimenzijah, kar je njuna glavna slabost, ponujata omejene možnosti za vrednotenje sprememb globine in oblikovnih značilnosti obraza (3–5). Poleg tega je uporaba stranskih rentgenskih posnetkov za spremljanje rasti obraza otrok etično vprašljiva, saj zahteva obsevanje preiskovanca (6).

Napredek tehnologije je pripeljal do uveljavljanja novih, neinvazivnih metod, ki omogočajo prikaz mehkih tkiv obraza v treh dimenzijah. Razvili so različne svetlobne metode, kot so stereofotogrametrija in laserski slikovni

sistem, ki so se razlikovale glede na uporabljeni svetlobni spekter (7). Stereofotogrametrijo in lasersko skeniranje obraza so uporabili za podatkovno bazo in določitev norm v populaciji, spremljanje rasti obraza in ugotavljanje ter vrednotenje videza obraza pred ortodontsko obravnavo in po njej ali po maksilofacialnem kirurškem posegu (8–11).

Večina raziskav v pregledani literaturi se je osredotočila na preučevanje oblikovnih značilnosti obraza v poznem obdobju zobovja in v obdobju pubertete, medtem ko se je na oblikovne značilnosti mehkih tkiv obraza že v obdobju mlečnega zobovja osredotočilo le nekaj študij, katerih preučevanje pa je bilo omejeno le na dve dimenziji (3, 4, 12–14). Mehka tkiva lahko v zgodnjem razvojnem obdobju prikrivajo težke skeletne nepravilnosti, ki zahtevajo zgodnjo obravnavo (15). Torej bi bilo smiselno raziskovati oblikovne značilnosti trdih in mehkih tkiv obraza kot celote že v obdobju mlečnega zobovja (16).

Z namenom ugotoviti oblikovne značilnosti obraza otrok brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti v obdobju mlečnega zobovja smo kvalitativno in kvantitativno ovrednotili razlike med povprečnima obrazoma dečkov in deklic pri 5. letu starosti s 3D-laserskim slikovnim sistemom.

PREISKOVANCI IN METODE

Raziskavo je odobrila Etična komisija Republike Slovenije. Vanjo smo vključili 28 otrok v obdobju mlečnega zobovja, starih od 5 do 6 let, in sicer 16 dečkov ($5,53 \pm 0,40$ let) in 12 deklic ($5,35 \pm 0,23$ let) brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti.

Junija 2006 smo ob pregledu izmerili težo in višino preiskovanca, zabeležili izrasle zobe v ustni votlini in slikali obraz otroka s 3D-laserskim slikovnim sistemom. Izračunana povprečna vrednost indeksa telesne mase (ITM) dečkov je znašala $15,82 \pm 1,85$, deklic pa $15,71 \pm 1,74$. Povprečna vrednost ITM vseh otrok je znašala $15,77 \pm 1,77$.

Za pridobitev 3D-posnetkov obraza otrok smo uporabili 3D-slikovni sistem, sestavljen iz dveh laserskih kamer *Minolta Vivid VI910*, ki delujeta obojestransko usklajeno in oddajata po klasifikaciji ameriškega vladnega urada za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) očesu neškodljivo lasersko svetlobo prvega razreda valovne dolžine $\lambda = 690$ nm pri 30 mW (17). Za slikanje površine obraza smo uporabili leče srednjega razreda *Minolta* z goriščno razdaljo 14,5 mm, kameri pa smo postavili na razdaljo 1350 mm od preiskovančeve glave. Otroci so sedeli na nastavljivem stolu z glavo v naravnem polo-

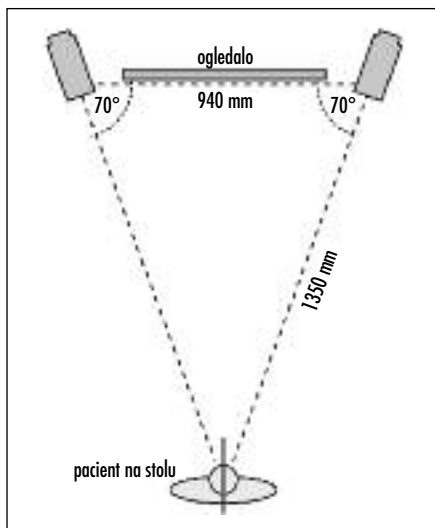
žaju, ki se je izkazal za klinično najbolj ponovljivega (18). Naravni položaj glave smo dosegli s postavitvijo ogledala pred otroka tako, da se je v njem gledal naravnost v oči (slika 1). Slikanje z obema kamerama je potekalo sočasno in je trajalo v povprečju 7,5 sekund.

Levi in desni posnetek površine obraza smo shranili v obliki koordinatnega zapisa in ju za nadaljnjo obdelavo ter analizo prenesli v program RapidForm™ 2006 (INUS Technology Inc., Seul, Koreja). Po odstranitvi odvečnih šumov smo na podlagi največjega prekrivanja srednjega področja obraza levi in desni posnetek obraza združili v 3D-podobo obraza.

Kvalitativno vrednotenje razlik med površinama obraza dečkov in deklic

Za kvalitativno vrednotenje razlik med dečki in deklicami smo izdelali 3D-mrežna modela povprečnega obraza dečkov in deklic ter ju primerjali.

Mrežni model povprečnega obraza smo izdelali tako, da smo najprej umestili 3D-podobe posameznih obrazov otrok v isti koordinatni sistem z enotnim izhodiščem (odstranitev rotacije in translacije). Kot izhodišče koordinatnega sistema smo izbrali točko *Mid-en* (Mid-en), ki je središčna točka na črti



Slika 1. Shematski prikaz pridobivanja tridimenzionalnih posnetkov obraza.



Slika 2. Prikaz barvnega zemljevida, ki ponazarja razlike med 3D-modeloma povprečnega obraza dečkov in deklic. Področja površine obraza, ki se med spoloma najbolj razlikujejo, so opredeljena z rdečo in modro barvo, področja, kjer so razlike neznatne, pa s sivo barvo.

med notranjima očesnima kotoma in je bila dokazana kot najstabilnejša točka v času rasti obraza (19). 3D-podobe obrazov smo po odstranitvi razlik v velikosti s pomočjo algoritma najboljšega prekrivanja postavili v primerno medsebojno lego in jih združili v 3D-mrežni model povprečnega obraza.

3D-modela povprečnega obraza dečkov in deklic smo poravnali s prekrivanjem točk Mid-en. Razlike med površino 3D-modelov smo kvalitativno ovrednotili s pomočjo barvnega zemljevida. Na barvnem zemljevidu smo ugotavljali področja obraza, ki se med spoloma najbolj razlikujejo, in področja, kjer ni bilo razlik (slika 2).

Kvantitativno vrednotenje razlik med površinama obraza dečkov in deklic

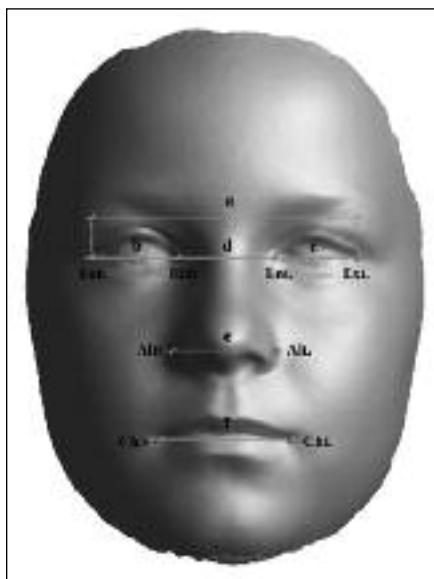
Razlike med površinama obraza dečkov in deklic smo kvantitativno vrednotili kot razlike med koti in razdaljami, določenimi z referenčnimi točkami, in kot razlike v položaju referenčnih točk v prostoru (njihovega koordinatnega zapisa). Dvaindvajset referenčnih točk smo nanegli na 3D-podobe obraza vsakega posameznika glede na njihovo opredelitev po Farkasu (5).

Razlike med obrazoma dečkov in deklic smo kvantitativno vrednotili v prečni (slika 3), sagitalni (slika 4) in navpični (slika 5) smeri.

Razlike v prečni smeri smo vrednotili s primerjanjem širin obraza v področju oči tako, da smo merili razdaljo med zunanjsima očesnima kotoma (razdalja ExD-ExL, slika 3 a). V sagitalni smeri smo vrednotili razlike v konveksiteti obraza s primerjanjem kotov Gl-Prn-Pg z vrhom v točki Prn (slika 4 a) in kotov Gl-Ls-Pg z vrhom v točki Ls (slika 4 b). Slednji kot ne zahteva upoštevanja nosne konice. V navpični smeri smo razlike vrednotili s primerjanjem višin srednjega (razdalja Gl-Sn, slika 5 a) in spodnjega dela obraza (razdalja Sn-Gn, slika 5 b).

Razlike v področju oči smo vrednotili v prečni smeri, in sicer s primerjanjem širin desne očesne reže (razdalja ExD-EnD, slika 3 b), širin leve očesne reže (razdalja ExL-EnL, slika 3 c) in medočesnih razdalj (razdalja EnD-EnL, slika 3 d).

Razlike v področju nosu v prečni smeri smo vrednotili s primerjanjem širin nosnih



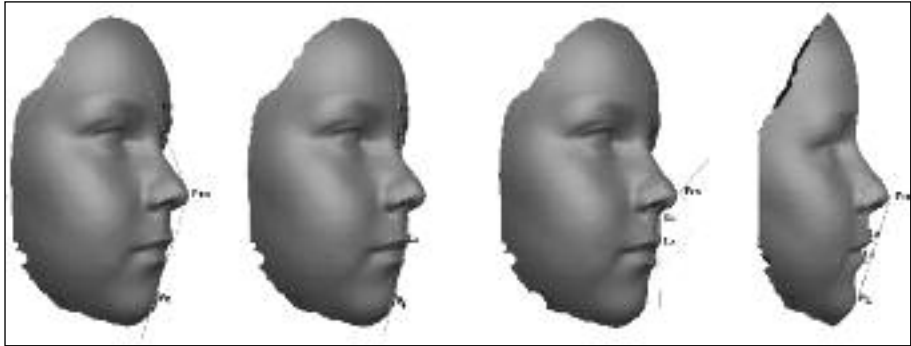
Slika 3. Prikaz spremenljivk v prečni smeri. a – širina obraza, b – širina desne očesne reže, c – širina leve očesne reže, d – medočesna razdalja, e – širina nosnih kril, f – širina ustne reže.

kril (razdalja ALD-ALL, slika 3 e), v sagitalni smeri s primerjanjem Z-koordinat točke Prn (razdalja med točko Mid-en in najbolj izbočeno točko nosne konice v Z-smeri, PrnZ) in nazolabialnih kotov (kot med točkami Prn-Sn-Ls z vrhom v točki Sn, slika 4 c), v navpični smeri pa s primerjanjem dolžin nosu (razdalja N-Prn, slika 5 c).

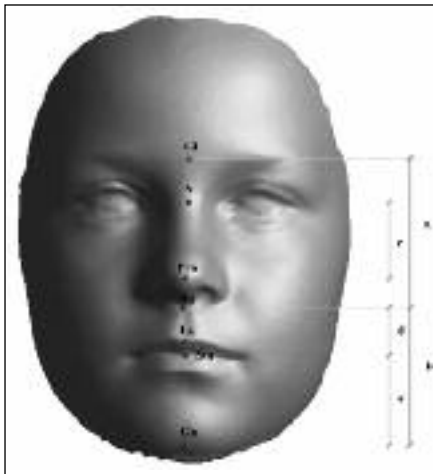
Razlike v področju ust smo v prečni smeri vrednotili s primerjanjem širin ustne reže (razdalja ChD-ChL, slika 3 f), v navpični smeri pa s primerjanjem dolžin zgornje ustnice (razdalja Sn-Sto, slika 5 d) in dolžin dela obraza, ki je zajemal spodnjo ustnico in brado (razdalja Sto-Gn, slika 5 e).

Razlike v odnosu ustnic do nosu in brade smo vrednotili s primerjanjem pravokotnih razdalj roba zgornje (Ls) in spodnje ustnice (Li) do estetske črte (E-črta, slika 4 d), ki povezuje najbolj izbočeni točki nosu (Prn) in brade (Pg).

Razlike v področju brade smo vrednotili v sagitalni in navpični smeri s primerjanjem Y- in Z-koordinat točke Pg (razdalji med točko Mid-en in najbolj izbočeno točko brade v Y- in Z-smeri, PgY in PgZ).



Slika 4. Prikaz spremenljivk v sagitalni smeri. a – obrazna konveksiteta, b – obrazna konveksiteta brez upoštevanja nosne konice, c – nazolabialni kot, d – pravokotni razdalji robov zgornje in spodnje ustnice do E-črte.



Slika 5. Prikaz spremenljivk v navpični smeri. a – srednji del obraza, b – spodnji del obraza, c – dolžina nosu, d – dolžina zgornje ustnice, e – dolžina spodnja ustnica–brada.

Statistična obdelava podatkov

Za statistično obdelavo podatkov smo uporabili program SPSS (The Statistical Package for Social Science SPSS Inc., Chicago, Illinois, ZDA). Po testiranju normalne porazdelitve spremenljivk s testom Shapiro-Wilk in grafi Q-Q normalne porazdelitve ter Levenovim testom enakosti varianc smo za analizo podatkov uporabili neparametrične metode. Kljub temu so za opis vzorca podane povprečne vrednosti in standardne deviacije.

Za preverjanje razlik v spremenljivkah med dečki in deklicami, vključno z ITM, smo

uporabili Mann-Whitneyjev U-test. Za raven statistične značilnosti smo izbrali standardno vrednost vsaj 95 % intervala zaupanja ($p < 0,05$).

Za ugotavljanje ponovljivosti uporabljene metode smo uporabili koeficient Intraclass Correlation Coefficient (ICC), za njegovo razlaganje pa interpretacijo po Landisu in Kochu (20).

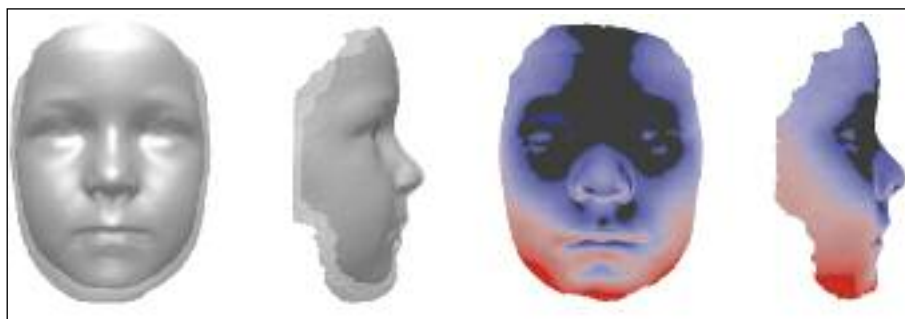
REZULTATI

Razlike med površinama 3D-modelov povprečnega obraza dečkov in deklic – kvalitativno ovrednotenje

Razlike med površinama 3D-modelov povprečnega obraza dečkov in deklic smo kvalitativno ovrednotili s pomočjo barvnega zemljevida.

Razlike med površinama 3D-modelov povprečnega obraza dečkov in deklic v času merjenja so prikazane na sliki 6. Siva barva na barvnem zemljevidu prikazuje področja, kjer se modela povprečnih obrazov dečkov in deklic ne razlikujeta za več kot 1 mm v vseh smereh. Področja modre in rdeče barve prikazujejo razlike med povprečnima obrazoma, in sicer razlike od 1 do 3 mm z modro, od 3 do 6 mm pa z rdečo barvo.

3D-model povprečnega obraza dečkov je bil večji od 3D-modela povprečnega obraza deklic. Razlike med površinama modelov povprečnih obrazov dečkov in deklic so vidne na celotni površini obraza, razen v področju srednjega dela čela, oči in korena nosu. Naj-



Slika 6. Prikaz prekrivanja dveh modelov povprečnega obraza dečkov in deklic od spredaj (a) in s strani (b) ter barvni zemljevid razlik med povprečnima obrazoma od spredaj (c) in s strani (d).

večje razlike so opazne v področju stranskega dela lic ter v področju ustnic in brade, manjše v področju stranskega dela čela in srednjega dela lic ter v področju nosu (slika 6).

Razlike med površinama obraza dečkov in deklic – kvantitativno ovrednotenje

Spremenljivke, ki so se med spoloma statistično značilno razlikovale, so prikazane v tabeli 1.

Povprečni vrednosti dveh od 19 spremenljivk, ki opisujejo površino obraza, sta bili pri dečkih značilno večji kot pri deklicah. Vrednosti ITM se med spoloma nista statistično značilno razlikovali.

Ponovljivost postavljanja referenčnih točk in merjenja spremenljivk

Za vse spremenljivke, s katerimi smo kvantitativno vrednotili spremembe obraza in njegovih struktur, smo ugotovili odlično ponovljivi-

vost z najnižjo vrednostjo ICC 0,85 za spremenljivke okoli oči.

RAZPRAVA

V literaturi ni veliko študij, ki bi na podlagi površine obraza sočasno preučevale oblikovne značilnosti trdih in mehkih tkiv obraza kot celote. Dolgo je namreč prevladovalo mnenje, da so mehka tkiva le pasiven pokazatelj položaja in oblike spodaj ležečih trdih tkiv (2). Nekateri raziskovalci so preučevali debelino mehkih tkiv in ugotovili njihovo razmerje do trdih tkiv, s tem pa določili vpliv slednjih na obrazno estetiko (21). Raziskave Burstona in Subtelnija so pokazale, da imajo mehka tkiva lastni rastni potencial (22, 23). Razpoznavanje in načrtovanje obravnave zobnih in čeljustnih nepravilnosti temelji tako na medsebojnem odnosu čeljustnic kot tudi na zunanjem videzu mehkih tkiv obraza (1). Ker je treba začeti z obravnavo nekaterih zobnih in čeljustnih nepravilnosti že v obdobju mleč-

Tabela 1. Statistično značilne razlike med dečki in deklicami. PV – povprečne vrednosti, SD – standardne deviacije, Min in Max – najmanjše in največje vrednosti srednjega dela obraza in širine leve očesne reže, Gl–Sn – srednji del obraza, ExL–EnL – širina leve očesne reže.

	DEČKI				DEKLICE				Razlika
	PV	SD	Min	Max	PV	SD	Min	Max	
OBRAZ									
Gl–Sn (mm)	57,51	3,25	51,20	64,30	54,14	1,99	51,10	58,50	0,001
OČI									
ExL–EnL (mm)	22,73	2,24	19,80	28,60	20,91	2,50	17,80	27,00	0,037

nega zobovja, je za natančno razpoznavanje in obravnavo nepravilnosti treba poznati oblikovne značilnosti obraza že v tem obdobju.

Preiskovanci in metode

Oblikovne značilnosti mehkih tkiv pri preiskovancih v obdobju mlečnega zobovja je poleg naše raziskave preučevalo le nekaj longitudinalnih študij v pregledani literaturi, tridimenzionalen subjekt pa so za razliko od naše študije preučevali le v dveh dimenzijah (14, 15, 24).

Ker so ugotovili povezanost med ITM in rastjo mehkih tkiv obraza ter oblikovnimi značilnostmi obraza, predvsem pri otrocih z visokim ITM, smo iz naše raziskave izključili otroke, katerih vrednost ITM je bila ob času merjenja nad 95. percentilom (25, 26). Prav tako se povprečni vrednosti ITM dečkov in deklic nista značilno razlikovali.

Oblikovne značilnosti obraza smo preučevali na 3D-posnetkih obrazov otrok. Možnost ugotavljanja in vrednotenja razlik med obrazoma dečkov in deklic v prostoru je bila poleg neinvazivnosti metode glavna prednost pred večino dosedanjih študij (27). Za pridobitev 3D-posnetkov smo uporabili laserski slikovni sistem Minolta Vivid V1910 z natančnostjo 0,22 mm (28). 3D-mrežne modele povprečnih obrazov smo poravnali s prekrivanjem točke Mid-en, ki je bila dokazana kot najstabilnejša točka v času rasti obraza (19). Razlike med dvema mrežnima modeloma povprečnih obrazov smo ugotavljali na barvnih zemljevidih. Področij odstopanja dveh povprečnih obrazov, ki so bila manjša od enega mm, pri preučevanju razlik med površinama obrazov nismo upoštevali, saj bi bila lahko le

posledica napake uporabljene metode prekrivanja dveh mrežnih modelov (29).

Ponovljivost postavljanja referenčnih točk je bila primerljiva z dosedanjimi raziskavami, saj smo ugotovili odlično ponovljivost (ICC nad 0,85) pri merjenju vseh opazovanih spremenljivk z najmanjšo vrednostjo za spremenljivke v področju oči (30). Z laserskim slikovnim sistemom je namreč oči zaradi njihove zapletene geometrije najtežje zajeti (30).

Razlike med površinama obraza dečkov in deklic

V prečni smeri so imeli dečki značilno širšo levo očesno režo, v navpični smeri pa značilno daljši srednji del obraza kot deklice. Upoštevati pa moramo tudi kvalitativno vrednotenje prekrivajočih se 3D-modelov povprečnega obraza dečkov in deklic, pri čemer je bil obraz dečka v vseh treh smereh večji. Na ta način smo primerjali celotni površini obrazov in ne samo velikosti spremenljivk, ki so zgolj razdalje in koti, določeni z referenčnimi točkami.

Te ugotovitve so delno v skladu z ugotovitvami drugih raziskav, ki poleg razlik, ugotovljenih v naši raziskavi, navajajo značilne razlike med dečki in deklicami še v nekaterih drugih spremenljivkah, ki opisujejo površino obraza (14, 31). Najmanjše razlike med dečki in deklicami smo ugotovili v področju površine obraza okrog oči, kar potrjujejo tudi drugi avtorji (14).

ZAKLJUČEK

Ugotovili smo kvalitativne in kvantitativne razlike med površinama povprečnega obraza dečkov in deklic pri 5. letu starosti. Dečki so imeli večji obraz v vseh treh smereh.

LITERATURA

1. Sarver DM, Ackerman JL. Orthodontics about face: the re-emergence of the esthetic paradigm. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000; 117 (5): 575-6.
2. Fishman L. A longitudinal cephalometric study of the normal cranio-facial profile, utilizing a proportional analysis of skeletal, soft-tissue and dental structures. *Int Dent J.* 1969; 19: 352-79.
3. Bishara SE, Jorgensen GJ, Jakobsen JR. Changes in facial dimensions assessed from lateral and frontal photographs. Part I-Methodology. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995; 108 (4): 389-93.
4. Genecov JS, Sinclair PM, Dechow PC. Development of the nose and soft tissue profile. *Angle Orthod.* 1990; 60 (3): 191-8.

5. Farkas L. Anthropometry of the head and face. 2nd ed. New York: Raven Press; 1994.
6. Kau CH, Richmond S, Palomo JM, et al. Three-dimensional cone beam computerized tomography in orthodontics. *J Orthod.* 2005; 32 (4): 282–93.
7. Hajeer MY, Millett DT, Ayoub AF, et al. Applications of 3D imaging in orthodontics: part I. *J Orthod.* 2004; 31 (1): 62–70.
8. Kau CH, Richmond S, Zhurov A, et al. Use of 3-dimensional surface acquisition to study facial morphology in 5 populations. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010; 137 (4): S56.e1–S.e9.
9. Nute SJ, Moss JP. Three-dimensional facial growth studied by optical surface scanning. *J Orthod.* 2000; 27 (1): 31–8.
10. Božič M, Kau CH, Richmond S, et al. Novel method of 3-dimensional soft-tissue analysis for Class III patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010; 138 (6): 758–69.
11. Marmulla R, Hassfeld S, Luth T, et al. Laser-scan-based navigation in cranio-maxillofacial surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 2003; 31 (5): 267–77.
12. Nanda RS, Meng H, Kapila S, et al. Growth changes in the soft tissue facial profile. *Angle Orthod.* 1990; 60 (3): 177–90.
13. Kau CH, Richmond S. Three-dimensional analysis of facial morphology surface changes in untreated children from 12 to 14 years of age. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008; 134 (6): 751–60.
14. Bishara SE, Jorgensen GJ, Jakobsen JR. Changes in facial dimensions assessed from lateral and frontal photographs. Part II-Results and conclusions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995; 108 (5): 489–99.
15. Wisth PJ. Changes of the soft tissue profile during growth. *Trans Eur Orthod Soc.* 1972: 123–31.
16. Tollaro I, Baccetti T, Bassarelli V, et al. Class III malocclusion in the deciduous dentition: a morphological and correlation study. *Eur J Orthod.* 1994; 16 (5): 401–8.
17. Kau CH, Zhurov A, Scheer R, et al. The feasibility of measuring three-dimensional facial morphology in children. *Orthod Craniofac Res.* 2004; 7 (4): 198–204.
18. Chiu CS, Clark RK. Reproducibility of natural head position. *J Dent.* 1991; 19 (2): 130–1.
19. Zhurov A, Richmond S, Kau CH, et al. Averaging facial images. In: Kau CH, Richmond S, editor. *Three-Dimensional Imaging for Orthodontics and Maxillofacial Surgery.* Oxford: Blackwell Publishing; 2010. p. 126–47.
20. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977; 33 (1): 159–74.
21. Riedel RA. Esthetics and its relation to orthodontic therapy. *Angle Orthod.* 1950; 20 (3): 168–78.
22. Burstone CJ. Integumental contour and extension patterns. *Angle Orthod.* 1959; 29: 93–103.
23. Subtelny JD. A longitudinal study of soft tissue facial structures and their profile characteristics, defined in relation to underlying skeletal structures. *Am J Orthod.* 1959; 45: 481–507.
24. Bishara SE, Jakobsen JR, Hession TJ, et al. Soft tissue profile changes from 5 to 45 years of age. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998; 114 (6): 698–706.
25. Riolo M, Moyers RE, TenHave TR, et al. Monograph 20. Facial soft tissue changes during adolescence. In: Carlson D, Ribbens KA, editor. *Craniofacial growth during adolescence.* Ann Arbor: Center for Human Growth and Development: University of Michigan; 1987.
26. Kuczmariski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data.* 2000; 314: 1–27.
27. Moss JP. The use of three-dimensional imaging in orthodontics. *Eur J Orthod.* 2006; 28 (5): 416–25.
28. Keating AP. An evaluation of virtual and actual three-dimensional occlusal records [doktorsko delo]. Cardiff (UK): University of Cardiff; 2004.
29. Kau CH, Richmond S, Zhurov AI, et al. Reliability of measuring facial morphology with a 3-dimensional laser scanning system. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005; 128 (4): 424–30.
30. Toma AM, Zhurov A, Playle R, et al. Reproducibility of facial soft tissue landmarks on 3D laser-scanned facial images. *Orthod Craniofac Res.* 2009; 12 (1): 33–42.
31. Ferrario F, Spriano G, Piantanida R, et al. [Surgical treatment of otosclerosis in the aged. Results of retrospective analysis]. *Acta Otorinolaryngol Ital.* 1997; 17 (6): 419–24.

Lidija Kržančič Bombek¹

Vid: mrežnica, fotoreceptorji in fototransdukcija

Vision: Retina, Photoreceptors and Phototransduction

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: fotoreceptorji, fototransdukcija, rodopsin, transducin, fosfodiesteraza, s cGMP uravnavani kanali CNKX

Človeška mrežnica vsebuje dve vrsti fotoreceptorjev: paličnice in čepnice. Prve so zelo občutljive in omogočajo gledanje v pogojih šibke osvetljenosti, druge so odgovorne za gledanje podnevi in zaznavanje barv. Absorpcija fotonov v fotoreceptorjih povzroči konformacijsko spremembo in aktivacijo molekul vidnega pigmenta rodopsina, ta pa aktivira signalno zaporedje, ki vodi v biokemični, električni in sekretorni celični odziv. Prvi korak v fototransdukciji predstavlja aktivacija signalne molekule transducina, ki nato aktivira fosfodiesterazo. Slednja hidrolizira cGMP, zato se cGMP, vezan na s cGMP uravnavane kanale, skozi katere v temi dotekajo predvsem kationi Na⁺ in Ca²⁺ ter vzdržujejo fotoreceptor pri membranskem potencialu okoli -40 mV, sprošča z vezavnih mest, kar zmanjša verjetnost odprtja teh kanalov. Zaradi zmanjšane prevodnosti teh kanalov in posledično manjšega dotoka kationov v citosol se ob sočasnem nespremenjenem izmenjevanju ionov skozi druge kanale in izmenjevalce membrana fotoreceptorja hiperpolarizira. Posledično se na terminalnem odrastku zapro od napetosti odvisni kanali za Ca²⁺, kar zmanjša izločanje živčnega prenašalca glutamata. Po vsakem odgovoru na svetlobni dražljaj se morajo aktivirane komponente fototransdukcijske kaskade vrniti v svoje osnovno stanje, za kar skrbita dva mehanizma. Prvi omogoči deaktivacijo in razgradnjo aktiviranega rodopsina, drugi deaktivacijo kompleksa α -podenote transducina in fosfodiesteraze. Vzporedno z inaktivacijo membranskih komponent poteka v citosolu sinteza cGMP z gvaničilciklazo, ki vzpostavi njegovo osnovno koncentracijo. Na trajajočo osvetlitev se fotoreceptorji adaptirajo s pomočjo uravnavanja aktivnosti encimov gvaničilciklaze in rodopsin kinaze ter sprememb v občutljivosti s cGMP uravnavanih kanalov in bledenjem fotopigmentov, ki jih posreduje spremenjena znotrajcelična koncentracija ionov Ca²⁺.

ABSTRACT

KEY WORDS: photoreceptors, phototransduction, rhodopsin, transducin, phosphodiesterase, cGMP regulated channels

Human retina contains two types of photoreceptors. Rods are very sensitive and enable vision in dim light conditions, whereas cones mediate daylight vision and color detection. In photoreceptors, absorption of photons causes conformational change and activation of visual pigment rhodopsin which in turn activates signalling cascade that leads to biochemical, electric and secretory cell response. The first step in phototransduction is activation of signalling G-protein transducin which activates phosphodiesterase. The later hydrolyses cyclic guanosine monophosphate (cGMP) thus lowering its concentration and decreasing open probability of cGMP-gated channels. In darkness, Na⁺ and Ca²⁺ ions enter the photoreceptor through cGMP-gated channels maintaining membrane potential at approximately -40 mV. Due to

¹ Asist. dr. Lidija Kržančič Bombek, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; lidija.krizanic@uni-mb.si

decreased cGMP these channels close, lowering the cytosolic cation concentration. Simultaneously, the ionic fluxes through other channels and exchangers remain unaffected. This leads to photoreceptor hyperpolarisation which is electrotonically conducted to the synaptic terminal causing closure of voltage dependent Ca^{2+} channels and decrease in the exocytosis of neurotransmitter glutamate. After having responded to a light stimulus, the activated components of the phototransduction cascade have to return to their ground state, which is achieved through two mechanisms. The first mechanism enables deactivation and degradation of the activated rhodopsin, whereas the second mechanism deactivates complexes of activated transducin α -subunit and phosphodiesterase. Simultaneously, cytoplasmic enzyme guanylyl cyclase is synthesizing cGMP thus restoring its basal concentration. Photoreceptors adapt to prolonged illumination by modulating the activity of guanylyl cyclase and rhodopsin kinase as well as by changing sensitivity of cGMP-gated channels and bleaching of photopigments. All these effects are mediated by changes in intracellular Ca^{2+} concentration.

UVOD

Svetlobni žarki, ki vstopijo v oko, se uklonijo na roženici in leči ter padejo na mrežnico, kjer jih niz specializiranih celic pretvori v električne signale. Ti v obliki akcijskih potencialov potujejo po optičnem živcu v lateralno genikulatno jedro in od tam v višje centre v možganih, ki informacije obdelajo.

V začetnem delu prispevka bo na kratko povzeta zgradba mrežnice in osnovne fiziološke značilnosti vidnih čutilnih celic – fotoreceptorjev. V nadaljevanju bo govora o nastanku električnega signala v fotoreceptorju – fototransdukciji o končanju fototransdukcijske kaskade ter o vlogi znotrajcelične koncentracije ionov Ca^{2+} pri adaptaciji fotoreceptorjev na močno osvetlitev.

ZGRADBA MREŽNICE

Oko je zgrajeno tako, da usmeri svetlobne žarke v žarišče (fokus) na mrežnici ob minimalnem popačenju slike. V sprednjem delu očesnega zrkla roženica (lat. *cornea*) in leča sodelujeta pri usmerjanju svetlobe na mrežnico. Roženica s svojo ukrivljenostjo in višjim lomnim količnikom od zraka prispeva približno dve tretjini loma svetlobe, preostanek loma svetlobe pa omogoči leča, katere ukrivljenost se spreminja s pomočjo ligamentov, pripetih na radialno ležeče ciliarne mišice.

Mrežnica je del centralnega živčnega sistema, zato ima podobno sinaptično organizacijo kot druge strukture tega sistema. Vsebu-

je celice pigmentnega epitela, oporne celice (Muellerjeve celice in celice nevroglije) in pet glavnih vrst živčnih celic (fotoreceptorje, bipolarne, horizontalne, amakrine in ganglijske celice), ki so anatomsko urejene v plasti oziroma sklade in med seboj vertikalno in lateralno komunicirajo. Muellerjeve celice tesno sodelujejo s fotoreceptorji, saj glukozo iz krvi pretvarjajo večinoma v laktat, ki ga izločajo v zunajcelični prostor, tam pa ga privzamejo fotoreceptorji in ga oksidirajo v Krebsovem ciklu. Poleg tega Muellerjeve celice sodelujejo pri pretvorbi glutamata, izločenega iz fotoreceptorjev, v glutamin ter pri metabolizmu amonija in nekaterih aminokislin (1).

Večplastna mrežnica (lat. *retina*) (slika 1) na notranji strani zadnjega dela očesnega zrkla sestoji iz zunanje plasti, imenovane pigmentni epitel, in večplastne notranje nevralne plasti.

Pigmentni epitel

Pigmentni epitel je enoslojen sklad kubičnih celic, ki opravljajo mnogo nalog, ključnih za ohranjanje zdravja mrežnice (2). Apikalna membrana celic pigmentnega epitela je nagubana v obliki mikrovilov in je v stiku z zunanji segmenti fotoreceptorjev, bazolateralna membrana pa se dotika Bruchove membrane, ki pigmentni epitel ločuje od endotelija kapilar. Preko celic pigmentnega epitela poteka transport ionov, vode in metabolnih odpadnih produktov iz mrežnice v kri, v obratni smeri pa iz krvi do fotoreceptorjev poteka trans-

port hranil, kot so glukoza, retinol in maščobne kisline.

Celice pigmentnega epitela vsebujejo temni pigment melanin, katerega glavna naloga je absorpcija svetlobe, ki prodre mimo fotoreceptorjev (3, 4). Na ta način pigmentni epitel varuje fotoreceptorje pred nespecifičnim vzdraženjem, ki bi nastalo kot posledica odboja in razpršitve svetlobe znotraj očesnega zrkla. Dodatne naloge pigmentnega epitela so tudi izločanje različnih rastnih in imunosupresivnih faktorjev (5, 6).

Ena od pglavitnih nalog pigmentnega epitela je nenehno izmenjevanje retinala med celicami pigmentnega epitela in fotoreceptorji. Slednji namreč niso sposobni izomerizacije all-*trans*-retinala, ki nastane po absorpciji fotonov, nazaj v 11-*cis*-retinal. Za ohranjanje vzdraženosti fotoreceptorjev je zato nujen nenehen transport all-*trans*-retinala iz fotoreceptorjev v celice pigmentnega epitela, kjer se reizomerizira v 11-*cis*-retinal in transportira nazaj v fotoreceptorje. Ta ciklični proces se imenuje retinoidni ali retinalov cikel (7).

Druga pomembna vloga celic pigmentnega epitela je sodelovanje pri obnovi fotoreceptorjev v obliki fagocitoze diskov najbolj distalnega dela fotoreceptorjev (8, 9). Zunanje segmente fotoreceptorjev obdajo mikrovili celic pigmentnega epitela in jih razgradijo, esencialne snovi, kot je retinal, pa reciklirajo in transportirajo nazaj v fotoreceptorje, kjer se uporabijo za sintezo novih diskov.

Nevralni del mrežnice

Nevralni del mrežnice sestavlja devet skladov celic oziroma njihovih odrastkov. Neposredno ob pigmentnem epitelu je sklad fotoreceptorjev (paličnic in čepnic), ki mu v smeri proti sredini očesnega zrkla sledijo zunanji mejni sklad (sestavljajo ga stiki med opornimi Muellerjevimi celicami in fotoreceptorji), zunanji jedrni sklad (iz jedrnih delov fotoreceptorjev), zunanji mrežasti – pleksiformni sklad (iz

nevrinov fotoreceptorjev in dendritov bipolarnih in horizontalnih celic), notranji jedrni sklad (iz opornih Muellerjevih celic in jedrnih delov bipolarnih, horizontalnih in amakričnih celic), notranji mrežasti – pleksiformni sklad (iz nevrinov bipolarnih in amakričnih celic ter dendritov ganglijskih celic), ganglijski sklad (iz jedrnih delov ganglijskih celic), sklad živčnih vlaken (iz aksonov ganglijskih celic, ki oblikujejo vidni živec) in notranji mejni sklad (iz bazalnih lamin opornih Muellerjevih celic) (10).

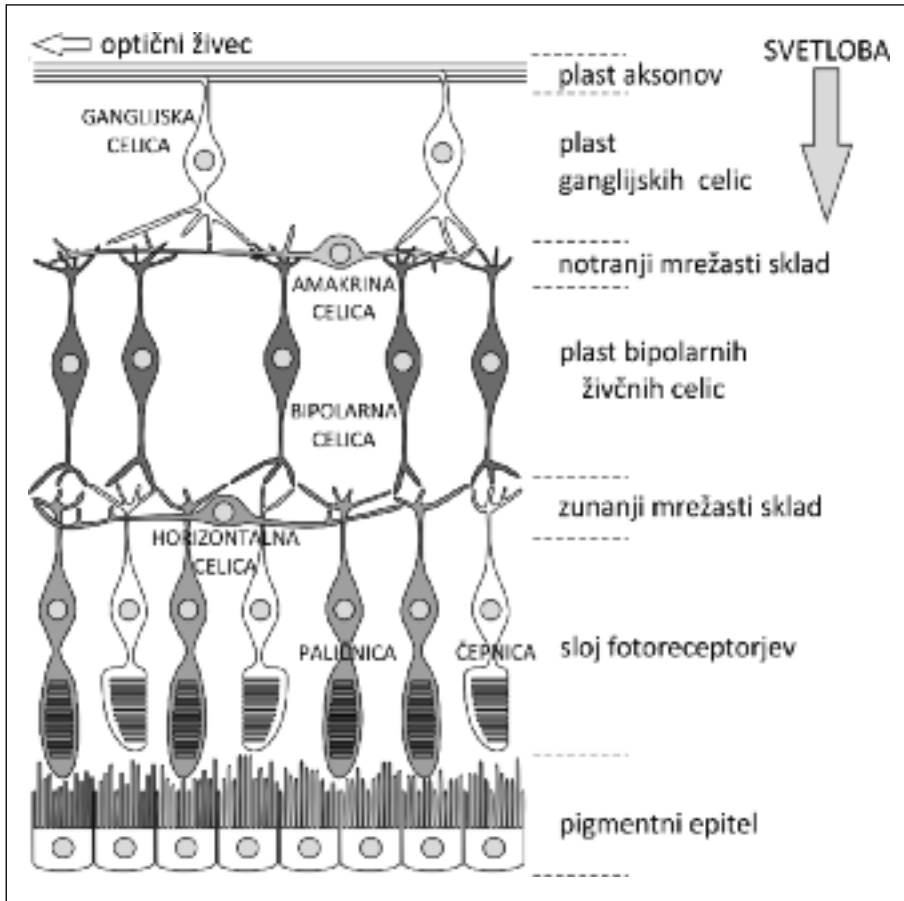
Preden svetlobni žarki, ki padejo v oko, dosežejo fotoreceptorje, morajo prodreti skozi več plasti živčnih celic in njihovih odrastkov (slika 1), zato je pomembno, da so te strukture čim bolj prosojne. Skladno s tem so tudi aksoni ganglijskih celic, ki zapuščajo očesno zrklo v slepi pegi,¹ nemielinizirani, saj bi se v nasprotnem primeru svetloba na mielin-skem² ovoju odbijala in sipala ter povzročila vzdraženje sosednjih fotoreceptorjev oziroma popačenje slike na mrežnici. K boljši ostrini slike na mrežnici v področju fovee (lat. *fovea centralis*) pripomore tudi razmaknjenost aksonov ganglijskih celic, da lahko svetloba pade neposredno na fotoreceptorje. Ker je v fovei popačenje slike najmanjše, je zaželeno, da svetloba s predmetov, ki jih želimo videti ostro, pade naravnost v foveo, kar dosežemo s spreminjanjem položaja glave in oči.

Razporeditev fotoreceptorjev na mrežnici ni enakomerna. Čepnice so najbolj zgoščene v fovei ($\approx 150.000\text{--}200.000/\text{mm}^2$) in se proti periferiji redčijo, tako da je njihova gostota 90° lateralno od fovee le še okoli $10.000/\text{mm}^2$. Gostota paličnic je največja $20\text{--}30^\circ$ lateralno od fovee ($\approx 200.000/\text{mm}^2$) in proti periferiji počasi pade na približno tretjino najvišje gostote. V foveoli³ so paličnice povsem odsotne, na preostalem območju fovee pa redke. V strogem centru foveole prav tako ni čepnic, ki zaznavajo kratke valovne dolžine svetlobe (modro) (11).

¹ Področje na mrežnici, kjer optični živec zapušča mrežnico, se imenuje slepa pega, saj na tem mestu ni fotoreceptorjev in zato svetlobe, ki pade nanj, ne vidimo.

² Mielin sestavlja okoli 40 % vode in 60 % suhih snovi, od katerih kar 70–85 % predstavljajo maščobe in 15–30 % beljakovine. Glavna maščobna komponenta mielina je glikolipid galaktocerebrozid.

³ Foveola je osrednji del centralne fovee (*fovea centralis*) in meri približno $0,3^\circ$.



Slika 1. Zgradba mrežnice. Mrežnica vsebuje pet glavnih vrst živčnih celic (fotoreceptorje, bipolarnne, horizontalne, amakrine in ganglijske celice), ki so anatomsko urejene v plasti oziroma sklade ter med seboj vertikalno in lateralno komunicirajo.

FOTORECEPTORJI: PALIČNICE IN ČEPNICE

Človeška mrežnica vsebuje dve vrsti vidnih čutilnih celic, zaradi njihove anatomske strukture imenovanih paličnice in čepnice. Čepnice, ki jih je okoli 6–7 milijonov, so namenjene gledanju podnevi, zato so ljudje, pri katerih pride do okvare čepnic, z medicinskega vidika slepi. Paličnice, ki jih je okoli 120 milijono-

nov, so približno 30–300-krat občutljivejš⁴ od čepnic ter omogočajo gledanje v mraku in pri šibki svetlobi, ko svetlobni dražljaji ne zado-
stujejo za vzdraženje čepnic. Popolna izguba njihove funkcije za človeka pomeni nočno slepoto, medtem ko je vid podnevi oziroma pri močni svetlobi neprizadet.

Med paličnicami in čepnicami obstaja mnogo strukturnih, funkcionalnih in biokemičnih razlik, ki so v grobem navedene v tabeli 1 (12).

⁴ Glavni razlog za večjo občutljivost paličnic je večja občutljivost rodopsina v primerjavi z jodopsini čepnic, poleg tega sta pri paličnicah večja tudi konvergenca fotoreceptorjev na eno ganglijsko celico ter biokemična okrepitev signala.

Tabela 1. Razlike med paličnicami in čepnicami. GC – gvanilciklaza, GCAP – aktivacijska beljakovina gvanilciklaze (angl. guanylyl cyclase activation protein).

Paličnice	Čepnice
v citosolu zunanjega segmenta se nahajajo membranski diski s fotopigmenti	celična membrana zunanjega segmenta je uvihana v lamele s fotopigmenti
velika občutljivost na svetlobo; specializirane za gledanje ob šibki svetlobi	manjša občutljivost na svetlobo; specializirane za gledanje ob močni svetlobi
več fotopigmentov; ujamejo več svetlobe	manj fotopigmentov
velika okrepitev dražljaja; lahko zaznajo tudi posamezne fotone svetlobe	manjša okrepitev dražljaja
slabša časovna ločljivost; počasen odziv na dražljaje, dolg integracijski čas dražljajev	dobra časovna ločljivost; hiter odziv na dražljaje, kratek integracijski čas dražljajev
velika občutljivost na razpršeno svetlobo	najbolj občutljive na neposredno (aksialno) svetlobo
ena oblika rodopsina transducin $G_{\alpha t}$, G_{β} , v_1 gvanilciklaza GC1 in GC2 GCAP1 in GCAP2 rodopsin kinaza GRK1	tri oblike rodopsina z različnimi spektralnimi občutljivostmi transducin $G_{\alpha t}$, G_{β} , γ gvanilciklaza GC1 GCAP1 rodopsin kinaza GRK7
Sistem paličnic majhna ostrina; odsotnost v centralni fovei, velika konvergenca fotoreceptorjev v receptivnih poljih	Sistem čepnic velika ostrina; največja gostota v centralni fovei, majhna konvergenca fotoreceptorjev v receptivnih poljih
akromatičnost; ena vrsta fotopigmenta	trikromatski vid; tri vrste fotopigmentov, ki imajo največjo občutljivost pri različnih valovnih dolžinah

Anatomska zgradba fotoreceptorjev in vidni pigmenti (fotopigmenti)

Tako paličnice kot čepnice so zgrajene iz štirih funkcionalnih delov. Zunanji segment z membranskimi strukturami z vidnimi pigmenti in notranji segment z endoplazemskim retikulumom, Golgijevim aparatom ter množico mitohondrijev sta povezana z ozko citoplazemsko ciliarno strukturo (lat. *cillium*). Telo fotoreceptorja vsebuje jedro, preko sinaptičnega terminalnega odrastka pa fotoreceptor komunicira z bipolarnimi in horizontalnimi celicami. Zunanji segmenti fotoreceptorjev ležijo neposredno ob pigmentnem epitelu in vsebujejo okoli 1000–2000 membranskih struktur, ki so pri paličnicah v obliki diskov in se nahajajo prosto v citosolu, pri čepnicah pa v obliki lamel, ki jih tvori navznoter uvihana zunanja celična membrana. Diskaste membranske strukture paličnic nastanejo z uvihanjem zunanje celične membrane, a se od nje

odcepijo in prosto »plavajo« v citosolu. V membranah lamel in diskov so usidrani beljakovinski deli specializiranih vidnih pigmentov (fotopigmentov). V notranjem segmentu fotoreceptorjev se nahaja jedro in večina celičnih organelov (12). Sinaptični terminalni odrastek vsebuje membranske vezikle z živčnim prenašalcem (nevrotransmitorjem) glutamatom, ki se ob primernem dražljaju zlijejo s celično membrano in vzdražijo bipolarno celico.

Podobno kot večina živčnih celic se fotoreceptorji ne delijo, se pa nenehno obnavljajo njihove membranske strukture v zunanjih segmentih. Povprečno se v paličnicah vsako uro sintetizirajo trije novi diski. Vzporedno z nenehnim nastajanjem novih diskov kontinuirano poteka tudi sinteza in integracija vidnih pigmentov vanje (13). Stari, izrabljeni membranski diski se odcepljajo na vrhu zunanjega segmenta, kjer jih s fagocitozo odstranijo celice pigmentnega epitela (8).

Vidni pigment, v paličnicah imenovan rodopsin, je sestavljen iz okoli 40.000 Da velike beljakovine opsin in majhne nebeljakovinske komponente 11-*cis*-retinal, ki je sposobna konformacijske spremembe ob vzdraženju s fotoni svetlobe. V vsakem fotoreceptorju je 1000–2000 diskastih membranskih struktur, zloženih v skladovnico. Glavna beljakovinska komponenta (več kot 90 %) diskov, rodopsin, zaseda približno 50 % njihove površine, preostale sestavine pa so predvsem fosfolipidi in holesterol. Na vsakem disku je okoli 80.000 molekul rodopsina, kar pomeni, da posamezni fotoreceptor lahko vsebuje do 10^8 molekul vidnih pigmentov (14, 15). Rodopsin⁵ je transmembranska beljakovina iz 348 aminokislin, ki so zvite v sedem α -heliksov, poleg tega tvorijo še tri zunajcelične in tri znotrajcelične zanke. V neaktivni obliki rodopsina je na aminokislinskem ostanku Lys 196 preko Schiffove baze kovalentno vezana kromoforna molekula 11-*cis*-retinala (oblika vitamina A). Ob absorpciji svetlobe pride do fotoizomerizacije⁶ 11-*cis*-retinala v konformacijo *all-trans*, kar sproži fototransdukcijo kaskado (16). V obliki *all-trans* je retinal neobčutljiv za svetlobo in posledično rodopsin nefunkcionalen. Obnovi se tako, da se *all-trans*-retinal zamenja z novim 11-*cis*-retinalom, ki ga sintetizirajo celice pigmentnega epitela.

Nekateri aminokislinski ostanki na opsinu, imenovani mesta spektralnega uravnavanja (angl. *spectral tuning sites*), močno vplivajo na vrh absorpcijskega spektra opsina oziroma fotoreceptorja, ki ta opsin izraža, in tako določajo, v katerem delu vidnega spektra svetlobe bo takšen fotoreceptor najbolj vzdražen (17, 18). Prvi tip fotoreceptorjev ima vrh absorpcijskega spektra pri 420–440 nm (modra svetloba), drugi pri 534–545 nm (zelena svetloba) in tretji pri 564–580 nm (rdeča

svetloba). Ob osvetlitvi s svetlobo določene valovne dolžine se glede na različna razmerja vzdraženih čepnic posameznega tipa v možganih ustvari predstava o »barvi« svetlobe.⁷ Na ta način je pri človeku omogočeno trikromatsko zaznavanje barv.

FOTOTRANSDUKCIJA

Absorpcija svetlobe z vidnimi pigmenti v fotoreceptorju sproži naslednje dogodkov – fototransdukcijo kaskado, ki vodi v spremembe ionskih tokov skozi različne kanale v plazemski membrani, zaradi česar se membranski potencial fotoreceptorja zniža oziroma se fotoreceptor hiperpolarizira (19). Sprememba membranskega potenciala, imenovana tudi receptorski potencial, nastane na zunanjem segmentu fotoreceptorja in se tonično prevaja preko cilija, notranjega segmenta in telesa fotoreceptorja do sinaptičnega terminalnega odrastka kot inhibitorni stopenjski (graduirani) potencial. V terminalnem odrastku zmanjša verjetnost odprtja od napetosti odvisnih kanalov za kalcij (angl. *voltage dependent calcium channels*, VDCC), kar zmanjša znotrajcelično koncentracijo ionov Ca^{2+} . Posledica je zmanjšano sproščanje živčnega prenašalca glutamata v sinaptično špranjo med fotoreceptorjem in bipolarno celico. Spremenjena količina glutamata v sinaptični špranji povzroči graduirano spremembo membranske napetosti postsinaptične bipolarne celice,⁸ ta pa nato s spremembo lastnega izločanja glutamata uravnava frekvenco proženja akcijskih potencialov v ganglijski celici, s katero komunicira.

Fototransdukcijaska kaskada (slika 2) je zaporedje treh sklopov biokemičnih reakcij. V prvem koraku svetloba aktivira molekule vidnega pigmenta rodopsina. Gre za eno naj-

⁵ Ponekod v literaturi je beljakovinski del rodopsina imenovan opsin, da se razlikuje od oblike z vezanim kromofornim delom retinalom, ki je imenovan rodopsin.

⁶ V tem konkretnem primeru gre za rotacijo okoli 11-*cis* dvojne vezi.

⁷ Na primer ko s svetlobo valovne dolžine 580 nm (rumena) osvetlimo čepnice, se močno vzdražijo čepnice z opsinom, najbolj občutljivim na zeleno, in maksimalno vzdražijo čepnice z opsinom, najbolj občutljivim za rdečo svetlobo. Pri svetlobi valovne dolžine 600 nm (oranžna) se »zeleno« čepnice manj vzdražijo kot pri 580 nm, »rdeče« čepnice pa so še vedno močno vzdražene. Iz razmerja vzdraženosti posameznega tipa čepnic možgani nato določijo barvo svetlobe, ki je zadela čepnice.

⁸ Poznamo dve vrsti bipolarnih celic, ki se razlikujejo v kanalih na postsinaptični membrani. Glutamat povzroči depolarizacijo ON-center bipolarnih celic oziroma hiperpolarizacijo OFF-center bipolarnih celic.

bolje proučenih signalnih poti, posredovanih z G-proteini. Receptorska molekula rodopsin aktivira signalno molekulo G-protein, imenovan transducin, ta pa aktivira encim cGMP-fosfodiesterazo. V drugem koraku sledi znižanje citoplazemske koncentracije cGMP, saj ga cGMP-fosfodiesteraza hidrolizira, v tretjem koraku pa se kot posledica znižane koncentracije cGMP zmanjša prevodnost s cGMP uravnanih membranskih kanalov, kar vodi v hiperpolarizacijo fotoreceptorja.

V nadaljevanju bo najprej podrobneje opisano fiziološko stanje neosvetljenega fotoreceptorja, nato pa spremembe, do katerih pride ob osvetlitvi v procesu fototransdukcije. V zadnjem delu prispevka bo govora o regeneraciji posameznih komponent, ki so sodelovale v fototransdukcijski kaskadi.

Tok v temi (angl. *the dark current*)

Ključno vlogo v kaskadi dogodkov igra nukleotid cGMP. Pri paličnicah ima cGMP vlogo znotrajceličnega prenašalca, saj povezuje v citosolu prosto plavajoče diskaste membranske strukture, kjer poteče absorpcija svetlobe, z zunanjo celično membrano, kjer pride do sprememb membranske prevodnosti oziroma tokov skozi kanale. Pri čepnicah znotrajcelični prenašalec ni nujen, saj se fotopigmenti nahajajo na lamelah uvihane zunanje celične membrane, a cGMP kljub temu igra enako vlogo kot pri paličnicah. Deluje tako, da uravnava ionske tokove skozi specializirane kanale, imenovane s cGMP uravnani kationski kanali, ki se nahajajo predvsem v celični membrani zunanjega segmenta fotoreceptorja.

S cGMP uravnani kanali sodijo v družino neselektivnih kationskih kanalov, reguliranih s cikličnimi nukleotidi (angl. *cyclic-nucleotide-gated channels*, CNG) (20). Pri paličnicah so zgrajeni heterotetramerno iz treh podenot CNGA1 in ene CNGB1, pri čepnicah pa iz po dveh podenot CNGA3 in CNGB3 (21, 22). Posamezni kanal ima na citosolni strani vsaj tri vezavna mesta, na katera se kooperativno

vežejo molekule cGMP (23, 24). V temi je bazalna znotrajcelična koncentracija cGMP okoli 1–10 μM , kar vzdržuje majhen delež (~1%) s cGMP uravnanih kanalov v prevodnem stanju (25, 26). V stanju prevodnosti skozi te kanale v citosol dotekajo predvsem kationi Na^+ (~85%) in Ca^{2+} (~15%),⁹ ki vzdržujejo fotoreceptor v rahlo depolariziranem stanju (27). Na konstantno koncentracijo cGMP se kanali ne adaptirajo (desenzitizirajo), kot je to značilno za druge kanale, uravnane z ligandi, kar je ključnega pomena za ohranjanje stalnega toka ionov v temi.

V celični membrani notranjih segmentov fotoreceptorjev se nahajajo neregulirani kanali za K^+ , skozi katere kontinuirano iztekajo ioni K^+ in »potiskajo« membranski potencial proti ravnotežnemu potencialu za K^+ . Prav tako je na notranjih segmentih povečana gostota črpalk Na^+/K^+ , ki skrbijo za aktivno izločanje Na^+ in vračanje K^+ v celico. Da se ohranijo koncentracijski gradienti posameznih ionov, so na zunanjem segmentu fotoreceptorjev prisotni izmenjevalci $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}-\text{K}^+$, imenovani tudi izmenjevalci NCKX, ki v zameno za štiri ione Na^+ , prenesene iz zunajceličnega prostora v citosol, izločijo iz celice po en ion K^+ in Ca^{2+} ter tako v fotoreceptorju skupaj s kanali, uravnanimi s cGMP, ustvarjajo prebitek pozitivnega naboja (28). Zanimivo je, da izmenjevalci NCKX in s cGMP uravnani kanali na zunanjih segmentih tvorijo stabilne komplekse, kar jim najverjetneje omogoča vzajemno uravnavanje koncentracije ionov Ca^{2+} .¹⁰ Kombinacija kanalov in izmenjevalcev v nevzdraženem fotoreceptorju tipično ohranja membranski potencial pri okoli -40 mV. Krožnemu toku kationov v fotoreceptor v zunanjem segmentu ter iz fotoreceptorja v notranjem segmentu pravimo »tok v temi« (angl. *dark current*) in pri vretenčarjih znaša okoli 20–70 pA (27).

V terminalnem odrastku fotoreceptorja se nahajajo napetostno odvisni kanali za Ca^{2+} , ki so pri membranskem potencialu -40 mV pretežno odprti. Ioni Ca^{2+} , ki vstopajo v fotoreceptor, so signal za izločanje (eksocitozo)

⁹ Minimalni prispevek imajo tudi ioni Mg^{2+} .

¹⁰ Med osvetlitvijo fotoreceptorja se dotok ionov Ca^{2+} skozi s cGMP uravnane kanale zmanjša, medtem ko ostane izločanje Ca^{2+} skozi kanale CNKX nespremenjeno. Posledica je znižanje citosolne koncentracije Ca^{2+} .

živčnega prenašalca glutamata, kar kontinuirano poteka ves čas neosvetljenosti fotoreceptorja.

Koncentracijo cGMP v fotoreceptorju uravnava dva encima. Za njegovo sintezo iz GTP skrbi encim gvanililciklaza, za razgradnjo v 5'-GMP pa je odgovorna cGMP-fosfodiesteraza, beljakovina, ki je periferno vezana na membrano diskov ali lamel. Koncentracija cGMP je odvisna od svetlobe in znotrajcelične koncentracije ionov Ca^{2+} (29). V temi je aktivnost cGMP-fosfodiesteraze nizka, zato je koncentracija cGMP relativno visoka. Aktivacija molekul vidnih pigmentov vodi v aktivacijo cGMP-fosfodiesteraze, ki cepi molekule cGMP in zniža njegovo citosolno koncentracijo.

Prvi korak

Ob osvetlitvi fotoreceptorja¹¹ pride na 11-*cis*-retinalu do absorpcije fotonov, kar v okoli 200 femtosekundah spremeni njegovo konformacijo iz oblike *cis* v *trans* (15). Ta reakcija je v celotni fototransdukcijski kaskadi edina odvisna od svetlobe. Spremenjena kromoforna molekula all-*trans*-retinal sterično ne ustreza svojemu vezavnemu mestu na opsinu, kar v nekaj milisekundah po vmesnih korakih preko batorodopsina, lumirodopsina in metarodopsina I vodi v nastanek nestabilnega metarodopsina II (30). Slednji v nekaj sekundah razpade na opsin in all-*trans*-retinal. Molekula all-*trans*-retinala se transportira v celice pigmentnega epitela, kjer se v nekaj minutah preko all-*trans*-retinola (vitamin A)¹² pretvori v 11-*cis*-retinal, ta pa se transportira nazaj v fotoreceptor in združi z opsinom v novo molekulo vidnega pigmenta.

Drugi korak

Preden metarodopsin II razpade, lateralno difundira v membrani in je v ~100 ms sposoben aktivirati do več kot 200 membransko vezanih molekul trimernega G-proteina, imenovanega transducin (31, 32). Gre za prvi korak okrepitev signala v fototransdukcijski kaskadi.

Transducin je v dveh različnih izoformnih oblikah: $\text{G}\alpha_1\text{G}\beta_1\text{v}_1$ v paličnicah in $\text{G}\alpha_2\text{G}\beta_3\gamma_8$ v čepnicah (33, 34). Razmerje med molekulami rodopsina in transducina je v grobem 10 : 1. Za transducin v paličnicah je značilno, da se ob močni osvetlitvi podenoti transducina $\text{G}\alpha_2$ in $\text{G}\beta_1\text{v}_1$ iz zunanjih segmentov fotoreceptorjev prerazporedita v notranje segmente, kar je najverjetneje povezano z adaptacijo fotoreceptorjev na svetlobo ali z zaščito paličnic pred močno svetlobo (35, 36). Za razliko od paličnic pride v čepnicah do prerazporeditve $\text{G}\alpha_2$ le ob izjemno močni svetlobi.

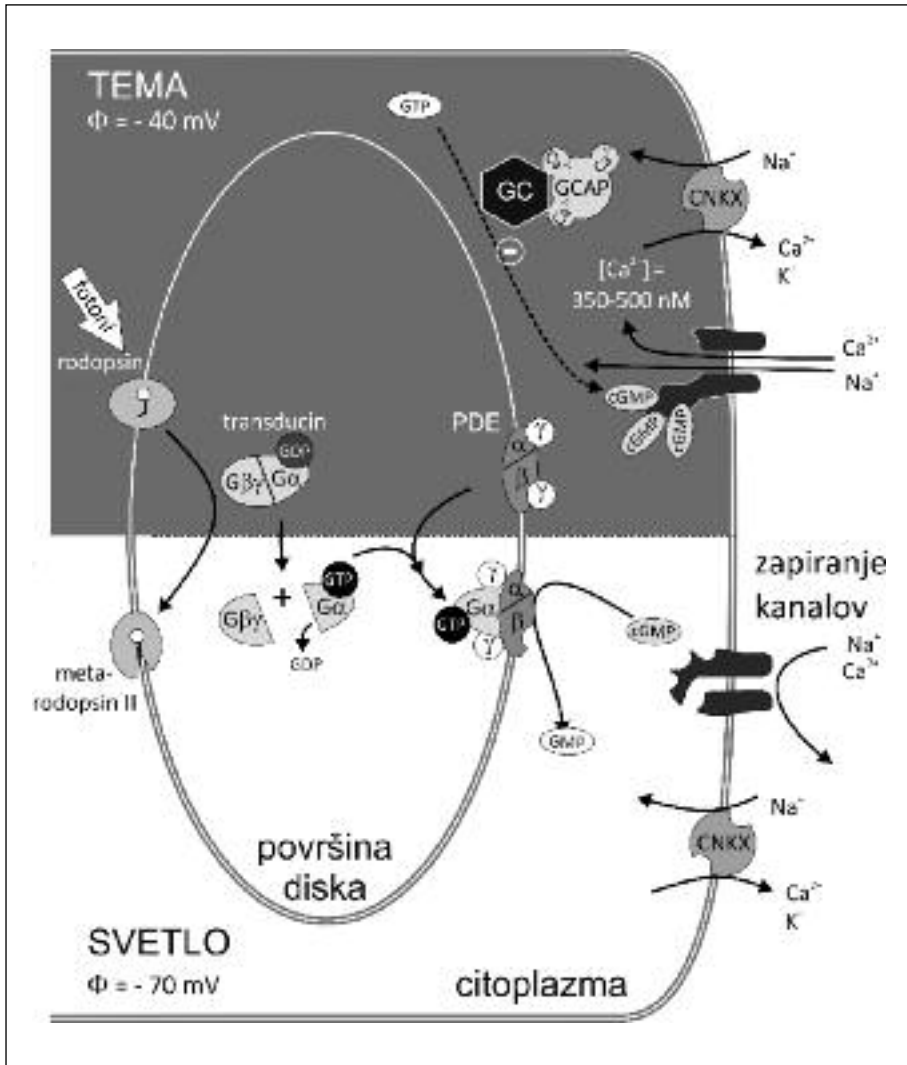
Aktivacija transducina poteče tako, da se na α -podenoti vezana molekula GDP zamenja za molekulo GTP (37, 38). Aktivirani transducin se razcepi na dva dela, na aktivirano podenoto α - ($\text{G}\alpha$ -GTP) in podenoto $\beta\gamma$ -transducin ($\text{G}\beta\gamma$), ki se odcepita od metarodopsina II. Slednji je sedaj prost in sposoben aktivirati nove molekule transducina. $\text{G}\alpha$ -GTP v membrani lateralno difundira do membransko vezane cGMP-fosfodiesteraze (PDE).

PDE je tetramer iz po ene podenote α in β ter dveh enakih podenot γ in je na membranah diskov z rodopsinom v razmerju 100 : 1 (39). V temi podenoti γ delujeta inhibitorno, ob osvetlitvi pa ju sterično izpodrineta dve molekuli $\text{G}\alpha$ -GTP ter tako omogočita, da postane PDE $\alpha\beta$ katalitično aktivna in hidrolizira cGMP (40). Poleg inhibitorne vloge je podenota PDE γ nujna za integriteto katalitične podenote PDE $\alpha\beta$, saj v primeru njene odsotnosti fotoreceptorji propadejo zaradi nenormalno visoke citosolne koncentracije cGMP (41). Poleg inhibitorne vloge ima PDE γ vlogo tudi v procesu končanja vzdraženja fotoreceptorjev, kjer pospeši avtokatalitično delovanje transducina, kot bo podrobneje opisano v nadaljevanju.

Aktivirana PDE je sposobna hidrolize več kot 1000 molekul cGMP na sekundo. Gre za drugi korak v okrepitvi odgovora fotoreceptorja na svetlobo. Skupno je tako absorpcija posameznega fotona svetlobe zaradi pomnoževanja biokemičnih reakcij na ravni meta-

¹¹ Fototransdukcijska kaskada je v paličnicah in čepnicah enaka.

¹² All-*trans*-retinol (vitamin A) je ključna sestavina vidnih čutilnih celic. Ljudje ga ne moremo sintetizirati sami, zato ga moramo v telo vnesti s hrano. Pomanjkanje vitamina A na začetku vodi v nočno slepoto, saj so prve prizadete paličnice, katerih občutljivost se zmanjša, kasneje pride do degradacije zunanjih segmentov fotoreceptorjev in končno do popolne slepote.



Slika 2. Fototransdukcijska kaskada. Retinal v rodopsinu absorbira fotone in povzroči nastanek metarodopsina II. Ta aktivira membransko vezano signalno beljakovino transducin, ki spodbudi encimsko aktivnost membransko vezane fosfodiesteraze (PDE), ki hidrolizira ciklični gvanozin monofosfat. Zaradi znižane koncentracije cGMP v fotoreceptorju se zmanjša verjetnost odprtja s cGMP uravnanih kationskih kanalov (CNKX), kar vodi v zmanjšan dotok kationov in hiperpolarizacijo zunanje celične membrane. GC – gvanilciklaza, GCAP – aktivacijska beljakovina gvanilciklaze (angl. guanylyl cyclase activation protein), PDE – fosfodiesteraza, CNKX – s cGMP uravnani kationski kanali.

rodopsina II in PDE okrepljena tudi za red velikosti 10^5 , kar zagotavlja paličnicam veliko občutljivost (42–44).

Tretji korak

Leta 1985 so Fesenko in sodelavci ter Yau in Nakatani odkrili obstoj kationskih kanalov,

odvisnih od cGMP, kar je potrdilo domnevo, da je sekundarna sporočevalna molekula, ki povezuje aktivirani rodopsin na membranah diskov s spremembo prevodnosti zunanje celične membrane, ciklični gvanozin monofosfat (cGMP) in ne ioni Ca^{2+} , kot so sprva domnevali (24, 45, 46).

Ob osvetlitvi fotoreceptorja pride do hidrolize cGMP in padca njegove citosolne koncentracije, kar povzroči disociacijo molekule cGMP z vezavnih mest na s cGMP uravnanih kanalih, to pa ima za posledico zmanjšanje njihove prevodnosti za katione v manj kot milisekundi (47). Dotok pozitivnega naboja v fotoreceptor se tako zmanjša. Sočasno skozi izmenjevalce in neselektivne kanale neprizadeto iztekajo ioni K^+ , zato se količina kationov na citosolni strani membrane zmanjšuje, kar vodi v znižanje membranskega potenciala na okoli -70 mV oziroma v hiperpolarizacijo membrane fotoreceptorja. To znižanje membranskega potenciala zapre napetostno odvisne kanale za Ca^{2+} na terminalnem odrastku in zmanjša eksocitoto glutamata iz fotoreceptorja v sinapso z bipolarno celico.

Končanje fototransdukcijske kaskade

Vzdraženje fotoreceptorja ni stalno. Po vsaki absorpciji svetlobe in sproženi fototransdukcijski kaskadi je nujno, da se fotoreceptor čim hitreje vrne v svoje začetno stanje, da lahko ustrezno odgovori na naslednje dražljaje. Da bi bilo to mogoče, se morajo inaktivirati vse aktivirane komponente kaskade (metarodopsin II, transducin in fosfodiesteraza) poleg tega mora poteči regeneracija rodopsina in se vzpostaviti bazalna koncentracija cGMP.

Za končanje opisanih biokemijskih reakcij skrbita dva mehanizma. Prvi je fosforilacija metarodopsina II s specifično proteinsko kinazo, imenovano rodopsin kinaza, in vezavo fosforiliranega metarodopsina II z regulatornim proteinom arestinom, kar vodi v hitro inaktivacijo prvega. Drugi mehanizem vključuje inaktivacijo transducina, ki poteče zaradi njegove lastne GTPazne¹³ aktivnosti in kompleksa regulatornih beljakovin, imenovane ga GAP.

Ker v obeh mehanizmih, ki sodelujeta v končanju fototransdukcijske kaskade, sodelujejo povsem različne komponente z različ-

nimi hitrostmi biokemijskih reakcij, je za končni učinek omejujoč počasnejši mehanizem. V paličnicah je hitrost končanja fototransdukcijske kaskade omejena s hitrostjo inaktivacije kompleksa podenote transducina $G\alpha$ -GTP in aktivirane fosfodiesteraze, ki je odvisna od koncentracije kompleksa GAP,¹⁴ in je približno 2,5-krat počasnejša kot inaktivacija metarodopsina II z rodopsin kinazo (48).

Inaktivacija metarodopsina II in regeneracija rodopsina

Aktivirana oblika rodopsina metarodopsin II se inaktivira v dveh korakih. Najprej poteče njegova fosforilacija z rodopsin kinazo (GRK1) na več aminokislinskih ostankih serina in treonina,¹⁵ pri čemer je jakost inaktivacije sorazmerna s številom fosforiliranih mest (49).

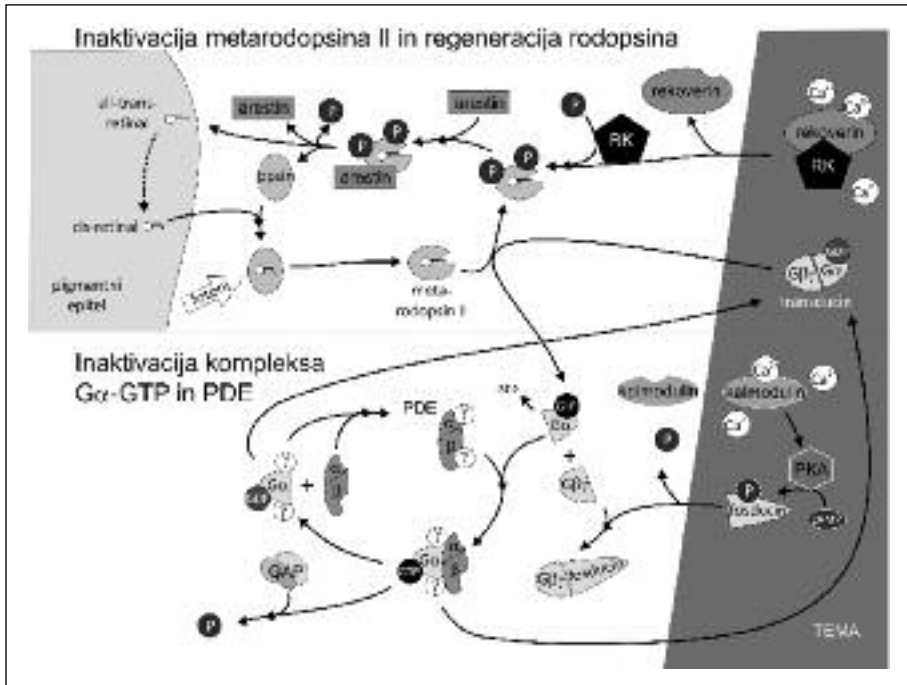
Fosforilacijo metarodopsina II z rodopsin kinazo uravnava molekula rekovertina (angl. *recoverin*), ki sodi med vezavne beljakovine za ione Ca^{2+} (50). V temi, ko je koncentracija prostih ionov Ca^{2+} v citosolu fotoreceptorjev visoka in so vezavna mesta za Ca^{2+} na rekovertinu zasedena, se kompleksi rekovertin- Ca^{2+} vežejo na rodopsin kinazo in inhibirajo njeno fosforilacijo metarodopsina II. Ob znižanju koncentracije Ca^{2+} po osvetlitvi, ioni Ca^{2+} disociirajo z rekovertina. Afiniteta rekovertina do rodopsin kinaze se zmanjša, zato kompleksi rekovertina z rodopsin kinazo razpadejo. Prosta rodopsin kinaza je tako sposobna fosforilacije metarodopsina II (51, 52) (slika 3).

Ker fosforilacija vsakega fosforilacijskega mesta na metarodopsinu II predstavlja samostojen dogodek pri njegovi inaktivaciji, je na tak način dobro uravnavana jakost njegove aktivnosti in življenjska doba, ki je približno 80 ms (48). Inaktivacija metarodopsina II je pri čepnicah hitrejša kot pri paličnicah, saj vsebujejo drugo obliko rodopsin kinaze GRK7 s precej višjo specifično aktivnostjo od GRK1 (53). To jim omogoča hitrejše odzivanje na svetlobne dražljaje in povratek v osnov-

¹³ GTPaze so encimi, ki hidrolizirajo GTP na GDP in anorganski fosfat.

¹⁴ V čepnicah je koncentracija kompleksa GAP višja kot v paličnicah, zato ta korak ni nujno omejujoč, vendar področje še ni zadovoljivo raziskano.

¹⁵ Pri mišjem rodopsinu je teh mest šest, pri človeškem sedem, pri človeških čepnicah, najbolj občutljivih na rdečo svetlobo, pa 13.



Slika 3. Procesi regeneracije komponent fototransdukcijske kaskade. Metarodopsin II se inaktivira v dveh korakih: s fosforilacijo z rodopsin kinazo in vezavo arrestina. Proces uravnava molekula rekovertina v odvisnosti od koncentracije ionov Ca^{2+} . Inaktivacija podenote transducina $G\alpha$ -GTP poteče avtokatalitično ob pomoči kompleksa GAP. Za podrobnosti glej besedilo. PKA – fosfokinaza A, GAP – kompleks beljakovin R9AP, $G\beta_5$ -L in RGS9-1, P – anorganski fosfat, RK – rodopsin kinaza.

no stanje, hkrati pa je to najverjetneje mehanizem, ki zmanjšuje njihovo občutljivost na svetlobo.

V drugem koraku inaktivacije metarodopsina II se na fosforilirani metarodopsin II veže molekula arrestina (Arr1),¹⁶ kar povsem ustavi njegovo aktivnost in pospeši njegov razpad (54).

Inaktivacija kompleksapodenote transducina $G\alpha$ -GTP in aktivirane fosfodiesteraze (PDE)

Inaktivacija podenote transducina $G\alpha$ -GTP poteče avtokatalitično, ko pride do hidrolize nanj vezane molekule GTP do GDP zaradi lastne počasne GTPazne encimske aktivnosti. To encimsko aktivnost močno pospeši vezava kompleksa GAP, ki združuje membransko

vezano beljakovino R9AP, dolgo obliko podenote $G\beta_5$ -L signalne G-beljakovine in regulatorno beljakovino signalne G-beljakovine RGS9-1. Po hidrolizi GTP se kompleks $G\alpha$ -GDP odcepi od podenote γ fosfodiesteraze, ki nato inhibira katalitični podenoti $\alpha\beta$ PDE (55).

Vzpostavitev bazalne koncentracije cGMP

Za ohranjanje konstantne bazalne koncentracije cGMP v fotoreceptorju je nujno usklajeno delovanje dveh encimov. Po končanem odzivu na osvetlitev, med katerim je bila povečana aktivnost fosfodiesteraze, ki je znižala citosolno koncentracijo cGMP, je potrebna sinteza novih molekul cGMP, za kar skrbi encim gvanililciklaza (GC). V paličnicah sta prisotni dve obliki encima: GC1 (GC-E) in GC2

¹⁶ Imenovan tudi 48 K-protein ali S-antigen.

(GC-F), medtem ko je v čepnicah prisotna le oblika GC1 (56). Aktivnost gvanililciklaze je odvisna od koncentracije ionov Ca^{2+} , ki se vežejo na regulatorne beljakovine, ki aktivirajo gvanililciklazo (angl. *guanylate-cyclase-activating proteins*, GCAPs) in preko negativne povratne zanke uravnavajo njeno delovanje. Beljakovine GCAP sodijo v družino vezavnih beljakovin za Ca^{2+} , podobnih kalmodulinu, pri čemer sta v paličnicah prisotni obliki GCAP1 in GCAP2, v čepnicah pa skoraj izključno GCAP1 (57). V temi, ko je koncentracija Ca^{2+} v fotoreceptorju visoka, so ioni Ca^{2+} vezani na svoja vezavna mesta na beljakovinah GCAP, kar omogoča inhibicijo gvanililciklaze (slika 2). Ko se po osvetlitvi fotoreceptorja koncentracija Ca^{2+} zniža, ioni Ca^{2+} disociirajo z beljakovin GCAP, kar omogoči, da GCAP že v $^{TM}40$ ms aktivira gvanililciklazo (58). Ta povratna zanka je precej hitrejša od fosforilacije metarodopsina II in ima velik pomen pri hitrem vračanju koncentracije cGMP na bazalno raven ter posledično pri vzpostavljanju »toka v temi«.

VLOGA ZNOTRAJCELIČNE KONCENTRACIJE IONOV Ca^{2+} IN ADAPTACIJA NA MOČNO SVETLOBO

Kadar stopimo v močno osvetljen prostor ali na sončno svetlobo, imamo sprva občutek, da je ta svetloba zaslepljujoča, a že po nekaj sekundah oziroma minutah omenjeni občutek izzveni in oči se privadijo na močnejšo osvetljenost. Obratno se dogaja, kadar vstopimo v zatemnjen prostor, saj sprva le s težavo razločimo predmete v prostoru in šele po krajšem času adaptacije lahko vidimo podrobnosti. Adaptacija na svetlo in temno vključuje več mehanizmov v očesu in mrežnici (na primer oženje in širjenje zenice, da se zmanjša oziroma poveča količina svetlobe, ki pade na mrežnico), najpomembnejši spremembi pa se zgodita v čepnicah.

Prva sprememba med prilagajanjem na dalj časa trajajočo osvetlitev čepnic je postopno zviševanje membranskega potenciala iz hiperpolariziranega stanja proti mirovnemu membranskemu potencialu, ki je pri okoli -40 mV. Druga sprememba je zmanjšanje občutljivosti fotoreceptorjev. V nadaljevanju

bodo natančneje opisani dogodki med adaptacijo na močno osvetlitev, medtem ko se v času adaptacije na temo odvijajo obratni procesi.

V temi ioni Ca^{2+} nenehno dotekajo v zunanji segment fotoreceptorja skozi s cGMP uravnavane kanale, zato je njihova koncentracija v citosolu relativno visoka, a ostaja konstantna pri nekaj μ M zaradi izmenjevalcev CNKX. Ioni Ca^{2+} se v citoplazmi vežejo na vezavno beljakovino za Ca^{2+} , imenovano kalmodulin, ki spodbudi fosforilacijo beljakovine fosducin s pomočjo se cAMP in fosfokinaze A (PKA). Fosducin se v nefosforilirani obliki, ki nastane po osvetlitvi fotoreceptorja zaradi znižane koncentracije Ca^{2+} , poveže s podenoto transducina $G\beta\gamma$ in tako omogoči njeno povezavo s podenoto $G\alpha$ -GTP. Na ta način ostane podenota $G\alpha$ -GTP prosta in sposobna sodelovanja v fototransdukcijski kaskadi.

Osvetlitev fotoreceptorja povzroči zaprtje kationskih s cGMP uravnanih kanalov. Posledično ioni Ca^{2+} prenehajo dotekati v fotoreceptor in pride do hiperpolarizacije čepnice do ravnotežnega potenciala za K^+ pri okoli -70 mV. V takšnem stanju čepnica ni sposobna odgovoriti na nov svetlobni dražljaj. Sočasno ostajajo izmenjevalci CNKX aktivni, zaradi česar se koncentracija ionov Ca^{2+} postopno znižuje (26, 29, 60). Ker ioni Ca^{2+} zavirajo aktivnost encima gvanililciklaze, ki je odgovorna za sintezo cGMP, postane ob zmanjšani koncentraciji ionov Ca^{2+} ta encim aktivnejši in omogoči sintezo novih molekul cGMP (58). Te se vežejo na kanale, odvisne od cGMP, in jih odprejo, v fotoreceptor začno ponovno dotekati kationi Na^+ in Ca^{2+} , zato se membrana postopno depolarizira proti mirovni vrednosti.

Druga sprememba med adaptacijo na svetlobo je zmanjšanje občutljivosti (desenzitizacija) fotoreceptorjev, do katere pride zaradi učinka znižane koncentracije ionov Ca^{2+} na vidne pigmente in s cGMP uravnavane kanale. Znižanje koncentracije ionov Ca^{2+} povzroči hitrejšo inaktivacijo vidnih pigmentov, saj preko vezave na S-modulin inhibira delovanje rodopsin kinaze in s tem fosforilacijo metarodopsina II. Kadar je koncentracija Ca^{2+} znižana, je rodopsin kinaza aktivnejša in razgradnja metarodopsina II hitrejša (61). Poleg tega znižanje koncentracije ionov Ca^{2+} zmanj-

ša občutljivost s cGMP uravnanih kanalov na spremembe v koncentraciji cGMP. Zaradi teh učinkov Ca^{2+} je za enako močan odziv fotoreceptorja (zapiranje enakega števila kanalov, odvisnih od cGMP) potreben močnejši svetlobni dražljaj. Med dolgotrajno trajajočo osvetlitvijo ozadja najmanjše povečanje osvetlitve, ki še lahko izzove zaznavno spremembo membranskega potenciala, narašča sorazmerno z jakostjo osvetlitve ozadja. Proces adaptacije fotoreceptorjev na močno in šibko svetlobo se med paličnicami in čepnicami razlikujejo, podrobnosti pa še niso povsem raziskane (59).

ZAKLJUČEK

Proces fototransdukcije in ojačanje sprejetih svetlobnih dražljajev, ki poteka v fotoreceptorjih, je prvi korak k obdelavi vidnih informacij na mrežnici. V nadaljevanju poteka integriranje in procesiranje informacij iz večjega števila fotoreceptorjev s pomočjo bipolarnih, horizontalnih in amakrinih celic. Takšne delno obdelane informacije nato ganglijske celice v obliki akcijskih potencialov po optičnem živcu prenesejo do možganov.

LITERATURA

1. Tsacopoulos M., Poitry-Yamate CL, MacLeish PR, et al. Trafficking of molecules and metabolic signals in the retina. *Progr Retin Eye Res.* 1998; 17 (3): 429-42.
2. Strauss O. The Retinal Pigment Epithelium in Visual Function. *Physiol Rev.* 2005; 85 (3): 845-81.
3. Schraermeyer U, Heimann K. Current Understanding on the Role of Retinal Pigment Epithelium and its Pigmentation. *Pigment Cell Res.* 1999; 12 (4): 219-36.
4. Schraermeyer U, Peters S, Thuman G, et al. Melanin Granules of Retinal Pigment Epithelium are Connected with the Lysosomal Degradation Pathway. *Expl Eye Res.* 1999. 68 (2): 237-45.
5. Streilein JW, Ma N, Wenkel H, et al. Immunobiology and privilege of neuronal retina and pigment epithelium transplants. *Vision Res.* 2002; 42 (4): 487-95.
6. Ishida K, Panjwani N, Cao Z, et al. Participation of pigment epithelium in ocular immune privilege. 3. Epithelia cultured from iris, ciliary body, and retina suppress T-cell activation by partially non-overlapping mechanisms. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003; 11 (2): 91-105.
7. Baehr W, Wu SM, Bird AC, et al. The retinoid cycle and retina disease. *Vision Res.* 2003. 43 (28): 2957-8.
8. Kevany BM, Palczewski K. Phagocytosis of Retinal Rod and Cone Photoreceptors. *Physiology (Bethesda).* 2010. 25 (1): 8-15.
9. Mustafi D, Kevany BM, Genoud C, et al. Photoreceptor phagocytosis is mediated by phosphoinositide signaling. *FASEB J.* V tisku 2013.
10. Mescher Anthony L. Junqueira's basic histology. Text and atlas. 12th ed. International edition. McGraw Hill; 2010.
11. Curcio CA, Allen KA, Sloan KR, et al. Distribution and morphology of human cone photoreceptors stained with anti-blue opsin. *J Comp Neurol.* 1991; 312 (4): 610-24.
12. Mustafi D, Engel AH, Palczewski K. Structure of cone photoreceptors. *Progr Retin Eye Res.* 2009; 28 (4): 289-302.
13. Zhang H, Fan J, Li S, et al. Trafficking of Membrane-Associated Proteins to Cone Photoreceptor Outer Segments Requires the Chromophore 11-cis-Retinal. *J Neurosci.* 2008; 28 (15): 4008-14.
14. Palczewski K. G Protein-Coupled Receptor Rhodopsin. *Annu Rev Biochem.* 2006; 75: 743-67.
15. Ridge KD, Palczewski K. Visual Rhodopsin Sees the Light: Structure and Mechanism of G Protein Signaling. *J Biol Chem.* 2007. 282 (13): 9297-301.
16. Peteanu LA, Schoenlein RW, Wang Q, et al. The first step in vision occurs in femtoseconds: complete blue and red spectral studies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90 (24): 11762-6.
17. Deeb SS. The molecular basis of variation in human color vision. *Clin Genet.* 2005; 67 (5): 369-77.
18. Yokoyama S. Molecular evolution of vertebrate visual pigments. *Progr Retin Eye Res.* 2000; 19 (4): 385-419.
19. Kefalov VJ. Rod and Cone Visual Pigments and Phototransduction through Pharmacological, Genetic, and Physiological Approaches. *J Biol Chem.* 2012. 287 (3): 1635-41.
20. Kaupp UB, Seifert R. Cyclic Nucleotide-Gated Ion Channels. *Physiol Rev.* 2002; 82 (3): 769-824.

21. Zheng J, Trudeau MC, Zagotta WN. Rod Cyclic Nucleotide-Gated Channels Have a Stoichiometry of Three CNGA1 Subunits and One CNGB1 Subunit. *Neuron*. 2002; 36 (5): 891–6.
22. Peng C, Rich ED, Varnum MD. Subunit Configuration of Heteromeric Cone Cyclic Nucleotide-Gated Channels. *Neuron*. 2004; 42 (3): 401–10.
23. Haynes LW, Kay AR, Yau KW. Single cyclic GMP-activated channel activity in excised patches of rod outer segment membrane. *Nature*. 1986; 321 (6065): 66–70.
24. Fesenko EE, Kolesnikov S, Lyubarsky A. Induction by cyclic GMP of cationic conductance in plasma membrane of retinal rod outer segment. *Nature*. 1985; 313 (6000): 310–3.
25. Cote RH, Brunnock MA. Intracellular cGMP concentration in rod photoreceptors is regulated by binding to high and moderate affinity cGMP binding sites. *J Biol Chem*. 1993. 268 (23): 17190–8.
26. Yau KW. Phototransduction mechanism in retinal rods and cones. The Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35 (1): 9–32.
27. Hagins WA, Penn RD, Yoshikami S. Dark Current and Photocurrent in Retinal Rods. *Biophys J*. 1970; 10 (5): 380–412.
28. Prinsen CF, Cooper CB, Szerencsei RT, et al. The retinal rod and cone $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}\text{-K}^+$ exchangers. *Adv Exp Med Biol*. 2002; 514: 237–51.
29. Coccia VJ, Cote RH. Regulation of intracellular cyclic GMP concentration by light and calcium in electropermeabilized rod photoreceptors. *J Gen Physiol*. 1994; 103 (1): 67–86.
30. Okada T, Palczewski K. Crystal structure of rhodopsin: implications for vision and beyond. *Curr Opin Struct Biol*. 2001. 11 (4): 420–6.
31. Leskov IB, Klenchin VA, Handy JW, et al. The Gain of Rod Phototransduction: Reconciliation of Biochemical and Electrophysiological Measurements. *Neuron*. 2000; 27 (3): 525–37.
32. Heck M, Hofmann KP. Maximal Rate and Nucleotide Dependence of Rhodopsin-catalyzed Transducin Activation: initial rate analysis based on a double displacement mechanism. *J Biol Chem*. 2001. 276 (13): 10000–9.
33. Peng YW, Robishaw JD, Levine MA, et al. Retinal rods and cones have distinct G protein beta and gamma subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992. 89 (22): 10882–6.
34. Lee RH, Lieberman BS, Yamane HK, et al. A third form of the G protein beta subunit. 1. Immunochemical identification and localization to cone photoreceptors. *J Biol Chem*. 1992. 267 (34): 24776–81.
35. Sokolov M, Lyubarsky AL, Strissel KJ, et al. Massive Light-Driven Translocation of Transducin between the Two Major Compartments of Rod Cells: A Novel Mechanism of Light Adaptation. *Neuron*. 2002. 34 (1): 95–106.
36. Elias RV, Sezate SS, Cao W, et al. Temporal kinetics of the light/dark translocation and compartmentation of arrestin and α -transducin in mouse photoreceptor cells. *Mol Vis*. 2004; 10: 672–81.
37. Kwok-Keung Fung B, Stryer L. Photolyzed rhodopsin catalyzes the exchange of GTP for bound GDP in retinal rod outer segments. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980; 77 (5): 2500–4.
38. Shichida Y, Morizumi T. Mechanism of G-protein Activation by Rhodopsin. *Photochem Photobiol*. 2007; 83 (1): 70–5.
39. Baehr W, Devlin MJ, Applebury ML. Isolation and characterization of cGMP phosphodiesterase from bovine rod outer segments. *J Biol Chem*. 1979; 254 (22): 11669–77.
40. Deterre P, Bigay J, Forquet F, et al. cGMP phosphodiesterase of retinal rods is regulated by two inhibitory subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988; 85 (8): 2424–8.
41. Tsang SH, Gouras P, Yamashita CK, et al. Retinal degeneration in mice lacking the gamma subunit of the rod cGMP phosphodiesterase. *Science*. 1996; 272 (5264): 1026–9.
42. Pugh EN Jr, Lamb T. Amplification and kinetics of the activation steps in phototransduction. *Biochim Biophys Acta*. 1993; 1141 (2–3): 111–49.
43. Arshavsky VY, Lamb TD, Pugh EN. G proteins and phototransduction. *Annu Rev Physiol*. 2002. 64 (1): 153–87.
44. Lamb TD. Gain and kinetics of activation in the G-protein cascade of phototransduction. *Proc Natl Acad Sci*. 1996. 93 (2): 566–70.
45. Yau KW, Nakatani K. Light-suppressible, cyclic GMP-sensitive conductance in the plasma membrane of a truncated rod outer segment. *Nature*. 1985; 317 (6034): 252–5.
46. Luo DG, Xue T, Yau KW. How vision begins: An odyssey. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008. 105 (29): 9855–62.
47. Karpen JW, Zimmerman AL, Stryer L, et al. Gating kinetics of the cyclic-GMP-activated channel of retinal rods: flash photolysis and voltage-jump studies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988; 85 (4): 1287–91.
48. Krispel CM, Chen D, Melling N, et al. RGS Expression Rate-Limits Recovery of Rod Photoresponses. *Neuron*. 2006. 51 (4): 409–16.
49. Doan T, Mendez A, Detwiler PB, et al. Multiple Phosphorylation Sites Confer Reproducibility of the Rod's Single-Photon Responses. *Science*. 2006; 313 (5786): 530–3.
50. Chen CK, Inglese J, Lefkowitz RJ, et al. Ca-dependent Interaction of Recoverin with Rhodopsin Kinase. *J Biol Chem*. 1995. 270 (30): 18060–6.
51. Klenchin VA, Calvert PD, Bownds MD. Inhibition of Rhodopsin Kinase by Recoverin: further evidence for a negative feedback system in phototransduction. *J Biol Chem*. 1995. 270 (27): 16147–52.

52. Makino CL, Dodd RL, Chen J, et al. Recoverin Regulates Light-dependent Phosphodiesterase Activity in Retinal Rods. *J Gen Physiol.* 2004. 123 (6): 729–41.
53. Tachibanaki S, Shimauchi-Matsukawa Y, Arinobu D, et al. Molecular Mechanisms Characterizing Cone Photoresponses. *Photochem Photobiol.* 2007. 83 (1): 19–26.
54. Burns ME, Mendez A, Chen CK, et al. Deactivation of Phosphorylated and Nonphosphorylated Rhodopsin by Arrestin Splice Variants. *J Neurosci.* 2006. 26 (3): 1036–44.
55. Makino CL, Wen XH, Lem J. Piecing together the timetable for visual transduction with transgenic animals. *Curr Opin Neurobiol.* 2003. 13 (4): 404–12.
56. Baehr W, Karan S, Maeda T, et al. The Function of Guanylate Cyclase 1 and Guanylate Cyclase 2 in Rod and Cone Photoreceptors. *J Biol Chem.* 2007. 282 (12): 8837–47.
57. Howes K, Bronson JD, Dang YL, et al., Gene array and expression of mouse retina guanylate cyclase activating proteins 1 and 2. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998. 39 (6): 867–75.
58. Burns ME, Mendez A, Chen J, et al. Dynamics of Cyclic GMP Synthesis in Retinal Rods. *Neuron.* 2002. 36 (1): 81–91.
59. Fain GL, Matthews HR, Cornwall MC, et al. Adaptation in Vertebrate Photoreceptors. *Physiol Rev.* 2001. 81 (1): 117–51.
60. Burns ME, Baylor DA. Activation, deactivation, and adaptation in vertebrate photoreceptor cells. *Ann Rev Neurosci.* 2001. 24 (1): 779–805.
61. Kawamura S. Rhodopsin phosphorylation as a mechanism of cyclic GMP phosphodiesterase regulation by S-modulin. *Nature.* 1993. 362 (6423): 855–7.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Tessier-Lavigne M. Visual processing by the retina. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. *Principles of Neural Science.* 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 509–23.
2. Wyszecki G, Stiles WS. *Colour Science: Concepts and Methods, Quantitative Data and Formulae.* 2nd ed. New York: Wiley Series in Pure and Applied Optics. 1982.
3. Pugh EN, Lamb TD. Phototransduction in vertebrate rods and cones: molecular mechanisms of amplification, recovery and light adaptation. In: Stavenga DG, DeGrip WJ, Pugh EN Jr, eds. *Handbook of Biological Physics.* Amsterdam: Elsevier/North-Holland; 2000.
4. Despopoulos A, Silbernagl S. *Color Atlas of Physiology.* 5th ed. New York: Thieme; 2003. p. 344–61
5. Kolb H, Nelson R, Fernandez E, Jones B. Webvision. *The Organization of the Retina and Visual System.* [internet] [citirano 19. 9. 2013] dosegljivo na <http://webvision.med.utah.edu/book/>

Prispelo 20. 9. 2013

Jurij Hanžel¹, Karin Kanc²

Hipoglikemija pri sladkorni bolezni tipa 1

Hypoglycaemia in Type 1 Diabetes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sladkorna bolezen tipa 1, hipoglikemija, nezavedanje hipoglikemije, funkcionalna insulinska terapija

Hipoglikemija sodi med najpogostejše nenadne zaplete pri sladkorni bolezni tipa 1. Z njo se srečujejo bolniki vseh starosti in predstavlja izziv ne glede na to, ali so bolniki zdravljeni z intenzivirano insulinsko shemo z insulinskimi analogi v mehanskih injektorjih ali z visoko tehnološko insulinsko črpalko s senzorji glukoze v podkožju. Diabetološki tim mora natanko poznati in razumeti množico različnih vzrokov za nastanek hipoglikemije in jih diferencialno diagnosticirati, ko ima pred seboj bolnika. Mehanizem nastanka hipoglikemije je torej večplasten in preplet različnih dejavnikov, ki pripeljejo do hipoglikemije, je pri vsakem bolniku nekoliko drugačen. Pomembno je, da se s posameznikom razišče razloge za hipoglikemijo. Le na tak način lahko bolnik s pomočjo stroke in svojih notranjih virov reši uganke hipoglikemije tako, da življenje z njo ne bo več ogrožajoče, pač pa čim bolj kakovostno. V prispevku smo povzeli najnovejša znanja s tega področja, ki so nujna osnova za uspešno delovanje vseh, ki se strokovno srečujejo in ukvarjajo s hipoglikemijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: type 1 diabetes mellitus, hypoglycaemia, hypoglycaemia unawareness, functional insulin therapy

Hypoglycaemia is one of the most common acute complications of type 1 diabetes mellitus. Regardless of the patients' age or mode of treatment (intensive insulin treatment with insulin pens or sensor-augmented continuous subcutaneous insulin infusion), it represents a major challenge in their daily lives. The diabetology team has to be aware of the numerous reasons for hypoglycaemia and consider them when establishing the differential diagnosis of a patient. The mechanism of hypoglycaemia is multi-faceted and is influenced by various factors that are unique to each and every patient. It is important to explore the reasons for episodes of hypoglycaemia occurring in each individual patient. This is the only way to enable the patients to resolve the problem of hypoglycaemia with their internal resources and professional help. The patients can thus enjoy a good quality of life, rather than be endangered by hypoglycaemia. In this paper, we have summarized the recent knowledge in this field, which is essential for anyone professionally dealing with hypoglycaemia.

¹ Jurij Hanžel, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; jurij.hanzel@gmail.com

² Dr. Karin Kanc, dr. med., Ambulanta jazindiabetes, Židovska ulica 1, 1000 Ljubljana

UVOD

Hipoglikemija je neizogibna spremljevalka življenja ljudi s sladkorno boleznijo. V pričujočem članku si bomo podrobneje ogledali izzive, ki jih hipoglikemija pri sladkorni bolezni tipa 1 prinaša bolniku, svojcem in diabetološkemu timu.

OPREDELITEV

Hipoglikemijo opredelimo z Whipplovo triado nizke koncentracije glukoze v krvi, prisotnosti simptomov hipoglikemije in izboljšanja stanja po normalizaciji koncentracije glukoze. Delovna skupina za hipoglikemijo pri ameriški zvezi za sladkorno bolezen (angl. *American Diabetes Association*, ADA) je opredelila naslednje kategorije hipoglikemije (1):

- Huda hipoglikemija: Za okrevanje je potrebna pomoč druge osebe, ki bolniku glede na njegovo stanje aktivno da ogljikove hidrate in/ali glukagon. Ker v takih primerih koncentracija glukoze v plazmi ni vedno izmerjena, za dokaz hipoglikemije zadostuje izboljšanje stanja po navedenih ukrepih.
- Dokumentirana simptomatska hipoglikemija: Prisotni so tipični simptomi hipoglikemije, izmerjena plazemska koncentracija glukoze pa je nižja ali enaka 3,9 mmol/l.
- Asimptomatska hipoglikemija: Tipični simptomi niso prisotni, izmerjena plazemska koncentracija glukoze pa je nižja ali enaka 3,9 mmol/l.
- Verjetna simptomatska hipoglikemija: Prisotni so tipični simptomi hipoglikemije, vendar plazemska koncentracija glukoze ni izmerjena. Ta kategorija je pomembna, saj se veliko ljudi s sladkorno boleznijo že na podlagi simptomov odloči za vnos ogljikovih hidratov, ne da bi si izmerili plazemsko koncentracijo glukoze.
- Pseudohipoglikemija: Prisotni so tipični simptomi, plazemska koncentracija glukoze pa je višja od 3,9 mmol/l. Pri slabo urejeni sladkorni bolezni se simptomi hipoglikemije namreč pojavijo že pri višji koncentraciji glukoze.

Meja 3,9 mmol/l je bila določena na podlagi raziskav, ki so pokazale, da pri tej koncentraciji glukoze v arterializirani venski krvi pričnejo delovati hormonski obrambni mehaniz-

mi pri zdravih preiskovancih. Nekateri avtorji nasprotujejo zgoraj opisanim kriterijem, saj naj bi bila mejna koncentracija glukoze previsoka, poleg tega je vzorec za določanje koncentracije glukoze običajno polna kapilarna ali venska kri, arterializirana venska kri pa le v okviru raziskav. Tako visoka mejna koncentracija glukoze bi v kliničnih raziskavah povzročila povečanje števila klinično nepomembnih hipoglikemij, ne da bi se pri tem povečala občutljivost za odkrivanje hudih hipoglikemij (2, 3). Kljub temu je mejo iz ameriških priporočil prevzela tudi Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, EMA), kar pomeni, da se bo ta definicija uporabljala v razvoju novih zdravil za sladkorno bolezen na območju Evropske unije (4).

Hipoglikemija pri zdravem človeku

Glukoza je glavno metabolno gorivo v osrednjem živčevju, zato so mehanizmi za preprečevanje hipoglikemije zelo učinkoviti (5). Pri plazemski koncentraciji glukoze 4,4 mmol/l se zmanjša izločanje insulina (6). Ko plazemska koncentracija glukoze pade v območje med 3,6 in 3,9 mmol/l, se začeta izločati glukagon in adrenalin (7). Izostanek učinkov insulina prepreči nadaljnji upad koncentracije glukoze. Glukagon spodbudi jetrno glikogenolizo in glukoneogenezo. Adrenalin poleg omenjenih dveh učinkov zavira izločanje insulina in spodbuja izločanje glukagona, pospeši glikolizo in zavre vstop glukoze v skeletne mišice ter spodbudi lipolizo v maščevju. Hkrati s pospešenim sproščanjem glukoze, nastale v procesih glukoneogeneze in glikogenolize, adrenalin tako poveča razpoložljivost substratov za glukoneogenezo (alanin in laktat iz skeletnih mišic, glicerol iz maščevja) in koncentracijo prostih maščobnih kislin, ki so nadomestno metabolno gorivo za tkiva, ki niso v celoti odvisna od glukoze. Glukagon ima pri preprečevanju hipoglikemije večjo vlogo kot adrenalin (8). V obrambi pred hipoglikemijo se izločata tudi rastni hormon z začetkom pri 3,7 mmol/l in kortizol pri 3,2 mmol/l (7). Rastni hormon spodbuja lipolizo, kortizol pa razgradnjo beljakovin in jetrno glukoneogenezo. Oba zmanjšujeta vstop glukoze v skeletne mišice in maščevje. Njun učinek na metabolizem se pokaže šele

čez več ur, zato nimata tako velike vloge pri obrambi pred akutno nastalo hipoglikemijo, pomembnejše pa vplivata na okrevanje po dolgotrajnejši hipoglikemiji (9, 10). Pri hudi in dolgotrajni hipoglikemiji se glukoza iz jeter izplavlja tudi neodvisno od vpliva hormonov; proces se imenuje jetrna avtoregulacija (11). Med hipoglikemijo se aktivira tudi avtonomno živčevje, predvsem simpatično, ki ima večjo vlogo pri nastanku nevrogenih simptomov hipoglikemije kot pri vzdrževanju koncentracije glukoze (12).

Glavni organ za koordinacijo hormonskega odziva na hipoglikemijo so možgani. Osrednjo vlogo v zaznavanju koncentracije glukoze in sproženju hormonskega odziva na hipoglikemijo ima ventromedialni hipotalamus (13). Tam se nahajata dva tipa nevronov: tisti, ki jih aktivira znižana koncentracija glukoze, in tisti, ki jih aktivira zvišana koncentracija glukoze (14). Povezave med njimi in njihove eferentne zveze pri človeku niso povsem pojasnjene (13). Podobno kot v celicah beta trebušne slinavke naj bi bilo zaznavanje koncentracije glukoze povezano z od ATP odvisnimi kalijevimi kanali. Ob nastopu hipoglikemije se zniža koncentracija gama-aminomaslene kisline (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) in poviša koncentracija noradrenalina v ventromedialnem hipotalamusu (13). Celice, ki zaznavajo koncentracijo glukoze, so tudi v celicah beta trebušne slinavke, črevesju, portalni veni in karotidnem telescu, vendar imajo v uravnavanju hormonskega odziva na hipoglikemijo manj pomembno vlogo (5, 15).

Hipoglikemija pri človeku s sladkorno boleznijo tipa 1

Ljudje s sladkorno boleznijo (v nadaljevanju bolniki) tipa 1 imajo iz več razlogov oslABLjene mehanizme za obrambo pred hipoglikemijo (5). Prvi razlog je pomanjkanje lastnega insulina. Koncentracija eksogenega insulina se ne spreminja v odvisnosti od koncentracije glukoze, kar povzroči izpad prvega obrambnega mehanizma pred hipoglikemijo. Poleg tega je izločanje glukagona ob znižani koncentraciji glukoze zmanjšano ali odsotno že po nekaj letih trajanja sladkorne bolezni (16). Pri tem ne gre za disfunkcijo celic alfa trebušne slinavke, saj je njihov odziv na druge dražlja-

je, na primer arginin, ohranjen. Razlogi za ta pojav niso znani; morda gre za okvaro v parakrinem signaliziranju v trebušni slinavki ali pa je spremenjeno delovanje ventromedialnega hipotalamusa (17–19). Tretji razlog za slabšo obrambo pred hipoglikemijo je zmanjšano izločanje adrenalina pri zniževanju koncentracije glukoze. Poleg tega se adrenalin začne izločati šele pri nižjih koncentracijah glukoze (20). Glavni razlog za zmanjšan adrenalinski odziv so predhodne hipoglikemije, ki, sodeč po raziskavah pri glodavcih, spremenijo delovanje ventromedialnega hipotalamusa (21). Adrenalinski odziv je še dodatno in neodvisno od predhodnih hipoglikemij zmanjšan ob prisotnosti avtonomne diabetične nevropatije (22).

EPIDEMIOLOGIJA HIPOGLIKEMIJE PRI SLADKORNI BOLEZNI TIPA 1

Hipoglikemija je najpogostejši akutni zaplet sladkorne bolezni tipa 1 (23). Iz več razlogov je njeno pogostost v populaciji bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 težko oceniti (24). Med posameznimi raziskavami se definicije hipoglikemije, predvsem blage, razlikujejo. Pri retrospektivnih raziskavah je prisotna pristranost spominjanja, ki vpliva predvsem na število sporočenih blagih hipoglikemij. Pomemben je tudi tip populacije sladkornih bolnikov, saj urejenost bolezni, izražena kot odstotek glikiranega hemoglobina (HbA_{1c}), in prisotnost nezavedanja hipoglikemije tudi vplivata na število sporočenih dogodkov. Pri nižjih ciljnih vrednostih HbA_{1c} je zmanjšano tveganje za razvoj poznih zapletov sladkorne bolezni, obenem pa je povečano tveganje za hipoglikemijo. Preiskovanci v intervencijskih študijah so pogosto mlajši, bolj motivirani in deležni močne strokovne podpore, zato takšen vzorec ni nujno reprezentativen (25).

Blaga hipoglikemija

Pogostost blagih hipoglikemij v različnih raziskavah je prikazana v tabeli 1. V vseh raziskavah razen ene je bila blaga hipoglikemija opredeljena kot dogodek, ko je bolnik občutil simptome hipoglikemije in za okrevanje ni potreboval pomoči druge osebe. V preostali

Tabela 1. Pogostost blage hipoglikemije v različnih raziskavah, izražena kot število hipoglikemij na bolnika na leto (26–33). HbA_{1c} [%] – delež glikiranega hemoglobina, izražen v odstotkih, P – prospektivna raziskava, R – retrospektivna raziskava, SB – sladkorna bolezen, SB2 – sladkorna bolezen tipa 2.

Prvi avtor	Tip raziskave in trajanje opazovanja	Število preiskovancev	HbA_{1c} [%]	Pogostost [dogodki/bolnika/leto]
Pramming	P, 1 teden	411	8,7	94
Janssen	P, 6 tednov	31	7,2	162
Pedersen-Bjergaard	R, 1 teden	262	8,6	104
Pedersen-Bjergaard	P, 12 mesecev	171	8,4	88
Pedersen-Bjergaard	R, 1 teden	1076	8,6	104
Donnelly	P, 4 tedni	94	8,5	43
Leckie	P, 12 mesecev	243 (27 SB2)	9,1	8
UK Hypoglycaemia Study Group	P, 9–12 mesecev	46 (SB < 5 let) 54 (SB > 5 let)	7,3 7,8	35 29

raziskavi je bila blaga hipoglikemija opredeljena kot dogodek, ko je bila izmerjena koncentracija glukoze v kapilarni krvi nižja od 3,5 mmol/l, bolnik pa za okrevanje ni potreboval pomoči druge osebe (26).

Pogostost blagih hipoglikemij je v raziskavi Leckieja in sodelavcev zelo nizka (32). Možen vzrok je slaba urejenost sladkorne

bolezni pri preiskovancih. Dodatno bi na rezultate lahko vplivala vključitev 27 preiskovancev s sladkorno boleznijo tipa 2. Raziskava je proučevala pogostnost in posledice hipoglikemije na delovnem mestu. Ker so bili vsi preiskovanci redno zaposleni, so zato morali uporabljati lastne strategije za preprečevanje hipoglikemije in njenih negativnih

Tabela 2. Pogostost hude hipoglikemije v različnih raziskavah, izražena kot število hipoglikemij na bolnika na leto (27–30, 32–36). HbA_{1c} [%] – delež glikiranega hemoglobina, izražen v odstotkih, P – prospektivna raziskava, R – retrospektivna raziskava, SB – sladkorna bolezen, SB2 – sladkorna bolezen tipa 2.

Prvi avtor	Tip raziskave in trajanje opazovanja	Število preiskovancev	HbA_{1c} [%]	Pogostost [dogodki/bolnika/leto]	Odstotek bolnikov s hudo hipoglikemijo
Pramming	P, 1 teden	411	8,7	1,4	3
Macleod	R, 12 mesecev	600 (56 SB2)	10,7	1,6	29
Mühlhauser	P, 19 mesecev	669	8,0	0,21	15
ter Braak	R, 12 mesecev	195	7,8	1,5	41
Pedersen-Bjergaard	R, 24 mesecev	262	8,6	1,1	ni podatka
Pedersen-Bjergaard	P, 12 mesecev	171	8,4	1,1	39
Pedersen-Bjergaard	R, 12 mesecev	1076	8,6	1,3	37
Leckie	P, 12 mesecev	243 (27 SB2)	9,1	0,98	34
UK Hypoglycaemia Study Group	P, 9–12 mesecev	46 (SB < 5 let) 54 (SB > 5 let)	7,3 7,8	1,1 3,2	22 46

posledic na delovnem mestu (24). Število blagih hipoglikemij je med bolniki porazdeljeno asimetrično: nekateri na leto nimajo nobene, drugi pa več kot 200 (33).

Huda hipoglikemija

Definicija hude hipoglikemije v kliničnih raziskavah je praviloma poenotena. Pri tej obliki hipoglikemije je tudi manj verjetna pristranost spominjanja v retrospektivnih raziskavah (24). V vseh raziskavah, predstavljenih v tabeli 2, je bila hipoglikemija opredeljena kot huda, če je bila za okrevanje potrebna pomoč druge osebe. Iz pregleda v tabeli 2 so izključene intervencijske raziskave, raziskave, ki so proučevale podskupine bolnikov, npr. tiste z nezavedanjem hipoglikemije, in raziskave, v katerih so bili bolniki deležni intenzivne terapije ali izobraževanja.

Razpon pogostosti hudih hipoglikemij je ožji kot pri blagih hipoglikemijah. Izrazito nizek delež bolnikov s hudo hipoglikemijo v raziskavi Pramminga in sodelavcev je najverjetneje posledica kratkega obdobja opazovanja (27). V raziskavah, ki navajajo ta podatek, je porazdelitev števila hudih hipoglikemij asimetrična: večina bolnikov ne doživi nobene, manjši delež pa na leto doživi večje število hudih hipoglikemij.

KLINIČNA SLIKA HIPOGLIKEMIJE

Simptomi hipoglikemije so posledica aktivacije avtonomnega živčevja in zmanjšane presnove v nevronih osrednjega živčevja. Simptome zato delimo na avtonomne in nevroglukopenične (37). Avtonomni simptomi se pojavijo predvsem zaradi aktivacije simpaticičnega in deloma parasimpaticičnega sistema ter nadledvične žleze (12). Izraz adrenergični simptomi torej ni najbolj primeren, saj nekatere simptome posreduje acetilholin. Noradrenergično ali adrenergično posredovani simptomi so palpitacije, tremor in občutek mraza zaradi periferne vazokonstrikcije, znaki pa bledica, tahikardija, zvišan krvni tlak in midriaza. Holinergično posredovani znaki so znojenje, lakota in parestezije. Nevroglukopenični simptomi so občutek nemoči, utrujenosti, toplote, zmedenost, anksioznost, motnje koncentracije, čustvena labilnost in spremene

njeno vedenje. Huda in dolgotrajna hipoglikemija lahko povzroči izgubo zavesti, epileptične napade in žariščne nevrološke izpade (38).

Ker simptomi hipoglikemije niso specifični za to stanje, obstaja verjetnost, da jih bo bolnik prezrl ali pripisal drugim vzrokom. Simptomi hipoglikemije so idiosinkratični in se po svoji izraženosti ter kombinacijah razlikujejo od bolnika do bolnika (39). Velja pa, da se pri istem bolniku pojavlja ista kombinacija simptomov, zaradi česar je pomembno, da je nanje pozoren in jih zna pripisati hipoglikemiji. Noben od simptomov se ne pojavlja pri vseh bolnikih, so pa nekateri pogostejši od drugih (38). Na izrazitost fizičnih simptomov hipoglikemije lahko vplivajo različni dejavniki. Simptomi so pri krajši hipoglikemiji izrazitejši v stoječem kot v ležečem položaju (40). Pri enourni hipoglikemiji razlik v intenziteti simptomov med položajema ni bilo (41). Tudi kofein okrepi simptome hipoglikemije (42). Selektivni in neselektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta sicer zavrejo nekatere izmed avtonomnih simptomov hipoglikemije, vendar to nima vpliva na sposobnost zaznavanja hipoglikemije (43).

ZAVEDANJE HIPOGLIKEMIJE

Zavedanje hipoglikemije temelji na bolnikovi zaznavi in prepoznavi simptomov hipoglikemije (44). Prepričanje, da so za zaznavanje hipoglikemije pomembnejši avtonomni simptomi, je zelo razširjeno (12, 45). Laboratorijske raziskave na zdravih prostovoljcih so namreč pokazale, da se avtonomni simptomi pojavijo pri 0,5 mmol/l višji koncentraciji glukoze kot nevroglukopenični in zato omogočajo zgodnejše prepoznavanje in ukrepanje ob hipoglikemiji (7). V življenjskih situacijah koncentracija glukoze v krvi pogosto pade prehitro, da bi razlika v zaporedju pojavljanja avtonomnih in nevroglukopeničnih simptomov lahko prišla do izraza. Kasnejše raziskave so pokazale, da so za zaznavanje hipoglikemije pri bolnikih avtonomni in nevroglukopenični simptomi enako pomembni (46, 47).

Kadar so simptomi nezadostni, da bi bolnika opozorili na nastajajočo hipoglikemijo, govorimo o zmanjšanem zavedanju hipoglikemije (angl. *impaired awareness of hypogly-*

caemia ali *hypoglycaemia unawareness*) (48). Ponavljajoče se epizode hipoglikemije povzročijo, da se avtonomni in nevrogljikopenični simptomi pojavijo šele pri nižji koncentraciji glukoze. Zato bolniki hipoglikemijo prepoznajo in se nanjo odzovejo šele pri koncentracijah glukoze, ki bi pri zdravem človeku že povzročile hude kognitivne motnje. Zmanjšano zavedanje hipoglikemije je prisotno pri 20–30% bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 (49).

Vzroki za ta pojav niso povsem raziskani. Prvi možen vzrok so adaptacijske spremembe v nevronih, ki zaznavajo koncentracijo glukoze v možganih. Te niso natančno opredeljene, vendar naj bi povečana aktivnost v dorzomedialnem talamusu, ki so jo opazili po dlje trajajoči predhodni hipoglikemiji, zavirala hormonski odziv na kasnejše epizode hipoglikemije (50). V ventromedialnem hipotalamusu podgan, ki so bile izpostavljene predhodnim epizodam hipoglikemije je bila izmerjena povišana koncentracija GABA, ki prav tako zavira hormonski odziv na hipoglikemijo (51). Pri bolnikih z zmanjšanim zavedanjem hipoglikemije so poleg nevroendokrinega odziva spremenjene tudi živčne poti, po katerih je posredovan integrirani vedenjski odziv na hipoglikemijo (52).

Drugi možen vzrok je povečan privzem glukoze v možgane med hipoglikemijo pri bolnikih z zmanjšanim zavedanjem (53). Tako lahko koncentracija glukoze v možganih ostane dovolj visoka, da omogoča normalno funkcijo, medtem ko opozorilni simptomi izostanejo.

Tretji možen vzrok je adaptacija možganov na pomanjkanje glukoze z uporabo alternativnih metabolnih goriv, kot so glikogen, laktat in ketoni. Glikogenske zaloge v možganih so sicer majhne in omejene na astrocite, vendar so raziskave *in vitro* pokazale, da zadoščajo za prehodno vzdrževanje normalnega delovanja nevronov (54, 55). Nekatere raziskave na ljudeh in podganah kažejo, da je vsebnost glikogena v možganih po eni epizodi hipoglikemije in kasnejši vzpostavitvi normoglikemije višja kot pred hipoglikemijo, kar bi lahko predstavljalo nadkompenzacijo za kasnejše epizode hipoglikemije (56). V drugi raziskavi pri podganah razlik v koncentraciji glikogena ni bilo, se je pa vsebnost glikogena in glukoze v možganih živali, ki so bile izpo-

stavljene več predhodnim epizodam hipoglikemije, hitreje povrnili k normalnim vrednostim kot pri živalih, ki so bile izpostavljene le eni predhodni epizodi hipoglikemije (57). Po nekaterih raziskavah je zmanjšano zavedanje hipoglikemije povezano s spremembami v delovanju hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi in endogenega opioidnega sistema, vendar so rezultati na tem področju še nejasni (5). Zaradi klinične in najverjetneje tudi etiopatogenetske povezave med motnjami obrambnih mehanizmov in zmanjšanim zavedanjem hipoglikemije se je predvsem v ZDA za to stanje uveljavil izraz »s hipoglikemijo povezana avtonomna odpoved« (angl. *hypoglycaemia-associated autonomic failure*, HAAF) (58).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK HIPOGLIKEMIJE

Dejavniki tveganja za nastanek hipoglikemije so povezani s prebitkom insulina, ki so mu pridruženi oslabiljeni mehanizmi za obrambo pred hipoglikemijo (37). Prebitek insulina nastane, kadar je (37):

- odmerek insulina previsok, dan ob napačnem času ali je napačnega tipa,
- vnos glukoze zmanjšana, npr. po izpuščenem obroku ali čez noč,
- zmanjšana endogena proizvodnja glukoze, npr. po vnosu alkohola,
- povečana poraba glukoze, npr. med telesno aktivnostjo,
- občutljivost na insulin povečana, npr. po telesni aktivnosti, po izboljšanju urejenosti sladkorne bolezni, po izgubi telesne mase in/ali
- zmanjšana očistek insulina, npr. ob ledvični bolezni.

Ti »konvencionalni« dejavniki tveganja razložijo le majhen delež hudih hipoglikemij (59). Dodaten dejavnik tveganja za hipoglikemijo je intenzivirana insulinska terapija. V dveh večjih intervencijskih raziskavah je bilo tveganje za hudo hipoglikemijo pri bolnikih z intenzivirano terapijo približno trikrat večje kot pri bolnikih s konvencionalno terapijo (60, 61). V raziskavah, kjer so bili bolniki z intenzivirano terapijo deležni tudi poglobljenega izobraževanja, je bilo tveganje nižje (62–64).

Te ugotovitve niso nujno prenosljive v današnji klinično prakso, saj v času navedenih raziskav insulinski analogi še niso bili v uporabi. Zgoraj opisane motnje v obrambnih mehanizmi pred hipoglikemijo in zmanjšano zavedanje hipoglikemije povečajo tveganje za hudo hipoglikemijo od 6- do 25-krat (65–67). Iz tega tudi sledi, da je epizoda hude hipoglikemije dejavnik tveganja za ponovne dogodke (68). Med spanjem so oslabljeni obrambni mehanizmi pred hipoglikemijo, zmanjšano pa je tudi zavedanje le-te. V raziskavi *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) se je 55 % hudih hipoglikemij zgodilo medtem, ko so bolniki spali (59). Tesna dejavnost zmanjša nevroendokrini odziv na hipoglikemijo, kar povišuje tveganje za pojav hude hipoglikemije (69). Alkohol inhibira glukoneogenezo in zato lahko neposredno vpliva na nastanek hipoglikemije (24). Bolniki, ki so zaužili alkohol, se slabše zavedajo svoje hipoglikemije in se nanjo niso zmožni pravilno in pravočasno odzvati (70). Tveganje za hudo hipoglikemijo je zelo povečano, saj bolnikovi bližnji razvijajoče se nevroglukopenične simptome zmotno pripišejo alkoholnemu opoju (24). Nezavedanje hipoglikemije poveča tveganje za hipoglikemijo. Strah pred hipoglikemijo je lahko eden od dodatnih razlogov za pogostejšo hipoglikemijo, ko bolniki pretirano korigirajo višje vrednosti glukoze, da bi se izognili poznim zapletom sladkorne bolezni.

POSLEDICE HIPOGLIKEMIJE

Srce in ožilje

Med epizodo hipoglikemije narasteta srčna frekvenca in sistolni tlak, diastolni tlak pa pade. Povečajo se tudi kontraktilnost, minutni volumen srca in srčno delo (71, 72). Tako spremenjeni hemodinamski parametri lahko povzročijo ishemijske srčne mišice pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij. Tovrstnih raziskav je malo, saj je njihova zasnova etično vprašljiva. Objavljeni podatki pa kažejo, da epizoda hipoglikemije lahko povzroči ishemijske srčne mišice, ki jo spremljajo značilne spremembe v EKG, ne pa tudi bolečina v prsnem košu (73, 74).

Epizoda hipoglikemije lahko povzroči tudi druge spremembe v EKG. Med epizodo

hipoglikemije se v primerjavi s stanjem evglidikemije značilno podaljša interval QT, kar je dejavnik tveganja za razvoj ventrikularnih tahiaritmij (75, 76). To je tudi vodilna razloga za nastanek sindroma *dead-in-bed* (76). Ta sindrom opisuje nenadno smrt mladega bolnika s sladkorno boleznijo tipa 1 ponoči med spanjem (77). Bolniki so bili na predvečer dogodka povsem zdravi. Med obdukcijo anatomske lezije niso bile najdene, posmrtno dokazovanje hipoglikemije pa je težavno, zato so avtorji o prisotnosti predhodne epizode hipoglikemije skleпали na podlagi okoliščin. Ker so nočne hipoglikemije razmeroma pogoste, sindrom *dead-in-bed* pa redek, lahko domnevamo, da so vzročno vpleteni tudi drugi dejavniki, kot npr. s sladkorno boleznijo povzročene motnje v avtonomni inervaciji srca in dedna nagnjenost k podaljšanemu intervalu QT (78).

Hipoglikemija ima tudi neposreden vpliv na žilno steno. Sladkorni bolniki s pogostimi hipoglikemijami (več kot štiri epizode tedensko, več kot dve epizodi hude hipoglikemije v zadnjih dveh letih) imajo v primerjavi z bolniki z redkejšimi hipoglikemijami (manj kot dve epizodi tedensko, brez epizod hude hipoglikemije) značilno nižjo od endotelija odvisno razširitev arterije (79). Med epizodo hipoglikemije so bile izmerjene statistično značilno višje koncentracije nekaterih posrednikov vnetja, kot so: C-reaktivni protein (CRP), interleukini 1, 6 in 8 (IL-1, IL-6, IL-8) in tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α) (80). Poveča se tudi število limfocitov in nevtrofilcev, slednji se tudi aktivirajo (81). Tako nastalo vnetno stanje bi lahko delovalo aterogeno in zvišalo tveganje za srčno-žilne zaplete (82). Poviša se tudi koncentracija endotelina-1, močnega vazokonstriktorja, ki bi lahko imel vlogo v razvoju mikro- in makrovaskularnih zapletov (83, 84). Vse raziskave, navedene v tem odstavku, so bile kratkotrajne, zato o dolgoročni vlogi in kliničnem pomenu hipoglikemije pri endotelijski disfunkciji, vnetju in hemostazi še ni mogoče narediti zaključkov.

Vloga hipoglikemije pri nastanku mikrovaskularnih zapletov je nepojasnjena in deloma hipotetična. Kljub temu da intenzivirana insulinska terapija in z njo povezana izboljšana urejenost sladkorne bolezni zmanjšuje

verjetnost nastanka in napredovanja mikrovaskularnih zapletov, se je v več raziskavah že obstoječa diabetična retinopatija v prvih mesecih po uvedbi intenzivirane insulinske terapije poslabšala (25, 85). Možen vzrok je večja pogostnost hipoglikemije po uvedbi intenzivirane insulinske terapije. Prehodni hemodinamski učinki hipoglikemije verjetno ne morejo povzročiti mikrovaskularnih zapletov, lahko pa poslabšajo stanje v že prizadeti mikrocirkulaciji (81). Obstaja tudi hipoteza, da ima na pojav mikrovaskularnih zapletov nihanje koncentracije glukoze skozi čas (glikemična variabilnost) večji vpliv kot pa sama koncentracija glukoze. Kljub obetavnim rezultatom predkliničnih raziskav je klinični pomen te hipoteze še nejasen (86).

Hipoglikemija je pomemben zaplet pri bolnišnično zdravljenih bolnikih – tako v enotah intenzivne terapije kot izven njih. Ugotovitev, da je hipoglikemija pogostejša pri bolnikih s strožjim nadzorom glikemije, ni sporna. Intenzivirana insulinska terapija ni izboljšala izida bolnišnične obravnave, na umrljivost bolnikov pa ni vplivala, četudi se izsledki raziskav med seboj razlikujejo (87). Na podlagi rezultatov nedavnih raziskav je mogoče sklepati, da imata spontana in iatrogena hipoglikemija drugačen prognostični pomen. Pojav prve je povezan z višjo umrljivostjo in je posledica resnosti bolezni, zaradi katere je bil bolnik sprejet, medtem ko je druga povezana z antidiabetično terapijo in na umrljivost nima statistično pomembnega vpliva (88). To pa ne pomeni, da se pri bolnišničnih bolnikih ni treba izogibati hipoglikemiji, saj ima tudi druge, težje merljive, škodljive posledice. Nevarnost hipoglikemije je zato omejujoč dejavnik pri postavljanju ciljnih vrednosti glikemije pri bolnišničnih bolnikih.

Osrednje živčevje

Rezultati raziskav o vplivu ponavljajočih se epizod hipoglikemije na osrednje živčevje so različni (89). Pri vrednotenju tovrstnih raziskav je treba upoštevati nekatera dejstva. Večina raziskav je presečnih, kar je lahko vzrok za nekatere oblike pristranosti. Več raziskav zaradi metodoloških omejitev ni moglo ločiti med vplivom hipoglikemije in hiperglikemije na osrednje živčevje. Poleg tega ima

lahko dobra urejenost sladkorne bolezni, sicer ob večji pogostnosti hipoglikemije, na osrednje živčevje pozitiven vpliv in zato deloma prikrije negativen vpliv hipoglikemije. Posebno pri otrocih je pri interpretaciji razlik med tistimi s sladkorno boleznijo in njihovimi zdravimi vrstniki treba upoštevati možnost vpliva socialnih dejavnikov, kot je pogostejša odsotnost od pouka zaradi bolezni (90).

Metaanaliza osmih raziskav (ena prospektivna, sedem retrospektivnih) pri 1675 odraslih ni pokazala statistično značilnih razlik v kognitivnih sposobnostih med bolniki, ki so doživeli hudo hipoglikemijo, in tistimi, ki je niso doživeli. Kljub temu nekatere manjše raziskave pri bolnikih z napredovalimi mikrovaskularnimi zapleti kažejo, da imajo ponavljajoče se epizode hipoglikemije pri tej podskupini lahko večji negativen vpliv kot v neizbrani populaciji (91).

Vpliv ponavljajočih se epizod hipoglikemije na kognitivne sposobnosti je pri otrocih domnevno večji, saj se njihovi možgani še razvijajo (90). Metaanaliza devetih raziskav pri 900 otrocih je pokazala zanemarljivo slabše (do 0,21 standardnega odklona) kognitivne sposobnosti pri otrocih, ki so doživeli epizodo hipoglikemije s konvulzijami, v primerjavi z otroki, ki takšne epizode niso doživeli. Na področju vidnega spomina in učenja so imeli ti otroci celo nekoliko boljše rezultate (do 0,13 standardnega odklona) (92). Povprečno trajanje sladkorne bolezni v raziskavah, vključenih v metaanalizo, je bila 5,23 leta, zato je mogoče, da bi se pri dlje trajajoči sladkorni bolezni učinki ponavljajočih se epizod hipoglikemije bolj izrazili. Navedena metaanaliza zaradi metodoloških omejitev ni odgovorila na vprašanje, ali hipoglikemija s krči negativno vpliva na kognitivne sposobnosti otrok z zgodnejšim začetkom sladkorne bolezni. Študija iz leta 2008 pa je potrdila, da hipoglikemije, ki se pojavljajo pred petim letom starosti, poslabšujejo kognitivne sposobnosti otrok in vplivajo celo na strukturo možganov (93).

UKREPI PRI HIPOGLIKEMIJI

Ukrepi pri hipoglikemiji se razlikujejo glede na težo klinične slike (tabela 3).

Tabela 3. *Ukrepi pri hipoglikemiji. Hipoglikemija je opredeljena kot blaga, če jo bolnik prepozna in jo je sposoben prekiniti sam. Pri hudi hipoglikemiji je potrebna pomoč druge osebe (94).*

Ukrepi	
Blaga hipoglikemija	<ul style="list-style-type: none"> • Bolnik zaužije 15–20 g glukoze oz. katere koli hrane, ki jo vsebuje. Učinek pričakujemo v 15 min. • Zaradi kratkotrajnega učinka po 15 min ponovno izmerimo koncentracijo glukoze in po potrebi ponovimo ukrep. • Če v eni uri po hipoglikemiji ne sledi reden obrok, naj bolnik zaužije dodatnih 15–20 g glukoze.
Huda hipoglikemija	<ul style="list-style-type: none"> • Zdravstveno osebo infundira 20–50 % raztopine glukoze intravensko do zbitrivave zavesti oz. koncentracije glukoze 10 mmol/l. • Možna je tudi uporaba subkutane, intramuskularne ali intravenske injekcije 1 mg glukagona. Nujno ga uporabimo v primeru težav z intravenskim pristopom. • Kadar se bolnik kljub korekciji koncentracije glukoze v krvi ne ovede, iščemo druge vzroke motenji zavesti. • Takoj ko se ovede, naj bolnik zaužije manjši obrok, ki vsebuje veliko ogljikovih hidratov. Če v eni uri ne sledi reden obrok, naj zaužije dodaten obrok s 40 g ogljikovih hidratov. • Bolnikom z visokim tveganjem za hipoglikemijo predpišemo glukagon in o njegovi rabi poučimo osebo, ki ga bo bolniku injicirala. • Bolniku v nekaj tednih po hudi hipoglikemiji priporočimo manj stroge glikemične cilje.

NAČINI PREPREČEVANJA HIPOGLIKEMIJE PRI SLADKORNI BOLEZNI TIPA 1 V KLINIČNI PRAKSI

Pri delu z bolniki se je ob vsakem obisku treba dotakniti področja hipoglikemije na splošno in še podprto z analizo podatkov iz priročnega merilnika za glukozo. Merilnikom skušamo zaupati, čeprav je bila v nedavni študiji dokazana presenetljivo slaba točnost meritev v hipoglikemičnem območju (95).

Če bolnik pove, da ima probleme s hipoglikemijo, je treba najprej preveriti dejavnike tveganja za nastanek hipoglikemije, ki so bili opisani zgoraj. Nato pobliže pogledamo, katere insuline bolnik uporablja. Ločimo humane insuline in njihove analoge. Aminokislinsko zaporedje humanih insulinov je enako kot pri nativnem insulinu, ki ga izloča trebušna slinavka.

Analogi so humanim podobni (analogni), ne pa enaki, saj je aminokislinsko zaporedje v molekuli spremenjeno. Po svojih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnostih so, ob podkožnem injiciranju, veliko bolj podobni nativnemu človeškemu insulinu, izločenemu iz trebušne slinavke. Humani kratkodelujoči insulin, apliciran podkožno, namreč prične delovati šele pol ure po injiciranju, vrh delovanja je po eni do treh urah, konec pa po šestih urah, medtem ko insulin-

ski ultrakratkodelujoči analog prične delovati že 15 minut po injiciranju, vrh delovanja ima po pol ure do dveh urah, konec pa po največ štirih urah. Dolgodelujoča insulinska analoga, ki ju imamo trenutno na voljo, delujeta do 24 ur in nimata vrha delovanja, v nasprotju s srednjedolgo delujočim humanim insulinom, ki deluje do 18 ur in ima vrh delovanja po dveh do šestih urah (96). Odsotnost vrha delovanja pri dolgodelujočih analogih omogoča zmanjšano pojavnost nočne hipoglikemije. Terapija s kratko- in dolgodelujočimi insulinskimi analogi, ki jih bolnik zna uporabljati v skladu z njihovimi farmakodinamičnimi lastnostmi, torej vodi v manjšo pojavnost hipoglikemij kot pri humanih insulinih, ki so v devetdesetih letih prejšnjega stoletja predstavljali zlati standard insulinske terapije. Odzivnost telesa s kontraregulacijo je pri analogih identična humanim insulinom (97). Srednjedolgo delujoči humani insulin ima tudi nepredvidljivo absorpcijo iz podkožja, kar je prispevalo k višji incidenci hipoglikemij in posledično razvoju nezavedanja hipoglikemije (98, 99). Pred izumom dolgodelujočih insulinskih analogov je bilo noč z minimalno pojavnostjo hipoglikemije mogoče zagotoviti le z insulinsko črpalko, lahko tudi s priklopom le-te zgolj v nočnem času (100).

Poleg vrste insulina je sam način aplikacije insulina (insulinska shema) pomemben dejavnik, ki dodatno vpliva na pojavnost hipo-

glikemije. Poznamo konvencionalno insulinsko shemo z aplikacijo insulina dva- do trikrat dnevno, ki se je pri zdravljenju ljudi s sladkorno boleznijo tipa 1 uporabljala do sredine osemdesetih let prejšnjega stoletja, sedaj pa le pri ljudeh s sladkorno boleznijo tipa 2 na insulinski terapiji. Intenzivirana insulinska terapija/shema (IIT) pomeni, da si bolnik aplicira kratko/ultrakratkodelujoči insulin pred obroki, srednjedolgo-/dolgodelujoči insulin pa pred spanjem ali dodatno še zjutraj (96). Najbolj fiziološko pa je zdravljenje z insulinsko črpalko.

Pri uporabi insulinske črpalke in tudi pri IIT se je uveljavil princip funkcionalne insulinske terapije (FIT) (101). Ta pristop skuša natančno posnemati fiziološko delovanje trebušne slinavke pri zdravem človeku, kjer se nenehno izloča manjša količina insulina za bazalne potrebe ter hitro in kratkotrajno izloča dodaten insulin ob obroku (prandialni insulin). Pri bolniku tako sprva določimo bazalno potrebo po insulinu, tj. osnovno količino insulina, ki je razporejena prek 24 ur v spremenljivih, človeku lastnih urnih odmerkih, in ni v povezavi s hrano. Opredeljujejo jo telesna teža, trenutni odmerki insulina in trenutna urejenost sladkorne bolezni. Idealni odmerek bazalnega insulina je tisti, ki ohranja stabilno raven glukoze, ne da bi bolnik potreboval dodatni insulin ali hrano. Bazalno potrebo po insulinu v okviru intenzivirane insulinske terapije z mehanskimi injektorji krijemo s srednje dolgo delujočim insulinom ali z dolgodelujočim insulinskim analogom, ki ga praviloma injiciramo zvečer pred spanjem, v določenih primerih poleg večernega še dodatno zjutraj.

Če bolnik uporablja insulinsko črpalko, je edini uporabljeni insulin ultrakratkodelujoči, ki ga črpalka mehansko infundira v bolnikovo podkožje v pogostih manjših odmerkih, kar posledično zagotavlja kontinuirano infuzijo želenega odmerka insulina (101). Prednost insulinske črpalke je v tem, da višino bazalnega odmerka lahko nastavimo tako po količini kot tudi po intervalih (najmanjši je 30 minut), znotraj katerih se odmerki spreminjajo. Ko je bazalni odmerek insulina opredeljen, posameznike naučimo, da si znajo samostojno izračunati in nato v praksi preizkusiti svoje insulinsko/ogljikohidratno razmerje.

To je masa ogljikovih hidratov v gramih, ki jo »pokrije« ena enota prandialnega insulina. Razmerje se razlikuje od posameznika do posameznika. Kot prandialni insulin uporabljamo ultrakratkodelujoči insulin, ki si ga bolnik injicira z mehanskim injektorjem ali pa si aplicira bolus s pomočjo insulinske črpalke. V pogovornem jeziku z bolniki tej veččini rečemo kar »štetje ogljikovih hidratov«. Kdor ga obvlada, razume, kdaj je razlog za hipoglikemijo neustrezen odmerek bazalnega insulina ali pa neustrezno pokritje obroka, tako da je nadaljnje hipoglikemije lažje preprečevati (101). Poleg »čistih« bazalnih in prandialnih insulinov poznamo še t. i. dvofazni insulin, ki vsebuje prandialno in bazalno insulinsko komponento v različnih stalnih razmerjih. Sposobnost prilagajanja odmerka pri slednjih ni dovolj »prožna«, zato se ti insulini pri zdravljenju ljudi s sladkorno boleznijo tipa 1 praviloma ne uporabljajo (96).

V metaanalizi je Pickup s sodelavcem obravnaval 22 študij in pokazal, da je pri zdravljenju s črpalko hudih hipoglikemij bistveno manj kot pri zdravljenju z IIT (102). V tej metaanalizi so prevladoval študije, kjer so bili bolniki zdravljeni s humanimi insulini, tako da izidi niso povsem prevedljivi v sedanjo klinično prakso.

Določen napredek v zdravljenju je prineslo neprekinjeno merjenje glukoze s senzorjem v podkožju, ki ga bolniki uporabljajo skupaj z insulinsko črpalko. V študiji Bergensstala in sodelavcev so tako zdravljenje otrok in odraslih primerjali z IIT in v obeh skupinah bolnikov uporabljali insulinske analoge (103). Pojavnost hude hipoglikemije je bila sicer enaka v obeh skupinah bolnikov, vendar so v skupini s črpalko in senzorjem (uvredena postopno: najprej črpalka in čez dva tedna senzor) ne glede na starost dosegli statistično značilno boljše urejenost glikemije, čemur ni botroval porast v številu hudih in ostalih hipoglikemij, ampak le bolj stabilna glikemija. Ker je v študijah manjšega obsega in trajanja pojavnost hudih hipoglikemij majhna, je pri oceni uspešnosti različnih načinov zdravljenja potrebna določena mera kritičnosti (103, 104). Tudi točnost podkožnih senzorjev je trenutno slabša, kot bi si želeli, saj so meritve v 21 % netočne, če jih primerjamo z meritvami glukoze v plazmi, obenem pa gre

tudi za fiziološki zamik v ravni glikemije med krvjo in podkožjem (105). Če jih oseba vsakodnevno uporablja, podkožni senzori kljub vsemu pomenijo pomemben tehnološki napredek, predvsem pa so nujen sestavni del t. i. zaprte zanke (106). Sistem zaprte zanke omogoča avtomatsko odmerjanje insulina glede na potrebe posameznika in tako pripomore k izogibanju hipoglikemiji kot hiperglikemiji. Trenutno je v splošni uporabi možna avtomatska zaustavitev dovajanja insulina v primeru hipoglikemije, ki že zmanjša pojavnost nočnih hipoglikemij, vendar to še ni prava zaprta zanka, ker se mora bolnik sam odločiti, kdaj bo črpalko ponovno aktiviral (107). Prav v zadnjem času so zelo obetavni rezultati nočne zaprte zanke s pomočjo algoritma *MD-Logic Artificial Pancreas* (MDLAP). V natančno nadzorovanih okoliščinah so tak algoritem primerjali s sistemom za zaustavitev črpalke ob hipoglikemiji in ugotovili, da je bila pri uporabi algoritma zaprte zanke pojavnost nočnih hipoglikemij manjša, bile pa so tudi pomembno krajše (108).

V klinični praksi kljub moderni tehnologiji opazamo, da problem hipoglikemije še ni povsem rešen. Zakaj? Tehnologija je le eden od dejavnikov zdravljenja, ostali so v domeni psihe in socialnega okolja bolnika. Slednjega se strokovnjaki s področja hipoglikemije vedno bolj zavedajo in iščejo načine, kako bi bolnikom olajšali soočanje s hipoglikemijo. Hipoglikemija in strah pred hipoglikemijo vplivata na slabšo urejenost sladkorne bolezni in kakovost življenja, saj hipoglikemija lahko povzroča slabše razpoloženje, konflik-

te v domačem in delovnem okolju ter pri dnevnih aktivnostih, od katerih lahko nekatere vodijo celo v smrtno nevaren zaplet, npr. pri vožnji avtomobila (109). Kako lahko bolnikom pomagamo? Pomembna je strukturirana edukacija in reedukacija o hipoglikemiji, ki so je deležni prav vsi ljudje s sladkorno boleznijo tipa 1. Vključuje poglobljeno ozaveščanje o tem, kako in zakaj hipoglikemija nastane, na kakšne načine se lahko kaže in kako jo je moč preprečiti.

Eden od pomembnih mejnikov edukacije v Sloveniji je bila uvedba FIT, kot je bilo opisano zgoraj (101). Poznamo še trening zavedanja lastnih znakov hipoglikemije, ki jih bolnik lahko uporabi kot ključ za prepoznavanje in posledično uspešno preprečevanje hipoglikemije (110, 111). Še posebej je to znanje pomembno v sklopu reedukacije o hipoglikemiji, saj se pri posamezniku hipoglikemija z leti spreminja. Kljub vsem strategijam za spoprijemanje s hipoglikemijo, ki jih lahko raziskujemo skupaj z našimi bolniki, ostaja še veliko nedorečenega, saj po statistikah vedno ostaja nekaj bolnikov, za katere je hipoglikemija še vedno uganka.

ZAKLJUČEK

Poleg razmeroma hitrega razvoja v smeri zaprte zanke se v moderni diabetologiji zavedamo, da bomo hipoglikemiji slednjič prišli do živega le z integriranjem znanja medicine in izkušenj s področja motivacijske psihologije – ali enostavno rečeno: ne pozabimo pazljivo prisluhniti bolnikovi zgodbi.

LITERATURA

1. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013; 36 (5): 1384–95.
2. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, et al. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2009; 52 (1): 38–41.
3. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia*. 2009; 52 (1): 31–4.
4. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [internet]. European Medicines Agency; 2012 [citirano 2013 Apr 30]. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf
5. Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine responses to hypoglycemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1212: 12–28.
6. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, et al. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes*. 1988; 37 (7): 901–7.

7. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol.* 1991; 260 (1 Pt 1): E67-E74.
8. Rizza R, Cryer P, Gerich J. Role of glucagon, catecholamines, and growth hormone in human glucose counterregulation. Effects of somatostatin and combined alpha- and beta-adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insulin induced hypoglycemia. *J Clin Invest.* 1979; 64 (1): 62-71.
9. De Feo P, Perriello G, Torlone E, et al. Contribution of cortisol to glucose counterregulation in humans. *Am J Physiol.* 1989; 257 (1 Pt 1): E35-E42.
10. De Feo P, Perriello G, Torlone E, et al. Demonstration of a role for growth hormone in glucose counterregulation. *Am J Physiol.* 1989; 256 (6 Pt 1): E835-43.
11. Moore MC, Connolly CC, Cherrington AD. Autoregulation of hepatic glucose production. *Eur J Endocrinol.* 1998; 138 (3): 240-8.
12. Towler DA, Havlin CE, Craft S, et al. Mechanism of awareness of hypoglycemia: perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes.* 1993; 42 (12): 1791-8.
13. McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2010; 59 (10): 2333-9.
14. Routh VH. Glucose-sensing neurons: are they physiologically relevant? *Physiol Behav.* 2002; 76 (3): 403-13.
15. McCrimmon R. The mechanisms that underlie glucose sensing during hypoglycaemia in diabetes. *Diabet Med.* 2008; 25 (5): 513-22.
16. Gerich JE, Langlois M, Noacco C, et al. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science.* 1973; 182 (4108): 171-3.
17. Asplin CM, Paquette TL, Palmer JP. In vivo inhibition of glucagon secretion by paracrine beta cell activity in man. *J Clin Invest.* 1981; 68 (1): 314-8.
18. Maruyama H, Hisatomi A, Orci L, et al. Insulin within islets is a physiologic glucagon release inhibitor. *J Clin Invest.* 1984; 74 (6): 2296-9.
19. Paranjape SA, Chan O, Zhu W, et al. Influence of insulin in the ventromedial hypothalamus on pancreatic glucagon secretion in vivo. *Diabetes.* 2010; 59 (6): 1521-7.
20. Bolli G, de Feo P, Compagnucci P, et al. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes.* 1983; 32 (2): 134-41.
21. Borg MA, Borg WP, Tamborlane WV, et al. Chronic hypoglycemia and diabetes impair counterregulation induced by localized 2-deoxy-glucose perfusion of the ventromedial hypothalamus in rats. *Diabetes.* 1999; 48 (3): 584-7.
22. Bottini P, Boschetti E, Pampanelli S, et al. Contribution of autonomic neuropathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycemia in IDDM: evidence for a nonselective defect. *Diabetes.* 1997; 46 (5): 814-23.
23. Cryer PE, Binder C, Bolli GB, et al. Hypoglycemia in IDDM. *Diabetes.* 1989; 38 (9): 1193-9.
24. Strachan M. Frequency, causes and risk factors for hypoglycaemia in type 1 diabetes. In: Frier BM, Fisher M, eds. *Hypoglycaemia in clinical diabetes.* 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007. p. 49-81.
25. The Diabetes Control and Complications Trial Study Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329 (14): 977-86.
26. Janssen MM, Snoek FJ, de Jongh RT, et al. Biological and behavioural determinants of the frequency of mild, biochemical hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes on multiple insulin injection therapy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000; 16 (3): 157-63.
27. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtsen I, et al. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med.* 1991; 8 (3): 217-22.
28. Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S, et al. Activity of angiotensin-converting enzyme and risk of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet.* 2001; 357 (9264): 1248-53.
29. Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S, et al. Prediction of severe hypoglycaemia by angiotensin-converting enzyme activity and genotype in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2003; 46 (1): 89-96.
30. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004; 20 (6): 479-86.
31. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med.* 2005; 22 (6): 749-55.
32. Leckie AM, Graham MK, Grant JB, et al. Frequency, severity, and morbidity of hypoglycemia occurring in the workplace in people with insulin-treated diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28 (6): 1333-8.
33. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia.* 2007; 50 (6): 1140-7.
34. MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM. Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med.* 1993; 10 (3): 238-45.
35. Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, et al. Risk factors of severe hypoglycaemia in adult patients with type 1 diabetes - a prospective population based study. *Diabetologia.* 1998; 41 (11): 1274-82.

36. ter Braak EW, Appelman AM, van de Laak M, et al. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2000; 23(10): 1467-71.
37. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26 (6): 1902-12.
38. McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med*. 2001; 18 (9): 690-705.
39. Cox D, Gonder-Frederick L, Pohl S, et al. Reliability of symptom-blood glucose relationships among insulin-dependent adult diabetics. *Psychosom Med*. 1983; 45 (4): 357-60.
40. Hirsch IB, Heller SR, Cryer PE. Increased symptoms of hypoglycaemia in the standing position in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*. 1991; 80 (6): 583-6.
41. Maggs DG, MacDonald IA. Physiological and symptomatic responses to postural change in non-diabetic subjects during hypoglycaemia. *Clin Sci (Lond)*. 1994; 87 (2): 193-9.
42. Debrah K, Sherwin RS, Murphy J, et al. Effect of caffeine on recognition of and physiological responses to hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1996; 347 (8993): 19-24.
43. Kerr D, MacDonald IA, Heller SR, et al. Beta-adrenoceptor blockade and hypoglycaemia. A randomised, double-blind, placebo controlled comparison of metoprolol CR, atenolol and propranolol LA in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1990; 29 (6): 685-93.
44. Frier BM. Impaired Awareness of Hypoglycaemia. In: Frier BM, Fisher M, eds. *Hypoglycaemia in clinical diabetes*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007. p. 141-70.
45. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Anderson R, et al. Professionals' beliefs about useful symptoms of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994; 17 (7): 776-7.
46. Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM. Classification of symptoms of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients using factor analysis: relationship to hypoglycaemia unawareness. *Diabet Med*. 1992; 9 (1): 70-5.
47. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Antoun B, et al. Perceived symptoms in the recognition of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1993; 16 (2): 519-27.
48. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes Metab*. 2010; 36 Suppl 3: S64-74.
49. Geddes J, Schopman JE, Zammit NN, et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008; 25 (4): 501-4.
50. Arbelaez AM, Powers WJ, Videen TO, et al. Attenuation of counterregulatory responses to recurrent hypoglycemia by active thalamic inhibition: a mechanism for hypoglycemia-associated autonomic failure. *Diabetes*. 2008; 57 (2): 470-5.
51. Sherwin RS. Bringing light to the dark side of insulin: a journey across the blood-brain barrier. *Diabetes*. 2008; 57 (9): 2259-68.
52. Dunn JT, Cranston I, Marsden PK, et al. Attenuation of amygdala and frontal cortical responses to low blood glucose concentration in asymptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes: a new player in hypoglycemia unawareness? *Diabetes*. 2007; 56 (11): 2766-73.
53. Criego AB, Tkac I, Kumar A, et al. Brain glucose concentrations in patients with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. *J Neurosci Res*. 2005; 79 (1-2): 42-7.
54. Swanson RA, Choi DW. Glial glycogen stores affect neuronal survival during glucose deprivation in vitro. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993; 13 (1): 162-9.
55. Brown AM, Tekk ok SB, Ransom BR. Glycogen regulation and functional role in mouse white matter. *J Physiol*. 2003; 549 (Pt 2): 501-12.
56. Oz G, Kumar A, Rao JP, et al. Human brain glycogen metabolism during and after hypoglycemia. *Diabetes*. 2009; 58 (9): 1978-85.
57. Herzog RI, Chan O, Yu S, et al. Effect of acute and recurrent hypoglycemia on changes in brain glycogen concentration. *Endocrinology*. 2008; 149 (4): 1499-504.
58. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*. 2004; 350 (22): 2272-9.
59. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med*. 1991; 90 (4): 450-9.
60. Reichard P, Pihl M. Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes*. 1994; 43 (2): 313-7.
61. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1997; 46 (2): 271-86.
62. Pampanelli S, Fanelli C, Lalli C, et al. Long-term intensive insulin therapy in IDDM: effects on HbA1c, risk for severe and mild hypoglycaemia, status of counterregulation and awareness of hypoglycaemia. *Diabetologia*. 1996; 39 (6): 677-86.
63. Bott S, Bott U, Berger M, et al. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia*. 1997; 40 (8): 926-32.

64. Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M, et al. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Düsseldorf Study. *Diabetologia*. 1987; 30 (9): 681-90
65. White NH, Skor DA, Cryer PE, et al. Identification of type I diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med*. 1983; 308 (9): 485-91.
66. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994; 17 (7): 697-703.
67. Clarke WC, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, et al. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care*. 1995; 18 (4): 517-22.
68. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors predictive of severe hypoglycemia in type 1 diabetes: analysis from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized control trial dataset. *Diabetes Care*. 2011; 34 (3): 586-90.
69. Galassetti P, Mann S, Tate D, et al. Effects of antecedent prolonged exercise on subsequent counterregulatory responses to hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 280 (6): E908-17.
70. Kerr D, Macdonald IA, Heller SR, et al. Alcohol causes hypoglycaemic unawareness in healthy volunteers and patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1990; 33 (4): 216-21.
71. Fisher BM, Gillen G, Dargie HJ, et al. The effects of insulin-induced hypoglycaemia on cardiovascular function in normal man: studies using radionuclide ventriculography. *Diabetologia*. 1987; 30 (11): 841-5.
72. Russell RR 3rd, Chyun D, Song S, et al. Cardiac responses to insulin-induced hypoglycemia in nondiabetic and intensively treated type 1 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 281 (5): E1029-36.
73. Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med*. 1988; 108 (2): 170-5.
74. Pladziewicz DS, Nesto RW. Hypoglycemia-induced silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 1989; 63 (20): 1531-2.
75. Marques JL, George E, Peacey SR, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med*. 1997; 14 (8): 648-54.
76. Gill GV, Woodward A, Casson IF, et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes - the »dead in bed« syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009; 52 (1): 42-5.
77. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 1991; 8 (1): 49-58.
78. Tu E, Twigg SM, Semsarian C. Sudden death in type 1 diabetes: the mystery of the »dead in bed« syndrome. *Int J Cardiol*. 2010; 138 (1): 91-3.
79. Giménez M, Gilabert R, Monteagudo J, et al. Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34 (1): 198-203.
80. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, et al. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1529-35.
81. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24 (5): 353-63.
82. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2010; 33 (6): 1389-94.
83. Wright RJ, Macleod KM, Perros P, et al. Plasma endothelin response to acute hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2007; 24 (9): 1039-42.
84. Macrae IM, Robinson MJ, Graham DI, et al. Endothelin-1-induced reductions in cerebral blood flow: dose dependency, time course, and neuropathological consequences. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993; 13 (2): 276-84.
85. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, et al. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 290 (6471): 811-5.
86. Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. *Diabetes Care*. 2013; 36 Suppl 2: S272-5.
87. Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011; 154 (4): 268-82.
88. Carey M, Boucai L, Zonszein J. Impact of hypoglycemia in hospitalized patients. *Curr Diab Rep*. 2013; 13 (1): 107-13.
89. McNay EC, Cotero VE. Mini-review: Impact of recurrent hypoglycemia on cognitive and brain function. *Physiol Behav*. 2010; 100 (3): 234-8.
90. Perros P, Deary I. Long-term effects of hypoglycaemia on cognitive function and the brain in diabetes. In: Frier BM, Fisher M, eds. *Hypoglycaemia in clinical diabetes*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007. p. 285-308.
91. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005; 28 (3): 726-35.
92. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, et al. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008; 31 (9): 1892-7.

93. Perantie DC, Lim A, Wu J, et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9 (2): 87–95.
94. Medvešček M. Hipoglikemija. In: Medvešček M, Mrevlje F eds. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih osebah. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2011. p. 60–67.
95. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, et al. System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol*. 2012; 6 (5): 1060–75.
96. Mrevlje F. Sladkorna bolezen tipa 2: priročnik za zdravnike. Ljubljana: Slovensko osteološko društvo; 2009.
97. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005; 352 (2): 174–83.
98. Lauritzen T, Pramming S, Gale EA, et al. Absorption of isophane (NPH) insulin and its clinical implications. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285 (6336): 159–62.
99. Bilo H, Heine R, Sikkenk A, et al. Absorption kinetics and action profiles of intermediate acting human insulins. *Diabetes Res*. 1987; 4 (1): 39–43.
100. Kanc K, Janssen MM, Keulen ET, et al. Substitution of night-time continuous subcutaneous insulin infusion therapy for bedtime NPH insulin in a multiple injection regimen improves counterregulatory hormonal responses and warning symptoms of hypoglycaemia in IDDM. *Diabetologia*. 1998; 41 (3): 322–9.
101. Battelino T, Janež A. Insulinska črpalka. Radovljica: Didakta; 2007.
102. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008; 25 (7): 765–74.
103. Richard B, Bergenstal RM, William T, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363 (4): 311–20.
104. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359 (14): 1464–76.
105. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2011; 28 (10): 1158–67.
106. Phillip M, Danne T, Shalitin S, et al. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2012; 13 (3): 215–28.
107. Choudhary P, Shin J, Wang Y, et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia for those at greatest risk. *Diabetes Care*. 2011; 34 (9): 2023–5.
108. Phillip M, Battelino T, Atlas E, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med*. 2013; 368 (9): 824–33.
109. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, et al. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. *Diabetes Care*. 1987; 10 (5): 617–21.
110. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Polonsky W, et al. Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits. *Diabetes Care*. 2001; 24 (4): 637–42.
111. Smith CB, Choudhary P, Pernet A, et al. Hypoglycemia unawareness is associated with reduced adherence to therapeutic decisions in patients with type 1 diabetes: evidence from a clinical audit. *Diabetes Care*. 2009; 32 (7): 1196–8.

Prispelo 17. 6. 2013

Jan Grosek¹, Dijana Gvardijančič²

Hirschsprungova bolezen: sodobna načela zdravljenja

Hirschsprung's Disease: Modern Treatment Principles

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Hirschsprungova bolezen, endorektalna tehnika, Swenson, Duhamel, Rehbein, Soave, De la Torre-Mondragon

Hirschsprungova bolezen je prirojena anomalija, za katero je značilna odsotnost ganglijskih celic v manjšem ali večjem delu širokega črevesa. Ločimo štiri oblike Hirschsprungove bolezni, najpogosteje je prizadet rektosigmoidalni predel. Razumevanje temeljev bolezni ter posledično tudi pravočasna prepoznavna in kirurška oskrba omogočajo prizadetim otrokom odlične funkcionalne rezultate z malo zapleti in izredno nizko smrtnostjo.

ABSTRACT

KEY WORDS: Hirschsprung's disease, endorectal technique, Swenson, Duhamel, Rehbein, Soave, De la Torre-Mondragon

Hirschsprung's disease is a congenital anomaly characterized by the absence of intramural ganglion cells of the bowel. The length of the aganglionic segment varies. Aganglionosis is most frequently confined to the rectosigmoid colon. The recognition of the disease early in the neonatal period and modern management paradigms result in excellent functional results with minimal morbidity and mortality.

¹ Jan Grosek, dr. med., Oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; kc32091@kclj.si

² Dijana Gvardijančič, dr. med., Oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Danski pediater dr. Harald Hirschsprung (1830–1916) je leta 1886 na pediatričnem kongresu v Berlinu predstavil klinična primera dveh novorojenčkov, ki sta umrla zaradi nezdravljene obstrukcije črevesa. Obdukcija je pokazala hudo razširjenost in hipertrofijo širokega črevesa ter domnevno normalno, ozko danko. Hirschsprung je sklepal, da je stanje prirojeno, poimenoval ga je kongenitalni megakolon. V naslednjih letih se je prijel izraz Hirschsprungova bolezen (HB), čeprav velja omeniti, da je bila tovrstna bolezenska razširjenost širokega črevesa opisana že 200 let prej. Leta 1691 jo je opisal nizozemski profesor anatomije in kirurgije dr. Frederik Ruysch. 20. stoletje je nato prineslo številne teorije nastanka HB. Številni in raznoliki so bili tudi načini zdravljenja otrok s HB, skupna pa jim je bila neuspešnost. Smrtnost otrok s HB je bila zelo visoka, skoraj 70%. Preboj v etiološkem razumevanju HB je prišel leta 1946, ko so različni avtorji patohistološko potrdili aganglionozo rektosigmoidalnega dela širokega črevesa kot vzrok HB. V približno istem času sta kirurga Swenson in Bill predstavila temelje kirurškega zdravljenja HB, ki veljajo še danes. Nadaljnji napredek v kirurških tehnikah, pravočasni diagnostiki HB in v neonatalnem intenzivnem zdravljenju je v naslednjih desetletjih občutno izboljšal prognozo otrok s HB. Pričakovana smrtnost je padla pod 1%, ob pravočasni diagnozi in ustrezni kirurški oskrbi so postali tudi funkcionalni rezultati odlični (3, 4).

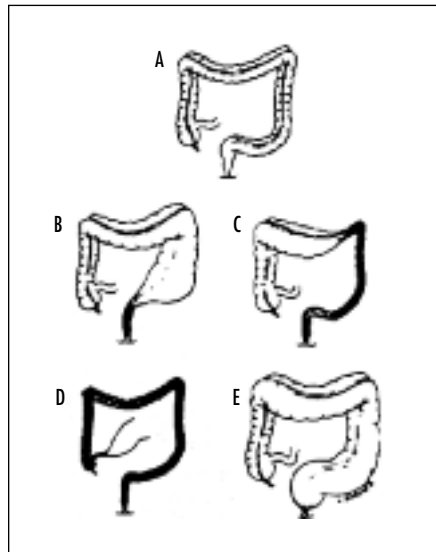
RAZDELITEV IN ETIOLOGIJA

Hirschsprungova bolezen je prirojena anomalija, za katero je značilna odsotnost ganglijskih celic v večjem ali manjšem delu širokega črevesa. V 75% primerov je prizadet rektosigmoidalni del širokega črevesa (slika 1B). Redkeje, pri slabi 1/5 primerov, je hkrati prizadet celotni levi del širokega črevesa, vključno z vraničnim zavojem (slika 1C). Zelo redko, pri manj kot 1/10 primerov, je prizadeto celotno široko črevo, vključno s terminalnim ileumom (slika 1D). Izjemoma pa je aganglionarnih le zadnjih nekaj centimetrov danke t. i. »ultra-kratki« segment (slika 1E) (1, 2, 6).

Incidenca HB je 1 na 5000 živorojenih otrok, razmerje med dečki in deklicami je 4:1. Ko je prizadet daljši segment, je razmerje 1,5–2:1 v prid dečkov (1, 2, 6). HB se pogosto pojavi kot izolirani fenotip. Vendar pa številni dokazi potrjujejo genetsko etiologijo bolezni. Sodelujejo različni geni, način dedovanja je kompleksen. Doslej je potrjena vloga treh genov, in sicer:

- gen RET na kromosomu 10 (avtosomno dominantno),
- endotelin B na kromosomu 13 (avtosomno recesivno) in
- endotelin 3 na kromosomu 20 (avtosomno recesivno).

HB so lahko pridružene tudi druge anomalije, in sicer nepravilnosti sečil, nepravilnosti srčno-žilnega sistema in druge nepravilnosti, npr. mekonijski ileus in trisomija 21. Odsotnost ganglijskih celic je najverjetneje posledica odsotne migracije živčnih celic v zgodnjem embrionalnem razvoju. Prej ko v razvoju pride do motene migracije, daljši je prizadeti del širokega črevesa. Histološki pregled odvzetih vzorcev potrdi odsotnost intramuralnih, submukoznih ter intermuskularnih ganglijskih



Slika 1. Oblike Hirschsprungove bolezni. (A) normalno široko črevo, (B) Rektosigmoidalni Hirschsprung, (C) »Long segment« aganglionozna, (D) Aganglionozna celotnega širokega črevesa, (E) »Ultra-kratki« Hirschsprung.

celic, pokaže povečanje števila živčnih vlaken ter povečano aktivnost encima acetilholinesteraze. Svetlina neprizadetega širokega črevesa je širša od svetline aganglionarnega segmenta, stena prvega pa je zadebeljena zaradi mišične hipertrofije. Razlika v premeru svetlin takoj po rojstvu ni zelo izrazita, se pa sčasoma poveča. Med zdravim ter aganglionarnim delom črevesa je t. i. prehodna cona, za katero je značilna hipoganglionozna (1, 2, 6).

DIAGNOZA

Diagnozo HB postavimo s pomočjo tipične klinične slike in slikovnih preiskav, potrdimo pa jo s histološko preiskavo vzorca rektalne sluznice. Redko uporabljamo anorektalno manometrijo ter defekografijo.

KLINIČNA SLIKA

V 80–90 % se HB klinično manifestira takoj po rojstvu. Redkeje postavimo diagnozo HB kasneje, pri otroku, ki ima težave zaradi hudega kroničnega zaprtja. Najpogosteje se HB pokaže kot neodvajanje ali zakasnelo (24–48 ur po rojstvu) odvajanje mekonija pri novorojenčku. Otrokov trebušček je napet in boleč, včasih je pridružno tudi bruhanje. Če črevesa vsaj konzervativno začasno s klistirjem in črevesno cevko ne razbremenimo, pride do poslabšanja stanja. Trebušček postane izredno distendiran in hudo boleč. Zgolj začasno olajšanje prinese spontano ali z rektalnim pregledom sproženo eksplozivno odvajanje tekočega blata in plinov. Pri približno tretjini otrok, ki so neustrezno oziroma nepravočasnno zdravljeni, vodi takšno stanje v življenjsko nevaren enterokolitis, za katerega so značilne ishemične poškodbe in ulceracije stene debelega črevesa nad aganglionarnim segmentom, posledica česar je predrtje črevesa in končno razvoj septičnega šoka z izredno visoko smrtnostjo (1, 2, 6).

Slikovna diagnostika

Nativna slika trebuha pokaže nespecifične znake obstruktivnega ileusa širokega črevesa, tj. razširjene vijuge in zračno tekočinske nivoje. V primeru enterokolitisa je videti pnevmatozo črevesa, lahko tudi že prosti zrak intraperitonealno.



Slika 2. Irigrafija tipične rektosigmoidalne Hirschsprungove bolezni. S puščico je označena prehodna cona.

Med slikovnimi metodami je najpomembnejša irigografija z vodotopnim kontrastnim sredstvom. Pred preiskavo pri novorojenčku ni priporočljivo opravljati rektalnega kliničnega pregleda in tudi ne klistirja, ker obe metodi lahko spremenita videz prehodne cone, zaradi česar je lahko rezultat irigografije lažno negativen. Pri irigografiji, ko gre za tipično HB, z vodotopnim kontrastom vidimo retrogradni tok kontrasta iz nerazširjenega rektuma preko konično spremenjene prehodne cone v široko dilatiran segment širokega črevesa (slika 2). Pri odčitavanju moramo upoštevati prečne premere rektuma in sigme. Pri zdravem otroku je premer rektuma večji od premera sigme, razmerje je lahko tudi 1 : 1. Pri otroku s HB je to razmerje obrnjeno, tako da je prečni premer sigme večji od premera rektuma. Posebno pozorni moramo biti pri novorojenčkih, saj se zelo zgodaj po rojstvu dilatacija širokega črevesa nad prehodno cono še ne pojavi. Večina zdravih otrok kontrastno sredstvo izloči že nekaj ur po koncu preiskave. Retenca kontrasta v črevesu več kot 24 ur po koncu preiskave je dodaten argument, ki govori za diagnozo HB.

Histopatološka diagnostika

Zlati standard za potrditev diagnoze HB je histopatološka preiskava rektalne sluznice, ki ga pridobimo s pomočjo aspiracijske biopsije.

Le izjemoma je potrebna biopsija celotne stene širokega črevesa, predvsem, kadar so rezultati aspiracijske biopsije nediyagnostični, pozitiyen pa je irigografski izvid in prisotna značilna klinična slika. Za osnovo služi standardna tkivna rezina, barvana s hematoksilin-eozinom. Nemielizirana in hipertrofična živčna vlakna so prisotna na mestih, kjer so normalno prisotne ganglijske celice. Tehnike histokemijskega barvanja za prikaz aktivnosti acetilholinesterinaze omogočajo zanesljivo postavitev diagnoze HB. Poleg tega lahko v tkivnih reziinah prikažemo tudi zvišano vrednost laktatne dehidrogenaze (LDH) in nikotinamid adenin fosfat dehidrogenaze (angl. *nicotinamide adenin dinucleotide phosphate dehydrogenase*, NADPH-D) ter pozitivno reakcijo sukcinat dehidrogenaze (SDH).

Anorektalna manometrija

Anorektalna manometrija je patološka pri več kot 85 % bolnikov s HB. Gre za spremenjen tlačni profil analnega kanala in spodnje tretjine rektuma v povezavi z draženjem. Pri napihnjenem balončku v rektumu se ne pojavi inhibicijski analni refleks. Vendar pa je pomen te metode pri novorojenčkih omejen, večjo vrednost ima pri starejših otrocih.

ZDRAVLJENJE

Nujno zdravljenje

Novorojenčki, pri katerih spregledamo tipične, zgodnje znake HB, razvijejo sliko delne ali popolne funkcionalne obstrukcije širokega črevesa. Pri do 1/3 teh otrok se dodatno razvije smrtno nevaren enterokolitis. Ti otroci so hudo prizadeti, potrebna je karencja, nadomeščanje tekočin in elektrolitov ter intravenska antibiotična terapija z gentamicinom in metronidazolom. Ključna je takojšnja dekompresija širokega črevesa z rednim klistiranjem in črevesno cevko. Če se stanje ne izboljša, je potrebna nujna operacija, pri kateri naredimo deljeno kolostomo nad jasno prepoznano prehodno cono. V kolikor le-ta ni jasno izražena, prav tako pa nimamo na voljo takojšnjega histološkega pregleda po tipu zaledenelega reza, je najbolj varno narediti deljeno kolostomo v predelu desnega dela prečnega širokega črevesa (1, 2, 6–10).

Elektivno zdravljenje

Ob postavljeni diagnozi HB je treba novorojenčka čim prej operirati. Temelj kirurškega zdravljenja je resekcija prizadetega, tj. aganglionarnega dela širokega črevesa, vključno s celotno prehodno cono, kar med operacijo potrdimo s histološkim pregledom domnevno zdrave sluznice po tipu zaledenelega reza. Temu sledi spojitev (anastomoza) proksimalnega zdravega segmenta širokega črevesa z anusom. Omenjeno načelo kirurške oskrbe sta utemeljila Swenson in Bill že leta 1948. Na tej osnovi je sledil razvoj številnih drugih tehnik, najbolj so se uveljavile naslednje (1, 2, 6–10):

- Duhamel-Grobova metoda, katere bistvo je retrorektalni pristop in ohranitev notranjega analnega sfinktra,
- Klasična Rehbeinova metoda, kjer je anastomoza zelo nizko, t. i. anteriorna koloanalna anastomoza in
- Endorektalne metode (t. i. »pull through«): Soave je leta 1963 predstavil genialno endorektalno tehniko preparacije črevesa med sluznico in mišično plastjo, ki zagotavlja ohranitev sfinkternega mehanizma ter živčnih niti kot tudi drugih medeničnih struktur. Široko črevo zmobiliziramo klasično transabdominalno, perinealno pa zmobiliziramo distalni, mukozni del nad sfinkternim mehanizmom. Nadgradnja je tehnika po De la Torre-Mondragonu, kjer je poseg izključno perinealni. Poznamo tudi laparoskopsko izvedbo te metode, najpogosteje po metodi Swensona ali Duhamela.

Večstopenjske posege so nadomestili enostopenjski kirurški posegi, cilj je operacija novorojenčkov čim prej po rojstvu. Po svetu se v različnih državah uporabljajo različne tehnike, dolgoročni rezultati so pri vseh, ob ustreznih izvedbi, dobri (1, 2, 6–10).

V naši ustanovi je trenutna kirurška metoda izbora zdravljenja novorojenčkov s HB endorektalna metoda po De la Torre-Mondragonu, prvič opisana leta 1998. V poštev prihaja predvsem pri najpogostejši, tj. rektosigmoidalni obliki HB. Ne pušča vidnih brazgotin, omogoča zgodnje pooperativno hranjenje in kratko zdravljenje v bolnišnici. Zapleti po tej kirurški tehniki so redki in v pričako-

vanem času je več kot 95 % otrok kontinentnih in čistih (1, 2, 6–10).

POSEBNE OBLIKE HIRSCHSPRUNGOVE BOLEZNI

Nekateri otroci, ki jih obravnavamo zaradi suma na HB, imajo vztrajajoče težave zaradi funkcionalne obstrukcije širokega črevesa, čeprav histološki pregled aspiracijske biopsije rektalne sluznice pokaže prisotnost ganglijskih celic. Diagnostika in zdravljenje teh stanj predstavljata velik izziv. Dokončna potrditev ter natančna karakterizacija temelji na histološkem pregledu odvzetih vzorcev tkiva. Potrebna so posebna imunohistokemijska barvanja in pregled vzorcev z elektronskim mikroskopom. Ločimo naslednja redka stanja (5):

- Pri intestinalni nevronske displaziji najdemo hiperganglionozo, gigantske ganglije ter ektopične ganglijske celice. Pri večini bolnikov zadošča konzervativni pristop, tj. odvajala in klistirji. Nekaterim bolnikom pomaga miektomija notranjega sfinktra.
- Za izolirano hipoganglionozo je značilno zmanjšano število živčnih celic in hkrati povečana razdalja med ganglijskimi celicami. Resekcija prizadetega dela črevesa je najprimernejši način zdravljenja.
- Ahalazijo notranjega analnega sfinktra potrdimo z anorektalno manometrijo. Histološki pregled vzorcev rektalne sluznice pokaže prisotnost ganglijskih celic kot tudi normalno acetilholinesterazno aktivnost. Za zdravljenje imamo dve možnosti, in sicer miektomijo notranjega sfinktra ter injiciranje botulin toksina.
- Megacistična mikrokolonična intestinalna hipoperistaltika je zelo redko bolezensko stanje in predstavlja najhujšo obliko funkcionalne obstrukcije črevesa pri novorojenčku. Prognoza je slaba, pri večini otrok je potrebna trajna popolna parenteralna prehrana ali multivisceralna transplantacija.

NAŠI REZULTATI

V obdobju od leta 2003 do leta 2013 (tabela 1) je bilo na našem kliničnem oddelku operiranih 35 otrok s HB. V začetku tega obdobja

so bili otroci še vedno operirani po Rebheini metodi, pri čemer pa so trostopenjske posege že nadomestili dvostopenjski, kar pomeni, da smo pri prvi operaciji naredili sigmostomo ter odvzeli biopsijo črevesne stene. Pri drugi operaciji, nekaj mesecev kasneje, pa je sledila resekcija aganglionarnega dela črevesa z anastomozo in sočasno zaporo sigmostome. Leta 2005 smo pričeli z uporabo tehnike po De la Torre-Mondragonu. Prvo takšno operacijo je pri dveletni deklici opravil profesor Jurgen Schleef in do sedaj smo opravili že 18 tovrstnih posegov. Otroke operiramo zgodaj po rojstvu, s čimer se večinoma izognemo zapletom bolezn, tj. napredovani obstrukciji in enterokolitisu. Hkrati pa je zaradi anatomskih danosti večinoma možen izključno transanalni poseg, ki ne pušča vidnih brazgotin. Naše izkušnje s to kirurško tehniko so zelo dobre. Le pri dveh otrocih je prišlo do zgodnjih pooperativnih zapletov (dehiscenca anastomoze). Otroci najkasneje v 24 urah po posegu pričnejo s postopnim peroralnim hranjenjem in večinoma spontano odvajajo že na dan posega ali prvi dan po njem. Če ni zapletov, je bivanje v bolnišnici kratko, in sicer od štiri do šest dni. Tudi funkcionalni rezultati naših otrok so zelo dobri (čistost, kontinenca). Gledano v celoti, smo popolnoma primerljivi s tujimi centri, ki jih štejemo za referenčne.

ZAKLJUČEK

Pri obravnavi otrok s HB je ključna pravočasna klinična prepoznavna bolezn, ki jo nato dokončno histološko potrdimo, za načrtovanje operacije pa potrebujemo tudi izvid irigografije. Pravočasna diagnostika omogoča, da novorojenčke čim prej operiramo. S tem se izognemo zapletom bolezn, tj. napredovani obstrukciji in enterokolitisu. Hkrati pa je zaradi anatomskih danosti v zgodnjem obdobju po rojstvu velikokrat možen izključno transanalni poseg brez vstopa v trebušno votlino, tudi če je aganglionozna umeščena nekoliko višje od zgolj rektosigmoidalnega predela. Ustrezna izvedba transanalne endorektalne tehnike po De la Torre-Mondragonu, ki jo uporabljamo na naši kliniki, omogoča izvrstne funkcionalne rezultate z zanemarljivo mortaliteto in morbiditeto.

Tabela 1. Vrste operacij pri otrocih s Hirschsprungovo boleznijo v obdobju od 2003 do 2013. Posebej je označen prvi poseg po De la Torreju, ki ga je opravil profesor Jurgen Schleaf. HB – Hirschsprungova bolezen.

Bolnik	Leto opravljenega posega	Vrsta posega	Posebnosti
1.	2003	Rehbein	/
2.	2003	Rehbein	/
3.	2003	Rehbein	/
4.	2004	Rehbein	/
5.	2004	Rehbein	/
6.	2004	Rehbein	/
7.	2004	Rehbein	/
8.	2006	sec. Lynn	»ultrakratki« HB
9.	2005	Rehbein	/
10.	maj 2005	De la Torre	/
11.	2005	De la Torre	/
12.	2005	Rehbein	/
13.	2005	Rehbein	/
14.	2006	Res. int. Tenuis, biopsija	/
15.	2006	De la Torre	/
16.	2006	De la Torre	številni zapleti, reoperacije
17.	2007	Rehbein	/
18.	2008	Soave	dehiscenca laparotomije
19.	2008	De la Torre	/
20.	2009	De la Torre	/
21.	2009	De la Torre	/
22.	2009	De la Torre	/
23.	2010	De la Torre	/
24.	2010	De la Torre	/
25.	2011	Soave	agangliona do ascendensa
26.	2011	De la Torre	/
27.	2011	De la Torre	/
28.	2011	De la Torre	/
29.	2011	totalna kolektomija	agangliona celotnega kolona
30.	2012	Soave	številni zapleti, reoperacije
31.	2012	De la Torre	/
32.	2012	De la Torre	/
33.	2012	De la Torre	/
34.	2013	De la Torre	dehiscenca anastomoze, ileostoma
35.	2013	De la Torre	/

LITERATURA

1. Puri P. Hirschsprungs disease. In: Puri P, Hoellwarth M, eds. Pediatric surgery. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2006. p. 275–88.
2. Georgeson KE. Hirschsprungs disease. In: Holcomb GW, Murphy JP, eds. Ashcrafts Pediatric Surgery. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010: 456–67.
3. Masiakos PT, Ein SH. The history of Hirschsprungs disease: Then and Now. Semin Colon Rectal Surg. 2006; 17: 10–9.
4. Skaba R. Historic milestones of Hirschsprungs disease. J Pediatr Surg. 2007; 42 (1): 249–51.
5. Puri P, Gosemann JH. Variants of Hirschsprungs disease. Semin Pediatr Surg. 2012; 21: 310–18.
6. Pintar T, Gvardijančič D. Hirschsprungova bolezen in kirurško zdravljenje. Zdrav Vestn. 2009; 78: 83–9.
7. De la Torre-Mondragon L, Ortega-Salgado A. Transanal versus open endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg. 2000; 35 (11): 1630–32.

8. Georgeson KE, Fuenfer MM, Hardin WD. Primary laparoscopic pull-through for Hirschsprung's disease in infants and children. *J Pediatr Surg.* 1995; 30 (7): 1017-22.
9. Langer JC, Seifert M, Minkes RK. One- Stage pull-through for Hirschsprung's disease: a comparison of the transanal and open approaches. *J Pediatr Surg.* 2000; 35 (6): 820-2.
10. De la Torre-Mondragon L, Ortega-Salgado A. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1998; 33 (8): 1283-6.

Prispelo 13. 9. 2013

Za bolnike z nevalvularno atrijsko fibrilacijo in vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja za možgansko kap*

Izberite ELIQUIS®; Superiornost v primerjavi z varfarinom pri treh pomembnih izidih

- a **Boljše preprečevanje možganske kapi/sistemske embolije^{1,2}:**
21% RZT, p = 0,0114
- b **Boljši varnostni profil glede pojavnosti večjih krvavitev^{1,2}:**
31% RZT, p < 0,0001
- c **Večje zmanjšanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov^{1,2}:**
11% RZT, p = 0,0465
- d **Ni potrebe po spremljanju vrednosti INR²**

ELIQUIS®: Edini peroralni antikoagulant, ki je pokazal

VSE NAŠTETO

RZT = Relativno znižanje tveganja

INR = International Normalized Ratio (mednarodno umerjeno razmerje)

*ELIQUIS®: Neposredni zaviralec faktorja Xa za peroralno uporabo, indiciran za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo in enim ali več dejavniki tveganja, kot so prehodna možganska kap ali prehodna možganska ishemija; starost ≥ 75 let; hipertenzija; sladkorna bolezen; simptomatsko srčno popuščanje (razred ≥ II po NYHA).²

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Eliquis 5 mg filmsko obložene tablete

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Sestava in oblika zdravila: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg apiksabana. **Indikacije:** Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAF) in enim ali več dejavniki tveganja: prehodna možganska kap ali prehodna možganska ishemija (TIA), starost ≥ 75 let, hipertenzija, sladkorna bolezen, simptomatsko srčno popuščanje (razred ≥ II po NYHA). **Odmernost in način uporabe:** Priporočeni odmerek je 5 mg peroralno dvakrat na dan. Zmanjšanje odmerka: 2,5 mg dvakrat na dan pri bolnikih z NVAF in najmanj dvema od naslednjih značilnosti: starost ≥ 80 let, telesna masa ≤ 60 kg ali raven kreatinina v serumu ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromolov/l). Zdravljenje je treba nadaljevati dolgo časa. **Pozabljeni odmerek:** Bolnik mora vzeti odmerek takoj, ko se spomni, nato pa nadaljevati z jemanjem zdravila dvakrat na dan, kot pred tem. **Zamenjava zdravila:** Prehod s parenteralnega zdravljenja z antikoagulantom na zdravljenje z zdravilom Eliquis (in obratno) je mogoče ob naslednjem predvidenem odmerku. **Prehod z zdravljenja z antagonistom vitamina K (AVK) na zdravljenje z Eliquisom:** Z dajanjem varfarina oz. drugega AVK je treba prenehati in začeti z uporabo zdravila Eliquis, ko je vrednost mednarodno umerjenega razmerja (INR) ≤ 2,0. **Prehod z zdravljenja z Eliquisom na zdravljenje z AVK:** Z dajanjem zdravila Eliquis nadaljevati še najmanj 2 dneva po začetku zdravljenja z AVK; po dveh dneh sočasne uporabe je treba določiti vrednost INR pred naslednjim predvidenim odmerkom zdravila Eliquis; s sočasno uporabo je treba nadaljevati, dokler ni vrednost INR ≥ 2,0. **Ohrana ledvice:** Uporaba pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 15 ml/min, in bolnikih, ki se zdravijo z dializo, ni priporočljiva. Pri blagi ali zmerni okvari ledvice odmerka ni treba prilagajati; bolniki s hudo okvaro ledvice in bolniki s serumsko koncentracijo kreatinina ≥ 1,5 mg/dl ter starostjo ≥ 80 let ali telesno maso ≤ 60 kg morajo prejemati manjši odmerek (2,5 mg dvakrat na dan). **Ohrana jeter:** Glejte kontraindikacije, spodaj. Pri hudi okvari jeter uporaba zdravila ni priporočljiva. Pri blagi ali zmerni okvari jeter je treba zdravilo uporabljati previdno; odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s povešanimi vrednostmi jetrnih encimov/vrednostmi skupnega bilirubina ≥ 1,5-kratne zgoraj meje normale je treba zdravilo uporabljati previdno. Pred začetkom uporabe zdravila je treba preveriti delovanje jeter. **Podatrina populacija:** Varnost in učinkovitost nista bili dokazani; podatakov ni na voljo. **Način uporabe:** Bolnik naj tableto pogoltno skupaj z vodo, s hrano ali brez nje. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na apiksaban ali katerokoli pomožno snov. Aktivna, klinično pomembna krvavitev. Bolezen jeter, povezana z motnjami strjevanja krvi in s klinično pomembnim tveganjem za krvavitve. Lezija ali bolezensko stanje, če le-ta predstavlja pomemben dejavnik tveganja za večje krvavitve (npr. razjeda v prebavilih, maligne neoplazme itd.). Sočasno zdravljenje s katerimkoli drugim antikoagulantom (razen če gre za prehod na zdravljenje ali z zdravljenjem z apiksabanom ali kadar se nefrakcionirani heparini daje v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Tveganje za krvavitve: Bolnika je treba skrbno spremljati glede pojavnosti znakov krvavitve; posebna previdnost je potrebna pri starih, ki jih spremlja večje tveganje za krvavitve. V primeru pojavnosti hude krvavitve je treba zdravljenje z zdravilom Eliquis prekiniti. Interakcije z drugimi zdravili: Ki vplivajo na hemostazo: Sočasno zdravljenje s katerimkoli drugim antikoagulantom je kontraindicirano. Sočasna uporaba zdravila Eliquis skupaj z zaviralci agregacije trombocitov poveča tveganje za krvavitve. Po kirurškem posegu sočasna uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov ni priporočljiva. Bolniki s protetičnimi srčnimi zaklopanki: Varnost in učinkovitost zdravila Eliquis pri teh bolnikih (z atrijsko fibrilacijo ali brez nje) niso raziskovali; zato uporaba zdravila v takem primeru ni priporočljiva. Kirurški posegi in invazivni postopki: Z uporabo zdravila Eliquis je treba prenehati najmanj 48 ur pred načrtovano operacijo ali invazivnimi postopki, pri katerih je prisotno zmerno ali veliko tveganje za krvavitve, oziroma 24 ur prej, če je prisotno majhno tveganje. Če operacije ni mogoče odložiti, je potrebna ustrezna previdnost, ob upoštevanju povečanega tveganja za krvavitve. Po posegu je treba zdravljenje z apiksabanom čimprej ponovno začeti, pod pogojem, da klinična situacija to dovoljuje in da je bila vzpostavljena zadostna hemostaza. Začasna prekinitva zdravljenja: Ob prekinitvi uporabi antikoagulantov zaradi aktivne krvavitve, načrtovane operacije ali invazivnih postopkov so bolniki izpostavljeni povečanemu tveganju za trombozo; prekinitvam zdravljenja se je treba izogibati, če pa je antikoagulantno zdravljenje treba začeti prekiniti, je treba z zdravljenjem čimprej ponovno začeti. Starejši bolniki: Pri sočasnem jemanju zdravila Eliquis skupaj z acetilsalicilno kislino je potrebna previdnost. Laboratorijski parametri: Apiksaban vpliva na vrednosti testov strjevanja krvi. Informacije o pomembnih snoveh: Vsebuje laktozo; bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laposko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsobojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Zaviralci CYP3A4 in P-gp: Pri bolnikih, ki se sočasno sistemsko zdravijo z zdravili, ki so močni zaviralci obeh (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ritonavir), uporaba zdravila Eliquis ni priporočljiva. Induktory CYP3A4 in P-gp: Pri sočasni uporabi močnih induktorjev obeh (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, šentjanževka) odmerka apiksabana ni treba prilagajati, vendar pa je potrebna previdnost. Antikoagulantni zaviralci agregacije trombocitov in nesteroidna protivnetna zdravila: Pri sočasni uporabi zdravila Eliquis in nesteroidnih protivnetnih zdravil (vključno z acetilsalicilno kislino) je potrebna previdnost; saj ta zdravila povečajo tveganje za krvavitve. Učinkovini, ki so povezane z resnimi krvavitvami (npr. trombolitične učinkovine, antagonisti GPIIb/IIIa receptorjev, tienopridini (npr. klopidogrel), dipiridamol, dekstrin in sulfipirazon) ni priporočljivo uporabljati skupaj z zdravilom Eliquis. Aktivno ogelje: Dajanje aktivnega ogelja zmanjšuje izpostavljenost apiksabanu. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Uporaba med nosečnostjo ni priporočljiva. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem nevarnega/nehudobnega zdravljenja z apiksabanom. Pri študijah na živalih vpliva na plodnost niso ugotovili. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. **Neželeni učinki:** Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10) neželeni učinki so epistaksa, kontuzije, hematurija, druge krvavitve, hematomi, očne krvavitve (vključno s krvavitvami v očesni veznici) in krvavitve v prebavilih (vključno s hematemezo in meleno, krvavitvami v rektumu, krvavitvami iz dlesni). **Način in režim izdaje:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 19.9.2013.

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

LITERATURA:

1. C.B. Granger in sod.: Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011;365: 981-92.
2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Eliquis 19. 9. 2013



Bristol-Myers Squibb



Eliquis®
apiksaban

Ker so pomembni vsi izidi.

Jan Žmuc¹

Kronična poškodbeno encefalopatija

Chronic Traumatic Encephalopathy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična poškodbeno encefalopatija, pretres možganov, medicina športa, demenca, protein tau

Kronična poškodbeno encefalopatija (KPE) je progresivna nevrodegenerativna bolezen, za katero je značilno patološko kopičenje proteina tau v možganih (angl. *tauopathy*). Prvi opisi primerov KPE pri boksarjih so bili v literaturi objavljeni že v 30- in 40-ih letih prejšnjega stoletja. Danes vemo, da je KPE nevropatološko samostojna entiteta, ki se, kljub občasno podobni klinični sliki, v marsičem razlikuje od drugih nevrodegenerativnih obolenj, kot so npr. Alzheimerjeva bolezen, frontotemporalna demenca, amiotrofična lateralna skleroza in Parkinsonova bolezen. KPE je etiološko povezana s ponavljajočimi se poškodbami možganov (angl. *traumatic brain injury*), predvsem pretresi (lat. *commotio cerebri*) in blažjimi možganskimi poškodbami (angl. *subconcussive brain trauma*), katerim so pogosto izpostavljeni športniki, vojaki in žrtve fizičnega nasilja. Za klinično sliko KPE so značilne motnje spomina in ostalih kognitivnih funkcij, agresivno vedenje, parkinsonizem, težave s hojo in govorom, nagnjenost k depresiji in samomoru ter demenca.

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic traumatic encephalopathy, concussion, sports medicine, dementia, tau protein

Chronic traumatic encephalopathy (CTE) is a progressive neurodegenerative disease. It belongs to a group of diseases called tauopathies, for which abnormal tau protein aggregation in the brain is the hallmark feature. First case reports and descriptions of CTE were published as early as the first half of the 20th century. Today it is recognized that despite sharing some of the clinical features of other neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, amyotrophic lateral sclerosis, and Parkinson's disease, CTE is a neuropathologically distinct entity. The etiology of CTE is associated with repetitive traumatic brain injury, specifically concussions and subconcussive brain trauma. It is therefore common in athletes, military personnel and other victims of repetitive brain trauma. The clinical presentation of CTE includes memory loss and other types of cognitive impairment, aggressive behaviour, Parkinsonism, gait and speech problems, depression with suicidal tendencies, and finally dementia.

¹ Jan Žmuc, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; jan.zmuc@gmail.com

UVOD

V literaturi je bila povezava med ukvarjanjem z nekaterimi športi in s tveganjem za razvoj nevrodegenerativnih boleznih opisana že pred več desetletji (1). Leta 1928 je Martland opisal težave s tremorjem, bradikinezijo, zmedenostjo in govorom pri boksarjih. Skupek simptomov, za katerega je predvideval, da je posledica ponavljajočih se udarcev v glavo, je poimenoval *punch drunk* (2). V članku iz leta 1937 je Millspaugh težave z motoriko in zmedenostjo pri profesionalnih boksarjih poimenoval *dementia pugilistica* (3). Corsellis s sodelavci je leta 1973 objavil nevropatološko študijo 15 kliničnih primerov boksarjev z *dementia pugilistica*. Zaključek študije je bil, da je *dementia pugilistica*, kljub podobnosti z nekaterimi drugimi nevrodegenerativnimi boleznimi, samostojna nevropatološka bolezenska entiteta. Avtorji so prav tako opisali tri klinične faze napredovanja bolezni. Za prvo fazo so značilne motnje razpoloženja in psihotični simptomi. Nenavadno vedenje, izguba spomina in simptomi Parkinsonove bolezni se pojavijo v drugi fazi. V tretji fazi se pojavijo hude motnje kognitivnih sposobnosti, ki napredujejo do demence, pogosto jih spremljajo parkinsonizem, motnje govora in hoje (4, 5).

V 60-letih prejšnjega stoletja se je v literaturi prvič pojavil izraz *chronic traumatic encephalopathy* oz. slovensko kronična poškodbena encefalopatija (KPE) (6, 7). Klinična slika in patološke spremembe, značilne za nevrodegeneracijo zaradi ponavljajočih se poškodb glave in možganov, so bile namreč odkrite tudi pri številnih drugih športnikih (npr. igralcih ameriškega nogometa, hokejistih, profesionalnih rokoborcih), upokojenih vojakih in posameznikih z anamnezo ponavljajočih se poškodb glave (bolnik z epilepsijo, žrtev ponavljajočega se fizičnega nasilja in bolnik, nagnjen k samopoškodobam glave) (8–13). Ker bolezensko stanje tako ni omejeno samo na populacijo boksarjev, danes namesto izraza *dementia pugilistica* uporabljamo izraz KPE (1, 5).

Do danes ni bila opravljena nobena randomizirana nevropatološka študija v povezavi s KPE (14). Leta 2008 je Center za preučevanje travmatske encefalopatije v Bostonu, ZDA (angl. *Center for the Study of Traumatic Encephalopathy at Boston University School of*

Medicine), kot prvi ustanovil možgansko banko z namenom zbiranja in preučevanja sprememb v osrednjem živčevju pri umrlih športnikih, vojakih in drugih posameznikih, ki so za časa življenja bili izpostavljeni ponavljajočim se poškodbam možganov. Do sedaj so z namenom odkrivanja sprememb, značilnih za KPE in druge nevrodegenerativne bolezni (npr. Alzheimerjevo bolezen, frontotemporalno demenco, Parkinsonovo bolezen, demenco z Lewyjevi telesci, multiplo sistemsko atrofijo), preučili možgane in hrbtnjače 85 darovalcev (od katerih jih je 80 bilo nekdanjih športnikov ali vojakov; povprečna starost ob smrti 59,5 let) in jih primerjali s patološkimi ugotovitvami pri kontrolni skupini 18 kognitivno normalnih darovalcev, ki naj pred smrtjo ne bi imeli ponavljajočih se poškodb možganov. Pri skupini darovalcev z anamnezo možganskih poškodb so ugotovili, da je 68 od 85 vključenih posameznikov imelo spremembe osrednjega živčevja, značilne za KPE (8).

EPIDEMIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA

V literaturi lahko zasledimo podatek, da naj bi se KPE razvila pri približno 17 % upokojenih boksarjev (15). Vendar pa so vse pomembnejše do sedaj opravljene raziskave KPE potekale v obliki usmerjenih donorskih študij, ki so temeljile na prostovoljnem darovanju osrednjega živčevja po smrti v znanstveno-raziskovalne namene. Pri tovrstnih raziskavah ne moremo govoriti o reprezentativnem vzorcu bolnikov, saj se posamezniki za sodelovanje v tovrstnih nevropatoloških raziskavah pogosteje odločajo, če sami ali njihovi svojci opazijo simptome, značilne za KPE ali druge nevrodegenerativne bolezni. Tako zaradi pristranskosti pri vključevanju bolnikov v raziskave ni zanesljivih podatkov o resnični incidenci in prevalenci KPE (5, 8, 14). Pri nevropatološkem pregledu ne najdemo znakov KPE pri vseh posameznikih, ki so bili za časa življenja izpostavljeni ponavljajočim se možganskim poškodbam. Tako so tovrstne poškodbe nujno potrebni, ne pa tudi zadostni dejavnik za razvoj KPE. Na nastanek KPE tako najverjetneje vplivajo še drugi dejavniki tveganja, ki jih bomo skupaj s poškodbami možganov opisali v naslednjih podpoglavjih (5, 16).

Ponavljajoči se udarci v glavo in z njimi povezane poškodbe možganov

V literaturi obstaja precej dokazov o povezavi med KPE in poškodbami možganov, predvsem ponavljajočimi se pretresi (lat. *commotio cerebri*) in tudi blažjimi »subkomocijskimi« poškodbami (angl. *subconcussive brain trauma*), pri katerih se ne razvijejo izraziti akutni simptomi in znaki (1, 5, 17). Pretresi možganov (v anglo-saksonski literaturi se zanje uporablja tudi izraz blaga travmatska poškodba možganov, angl. *mild traumatic brain injury*) so pogosti, v ZDA naj bi bila incidenca pretresov, povezanih s športnimi aktivnostmi, 1,6–3,8 milijona na leto (18, 19). Nastanejo pri poškodbah glave zaradi neposrednega udarca ali delovanja akceleracijsko-deceleracijskih sil. Pri tem pride v osrednjem živčevju do motenj aksonskega transporta z otekanjem aksonov, Wallerjeve degeneracije in lahko tudi pretrganja aksonov. Sproščanje ekscitatornih nevrotansmitterjev (npr. acetilholina, glutamata, aspartata) in tvorba prostih radikalov lahko prispevata k sekundarni poškodbi možganovine (20–22). V klinični sliki pretresa možganov sta značilni zmedenost in kratkotrajna izguba spomina (retro- ali anterogradna), s predhodno izgubo zavesti ali brez nje, ki lahko nastopita takoj ali pa nekaj minut po poškodbi. Glavobol, vrtoglavica, dezorientiranost, slabost in bruhanje se običajno pojavijo v nekaj minutah do urah, medtem ko se motnje razpoloženja in kognicije, preobčutljivost na svetlobo in hrup ter motnje spanja pojavijo čez nekaj ur do nekaj dni. Ocena po Glasgowski lestvici (angl. *Glasgow Coma Scale*) je po 30 minutah po poškodbi običajno 13–15, anterogradna amnezija ne traja več kot 24 ur (23–26). Pri pretresu možganov so možne omejene poškodbe aksonov, ki pa jih z uporabo računalniške tomografije (angl. *computed tomography*, CT) ali magnetnoresonančnega slikanja (angl. *magnetic resonance imaging*, MRI) ne vidimo (27).

Poškodbam možganov pogosto sledi postkomocijski sindrom. Zanj so značilni glavoboli, vrtoglavica, nevropsihiatrični simptomi in motnje kognitivnih funkcij, ki se pojavijo do tri mesece po poškodbi (28, 29). Prav tako postkomocijski sindrom pri večini poškodovancev spontano izzveni po treh mesecih ali

manj, čeprav so v nekaterih primerih simptomi lahko prisotni še več kot eno leto (30, 31). Čeprav je nastanek KPE povezan s ponavljajočimi se pretresi možganov, jo je treba razlikovati od akutnega postkomocijskega sindroma. KPE ni akumulacija simptomov poškodb možganov, saj je klinična slika posledica progresivne izgube funkcije nevronov oz. njihove smrti. Simptomi KPE se običajno pojavijo pri upokojenih nekdanjih profesionalnih športnikih v srednjih letih, torej v večini primerov več let po prenehanju izpostavljenosti ponavljajočim se možganskim poškodbam in dolgo po prenehanju morebitnega postkomocijskega sindroma (14, 16).

Primeri KPE so bili odkriti pri športnikih, ki so se ukvarjali s športi, kot so ameriški nogomet, boks, hokej in rokoborba. Športi, kot so borilne veščine, ragbi in preskakovanje ovir, kjer so pretresi možganov prav tako pogosti, do sedaj niso bili povezani s primeri KPE. Med skupine ljudi s povečanim tveganjem za ponavljajoče se poškodbe glave in možganov ter posledično KPE lahko uvrstimo še vojake, bolnike z epilepsijo in žrtve fizičnega nasilja (5, 17). Do sedaj ni znano, kakšna količina in vrsta možganskih poškodb je potrebna, da pri posamezniku pride do razvoja KPE. Povezava med ponavljajočimi se poškodbami možganov in KPE je znana, ni pa jasno, ali je za razvoj KPE morda dovolj že en pretres možganov (17, 32). Prav tako ni podatkov o tem, ali je tveganje za razvoj KPE večje pri posameznikih, ki so utrpeli manjše število klinično potrjenih pretresov možganov, ali pri tistih, ki so bili izpostavljeni pogostim blažjim, »subkomocijskim« poškodbam možganov (16). Vrsta športa in tudi položaj, na katerem je športnik igral, bi lahko bili pomembni, saj sta od njih odvisna velikost in vrsta sil (linearne, rotacijske) pri udarcih v glavo (1, 14, 33).

Genetska predispozicija

Genetska predispozicija je potencialno pomemben dejavnik tveganja, ki bi lahko vplival na povezanost med poškodbami glave, nevropatološkimi spremembami in motnjami kognicije ter vedenja. Na tveganje za razvoj KPE bi lahko pomembno vplival gen za apolipoprotein E (APOE) (1, 16). Alel $\epsilon 4$ APOE-gena, ki je pomemben tudi pri genetski predispoziciji za Alzheimerjevo bolezen, je bil v neka-

terih študijah povezan z daljšim okrevanjem in večjimi težavami s kognicijo po pretresu možganov pri boksarjih in igralcih ameriškega nogometa (34–36). V eni od raziskav je bilo na vzorcu 12 nevropatoloških potrjenih primerov KPE prisotnih pet nosilcev alela $\epsilon 4$ (42%), kar je pogostejše kot v splošni populaciji, kjer je nosilec 27–29% (37). Kljub temu bo potrebnih še precej raziskav za potrditev morebitne povezave med alelom $\epsilon 4$ APOE-gena in KPE.

Starost, spol in kognitivna rezerva

Starost, v kateri pride do poškodb možganov, bi prav tako lahko pomembno vplivala na tveganje za nastanek KPE, vendar do zdaj ni jasno, na kakšen način. Nekateri avtorji menijo, da večja plastičnost možganov pri mlajših posameznikih omogoča boljšo kompenzacijo in okrevanje po poškodbah (14, 38). V novejši literaturi prevladuje mnenje, da so mlajši možgani bolj občutljivi na difuzne poškodbe, kar se kaže z daljšimi in s hujšimi težavami s kognicijo (39). Tako bi lahko zgodnejša izpostavljenost možganskim poškodbam povečala tveganje za KPE, vendar to še ni dokazano.

Pomemben bi lahko bil tudi spol. Tveganje za poškodbo glave je pri moških do 2,8-krat večje kot pri ženskah, vendar raziskave kažejo, da so pretresi možganov pri ženskah primerljivo pogostejši in okrevanje daljše. Ni pa povsem jasno, če je razlika posledica tega, da ženske zaradi simptomov, značilnih za pretres možganov, hitreje poiščejo zdravniško pomoč. Na pojavnost KPE bi lahko vplivala tudi t. i. kognitivna rezerva posameznika, saj bi bili pri dveh posameznikih s podobno stopnjo neurodegeneracije simptomi in znaki KPE pri tistem z večjo kognitivno rezervo manj izraziti. Velika večina do sedaj preučениh primerov KPE je bila moških, zato natančnih podatkov o vplivu spola ni (14, 16, 27).

NEVROPATOLOŠKE SPREMEMBE V OSREDNJEM ŽIVČEVJU

Makroskopske spremembe možganovine so vidne pri pozni fazi KPE. Za napredovale primere je značilna generalizirana atrofija možganovine z zmanjšano težo možganov, ki je še posebno izrazita v frontalnem in medialnem

temporalnem režnju. Pogosta je močna atrofija talamusa, hipotalamusa, mamilarnih telesov in skleroza hipokampusov. Stanjšani so lahko tudi corpus callosum, skupaj z atrofijo subkortikalne bele možganovine. Še ena od tipičnih značilnosti napredovale KPE je zbledelost substantiae nigrae in locusa coeruleus. Pogoste najdbe so še dilatacija stranskih in tretjega možganskega ventrikla, cavum septum pellucidum (vdor cerebrospinalne tekočine v pregrado med stranskima možganskima ventrikla) in fenestracije septuma pelluciduma (1, 5).

Na mikroskopskem nivoju je za KPE značilno odlaganje fosforiliranega proteina tau v obliki tau-imunoreaktivnih neurofibrilarnih pentelj, nevpila in glijalnih pentelj v frontalni in temporalni možganski skorji. Za razliko od Alzheimerjeve bolezni in ostalih bolezni kopičenja proteina tau se pri KPE tau-imunoreaktivne spremembe kopičijo v globini možganskih brazd, okoli malih žil in v povrhnjih plasteh možganske skorje. Kopičenje tau imunoreaktivnih neurofibrilarnih pentelj je še posebej izrazito v hipokampusu, amigdalih in olfaktornem bulbusu. Prav tako pri KPE za razliko od Alzheimerjeve bolezni depozite amiloida beta najdemo samo v 40–45% primerov (1, 5, 16). Poleg obsežnih tau-imunoreaktivnih sprememb je v večini primerov KPE prisotno tudi kopičenje TAR DNA-vezavnega proteina 43 (angl. *TAR DNA-Binding protein 43*, TDP-43), ki je običajno najbolj izrazito v možganskem delu. Pri delu posameznikov s KPE so bili vključki TDP-43 najdeni tudi v motoričnih celicah sprednjih rogov hrbtenjače in v motorični skorji. Hkrati je prišlo do degeneracije kortikospinalne poti, izgube celic sprednjih rogov in atrofije sprednjih korenin hrbtenjače. Pri teh posameznikih se je poleg KPE razvila tudi progresivna bolezen motoričnega nevrona, zelo podobna amiotrofični lateralni sklerozi (14, 37). To bi lahko pomenilo, da so nekatere oblike amiotrofične lateralne skleroze povezane s travmatskimi poškodbami možganov (40).

Patofiziološki mehanizmi nastanka sprememb možganovine niso znani (41). Hipoteza, ki so jo opisali Blaylock in sodelavci, pomembno vlogo pri progresivni degeneraciji možganovine pripisuje kronični aktivaciji mikroglije po ponavljajočih se poškodbah glave. Predla-

gani mehanizem so avtorji poimenovali imunoeksцитotoksičnost (angl. *immunoexcitotoxicity*). Gre za kaskado dogodkov, pri kateri naj bi mikroglija po prvi poškobi možganov iz mirujočega, nevroparativnega stanja prešla v stanje delne aktivacije. Nadaljnje poškodbe, do katerih pride tudi pri ponavljajočih se pretresih možganov, naj bi preprečevale vrnitev delno aktivirane mikroglije v bazalno stanje in povzročile sproščanje zelo visokih koncentracij citokinov, kemokinov in eksцитotoksinov, kot so glutamat, aspartat ter kvinolinska kislina (32). Glutamat in kvinolinska kislina inhibirata fosfataze, kar vodi v hiperfosforilacijo tau in kopičenje nevroparativnih pentelj (42). H kopičenju proteina tau bi lahko pripomogla tudi ishemija kot posledica sprememb mikrožilja v možganih. V študiji, ki jo je objavil Buce s sodelavci, so namreč odkrili povezavo med razporeditvijo nevroparativnih pentelj in zmanjšano gostoto ter zvižuganostjo mikrožilja (43).

SIMPTOMI IN ZNAKI

Prvi simptomi in znaki KPE se običajno pojavijo v srednjih letih (v eni od raziskav je bila ugotovljena povprečna starost ob prvem pojavu simptomov $42,8 \pm 12,7$ let), torej prej, kot se običajno pojavijo simptomi sporadične Alzheimerjeve bolezni in frontotemporalne demence. KPE večinoma prizadene posameznike, ki se zaradi upokojitve že leta ne ukvarjajo več s profesionalnim športom in tako niso več izpostavljeni ponavljajočim se poškodbam možganov (5, 14).

Zgodnji simptomi so skladni s tipičnimi spremembami osrednjega živčevja, ki jih odkrijemo pri nevropatološkem pregledu. Zaradi obsežne degeneracije v področjih možganske skorje in medialnega limbičnega sistema (amigdala, mamilarna telesca, hipokampus itd.) se najprej pojavijo motnje kognitivnih funkcij, ki so podobne tistim pri drugih nevroparativnih boleznih in običajno obsegajo težave z epizodičnim spominom, s pozornostjo, z učenjem in tudi izvršilnimi funkcijami (sprejemanje odločitev, načrtovanje, organizacija in reševanje problemov) (1, 16, 44, 45). Pridružene so jim motnje razpoloženja in vedenja, ki so pogosto še posebno zaskrbljujoče za družinske člane in prijatelje. Ti v heteroanam-

nezi bolnikov s KPE navajajo večjo razdražljivost, jezljivost, agresivnost, ki se lahko stopnjuje tudi v nasilnost, in pretirano impulzivnost ter vzkipljivost (angl. *short fuse*) (1, 16). Bolniki s KPE so lahko hkrati tudi apatični, depresivni in nagnjeni k odvisnosti od psihoaktivnih substanc. Samomorilnost, ki je verjetno povezana z motnjami razpoloženja in disinhibicijo zaradi patoloških sprememb v amigdalih in orbitofrontalni možganski skorji, je na žalost pogost pojav pri bolnikih s KPE (9, 44, 46).

KPE je progresivna bolezen. Z njenim napredovanjem se kognitivne funkcije še slabšajo. Težave s spominom in z izvršilnimi funkcijami postanejo bolj izrazite, pridružijo se jim težave z govorom (vključno z ekspresivno disfazijo) (14). Prav tako postajajo bolj izrazita nihanja med apatijo in izrazito agresijo ter nasilnostjo. Pojavijo se dodatni nevroparativni simptomi in znaki, kot so težave z ravnotežjem in s hojo, z bulbomotoriko, govorom (ta postane počasen in dizartričen), in parkinsonizem (tremor, zmanjšana mimika, težave s posturalnim ravnotežjem in padci, bradikinezijo ter rigidnostjo) (16, 44). V zelo napredovali fazi bolniki s KPE niso več zmožni samostojno opravljati dnevnih aktivnosti, onemogočeno je tudi socialno funkcioniranje. Tako lahko govorimo o demenci, nastali zaradi KPE (14, 16).

DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

Klinična diagnoza KPE je težavna, saj diagnostični kriteriji za KPE ne obstajajo. Trenutno je edini zanesljivi način za postavitev diagnoze nevropatološka preiskava osrednjega živčevja po opravljeni obdukciji. Diferencialna diagnoza KPE najpogosteje vključuje Alzheimerjevo bolezen in frontotemporalno demenco (1). Ob nevropatološkem pregledu osrednjega živčevja bolnikov, pri katerih so se v starosti pojavile težave s spominom, lahko odkrijemo spremembe, značilne tako za Alzheimerjevo bolezen, kot za KPE (5). Ko težave s spominom nastopijo bolj zgodaj (v starosti 40–50 let) in so jim pridružene težave s spremembo vedenja ter apatijo, je izključitev frontotemporalne demence lahko težavna (1). Pridruženo uživanje psihoaktivnih substanc, ki je pogost pojav pri bolnikih s KPE, lahko prav tako oteži razpoznavo klinične slike (1, 40, 47, 48).

V literaturi se kot biološki označevalci (angl. *biomarkers*), ki bi lahko izboljšali in vivo diagnostiko KPE, omenjajo različne preiskovalne metode. Z uporabo volumetričnega MRI lahko zaznamo generalizirano atrofijo možganovine, značilno za pozno fazo KPE, kot tudi atrofijo specifičnih delov možganov (npr. amigdal) ter druge spremembe, povezane s KPE (npr. *cavum septum pellucidum*, s prisotnimi ali odsotnimi fenestracijami) (5, 16). Difuzijsko tenzorsko slikanje (angl. *diffusion tensor imaging*) je senzitivno za odkrivanje difuzne poškodbe aksonov in sprememb bele možganovine, ki naj bi bili vpleteni v nastanek KPE. Začetne študije z uporabo difuzijskega tenzijskega slikanja so potrdile povezavo med ponavljajočimi se poškodbami možganov in degeneracijo vlaken bele možganovine v corpus callosumu. Z uporabo magnetno-resonančne spektroskopije bi morda lahko zaznali metabolne spremembe (npr. porast koncentracije holina, glutamata in glutamina), ki bi bile kazalec poškodbe možganov zaradi ponavljajočih se poškodb (1, 16, 17). Small in sodelavci so februarja 2013 objavili študijo na petih upokojenih igralcih ameriškega nogometa, pri katerih so bile opažene spremembe vedenja in težave s kognitivnimi funkcijami, ki je nakazala možnost uporabe pozitronske emisijske tomografije kot in vivo označevalca nevrodegeneracije pri atletih (49).

V vzorcu periferne krvi lahko določimo več eksperimentalnih bioloških označevalcev, kot so serumski protein 100B, hidrolaza ubikvitinskih proteinov 1 (angl. *Ubiquitin Protein Hydrolase - 1*) in razpadni produkti glialnega fibrilarnega kislega proteina (angl. *Glial Fibrillary Acidic Protein Breakdown Products*), ki imajo omejeno uspešnost pri odkrivanju blagih travmatskih poškodb možganov. Vendar pa nobeden od naštetih označevalcev nima prognostične vrednosti za razvoj KPE (50). Prav tako trenutno ne poznamo biološkega označevalca, ki bi bil diagnostičen za prisotnost KPE (41). Merjenje koncentracije proteina tau v krvi in cerebrospinalni tekočini bi, glede na spodbudne rezultate pri zaznavanju nevrodegenerativnih sprememb pri Alzheimerjevi bolezn, morda lahko koristilo tudi pri diagnostiki KPE (1, 16, 44).

ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE

Poudarek je na preprečevanju nastanka KPE, saj je trenutno možno samo simptomatsko zdravljenje nevropsihiatričnih sprememb, povezanih s KPE. Glede na jasno etiološko povezavo med KPE in ponavljajočimi se poškodbami možganov je teoretično najenostavnejši ukrep preprečevanje tovrstnih poškodb. Pri nekaterih športih, kot so npr. boks, hokej na ledu in ameriški nogomet, je to skoraj nemogoče, še posebej preprečevanje blažjih, »subkomocijskih« možganskih poškodb. Ključnega pomena za zmanjševanje dolgoročnih posledic pretresov bi lahko bilo njihovo zgodnje odkrivanje in primerna obravnava, čeprav za zdaj še ni znano, ali je vrnitev k treningom s polno obremenitvijo in tekmovanjem v simptomatski fazi pretresa možganov povezana s povečanim tveganjem za nastanek KPE. Prav tako ni znano, ali tveganje poveča ponoven pretres v simptomatski fazi po prvem pretresu možganov (1, 17).

Uporaba protokolov za odkrivanje akutnih pretresov možganov, kot so Standardized Assessment of Concussion (SAC), Westmead Post Traumatic Amnesia Scale (WPTAS), Immediate Postconcussion Assessment and Cognitive Testing (ImPACT), Military Acute Concussion Evaluation (MACE) itd., naj bi izboljšala odkrivanje pretresov pri športnikih, ki pogosto ne prepoznajo ali tudi namerno prikrivajo simptome in znake pretresa možganov ter tako ne poiščejo ustrezne zdravniške pomoči (17, 27). Obstaja tudi več smernic in priporočil, ki se uporabljajo za svetovanje, kdaj je možen povratek športnika k vsem aktivnostim po pretresu možganov. Vendar pa nobene od njih ne temeljijo na zanesljivih objektivnih znanstvenih podatkih. Splošna priporočila so, da se vsakemu športniku s sumom na pretres možganov takoj prepove nadaljnje tekmovanje in da se vsem športnikom, ki so utrpeli pretres možganov s simptomi, ki so trajali več kot 15 minut, izgubo zavesti ali popoškodbeno izgubo spomina, ne dovoli sodelovanja pri športnih aktivnostih, dokler niso asimptomatski vsaj en teden (27).

Za preprečevanje resnejših poškodb možganov je pomembno nošenje ustreznih in pravilno pripetih zaščitnih čelad, medtem ko za

ščitnike za zobe, ki sicer nudijo zaščito pred poškodbami zob in ust, obstaja malo dokazov, da ščitijo tudi pred poškodbami možganov (51). Za preprečevanje poškodb možganov in s tem tudi KPE je pomembno tudi sodelovanje krovnih športnih organizacij, ki morajo skozi spremembe pravil in sodelovanje z ostalimi športniki ter zdravstvenimi delavci zmanjšati incidenco možganskih poškodb ter športnikom omogočiti dostop do kvalitetne zdravstvene oskrbe (17).

ZAKLJUČEK

Čepprav je bili klinična slika KPE presentljivo natančno opisana že pred več kot pol stoletja, je edini zanesljivi način postavitve diagnoze še vedno nevropatološki pregled po smrti bolnika. Intenzivnejše raziskave, katerih namen je zgodnje prepoznavanje in zdravlje-

nje KPE, so pričele potekati šele pred nekaj leti. K temu je najverjetneje pripomoglo več odmevnih primerov KPE pri nekdanjih igralcih ameriškega nogometa, ki so igrali v zelo popularni ameriški National Football League (1, 9, 10). Nedavno se je s poravnavo v višini 765 milijonov ameriških dolarjev končala tožba skupine igralcev in njihovih družin proti že omenjeni ligi, ki kljub dokazom o tveganjih, povezanih s poškodbami možganov, ni ustrezno ukrepala (52). Prihodnje študije bodo najverjetneje usmerjene v razvoj bioloških označevalcev, ki bodo skupaj z modernimi slikovnimi metodami omogočili zgodnje odkrivanje in zanesljivo diagnozo KPE. Tako bomo lahko pridobili podatke, na osnovi katerih bo mogoče zasnovati znanstveno utemeljena priporočila za preprečevanje KPE in, ob razjasnitvi patofizioloških mehanizmov, morda tudi ustrezne terapevtske protokole (5, 8, 14, 41).

LITERATURA

1. Gavett BE, Stern RA, McKee AC. Chronic traumatic encephalopathy: a potential late effect of sport-related concussive and subconcussive head trauma. *Clin Sports Med.* 2011; 30 (1): 179-88, xi.
2. Martland HS. Punch drunk. *JAMA.* 1928; 91 (15): 1103-7.
3. Millspaugh JA. Dementia pugilistica. *US Naval Medicine Bulletin.* 1937; 37: 297-303.
4. Corsellis JA, Bruton CJ, Freeman-Browne D. The aftermath of boxing. *Psychol Med.* 1973; 3 (3): 270-303.
5. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009; 68 (7): 709-35.
6. Critchley M. Punch-drunken syndromes: the chronic traumatic encephalopathy of boxers. *Hommage a Clovis Vincent.* Paris: Maloine; 1949.
7. Miller H. Mental after-effects of head injury. *Proc R Soc Med.* 1966; 59 (3): 257-61.
8. McKee AC, Stein TD, Nowinski CJ, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain.* 2013; 136 (Pt 1): 43-64.
9. Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery.* 2005; 57 (1): 128-34.
10. Omalu BI, DeKosky ST, Hamilton RL, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II. *Neurosurgery.* 2006; 59 (5): 1086-92.
11. Omalu BI, Fitzsimmons RP, Hammers J, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a professional American wrestler. *J Forensic Nurs.* 2010; 6 (3): 130-6.
12. Lakis N, Corona RJ, Toshkezi G, et al. Chronic traumatic encephalopathy - neuropathology in athletes and war veterans. *Neurol Res.* 2013; 35 (3): 290-9.
13. Roberts GW, Whitwell HL, Acland PR, et al. Dementia in a punch-drunken wife. *Lancet.* 1990; 335 (8694): 918-9.
14. Stern RA, Riley DO, Daneshvar DH, et al. Long-term consequences of repetitive brain trauma: chronic traumatic encephalopathy. *PM R.* 2011; 3 (10 Suppl 2): S460-7.
15. Omalu BI, Bailes J, Hammers JL, et al. Chronic traumatic encephalopathy, suicides and parasuicides in professional American athletes: the role of the forensic pathologist. *Am J Forensic Med Pathol.* 2010; 31 (2): 130-2.
16. Baugh CM, Stamm JM, Riley DO, et al. Chronic traumatic encephalopathy: neurodegeneration following repetitive concussive and subconcussive brain trauma. *Brain Imaging Behav.* 2012; 6 (2): 244-54.
17. Saule M, Greenwald BD. Chronic traumatic encephalopathy: a review. *Rehabil Res Pract.* 2012; 2012: 816069.

18. Thurman DJ, Branche CM, Snieszek JE. The epidemiology of sports-related traumatic brain injuries in the United States: recent developments. *J Head Trauma Rehabil.* 1998; 13 (2): 1–8.
19. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil.* 2006; 21 (5): 375–8.
20. Goodman JC. Pathologic changes in mild head injury. *Semin Neurol.* 1994; 14 (1): 19–24.
21. Povlishock JT, Katz DI. Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2005; 20 (1): 76–94.
22. Hayes RL, Dixon CE. Neurochemical changes in mild head injury. *Semin Neurol.* 1994; 14 (1): 25–31.
23. Practice parameter: the management of concussion in sports (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee. *Neurology.* 1997; 48 (3): 581–5.
24. Kelly JP, Rosenberg JH. Diagnosis and management of concussion in sports. *Neurology.* 1997; 48 (3): 575–80.
25. Cantu RC. Posttraumatic Retrograde and Anterograde Amnesia: Pathophysiology and Implications in Grading and Safe Return to Play. *J Athl Train.* 2001; 36 (3): 244–8.
26. Greenwald BD, Ambrose AF, Armstrong GP. Mild brain injury. *Rehabil Res Pract.* 2012; 2012: 469475.
27. Evans RW. Concussion and mild traumatic brain injury. [internet] Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2012 [citirano 2013 May 13]. Dostopno na: http://www.uptodate.com/contents/concussion-and-mild-traumatic-brain-injury?source=search_result&search=mild+traumatic+brain+injury&selectedTitle=1&150.
28. Bazarian JJ, Wong T, Harris M, et al. Epidemiology and predictors of post-concussive syndrome after minor head injury in an emergency population. *Brain Inj.* 1999; 13 (3): 173–89.
29. Haas DC. Chronic post-traumatic headaches classified and compared with natural headaches. *Cephalalgia.* 1996; 16 (7): 486–93.
30. Iverson GL. Outcome from mild traumatic brain injury. *Curr Opin Psychiatry.* 2005; 18 (3): 301–17.
31. Kashluba S, Paniak C, Blake T, et al. A longitudinal, controlled study of patient complaints following treated mild traumatic brain injury. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004; 19 (6): 805–16.
32. Blaylock RL, Maroon J. Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy-A unifying hypothesis. *Surg Neurol Int.* 2011; 2: 107.
33. Viano DC, Casson IR, Pellman EJ, et al. Concussion in professional football: comparison with boxing head impacts – part 10. *Neurosurgery.* 2005; 57 (6): 1154–72.
34. Jordan BD, Relkin NR, Ravdin LD, et al. Apolipoprotein E epsilon4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *JAMA.* 1997; 278 (2): 136–40.
35. Kutner KC, Erlanger DM, Tsai J, et al. Lower cognitive performance of older football players possessing apolipoprotein E epsilon4. *Neurosurgery.* 2000; 47 (3): 651–7.
36. Teasdale GM, Nicoll JA, Murray G, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. *Lancet.* 1997; 350 (9084): 1069–71.
37. McKee AC, Gavett BE, Stern RA, et al. TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010; 69 (9): 918–29.
38. Schneider GE. Is it really better to have your brain lesion early? A revision of the «Kennard principle». *Neuropsychologia.* 1979; 17 (6): 557–83.
39. Püllela R, Raber J, Pfankuch T, et al. Traumatic injury to the immature brain results in progressive neuronal loss, hyperactivity and delayed cognitive impairments. *Dev Neurosci.* 2006; 28 (4-5): 396–409.
40. Chen H, Richard M, Sandler DP, et al. Head injury and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2007; 166 (7): 810–6.
41. Lakhani SE, Kirchgessner A. Chronic traumatic encephalopathy: the dangers of getting «dinged». *Springerplus.* 2012; 1: 2.
42. Rahman A, Ting K, Cullen KM, et al. The excitotoxin quinolinic acid induces tau phosphorylation in human neurons. *PLoS One.* 2009; 4 (7): e6344.
43. Buée L, Hof PR, Bouras C, et al. Pathological alterations of the cerebral microvasculature in Alzheimer's disease and related dementing disorders. *Acta Neuropathol.* 1994; 87 (5): 469–80.
44. Gavett BE, Cantu RC, Shenton M, et al. Clinical appraisal of chronic traumatic encephalopathy: current perspectives and future directions. *Curr Opin Neurol.* 2011; 24 (6): 525–31.
45. Guskiewicz KM, Marshall SW, Bailes J, et al. Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. *Neurosurgery.* 2005; 57 (4): 719–26.
46. Guskiewicz KM, Marshall SW, Bailes J, et al. Recurrent concussion and risk of depression in retired professional football players. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39 (6): 903–9.
47. Goldman SM, Tanner CM, Oakes D, et al. Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Ann Neurol.* 2006; 60 (1): 65–72.
48. Mortimer JA, van Duijn CM, Chandra V, et al. Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol.* 1991; 20 Suppl 2: S28–35.

49. Small GW, Kepe V, Siddarth P, et al. PET Scanning of Brain Tau in Retired National Football League Players: Preliminary Findings. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013; 21 (2): 138-44.
50. Di Battista AP, Rhind SG, Baker AJ. Application of blood-based biomarkers in human mild traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2013; 4: 44.
51. Daneshvar DH, Baugh CM, Nowinski CJ, et al. Helmets and mouth guards: the role of personal equipment in preventing sport-related concussions. *Clin Sports Med*. 2011; 30 (1): 145-63.
52. Belson K. N.F.L. Agrees to Settle Concussion Suit for \$765 Million. *The New York Times*. 2013 Aug 30; Sect. A1.

Prispelo 13. 10. 2013

TERRANOVA

B-KOMPLEKS z vitaminom C



Vitaminski B kompleks z vitaminom C prispevajo k zmanjšanju **utrujenosti in izčrpanosti**, **presnovi homocisteina**, ohranjajo zdravo kožo ter **izboljšujejo normalno psihološko delovanje**.

- **8 B vitaminov**
(+ holin & inozitol)
- **Magnezij in kalcij**
- **Rožni koren**
- **Sibirski ginseng**
- **Indijski ginseng**
- **Seme mladega ovs**
- **Kompleks zdravilnih rastlin**
- **Brez polnil, veziv ali drugih pomožnih snovi**
- **Primerno za vegetarijance in vegane**



prema

www.prema.si
tel. 05 610 1136

Začutilite sinergijo!

Izdelki so na voljo v trgovinah Sanolabor, Kalček, Maximarket-Sanatura, Jablana, Sončnica, Lekarna WTC, Lekarna Brod, Lekarna Plavž, Lekarna.net, Vitacenter, Sivka, Dobra misel, Vitacare, Meditek, Biovan, Lekarna Žužemberg, trgovina Ajda, trgovina Meta, Lekame Ljubljana ter pri izbranih terapevtskih naravnih medicinih.

MAGNEFOOD
IZOLIRANA HRANILA

Gaja C. Vidali^{1*}, Kaja Vidrih^{1*}

Vzroki anemij v državah manjrazvitega sveta in predstavitev projekta Anemia Intervention

Causes of Anemia in Less Developed Countries and Presentation of the Anemia Intervention Project

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: slabokrvnost, manjrazviti svet, pomanjkanje mikrohranil, okužbe, hemoglobinopatije

Slabokrvnost predstavlja veliko javnozdravstveno težavo v državah manjrazvitega sveta. Kljub temu da je bolezen dobro poznana in obstajajo ustrezne rešitve za njeno preprečevanje, jo Svetovna zdravstvena organizacija še vedno uvršča v sam vrh vzrokov za izgubo zdravih let življenja. Vpliva na zdravje, kvaliteto življenja in delazmožnost milijonov ljudi po celem svetu. Vzroki slabokrvnosti so raznoliki in se v državah manjrazvitega sveta pogosto prekrivajo: pomanjkanje železa, vitamina B12, folata in ostalih mikrohranil, pogoste okužbe, višja prevalenca hemoglobinopatij, višja stopnja rodnosti. Terapevtske intervencije z nadomeščanjem železa in folata, programi rednega množičnega razglistenja prebivalstva in antimalarični programi so se izkazali za učinkovit način boja proti slabokrvnosti, vendar se dolgoročnejša rešitev skriva v izobraževanju prebivalstva, predvsem najbolj ranljivih skupin – otrok in nosečnic. S prikazanim projektom Anemia Intervention smo želeli ugotoviti pojavnost in vzroke slabokrvnosti ter možnosti njenega preprečevanja v vasi Majiwa na zahodu Kenije.

ABSTRACT

KEY WORDS: anemia, less-developed countries, micronutrient deficiency, infection, hemoglobinopathies

Anemia is still a major public health issue in less-developed countries around the world. Although its causes are well-known and effective measures for its prevention exist, the World Health Organization still ranks it as one of the most important causes of disability-adjusted life years lost. The disease has a profound effect on the quality of life, general health, and work capacity of billions of people globally. The causes of anemia in less-developed countries are diverse and frequently overlap. Micro-nutritional deficiencies, especially iron deficiency, aggravate health already diminished by a higher prevalence of infections, hemoglobinopathies, and higher birth rates. Therapeutic interventions such as the supplementation of iron and other micronutrients, mass deworming, and antimalarial programs have proven to be effective. Nevertheless, it seems that the key for a long term solution is in public education, especially for the most vulnerable groups. In the presented field study Anemia Intervention we wanted to determine the prevalence, causes and prevention possibilities of anemia in the west Kenyan village of Majiwa.

^{1*} Gaja C. Vidali, dr. med., Enota SNMP, Zdravstveni dom Ljubljana, Bohoričeva ulica 4, 1000 Ljubljana; gaja.vidali@gmail.com

^{1*} Kaja Vidrih, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; kaja.vidrih@gmail.com

* Avtorici si delita mesto prvega avtorja članka.

UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da slabokrvnost prizadene 24,8% svetovne populacije (1). V podsaharski Afriki je slabokrvnost obravnavana kot velik javnozdravstveni problem, ki dosega 67,6% prevalenco med otroki, mlajšimi od pet let, in 57,1% prevalenco med nosečnicami (1).

Slabokrvnost je bolezensko stanje, kjer je celotna masa eritrocitov v krvnem obtoku zmanjšana do te mere (posledično je zmanjšana oksiformna kapaciteta), da ne zadostuje normalnim fiziološkim potrebam organizma (2). Klinično govorimo o slabokrvnosti, ko

je nivo hemoglobina v krvi manjši od normalne vrednosti (3).

Slabokrvnost v otroštvu in adolescenci povezujejo z zmanjšanim kognitivnim razvojem, nižjo rastjo, oslABLJENO imunsko funkcijo in s tem zmanjšanim celokupnim preživetjem (4-6). Za nastanek slabokrvnosti v manj razvitih državah je krivih več dejavnikov, ki so med seboj povezani in jih je zaradi omejenih diagnostičnih zmogljivosti pogosto težko opredeliti.

Globalno je vodilni vzrok slabokrvnosti pomanjkanje železa (1). Vzroki nastanka slabokrvnosti v manj razvitih državah so večfak-

Tabela 1. Mejne vrednosti koncentracije hemoglobina glede na spol, starost in nosečniški status (1).

Populacija	Mejna vrednost koncentracije hemoglobina (g/L)
otroci (od pol leta do pet let)	110
otroci (od vključno pet do 12 let)	115
otroci (od vključno 12 do 14 let)	120
nenoseče ženske (od vključno 15 let)	120
noseče ženske	110
moški (od vključno 15 let)	130



Slika 1. Primerjava dlani zdravega in slabokrvnega odraslega.

Tabela 2. Razvrstitev stopnje slabokrvnosti glede na koncentracijo hemoglobina (3).

Klasifikacija slabokrvnosti	Blaga		Zmerna	Huda
	Nenoseče ženske	Otroci pod pet let in noseče ženske	Vsi	Vsi
Koncentracija hemoglobina (g/L)	100–119	100–109	70–99	<70

torski in vključujejo pomanjkanje ustreznih hranil, pogoste okužbe, izgube krvi (obporodne in poporodne krvavitve, mikrokrvavitve ob okužbah s črevesnimi zajedavci itd.) ter višja razširjenost hemoglobinopatij (7). Visoka rodnost prav tako prispeva k bremenu slabokrvnosti med nosečimi ženskami in dojenčki. Ženske v tem predelu sveta imajo kratko obdobje med rojstvom in ponovno nosečnostjo, kar še pripomore k nastanku slabokrvnosti (8–10).

Glavni mehanizmi, preko katerih okužbe vodijo do slabokrvnosti, so izguba krvi (mikrokrvavitve ob okužbah s črevesnimi zajedavci), sekvestracija eritrocitov v vranici, avtoimuna hemoliza, anemija vnetnega odgovora prek nastajanja tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (angl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) in interleukina 6 (11, 12).

PROJEKT ANEMIA INTERVENTION

V sklopu humanitarno-medicinske odprave Kenija julij–september 2011, pod okriljem Sekcije za tropsko medicino, smo člani odprave sodelovali pri projektu Anemia Intervention v vasi Majiwa, ki sta ga izvedli dve ameriški študentki s Fakultete za mednarodne študije v Denverju. Namen projekta je bil ocena pogostnosti, zdravljenje in preventiva slabokrvnosti pri otrocih, mlajših od pet let, ter nosečnicah iz vasi Majiwa ter širše okolice. Nosilki projekta sta obiskali bližnje vrtce, klinike za nosečnice in cerkve, saj so bila to mesta, kjer je bilo mogoče za sodelovanje v projektu nagovoriti največ ljudi. Razdelili sta pisna navodila v obliki kartic, kjer je bil na razumljiv način in v lokalnem jeziku opisan namen projekta, urnik izvajanja ter splošne informacije o slabokrvnosti, kaj so najpogostejši vzroki in kako jo preprečimo ter zdravimo. Testiranje je potekalo na dvorišču pred vaško ambulan-

to ob vnaprej določenih dnevih. Udeleženci so najprej izpolnili vprašalnik, pri katerem jim je bila v pomoč lokalna medicinska sestra. Vrednost hemoglobina smo testirali iz kapilarne krvi, odvzete iz jagodice prsta, z aparatom HemocueHb301. Pri testiranih osebah, ki so imele vrednosti hemoglobina nižje od referenčnih (Hb < 110 g/L), smo opravili dodatne preiskave za opredelitev morebitnega vzroka anemije: pregled razmaza krvi na zajedavce malarije ter pregled vzorca blata na črevesne zajedavce. Nato smo zdravniki testirane osebe klinično pregledali in na podlagi izvidov ocenili, ali je indicirano usmerjeno zdravljenje ali le nadomeščanje železa in folne kisline. Vsi testirani bolniki, ki so bili slabokrvni in niso imeli znakov akutne okužbe, so prejeli nadomestek železa in folne kisline, navodila o primerni dieti ter datum predvidene kontrolnega testiranja. Prvo kontrolno testiranje so opravili po šestih tednih in drugo po 12 tednih. Pri slabokrvnih osebah, ki so hkrati prebolevale akutno okužbo, smo zdravljenje slabokrvnosti pričeli po ozdravitvi okužbe.

Rezultati testiranja so bili naslednji: skupno število testiranih je bilo 233, od tega smo slabokrvnost ugotavljali pri 136 ljudeh (58%). Od tega jih je bilo 53 (39%) blago slabokrvnih, 67 (49%) zmerno slabokrvnih, 16 (12%) hudo slabokrvnih. Pri 79 (58%) testiranih osebah smo v krvnem razmazu našli zajedavce malarije, pri 21 (15%) smo v vzorcu blata našli črevesne zajedavce. Predvidevamo da je bil odstotek okužb s črevesnimi zajedavci verjetno višji, saj vse testirane osebe ob pregledu niso oddale vzorca blata.

Od vseh testiranih je bilo otrok pod petim letom starosti 223. Od tega je bilo 117 deklic (52%) in 106 dečkov (48%). Slabokrvnost smo ugotavljali pri 131 (59%) otrocih. Od tega je bilo 49 (37%) blago slabokrvnih, 66 (50%) zmerno slabokrvnih, 16 (12%) hudo slabokrvnih. Pri 78 (60%) otrocih smo v razmazu krvi



Slika 2. Program Anemia intervention – testiranje anemije v vasi Majiwa.

našli zajedavce malarije. Pri 21 (16%) smo našli črevesne zajedavce. Dva otroka smo zaradi podhranjenosti sprejeli v program za podhranjene otroke.

Skupno je bilo testiranih le deset nosečnic. Kljub oglaševanju projekta na klinikah za nosečnice je bil odziv nosečih žensk slab. Vzroka za slab obisk nismo uspeli pojasniti. Slabokrvnost smo ugotavljali pri petih (50%) nosečnicah. Od tega so bile štiri (80%) blago slabokrvne, ena nosečnica je imela zmerno slabokrvnost. Hude slabokrvnosti v skupini nosečnic nismo opažali. Zajedavce malarije smo našli pri eni nosečnici. Črevesnih zajedavcev v skupini nosečnic nismo našli.

VZROKI ZA NASTANEK SLABOKRVNOSTI

Slabokrvnost zaradi neustreznega vnosa hranil

Slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa

Slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa se razvije takrat, kadar ni na voljo dovolj železa za izgradnjo hemoglobina (3). Absorbira

se le deset odstotkov zaužitega železa, odstotek absorpcije se poveča na 20–30%, kadar so večje potrebe npr. v nosečnosti ali pri pomanjkanju železa. Večina elementarnega železa izvira iz žita in zelenjave, primarno mesto absorpcije je v dvanajstniku. Železo, vezano v hem, izvira iz hemoglobina in mioglobina rdečega mesa. Ta oblika železa se tudi hitreje absorbira kot elementarno železo, večina se ga absorbira v proksimalnem črevesju.

Približno dve tretjini celokupne vsebnosti železa v telesu se nahaja v hemoglobinu. Zaloge železa so shranjene v retikuloendotelnih celicah, hepatocitih in v skeletnih mišicah. Dve tretjini zalog je shranjenih v obliki feritina in ena tretjina v obliki hemosiderina. Majhne količine železa so tudi v plazmi vezane na transferin, nekaj se ga nahaja v mioglobinu in encimih. Pomanjkanje železa vpliva na zdravje več kot bilijon ljudi po celem svetu (13).

Svetovna zdravstvena organizacije je označila slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa kot tretji vodilni vzrok za izgubo zdravih let življenja zaradi posledic bolezni (angl. *Disability adjusted life years, DALY*) med ženska-

mi v rodnem obdobju in med vodilnih deset vzrokov med moškimi v enakem obdobju (14). Železo spada med najpogostejše prehranske primanjkljaje med dojenčki (15).

Slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa najbolj prizadene majhne otroke in ženske iz držav manjrazvitega sveta (7). Vzroki za to so specifični za ta področja in vključujejo slabo kvaliteto hranil, v večini zelenjavnega izvora, in izgubo železa iz prebavil v povezavi z visoko razširjenostjo okužb s črevesnimi zajedavci. Za ženske iz držav manjrazvitega sveta je značilna višja rodnost in s tem povežane izredne potrebe po železu, ki so v času nosečnosti za kar dve tretjini višje. Več kot 80 % nosečih žensk v državah manjrazvitega sveta trpi za pomanjkanjem železa (16). Kadar je mati slabokrvna, je lahko prenos železa v razvijajoči se plod ogrožen. Raziskava, opravljena v centralni Indiji leta 2008, je pokazala pomembno znižane koncentracije hemoglobina, železa in feritina v popkovnični krvi slabokrvnih mater, vrednosti so bile v linearni povezavi s koncentracijo hemoglobina pri materi (8). Ugotovljeno je bilo tudi pomembno znižanje vsebnosti železa v materinem mleku pri hudo slabokrvnih ženskah.

Količina pridobljenega železa *in utero* določa zaloge železa pri novorojencu (16). Kadar je nezadosten prenos železa iz matere na plod, pride do zmanjšane vsebnosti zalog železa pri novorojencu. Majhna je tudi verjetnost, da bi se zaloge železa napolnile med dojenjem in kasneje v obdobju prve goste hrane, saj je tako v materinem mleku kot v gosti hrani vsebnost železa pogosto nezadostna. Tveganje za pomanjkanje železa pa se še poveča pri starejših otrocih, saj so potrebe po železu v obdobju hitre rasti na kilogram telesne teže desetkrat višje kot pri odraslem moškem (16).

Pomanjkanje vitamina A

Vitamin A (retinol) je del družine retinoidov, ki je v telesu in hrani prisoten kot ester v kombinaciji z dolgoverižnimi maščobnimi kislinami (17). Največji vir vitamina A so jetra, najdemo ga tudi v mleku, maslu, jajčnih rumenjakih, siru in ribjem olju. Karoten beta je karotenoid, ki se nahaja v zeleni zelenjavi. Karoten dioksidogenaza v črevesni sluznici pretvori betakaroten v retinaldehid, ki se nato re-

ducira v retinol. Večina vitamina A je shranjena v jetrih, v plazmi je retinol vezan na protein alfa (retinol vezavni protein).

Pomanjkanje vitamina A predstavlja velik javnozdravstveni problem v državah manjrazvitega sveta (18). Najbolj ogrožena skupina, ki trpi posledice pomanjkanja vitamina A, so dojenčki, majhni otroci ter nosečnice. Po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije 33,3 % predšolskih otrok in 15,3 % nosečnic trpi za pomanjkanjem vitamina A (serumske koncentracije retinola $< 0,70 \mu\text{mol/l}$). Afriški otroci predstavljajo več kot polovico vseh otrok, ki trpijo za pomanjkanjem vitamina A. Najpogostejša posledica pomanjkanja vitamina A je nočna slepota, ki hkrati služi kot indikator za oceno prevalence. Podobno visok je tudi odstotek nosečnic z nočno slepoto.

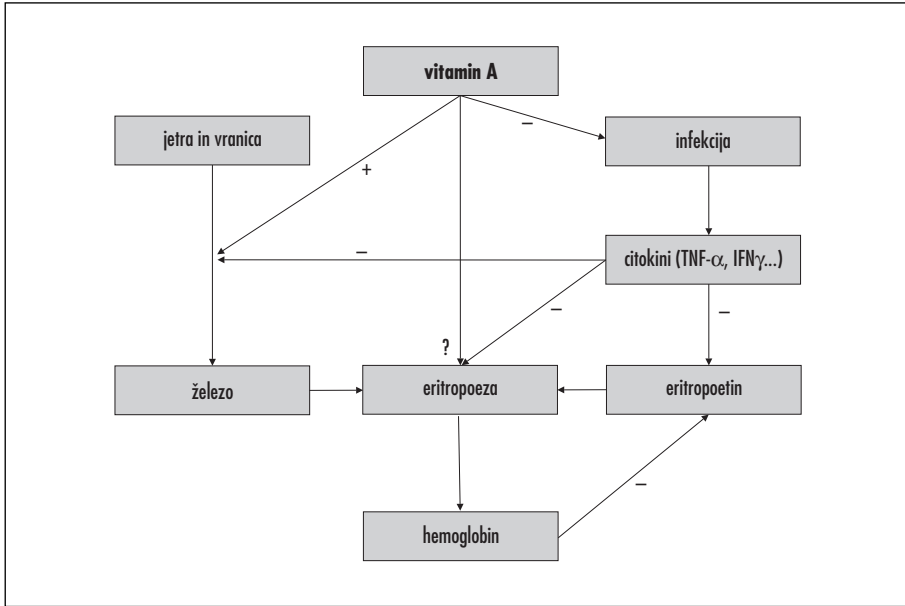
Pomanjkanje vitamina A je sicer priznано tudi kot eden izmed vzrokov za nastanek slabokrvnosti, vendar sama epidemiologija in patogeneza slabokrvnosti še nista bili dobro opredeljeni (19). Obstaja več potencialnih bioloških mehanizmov, po katerih bi pomanjkanje vitamina A lahko vodilo v nastanek slabokrvnosti. Ti mehanizmi so združeni v tri splošne kategorije:

- modulacija eritropoeze,
- modulacija imunskega odziva na okužbo in
- modulacija metabolizma železa.

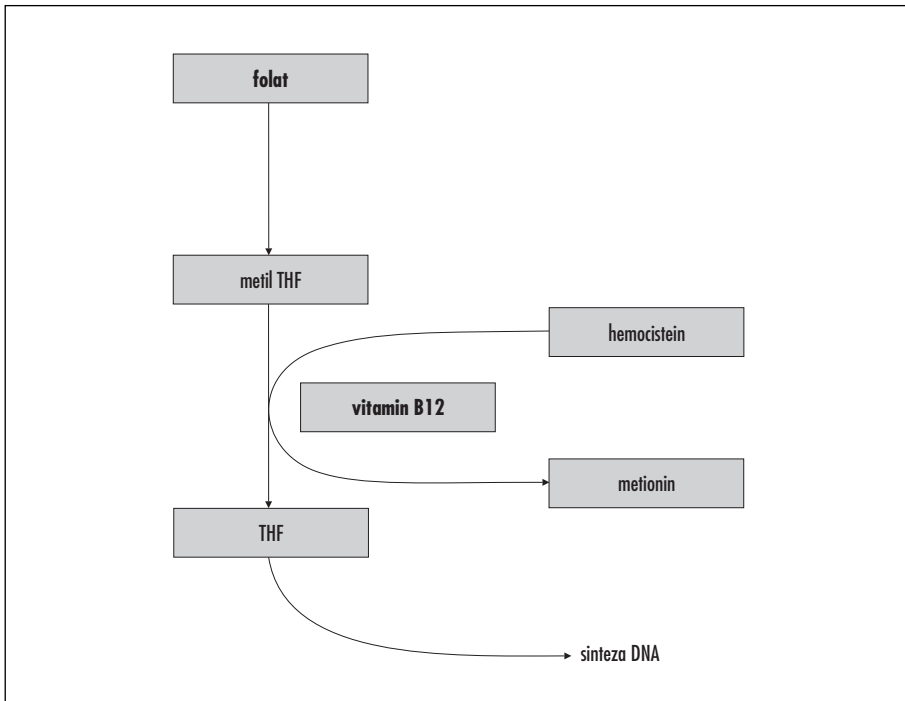
Odnos med temi dejavniki je prikazan v spodnjem modelu (slika 3).

Pomanjkanje vitamina B12 in folata

Vitamin B12 je prisoten v hrani živalskega izvora (jajca, ribe, meso, mleko), ne najdemo pa ga v hrani rastlinskega izvora (3). Povprečen odrasel človek ima približno med dva in tri miligrame zalog vitamina B12, shranjene pretežno v jetrih. Potrebno je dve leti ali več absorpcijskega primanjkljaja, da se razvije pomanjkanje vitamina B12, saj so dnevne izgube majhne (od enega do dveh mikrogramov). Absorpcija poteka v sluznici ileuma in je odvisna od prisotnosti intrinzičnega dejavnika, ki ga izločajo parietalne celice želodca. Intrinzični dejavnik namreč veže vitamin B12 in ga prenese do specifičnih receptorjev na površini sluznice ileuma. Le 1 % zaužitega vitamina B12 se absorbira pasivno brez vezave na intrinzični dejavnik.



Slika 3. Patofiziološki model nastanka slabokrvnosti zaradi pomanjkanja vitamina A (19). *TNF- α* – dejavnik tumorske nekroze α (angl. tumor necrosis factor α), *IFN- γ* – interferon γ .



Slika 4. Mehanizem nastanka zavore v sintezi DNA zaradi pomanjkanja Vitamina B12. *THF* – tetrahidrofolat.

Folno kislino najdemo v zeleni zelenjavi (špinača, brokoli) in v drobovini (jetra, ledvice) (3). Pri kuhanju se izgubi med 60 in 90% folata. Zaloge folata v telesu so v primerjavi z vitaminom B12 majhne, zato se že po štirih mesecih diete z nezadostno vsebnostjo folata razvije pomanjkanje.

Slabokrvnost zaradi pomanjkanja vitamina B12 predstavlja v državah manjrazvitega sveta pomemben zdravstveni problem (20). Raziskave, opravljene v Libanonu in Turčiji, so odkrile pomanjkanje vitamina B12 pri okvirno 40% žensk v rodnem obdobju. Za boljši pregled globalne prevalece pomanjkanja folata bodo potrebne še dodatne raziskave, ocenjujejo pa, da je v deželah manjrazvitega sveta prisotno pomanjkanje folata pri od 25 do 75% žensk v rodnem obdobju (21–23).

Slabokrvnost ja zaradi pomanjkanja vitamina B12 in folatov je megaloblastna slabokrvnost z visokim srednjim volumnom eritrocita (angl. *mean corpuscular volume*, MCV) (3). Značilna je prisotnost eritroblastov z zapoznelim dozorevanjem jedra zaradi okvare v sintezi DNA (megaloblasti). Mehanizem nastanka zapore v sintezi DNA zaradi pomanjkanja vitamina B12 in folata je predstavljen na sliki 4.

Pomanjkanje bakra

Baker je ena od esencialnih kovin v sledovih, ki jih telo potrebuje za normalno delovanje (24). Deluje kot katalizator pri različnih biokemijskih procesih, v zvezi z vodikovim peroksidom pa lahko tvori nevaren hidroksilni radikal, zato obstaja nevarnost bakerja v zelo nizkih koncentracijah. Aktivno se absorbira v proksimalnem tankem črevesu. Uravnavanje privzema in znotrajcelična porazdelitev bakra sta natančno nadzorovana procesa, baker je v visokih koncentracijah za telo namreč toksičen. Pomanjkanje bakra lahko vpliva na absorpcijo železa v črevesju preko modulacije aktivnosti encima hepastina. Hepastin je feroksidaza v skupini multibakrovih oksidaz (angl. *multicopper oxidases*, MCO), ki je potrebna za optimalen prehod železa iz enterocita. Slabokrvnost zaradi pomanjkanja bakra je bila prvič opisana že v 19. stoletju, kljub temu ni znano, kako baker vpliva na absorpcijo železa (25, 26).

Znano je, da je pomanjkanje prehranskega bakra povezano z znižanjem nivoja ferok-

sidaznih encimov (ceruloplazmina, GPI-ceruloplazmina in hepastina) (27). Pomanjkanje bakra oslabi aktivnost teh encimov, nivo shranjenega železa v jetrih se zviša, serumsko železo pa je nizko, kar vodi v slabokrvnost. Slabokrvnost zaradi pomanjkanja bakra se pri sesalcih ne popravi z nadomeščanjem železa, kar nakazuje na motnjo v koriščenju železa, kljub zadostni koncentraciji (26).

Okužbe

Malaria

Malarijo povzroča znotrajcelični zajedavec iz rodu *Plasmodium* (28). Pet vrst plazmodija povzroča malarijo pri ljudeh: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* in *P. knowlesi*. *P. falciparum* je najbolj virulenten med povzročitelji humane malarije (29). Odgovoren je za večino umrljivosti in obolevnosti, povezane z malarijo po svetu. Po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije malarija prizadene letno okvirno 247 milijonov ljudi (30). V 91% je povzročitelj *P. falciparum*. Od tega je večina primerov (tj. 86%) vezanih na Afriko. Zaradi posledic malarije umre letno več kot milijon ljudi, večino smrti predstavljajo afriški otroci pod petim letom starosti.

Ženske so v nosečnosti bolj dovzetne za okužbo s *P. falciparum* (31). Tveganje za obolevanje in smrt je visoko tako za nosečnico kot za plod. Malaria je gotovo eden poglavitnejših vzrokov za visoko obolevnost in umrljivost nosečnic v državah manjrazvitega sveta, predvsem v podsaharski Afriki (7).

Slabokrvnost je ob malariji skoraj vedno prisotna, huda slabokrvnost pa v večini primerov opredeljuje težjo obliko malarije (32). Po podatkih klinične raziskave, opravljene v Keniji, je bila okužba s *P. falciparum* povezana z znižano koncentracijo hemoglobina pri otrocih. Prav tako je bila kar v 46% malarija s povzročiteljem *P. falciparum* primarni vzrok za hudo slabokrvnost, zaradi katere je otrok potreboval bolnišnično zdravljenje (33).

V nastanek malarijske slabokrvnosti je vključenih več dejavnikov (28). Znotrajžilni razpad in fagocitna odstranitev okuženih eritrocitov sicer prispevata k nastanku slabokrvnosti, vendar je za hudo slabokrvnostjo, ki jo vidimo pri zapletenem poteku *falciparum* malarije, potrebnih več procesov. Povečano uni-

čenje neokuženih eritrocitov po nekaterih ocenah prispeva do 90 % k skupni izgubi eritrocitov. Ko okuženi eritrocit razpade, se proteini zajedavca sprostijo v plazmo. Ti proteini se nato vežejo tudi na neokužene eritrocite in s tem spremenijo njihove antigenske lastnosti, ti spremenjeni neokuženi eritrociti so nato odstranjeni v vranici (34). K nastanku slabokrvnosti pomembno prispeva tudi zavra kostnega mozga (28). Vnetni mediatorji, npr. TNF- α , so povezani z znižano tvorbo eritropoetina, zmanjšano odzivnostjo eritrocitnih progenitornih celic na eritropoetin ter povečano eritrofagocitno dejavnostjo. Ti patološki procesi so torej odgovorni za normocitno/normokromno slabokrvnost, ki jo vidimo pri malariji. Pojasnijo tudi slab retikulocitni odgovor kostnega mozga. Pridružena mikrocitna/hipokromna slabokrvnost pa je posledica številnih pridruženih bolezni in pomanjkanja ustreznih hranil.

Črevesne gliste

Črevesne gliste so najpogostejši zajedavci, ki prizadenejo človeka (35). Ocenjujejo, da je več kot milijarda ljudi okužena z vsaj eno izmed štirih najpomembnejših vrst: *Ascaris lumbricoides*, zobatci (*Neacator americanus* in *Ancylostoma duodenale*) ter *Trichuris trichiura* – bičeglavec. V preteklosti je bila okužena več kot polovica svetovnega prebivalstva, vendar so bile okužbe zaradi majhne umrljivosti v klinični praksi in programih javnega zdravja pogosto zapostavljene (36). Dandanes je na podlagi velikih sistemskih raziskav znano, da okužbe s črevesnimi glistami povzročajo nižjo porodno težo, zaustavitev rasti, slabokrvnost, zmanjšan kognitivni razvoj in slabšo delovno zmogljivost. Okužena populacija se slabše odziva na cepljenja in je bolj dovzetna za pridružene okužbe.

Zobatci (*Neacator americanus*, *Ancylostoma duodenale*)

Okužbe z zobatci pomembno prispevajo k DALY (35). Odrasli zajedavci so majhne, cilindrične gliste, ki merijo v dolžino med sedem in 13 mm. Nahajajo se pretežno v zgornjem delu tankega črevesa, kjer so pritrjeni na sluznico z močnimi bukalnimi kapsulami in zobmi. Človek se okuži ob stiku kože z zem-

ljo, ki je kontaminirana z infektivno obliko ličinke. Ličinke nato predrejo kožo in se preko krvnega obtoka prenesejo v pljuča, nato preko alveolne stene preidejo navzgor po sapniku, kjer jih človek pogoltne. Tako dosežejo končno mesto v zgornjem delu tankega črevesja.

Odrasli zobatci se pričvrstijo na sluznico črevesa okuženega gostitelja (7). Izguba krvi je predvsem posledica sproščanja koagulaz in dolgotrajne mikrokrvavitve iz prebavil. Eksperimentalne študije z označenimi eritrociti so ocenile dnevno izgubo krvi na 0,03–0,3 ml na zajedavca na dan (37). Večje je breme okužbe, nižje so vrednosti serumskega železa in hitreje nastane slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa (38).

Helicobacter pylori

Razširjenost okužbe s *Helicobacter pylori* je v manjrazvitem svetu ocenjena na 90 % (39). Okužba je po navadi pridobljena že v zgodnjem otroštvu (40). Povzroči zmanjšano izločanje želodčne kisline in s tem hipoklorhidrijo. Zmanjša se želodčno kislinška pregrada, kar olajša naselitev drugih povzročiteljev črevesnih okužb. Posledica so pogoste driske. Absorpcija razpoložljivega železa je pri spremembah v izločanju želodčnega soka motena (41). Kombinacija hipoklorhidrije, motene absorpcije železa ter pomanjkanje mikrohranil so glavni vzroki nastanka slabokrvnosti zaradi pomanjkanja železa ob sočasni okužbi s *Helicobacter pylori*.

Človeški virus imunske pomanjkljivosti

Slabokrvnost je pogosta najdba pri osebah, okuženih s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (angl. *Human immunodeficiency virus*, HIV) in predstavlja dober napovedni znak za napredovanje bolezni (42). Možnih vzrokov za nastanek slabokrvnosti ob okužbi s HIV je precej, vendar je poglaviti vzrok kronično vnetje (tabela 3) (9).

Slabokrvnosti zaradi vnetja

Poglavitnega pomena pri nastanku slabokrvnosti ob vnetju je tvorba vnetnih dejavnikov, ki je posledica fiziološkega odziva telesa na okužbo (43). Za slabokrvnost ob vnetju je značilna zmanjšana tvorba eritrocitov, kot posledice

Tabela 3. Vzroki slabokrvnosti pri okuženih s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (44). ARV – antiretrovirusna zdravila.

Oportunistične okužbe	Zdravila	Neoplazme
parvovirus B19	ganciklovir	ne-Hodgkinov limfom
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	ARV	Hodgkinova bolezen
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	trimetoprim in sulfametoksazol	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	dapson	
<i>Coccidioides immitis</i>	sulfadiazine	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	pirimetanin	
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	amfotericin B	
	5-fluorocitozin	
	antineoplastiki	
	interferon α	
	cidofovir	

dica več različnih mehanizmov, uravnanih preko provnetnih citokinov, predvsem interleukina 6 in TNF- α (7). Ti mehanizmi vključujejo zmanjšan odziv kostnega mozga na eritropoetin, zmanjšano sintezo eritropoetina, diseritropoezo ter spremembe v presnovi železa. Znižana je koncentracija biološko razpoložljivega železa na račun skladiščenja železa v feritin.

Nedavna študija je v Malaviju preiskovala možne vzroke slabokrvnosti v nosečnosti (45). Ugotovili so povišane vnetne kazalce pri 54 % slabokrvnih nosečnicah, ki so imele zadosten vnos hranil, in pri 73,5 % slabokrvnih nosečnicah, ki so imele nezadostne zaloge železa, kar nakazuje na pomembno vlogo slabokrvnosti zaradi vnetja pri etiologiji slabokrvnosti v nosečnosti.

Hemoglobinopatije

Hemoglobin pri odraslih je normalno sestavljen iz dveh alfa- in dveh betaglobinskih verig (46). O dednih motnjah hemoglobina (hemoglobinopatijah) govorimo, ko se sestava hemoglobina spremeni zaradi genetskega polimorfizma, ki kodira eno aminokislino za betaverigo. Pojavijo se hemoglobin S, hemoglobin C in hemoglobin E ali pa pride do zmanjšane tvorbe alfa- in betaverig s posledično talasemijo alfa oz. beta. Strukturna motnja v sestavi hemoglobina lahko vodi v (47):

- slabokrvnost zaradi skrajšane življenjske dobe eritrocita (hemoglobin S, hemoglobin C in hemoglobin E),

- povečano afiniteto za hemoglobin in policitemijo,
- nestabilen hemoglobin s posledičnim propadom eritrocitov, hemolizo in zlatenico ter
- methemoglobinemijo in cianozo.

Visoka razširjenost hemoglobinopatij pomembno prispeva k pogostosti slabokrvnosti v državah manjrazvitega sveta (20).

ZAKLJUČEK

Razumevanje vzrokov in mehanizmov nastanka slabokrvnosti v manjrazvitem svetu bistveno pripomore k uvajanju različnih preventivnih programov in intervencij, ki zmanjšujejo breme tega velikega javnozdravstvenega problema v manjrazvitem svetu (9). Kot je razvidno iz prispevka, obstaja več prepletajočih se vzrokov za razvoj slabokrvnosti, zato je pri preprečevanju nujen celostni pristop (1). Na področjih, kjer je pomanjkanje železa poglavitni problem, se izvajajo programi prehranskega dopolnjevanja z železom med ranljivimi skupinami prebivalstva, kot so nosečnice in majhni otroci. Programi za preprečevanje malarije, redno razglistevanje prebivalstva in preprečevanje okužbe s HIV dodatno prispeva k nižanju razširjenosti slabokrvnosti (20).

V projektu Anemia Intervention smo ocenjevali pogostnost slabokrvnosti na področju delovanja humanitarno-medicinske odprave Sekcije za tropsko medicino v vasi Majiwa. Ta je bila z 59 % pri otrocih pod pet let in s 50 % pri nosečniški populaciji primerljiva z ocenami Svetovne zdravstvene organizacije. Ugo-



Slika 5. Primer nadomestka železa v obliki tablet in sirupa.

500



Slika 6. Izobraževalne kartice s preprečevalnimi ukrepi v lokalnem jeziku.

tavljali smo visoko razširjenost okužbe z malarijo, kar je bilo pričakovano, glede na to, da smo se nahajali na endemičnem področju. Pričakovane visoke stopnje prekuženosti s črevesnimi zajedavci nismo dokazali, saj večina testiranih oseb ni oddala vzorcev blata. Uspeha terapevtske intervencije nismo uspeli oceniti, saj je bila udeležba na kontrolnih testiranjih izjemno nizka, vprašljiva pa je bilo tudi komplanca jemanja predpisane nadomestka železa (slika 5) in folata pri slabokrvnih testiranjih. Ugotavljali smo dober odziv na izobraževalna gradiva in izobraževalne dneve o preventivi. Vse testirane osebe so namreč prejele izobraževalne kartice (slika 6), na katerih so bili na razumljiv način prikazani enostavni preventivni ukrepi: lokalno dostopna hrana z visoko vsebnostjo železa in folata, higienski ukrepi, dojenje itd. Celosten

pristop k reševanju problema slabokrvnosti v deželah manjrazvitega sveta, ki vključuje predvsem izobraževanje prebivalstva, sploh najbolj ranljivih skupin, se zdi dolgoročnejša rešitev od zgolj občasnih terapevtskih intervencij.

ZAHVALA

Avtorici se najlepše zahvaljujeva Anji Radšel, dr. med., idejni vodji projekta, ki nama je omogočila sodelovanje pri projektu Anemia Interventions, nosilkama projekta Meredith Brooks in Lydii Gaya, kolegu Denisu Voga, dr. med, laboratorijskemu tehniku Williamu, sestri Rodi, družini Gaya ter vsem testiranim otrokom in nosečim ženskam. Skupaj smo pod afriškim soncem vodili projekt do uspešnega zaključka.

LITERATURA

1. De Benoist B, McLean E, Egli I, et al eds. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2008 [citirano 2013 Sep 21]. Dosegljivo na: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf
2. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2011 [citirano 2013 Sep 21]. Dosegljivo na <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
3. Murphy MF, Wainscoat J, Pasi KJ. Haematological disease. In: Kumar P, Clark M, eds. Kumar & Clark's clinical medicine. 7th ed. Amsterdam: Saunders Elsevier; 2009. p. 387–442.
4. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr.* 2001; 131 (2 Suppl 2): 649–66.
5. Lawless JW, Latham MC, Stephenson LS, et al. Iron supplementation improves appetite and growth in anemic Kenyan primary school children. *J Nutr.* 1994; 124 (5): 645–54.
6. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr.* 2001; 131 (2 Suppl 2): 616–33.
7. Shaw JG, Friedman JF. Iron Deficiency Anemia: Focus on Infectious Diseases in Lesser Developed Countries. *Anemia.* 2011; 10 pagesdoi: 10.1155/2011/260380
8. Kumar A, Rai AK, et al. Cord Blood and Breast Milk Iron Status in Maternal Anemia. *Pediatrics.* 2008; 121; e673.
9. Tolentino K, Friedman JF. An update on anemia in less developed countries. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 77 (1): 44–51.
10. Hokama T, Takenaka S, Hirayama K, et al. Iron status of newborns born to iron deficient anaemic mothers. *J Trop Ped.* 1996; 42 (2): 75–7.
11. Friedman JF, Kanzaria HK, McGarvey ST. Human schistosomiasis and anemia: the relationship and potential mechanisms. *Trends Parasitol.* 2005; 21 (88): 386–92.
12. Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, et al. Hookworm infection. *N Engl J Med.* 2004; 351 (8): 799–807.
13. Trowbridge F, Martorell R. Summary and recommendations. *J Nut.* 2002; 132 (4 Suppl 1): 875–9.
14. Yip R. Prevention and control of iron deficiency: policy and strategy issues. *J Nut.* 2002; 132: (4 Suppl 1): 802–5.
15. Fomon SJ, Nelson SE, Ziegler EE. Retention of iron by infants. *Annu Rev Nutr.* 2000; 20: 273–90.
16. Rao R, Georgieff MK. Neonatal iron nutrition. *Semin Neonatol.* 2001; 6 (5): 425–35.

17. Elia M. Nutrition. In: Kumar P, Clark M, eds. Kumar & Clark's clinical medicine. 7th ed. Amsterdam: Saunders Elsevier; 2009. p. 207-38.
18. World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005: WHO global database on vitamin A deficiency [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2009 [citirano 2013 Sep 21]. Dosegljivo na: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598019_eng.pdf
19. Sembam RD, Bloem MW. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56 (4): 271-81.
20. Milman N. Anemia--still a major health problem in many parts of the world. *Ann Hematol.* 2011; 90 (4): 369-77.
21. De Benoist B. Conclusions of a WHO technical consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull.* 2008; 29 (2 Suppl 1): 238-44.
22. Al Khatib L, Obeid O, Sibai AM, et al. Folate deficiency is associated with nutritional anaemia in Lebanese women of childbearing age. *Public Health Nutr.* 2006; 9 (7): 921-7.
23. Karaoglu L, Pehlivan E, Egri M, et al. The prevalence of nutritional anemia in pregnancy in an east Anatolian province, Turkey. *BMC Public Health.* 2010; 10: 329.
24. Matak P, Zumerle S, Mastrogiannaki M, et al. Copper deficiency leads to anemia, duodenal hypoxia, upregulation of HIF-2 α and altered expression of iron absorption genes in mice. *PLoS One.* 2013 8 (3): e59538.
25. Fox PL. The copper-iron chronicles: the story of an intimate relationship. *Biomaterials.* 2003; 16(1): 9-40.
26. Prohaska RJ. Impact of copper limitation on expression and function of multicopper oxidases (ferroxidases). *Adv Nutr.* 2011; 2 (2): 89-95.
27. Harris ZL, Durley AP, et al. Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96 (19): 10812-7.
28. Fairhurst RM, Welles TE. Plasmodium species (malaria). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone; 2009. p. 3437-62.
29. Perkins JD, Were T. Severe malarial anemia: innate immunity and pathogenesis. *Int. J. Biol. Sci.* 2011; 7 (9): 1427-42.
30. World Health Organization. World Malaria Report 2008 [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2008 [citirano 2013 Sep 21]. Dosegljivo na <http://www.malaria.org/malaria2008.pdf>
31. Duffy PE, Fried M. Malaria in the pregnant woman. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005; 295: 169-200.
32. Erhardt S, Gerd D., et al. Malaria, anemia, and malnutrition in african children--defining intervention priorities. *J Infect Dis.* 2006; 194 (1): 108-14.
33. Newton CR, Warn PA, Winstanley PA, et al. Severe anaemia in children living in a malaria endemic area of Kenya. *Trop Med Int Health.* 1997; 2 (2): 165-78.
34. Haldar K, Mohandas N. Malaria, erythrocytic infection, and anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009; 87-93.
35. Maguire JH. Intestinal nematodes (roundworms). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone; 2009. p. 3577-86.
36. Olds RL. Deworming the World. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013; 124: 265-274.
37. Crompton DW, Whitehead RR. Hookworm infections and human iron metabolism. *Parasitology.* 1993; 107 Suppl 1: 137-45.
38. Roche M, Layrisse M. The nature and causes of «hookworm anemia». *Am J Trop Med Hyg.* 1966; 15 (6): 1029-102.
39. Salih AB. Helicobacter pylori infection in developing countries: the burden for how long? *Saudi J Gastroenterol.* 2009 July; 15(3): 201-207.
40. Windle JH, Kelleher D, Crabtree JE. Childhood Helicobacter pylori infection and growth impairment in developing countries: a vicious cycle? *Pediatrics.* 2007; 119 (3): 754-9.
41. Sarker SA, Gyr K. Non-immunological defence mechanisms of the gut. *Gut.* 1992; 33 (7): 987-93.
42. Zon LI, Groopman JE. Hematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Semin Hematol.* 1988; 25 (3): 208-18.
43. Means Jr. RT. The anaemia of infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* 2000; 13 (2): 151-62.
44. Northfelt DW. Hematologic manifestations of HIV [internet]. San Francisco: HivInSite; 1998 [citirano 2013 Nov 7]. Dosegljivo na <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-04-01-09>
45. Van Den Broek NR, Letsky EA. Etiology of anemia in pregnancy in south Malawi. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72 (1 Suppl 1): 247-56.
46. Weatherall DJ, Provan AB. Red cells I: inherited anaemias. *Lancet.* 2000; 355 (9210): 1169-75.
47. Kohne E. Hemoglobinopathies Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108 (31-32): 532-40.

Valentina Črne¹, Igor Frangež²

Zlom sezamoidne kosti palca stopala: osnove zdravljenja s prikazom primera

Hallucal sesamoid fractures: basics of treatment and case report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sezamoidna kost, zlom, sezamoidektomija, osteosinteza

Sezamoidni kosti palca sta del vezivno-ovojničnega kompleksa na plantarni strani metatar-zofalangealnega sklepa. Kljub majhnosti sta zelo pomembni pri prenašanju teže in mehaniki stopala. Pri običajnih obremenitvah nanju delujejo sile, povzročene z do 50 % telesne mase, pri sunkovitih odzivih pa lahko celo večje od 300 %. Velik del telesne teže nosi medialna sezamoidna kost, ki je zato bolj izpostavljena poškodbam. Sezamoidni kosti lahko prizadene veliko različnih patologij, v 40 % so to stresni zlomi, v 10 % pa akutni. Večina nastane ob ponavljajočih se obremenitvah ali neposrednih udarcih. S pomočjo kliničnega pregleda, rentgenskega slikanja, računalniške tomografije, magnetne resonance ter scintigrafije pridemo do pravilne diagnoze. Začetno zdravljenje je skoraj vedno konzervativno z mavcem, posebnimi opornicami za stopalo ali z razbremenjevanjem. Pri zlomih, ki se ne zacelijo po konzervativnem načinu zdravljenja, je potrebno kirurško zdravljenje. To vključuje delno ali popolno sezamoidektomijo ter redkeje notranjo učvrstitev z vijaki in s spongioplastiko. K uspešnosti kirurškega zdravljenja največ prispeva natančna kirurška tehnika, zaplete pa dodatno zmanjšamo s pravilno pooperativno obravnavo.

ABSTRACT

KEY WORDS: sesamoids, fracture, sesamoidectomy, osteosynthesis

The hallucal sesamoids are part of the capsuloligamentous complex over the plantar aspect of the metatarsophalangeal joint. Although being small they are vitally important to normal weight bearing and foot mechanics. Normally, they transmit up to 50 % of body weight and during push-off can transmit loads greater than 300 %. Especially tibial sesamoid has to transmit great amount of body weight, that's why is more inclined to injury. The sesamoids can be affected by variety of pathologies with distribution of stress fractures in 40 % and acute in 10 % of cases. Most of them are caused by repetitive stress or direct blows. Physical examination, radiographs, computer tomography, magnetic resonance imaging or scintigraphy help to diagnose fracture. Initial treatment is almost always conservative with orthopedic cast, specialized orthosis or partial weight bearing. In recalcitrant fractures surgical intervention is necessary. It consists of partial or complete sesamoidectomy and rarely internal fixation with screws or bone grafting. The most important for the success of surgical treatment is meticulous surgical technique. We can even more minimize complications with proper postoperative treatment.

¹ Valentina Črne, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1104 Ljubljana; tinacrne@gmail.com

² Asist. mag. Igor Frangež, dr. med., dr. dent. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Sezamoidna kost je vložena v kito in se tipično pojavlja na mestih, kjer kita prečka sklep. Med njimi je pogačica največja in najbolj poznana, vendar se sezamoidne kosti pojavljajo tudi drugje, vključno z več mesti v dlaneh in stopalih (1). Sezamoidni kosti palca stopala sta zelo pomembni pri prenašanju telesne teže in mehaniki stopala. Na sezamoidni kompleks palca pri običajnih obremenitvah delujejo sile, povzročene z do 50 % telesne mase, pri sunkovitih odrih pa lahko celo večje od 300 %. Te velike obremenitve lahko vodijo do različnih poškodb sezamoidnih kosti palca, ki so na splošno redke. V 40 % so to stresni zlomi, v 10 % pa akutni. V diferencialni diagnozi so možni še sezamoiditis, avaskularna nekroza, osteohondritis, osteoartritis, burzitis in simpotmatične bipartitne kosti (2).

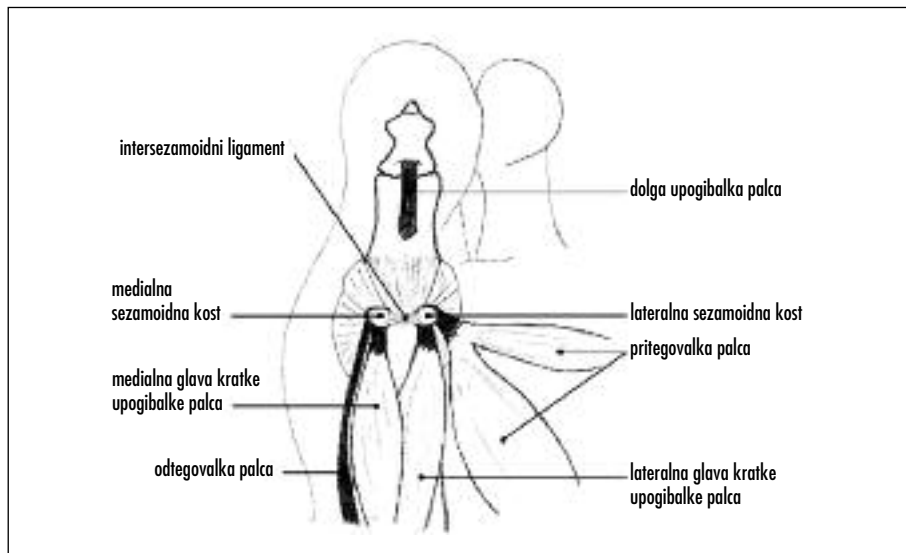
ANATOMIJA

Sezamoidni kompleks palca se nahaja na plantarni strani metatarzofalangealnega (MTF) sklepa palca stopala (2). Medialna (tibialna) sezamoidna kost je večja od lateralne (fibularne) in ima pomembnejšo funkcijo pri prenašanju teže. Povezujeta ju močna intersezamoidna vez in plantarna plošča. Sezamoid-

ni kosti sta vpeti v medialno in lateralno glavo kratke upogibalke palca (lat. *flexor hallucis brevis*). Na medialno sezamoidno kost se pripenja kita odtegovalke palca (lat. *abductor hallucis*), na lateralno pa kita pritegovalke palca (lat. *adductor hallucis*). Med njima poteka dolga upogibalka palca (lat. *flexor hallucis longus*) (slika 1). K stabilnosti sklepa prispevajo tudi stranske vezi, metatarzofalangealna in metatarzosezamoidna vez (3). Sezamoidni kompleks prejme večino oskrbe s krvjo iz plantarnega loka ali iz medialne plantarne arterije. V vsako sezamoidno kost po navadi vodi ena arterija, ki vstopa v kost proksimalno ali plantarno. Zelo malo je oskrbe z medialne in lateralne strani ali z distalne strani. To pomanjkanje dodatne oskrbe lahko pomembno vpliva na patologijo sezamoidnih kosti, kot je slabo celjenje zloma, nastanek psevdootroze ali avaskularne nekroze (4).

Funkcija sezamoidnih kosti je absorpcija in razpršitev sil iz glave prve stopalnice. To zagotavlja zaščito kite dolge upogibalke palca, ki poteka med obema kostema. Dolgo upogibalko tudi oddaljita od sklepa in s tem zmanjšata silo, ki deluje na kito med gibanjem, ter povečata moč upogibanja palca (4, 6).

Osifikacija sezamoidnih kosti se zgodi med 7. in 10. letom, običajno najprej pri late-



Slika 1. Sezamoidni kompleks (5).

ralni, nato pa še pri medialni sezamoidni kosti (7). Prisotnih je več osifikacijskih centrov, ki se včasih ne združijo popolnoma, zato nastanejo bipartitne (sezamoidna kost, ki je sestavljena iz dveh ločenih enot) oz. redkeje multipartitne sezamoidne kosti (6). Medialna je bipartitna pri 5–30% populacije, lateralna pa desetkrat redkeje. Pri pacientih, ki imajo bipartitno sezamoidno kost, je stanje v 25–85% obojestransko (8, 9).

VRSTE ZLOMOV IN KLINIČNA SLIKA

Zlomi sezamoidnih kosti so zelo redke poškodbe. Lahko jih opredelimo kot akutne ali stresne (kronične) zlome. Razlikujejo se po mehanizmu poškodbe. Akutni zlomi najpogosteje nastanejo zaradi močnega delovanja neposredne sile, ki nastane pri padcih z višine ali pri doskokih. Pojavijo se lahko tudi pri hiperdorzifleksiji ob izpahu prvega MTF-sklepa. Ponavljajoče se obremenitve MTF-sklepa, ki so značilne za tekače ali baletnike, pa po navadi povzročijo težje prepoznavni stresni zlom (9). Pogosteje je poškodovana medialna sezamoidna kost, saj se nahaja bolj neposredno pod glavo prve stopalnice in nosi več teže kot lateralna. Lateralna kost se lahko zaščititi pred neposredno poškodbo tako, da zdrsne med glavo prve in druge stopalnice (4).

Akutni zlomi se pojavijo z nenadno bolečino pod prvim MTF-sklepom, ki omejuje vsakodnevne aktivnosti. Pri stresnih pa se bolečina pojavi postopoma, se poslabša ob obremenitvi, med počitkom pa lahko mine. Med kliničnim pregledom najdemo občutljivost na palpacijo poškodovane sezamoidne kosti, bolečino pri pasivni dorzifleksiji palca in lokalizirano oteklino (10).

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Pri sumu na zlom sezamoidne kosti palca stopala najprej napravimo rentgensko slikanje v treh projekcijah (dorzoplantarni, lateralni in tangencialni oz. sezamoidni smeri) (9). Radiografske najdbe, povezane s sezamoidnimi zlomi, so nepravilni robovi z neenakomerno razmaknjenimi odlomki, odsotnost podobnih sprememb na drugem stopalu in znaki zaraščanja (nova periostalna kost) (4).

Najpogostejši vzorec zloma je prečni in ga vidimo pri ponavljajočih se obremenitvah, razdrobljene vzorce pa pri neposrednih poškodbah (9).

Pogosto težko ločimo med bi- oz. multipartitno sezamoidno kostjo in akutnim zlomom na podlagi rentgenskih slik, zato je potrebno dodatno slikanje. Scintigrafija je nespecifična, vendar prikaže žariščno povečan privzem radiofarmaka v zlomljeni sezamoidni kosti. K oceni akutnega zloma zelo pripomre tudi računalniška tomografija (angl. *computer tomography*, CT) in slikanje z magnetno resonanco (angl. *magnetic resonance imaging*, MRI). Bipartitna kost se loči od zloma po tem, da je večja od normalne in ima bolj okrogle delce z gladkimi sklerotičnimi robovi (4, 9). Ne smemo pa pozabiti, da zlomi lahko nastanejo tudi v bipartitnih kosteh (9).

ZDRAVLJENJE

Začetno zdravljenje akutnih, stabilnih, nepremaknjenih zlomov je vedno konzervativno. Stopalo razbremenimo samo s počitkom, z uporabo bergel ter s prenehanjem športnih aktivnosti ali z imobilizacijo za 4–6 tednov z ortozami ali dokolenskim hodilnim mavcem, ki ima podporo za prste, da preprečimo dorzifleksijo prvega MTF-sklepa in dosežemo razbremenitev prednjega dela stopala (3, 9). Ko se simptomi umirijo, zdravljenje nadaljujemo s hodilnim čevljem s trdim podplatom nadaljnjih 4–6 tednov in z uporabo prilagojenih vložkov, ki razbremenijo poškodovano sezamoidno kost. Do popolnega okrevanja lahko preteče tudi do 6 mesecev (9).

Za kirurško zdravljenje se odločimo, če konzervativno zdravljenje ni bilo uspešno ali pri zlomu s premikom odlomkov. Večina avtorjev priporoča sezamoidektomijo z rekonstrukcijo mehkih tkiv, pri kateri je potrebna velika natančnost, da ne povzročimo poškodb žilno-živčnega snopa in da se ohrani funkcija palca. Lažje se odločimo za odstranitev lateralne sezamoidne kosti, saj je medialna pomembnejša. Odstranitev povzroči mehnični defekt kite kratke upogibalke palca in zmanjša razdaljo med kito dolge upogibalke palca in sklepom. Da se zapletom čim bolj izognemo, je potrebna natančna kirurška tehnika. Izogniti se moramo prekinitvi kite krat-

ke upogibalke palca ali natrganju dolge upogibalke palca, paziti moramo tudi na medialni in lateralni plantarni živec. V kolikor je mogoče, lahko naredimo le delni izrez prizadetega pola sezamoidne kosti (2, 3, 9, 11). Drugi možnosti kirurškega zdravljenja sta osteosinteza s spongioplastiko in notranja učvrstitev z vijaki, premera 2,0 mm (pogojno 2,7 mm), ki pa je glede na velikost sezamoidnih kosti oz. odlomkov težje izvedljivi in zato tudi redkeje uporabljeni poseg (2, 11). Opisana je tudi perkutana učvrstitev akutnih in stresnih zlomov ter psevdootroz s kanuliranimi Herbertovimi vijaki (12). Po odstranitvi sezamoidne kosti lahko operirani nogo takoj obremenjuje v posebnem kirurškem čevlju, po treh tednih pa v čevlju s trdim podplatom. Z vadbo pacient lahko prične po štirih tednih, vendar brez odzivov, vsaj 8 tednov ne priporočamo pasivne dorzifleksije (13). V primeru osteosinteze je potrebno 4–6-tedensko razbremenjevanje oziroma glede na klinično sliko tudi daljše obdobje (2). V obeh primerih pacientom priporočamo dolgotrajno uporabo vložkov s podporo loka in zaščito poškodovane sezamoidne kosti (9).

KIRURŠKA TEHNIKA

Do medialne sezamoidne kosti pristopamo z medioplantarnim vzdolžnim rezom; naredimo 3–4 cm dolg rez čez medialni del MTF-sklepa tik nad plantarno kožo. Med poglobljanjem do MTF-sklepa je pomembno, da prepoznamo in zaščitimo medialni plantarni živec. Pri sezamoidne kosti ovojnicu sklepa vzdolžno prerežemo; s tem si prikažemo površino sklepa medialne sezamoidne kosti in sklepa med glavo stopalnice in proksimalno prstnico (2). Kost nato previdno izluščimo iz plantarne plošče z distalne v proksimalno smer. Po odstranitvi je treba popraviti nastali primanjkljaj, da ohranimo celoto plantarne plošče in preprečimo valusno deformacijo palca. Medialno glavo kratke upogibalke palca pritrdimo na bazo proksimalne prstnice. Če je primanjkljaj večji, uporabimo kito odtegovalke palca za okrepitev kite kratke upogibalke palca, ki jo premaknemo z medialnega dela baze proksimalne prstnice na plantarni del (13). V primeru spongioplastike pristopimo do sezamoidne kosti

tik pod prirastiščem odtegovalke palca in izpostavimo samo medialno steno, da se krvna oskrba prizadene čim manj. V skorjo kosti izvrtamo luknjice, v katere vstavimo presadek, okoli pa postavimo obodni šiv (9).

Pristop do lateralne sezamoidne kosti je lahko dorzalni ali plantarni čez prvi intermetatarzalni prostor. Z dorzalnim pristopom lepše prikažemo površino sklepa in minimalno prekinemo krvno oskrbo, vendar z njim težko dostopamo do sezamoidnega kompleksa, saj je lateralna sezamoidna kost neposredno pod glavo stopalnice. Pod pogojem, da je pri plantarnem pristopu lateralni plantarni živec palca zaščiten, ima ta pristop prednost, saj je z njim lažje popraviti sezamoidni kompleks. Rez pri plantarnem pristopu poteka lateralno od nosilne površine glave stopalnice. Ko umaknemo živec, si prikažemo lateralno sezamoidno kost, ki je vpeta v pritegovalko palca in lateralno glavo kratke upogibalke palca. Prerežemo še intersezamoidno vez in kost odstranimo. Po odstranitvi kito pritegovalko palca pomaknemo naprej v distalni del plantarne plošče, da popravimo nastali primanjkljaj (2, 9, 13). Za dorzalni pristop naredimo rez v prvem intermetatarzalnem prostoru. Med odmikanjem tkiva zaščitimo skupni digitalni živec, nato izrežemo sezamoidno kost iz intersezamoidne vezi ter prirastišča pritegovalke palca. Prav tako na koncu popravimo nastali defekt pritegovalke palca (2, 13).

Pri vseh posegih preverimo še glavo stopalnice in dolgo upogibalko palca na morebitne poškodbe ter jih popravimo (13). Treba je poudariti, da v redkih primerih, ko sta prizadeti obe sezamoidni kosti, ne izrežemo obeh. Izguba obeh namreč povzroči pomemben razdor integritete plantarne plošče in funkcije palca (9).

ZAPLETI

Če se zlomi sezamoidnih kosti ne zarastejo ali je bila osteosinteza neuspešna, se lahko kostni odlomki razmaknejo in pride do psevdootroze (lažni sklep na mestu, kjer ga normalno ni, angl. *nonunion*) (2). Ta lahko vodi do bolečin in omejitev pri aktivnostih. Kljub ustreznemu zdravljenju zlomov se lahko pojavi kronična bolečina (9). Težave se lahko pojavijo tudi po kirurškem zdravljenju, še poseb-

no če kirurška tehnika ni bila dovolj natančna. Pri izrezu lateralne sezamoidne kosti lahko pride zaradi poškodbe lateralne glave kratke upogibalke palca do varusne deformacije palca (lat. *hallux varus*), pri poškodbi medialne glave, ob izrezu medialne sezamoidne kosti, pa do valgusne deformacije palca (lat. *hallux valgus*). Če je poškodovana kita dolge upogibalke palca ali obe glavi kratke upogibalke palca, lahko palec v prvem MTF-sklepu ostane stalno dorziflektiran (angl. *cock-up toe deformity*) (2, 9, 11). Poleg kit se lahko poškodujejo tudi živci in nastanejo boleči nevrinomi. Kronična bolečina se lahko pojavi tudi na mestu reza kože, najpogosteje pri plantarnem pristopu (2). Prav tako se lahko po eksciziji pojavi prenesena metatarzalgija na drugo sezamoidno kost ali ostale stopalnice (9).

Zaplete lahko zelo zmanjšamo s podrobnim znanjem anatomije, pravilno vrsto operacije ter natančno kirurško tehniko. Pooperativna imobilizacija, podpora pri prenašanju teže in postopna vrnitev k aktivnostim še dodatno pripomorejo k zmanjšanju zapletov (2).

PRIKAZ PRIMERA

26-letna ženska je prišla v urgentno travmatološko ambulanto po udarcu na medialno stran palca levega stopala. Navajala je bolečino v stopalu, predvsem na plantarni strani palca v predelu prvega MTF-sklepa. Hodila je težko, stoja na prstih je bila izrazito boleča. Pri kliničnem pregledu je bila v predelu prve in druge stopalnice prisotna minimalna otekline, pritisk na glavico prve stopalnice je bil boleč. Gleženj in prsti so bili brez posebnosti. Rentgenska slika stopala je pokazala prečni zlom lateralne sezamoidne kosti v predelu glavice prve stopalnice. Pacientka je bila odpuščena z elastičnim povojem in navodili za 14-dnevno razbremenjevanje noge in nato postopno večanje obremenitve do bolečine, fizioterapijo ter protibolečinsko terapijo. Na kontroli čez en mesec je bila še vedno prisotna bolečina v stopalu ter boleč pritisk v predelu glavice prve stopalnice. Rentgensko je bila še vedno vidna poka lateralne sezamoidne kosti (slika 2). Pacientki je bilo naročeno, naj še naprej razbremenjuje stopalo nadaljnjih osem tednov. Po treh mesecih neuspešne-

ga zdravljenja je bila napotena v travmatološko ambulanto, usmerjeno v poškodbe stopala. Ko je prišla na pregled, je še vedno čutila bolečino, na prste ni več mogla stopiti. Izrazilo je bil boleč poklep prizadete kosti. Na osnovi klinične in rentgenske slike, ki je kazala nazobčane in sklerotične robove, je bil postavljen sum na zakasnelo zaraščanje (angl. *delayed union*). Po štirih mesecih od poškodbe je bil napravljen CT stopala (slika 2) za dokončno diagnozo in načrtovanje nadaljnje terapije, s katerim je radiolog postavil diagnozo psevdootroze lateralne sezamoidne kosti. Glede na neuspešno zdravljenje, klinično sliko ter radiološko diagnozo smo se odločili za operacijo z odstranitvijo lateralne sezamoidne kosti. Pri operaciji smo zaradi lažjega pristopa glede na slikovno diagnostiko izbrali pristop skozi plantarni rez v prvem intermetatarzalnem prostoru. Prikazali in zaščitili smo si skupno vejo lateralnega plantarnega živca. Prikaz lateralne sezamoidne kosti je razkril psevdootrozo, oba pola kosti pa sta delovala sklerotično, zato smo naredili popolno sezamoidektomijo. Preoblikovali smo kratko upogibalko palca ter kito pritegovalke palca. Pacientka je po operaciji dobila kratko neohodilno opornico v 5-stopinjski plantarni fleksiji z dodatno zaščito pred dorzalno fleksijo palca za dva tedna. Po dveh tednih smo odstranili šive, nato je bila predvidena uporaba nadomestnega čevlja, ki pa ga ni mogla nositi. Mesec dni po operaciji se je stanje izboljšalo. Priporočali smo nadaljnjo uporabo nadomestnega čevlja še za štiri tedne, fizikalno terapijo z razgibavanjem ter fototerapijo in magnetno terapijo. Na prste še ni smela stopiti. Na kontroli dva meseca po operaciji je bila pacientka brez težav, nogo je lahko polno obremenjevala.

ZAKLJUČEK

Sezamoidni kosti palca sta majhen, vendar ne nepomemben del človeškega stopala. Bistvena je njuna vloga pri prenašanju telesne teže in mehaniki stopala. Čeprav zlomi niso pogosti, se jih moramo lotiti z vso resnostjo in natančnostjo. Vedno si prizadevamo za konzervativno zdravljenje, saj odstranitev kosti povzroči mehanski defekt kit. Če je razbremenjevanje pravilno in dovolj dolgo, se zlo-



Slika 2. Dorzoplantarna (A) in lateralna projekcija (B) prikazujeta prečni zlom lateralne sezamoidne kosti. Na CT-posnetkih pa je bila poleg zloma vidna tudi nekrotična sredica lateralne sezamoidne kosti (C in D).

mi večinoma zacelijo. Pri spregledanih zlomih, kadar konzervativno zdravljenje ni bilo uspešno, ali pri zlomih s premikom odlomkov je potrebna natančnejša opredelitev zloma. Natančna anamneza, status, razširjeno rentgensko slikanje in CT nam večinoma dajo potrebne podatke. V teh primerih avtorji (9, 11, 13) najpogosteje priporočajo sezamoidektomijo, še posebej, če gre za lateralno sezamoidno kost. Pri medialni sezamoidni kosti stremimo

k ohranitvi, zato avtorji priporočajo delno odstranitev ali osteosintezo s spongioplastiko. Pri kirurškem posegu je zelo pomembna natančna rekonstrukcija nastalega defekta. S pravilnim izborom zdravljenja, z uporabo razbremenilnih vložkov in s fizikalno terapijo se pacienti na koncu večinoma vrnejo k predpoškodbenim dnevnim in športnim aktivnostim.

LITERATURA

1. Grace DL. Sesamoid problems. *Foot Ankle Clin.* 2000; 5 (3): 609–27.
2. Dedmond BT, Cory JW, McBryde A Jr. The hallual sesamoid complex. *J Am Acad Orthop Surg.* 2006; 14 (13): 745–53.
3. Mittlmeier T, Haar P. Sesamoid and toe fractures. *Injury.* 2004; 35: SB87–97.
4. Sanders TG, Rathur SK. Imaging of painful conditions of the hallucalsesamoid complex and plantar capsular structures of the first metatarsophalangeal joint. *Radiol Clin N Am.* 2008; 46: 1079–92.
5. Ohlson B. Turf toe [internet]. WebMD. c1994-2013 [citirano 2012 December 15]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/1236962-overview>
6. Cohen B. Hallux sesamoid disorders. *Foot Ankle Clin N Am.* 2009; 14: 91–104.
7. Richardson E. Hallucalsesamoid pain: causes and surgical treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 1999; 7: 270–8.
8. Jahss MH. The sesamoids of the hallux. *Clin Orthop Relat Res.* 1981; 157: 88–97.
9. Early JS. Fractures and dislocation of the midfoot and forefoot. In: Bucholz RW, Heckman JD, Court-Brown CM, et al., eds. *Rockwood & Green's Fractures in Adults.* 6th ed [internet]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 2387–90 [citirano 2012 Jun 11] Dosegljivo na: <http://www.msdlatinamerica.com/ebooks/RockwoodGreens-FracturesinAdults/sid1498494.html>
10. Boike A, Schnirring-Judge M, McMillin S. Sesamoid disorders of the first metatarsophalangeal joint. *Clin Podiatr Med Surg.* 2011; 28 (2): 269–85.
11. Hansen ST Jr. *Functional reconstruction of the foot and ankle.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 99–100.
12. Blundell CM, Nicholson P, Blackney MW. Percutaneous screw fixation for fractures of the sesamoid bones of the hallux. *J Bone Joint Surg Br.* 2002; 84: 1138–41.
13. Myerson MS. Disorders of the sesamoids. In: *Reconstructive foot and ankle surgery: management of complications.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. p. 83–6.

Prispelo 8. 1. 2013

Ingrid Požar¹, Lucija Šarc²

Huda zastrupitev z zeleno mušnico

Severe Death Cap Poisoning

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zastrupitev, zelena mušnica, α -amanitin, akutna jetrna odpoved

Zelena mušnica (lat. *Amanita phalloides*) velja za najbolj strupeno gobo, kar jih poznamo. Amatoksini (glavni predstavnik α -amanitin), ki jih proizvaja, so najbolj toksični ciklopeptidi in povzročijo poškodbe jeter, ledvic ter centralnega živčnega sistema. V celici se vežejo na RNA-polimerazo II in s tem preprečijo transkripcijo DNA. Posledica tega je zavrtta tvorba celičnih beljakovin in celična smrt. Značilen je trifazni klinični potek: v prvi fazi se pojavi gastrointestinalna toksičnost, druga predstavlja navidezno izboljšanje, tretjo pa zaznamuje zapozneli nastop jetrne odpovedi in ledvične okvare. Prikazani primer obravnava 30-letno bolnico, pri kateri je prišlo do hude zastrupitve z zeleno mušnico. α -amanitin je povzročil akutno jetrno odpoved in z njo povezane zaplete, ki so skoraj zahtevali transplantacijo jeter. S pomočjo intenzivnega zdravljenja smo odpravili potrebo po presaditvi in bolnici omogočili popolno okrevanje.

ABSTRACT

KEY WORDS: poisoning, death cap, α -amanitin, acute hepatic failure

Death cap (lat. *Amanita phalloides*) is generally considered the most toxic known mushroom. Amatoxins (the main toxin being α -amanitin), which death cap produces, are the most toxic cyclopeptides. They cause liver, renal and central nervous system damage. Within the cell they bind to the RNA-polymerase II and inhibit DNA transcription. The result is the arrest of cell's protein synthesis. The three-phase clinical course is characteristic: the first phase consists of gastrointestinal toxicity, the second is represented by transient improvement and the third one is characterized by late onset hepatic failure and renal failure. The case report represents a 30-year-old female with severe death cap poisoning. α -amanitin caused acute hepatic failure and related complications, which almost required liver transplantation. With the help of intensive treatment we avoided the need for transplantation and enabled the patient's full recovery.

¹ Ingrid Požar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ingrid.pozar@gmail.com

² Asist. dr. Lucija Šarc, dr. med., Center za zastrupitve, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Zelena mušnica (lat. *Amanita phalloides*) velja za najbolj strupeno gobo, kar jih poznamo (1). Čeprav njeno tipično podobo zaznamuje klobuk premera 5–12 cm, pokrit z lupljivo kožico, na kateri se barve prelivajo od bele, rumene, olivne in rjave vse do sivkaste, lahko s svojim videzom zavede tudi najbolj izkušene gobarje (1, 2). Zamenjamo jo lahko za nekatere golo-bice, kolobarnice, mlade kukmake in ciganke (3). Razširjena je po vsem svetu, najbolj v Evropi in Rusiji, poročajo pa tudi o smrtnih žrtvah iz Afrike, Azije, Avstralije in celotne Amerike (1, 4).

Med vsemi gobami proizvaja najbolj strupene toksine ravno zelena mušnica. Vsebuje 15–20 ciklopeptidov. Izmed teh so v največji meri proučeni falotoksini (ciklični heptapeptidi), virotoksini (ciklični heptapeptidi) in amatoksini (ciklični oktapeptidi). Slednji so najbolj toksični ciklopeptidi in povzročijo poškodbe jeter, ledvic ter centralnega živčnega sistema. Njihov glavni predstavnik je α -amanitin, ki se v celici veže na RNA-polimerazo II in s tem prepreči transkripcijo DNA (5, 6). Posledica tega je zavrta tvorba celičnih beljakovin in celična smrt (7).

Poleg zelene mušnice vsebujejo amatoksine še pomladanska mušnica (lat. *A. verna*), koničasta mušnica (lat. *A. virosa*), jesenska kučmica (lat. *Galerina autumnalis*), obrobljena kučmica (lat. *Galerina marginata*), pa tudi nekatere vrste dežničkov (lat. *Lepiota*), stožk (lat. *Conocybe*) in luskinčkov (lat. *Pholiotina*). Ta skupina gob, vključno z zeleno mušnico, je odgovorna za več kot 90 % smrtnih zastrupitev z gobami po vsem svetu (7, 8).

V kliničnem poteku zastrupitve ločimo tri faze: v prvi (6–24 ur po zaužitju) se pojavi zapoznena gastrointestinalna toksičnost, ki ji sledi druga faza (18–36 ur po zaužitju) navideznega izboljšanja, tretjo fazo (2–4 dni po zaužitju) zaznamujejo znaki in simptomi jetrne in ledvične toksičnosti. Smrt običajno nastopi 6–16 dni po zaužitju (8).

Zdravljenje take zastrupitve zahteva celostni pristop. Dekontaminacija običajno ni potrebna, saj ti bolniki intenzivno bruhamo in driskajo. Aktivno oglje dajemo v ponavljajočih odmerkih, ker preprečuje enterohepatični obtok amanitina. Poskrbimo za zadostno hidra-

cijo in dobro simptomatsko zdravljenje. Kot protistrup uporabimo silibinin ali kristalni penicilin, ki pa nista prava protistrupa, saj le preprečujeta vstop amanitina v hepatocite. Prav zaradi tega je zelo pomembno, da ju damo čim prej po zaužitju zelene mušnice. Kot zadnje upanje pred grozečo smrtjo zaradi jetrne odpovedi pride v poštev transplantacija jeter. Kljub vsem naštetim možnostim zdravljenja je smrtnost zaradi zastrupitve z zeleno mušnico 6–10 % (5, 8).

Ob ugodnih vremenskih razmerah se občutno poveča količina gob v naravi, kar po navadi privede do množičnega gobarjenja in posledično do pogostejših zastrupitev. Center za zastrupitve Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana je leta 2012 zabeležil občuten porast zastrupitev z gobami. V obdobju od 12. 9. 2012 do 6. 11. 2012 so prejeli 128 klicev v zvezi s težavami zaradi gob za 217 bolnikov. Zabeležili so tudi prvo smrt v letu 2012 zaradi zastrupitve z zeleno mušnico. Prikazani primer obravnava spekter negativnih učinkov, ki jih zabeležimo pri zastrupitvi z zeleno mušnico.

PRIKAZ PRIMERA

30-letna bolnica je bila sprejeta v Center za zastrupitve zaradi zastrupitve z zeleno mušnico. Bolnica si je v nedeljo, 30. 9. 2012, okoli 18.00 ure pripravila gobe sirovke, ki jih je nabrala sama. Pojedla je štiri klobuke, od katerih je bil eden nekoliko drugačen.

Naslednji dan, približno 12 ur po zaužitju, ji je postalo slabo, dvanajstkrat je bruhalo. Bolela jo je glava, bila je omotična, čutila je splošno oslabeledost. Istega dne je popoldne obiskala zdravstveni dom na Metelkovi, kjer je dobila Spasmex®. Domnevali so, da gre za poslabšanje viroze, ki jo je prebolevala pred dobrim tednom. V torek dopoldne (na dan sprejema) je občutila hudo slabost, bruhalo je šestkrat, zato je klicala Splošno nujno medicinsko pomoč. Ob pregledu so ugotovili, da je hipotenzivna (80/60 mmHg). Laboratorijski testi, ki so jih opravili, so že kazali na jetrno okvaro, zato je bila napotena na Internistično prvo pomoč in kasneje na Center za zastrupitve. Sicer je bila zdrava in redne terapije ni imela.

Ob sprejemu je bila orientirana v času in prostoru, pogovorljiva, omotična, dehidrirana, zaspana, afebrilna, acianotična, anikterična, evpnoična, saturacija brez kisika je bila 99 %, krvni tlak 120/70 mmHg. Trebuh je bil mehak, boleč v predelu žličke, peristaltika ni bila slišna.

V laboratorijskih izvidih na dan sprejema (2. 10. 2012) so izstopale patološke vrednosti jetrnih testov in levkocitoza. Povišane so bile vrednosti celokupnega in direktnega bilirubina ter laktat-dehidrogenaze (LDH). Občutno so bili povišani tudi jetrni encimi: aspartat-aminotransferaza (AST) in alanin-aminotransferaza (ALT), v manjši meri tudi γ -glutamilttransferaza (γ -GT). Testi hemostaze (protrombinski čas (PČ), mednarodno normalizirano razmerje (angl. *international normalized ratio*, INR), parcialni trombolastinski čas (PTČ) in fibrinogen) so prav tako odstopali od normale. Ob tem je bila bolnica hipoglikemična. Imela je tudi povišano sečnino in lipazo ter nekoliko znižan kalij (tabela 1). V EKG je bila vidna sinusna tahikardija s frekvenco 115/minuto, normalna električna srčna os, globok zobec S v odvodu aVL in negativni valovi T v odvodih V2–V4.

Bolnica je prišla na Center za zastrupitve 48 ur po zaužitju zelene mušnice. Zdravljena je bila s silibininom, N-acetilcisteinom, infu-

zijami glukosalinične raztopine, inhibitorjem protonske črpalke in antiemetikom.

Drugi dan hospitalizacije se ji je jetrna funkcija poslabšala. Opazen je bil velik porast aminotransferaz ter podaljšanje PČ ob zmerno povišanem bilirubinu in amonijevem ionu. Najbolj izrazit trend naraščanja je kazal INR. Že v jutranjih urah je bila vrednost INR prejšnjega dne podvojena na vrednost 3,78. Čez dan se je še višala, opoldne je znašala že 4,85. Najvišja izmerjena vrednost je bila zabeležena 78 ur po zaužitju, in sicer 7,81 (tabela 2). Ultrazvok trebuha je pokazal difuzno parenhimsko okvaro jeter, bila so namreč ultrazvočno strukturno gostejša in bolj ehogena, portalna vena je bila na zgornji meji normalne širine, hitrosti v jetrnih venah so bile večje. Poleg tega je bil viden minimalno širši ledvični meh desne ledvice. Drugih sprememb na ultrazvočnem pregledu niso opisali. Rentgenska slika prsnega koša ni pokazala patoloških sprememb. Zaradi vse slabše jetrne funkcije in že prisotnih znakov jetrne encefalopatije, ki se je kazala kot zmedenost, zaspčnost in zmanjšana pozornost, je bila bolnica premeščena na Klinični oddelek za intenzivno interno medicino. Zaradi hitrega slabšanja stanja v prvih dvanajstih urah po sprejemu in napredovanja encefalopatije smo vzpostavili stik s Centrom za transplantacijo, kjer so bol-

Tabela 1. Laboratorijski izvidi ob sprejemu z referenčnimi vrednostmi.

Parametri	Izvidi ob sprejemu	Referenčne vrednosti
Levkociti	13,69 × 10 ⁹ /L	4–10 × 10 ⁹ /L
Glukoza	3,2 mmol/L	3,6–6,1 mmol/L
Sečnina	10,4 mmol/L	2,8–7,5 mmol/L
Kalij	3,70 mmol/L	3,80–5,50 mmol/L
Bilirubin, celokupni	34 μ mol/L	do 17 μ mol/L
Bilirubin, direktni	22 μ mol/L	do 5 μ mol/L
Aspartat-aminotransferaza (AST)	82,39 μ kat/L	do 0,52 μ kat/L
Alanin-aminotransferaza (ALT)	92,89 μ kat/L	do 0,56 μ kat/L
γ -glutamilttransferaza (γ -GT)	1,01 μ kat/L	do 0,63 μ kat/L
Lipaza	8,57 μ kat/L	do 1,00 μ kat/L
Laktat-dehidrogenaza (LDH)	48,53 μ kat/L	do 4,13 μ kat/L
Protrombinski čas (PČ)	0,34	0,7–1,0
Mednarodno normalizirano razmerje (angl. <i>international normalized ratio</i> , INR)	1,97	/
Parcialni trombolastinski čas (PTČ)	23,7 s	25,9–36,6 s
Fibrinogen	1,04 g/L	1,8–3,5 g/L

Tabela 2. Prikaz dinamike izbranih kazalcev jetrne funkcije med hospitalizacijo. Internacionalno normalizirano razmerje (angl. international normalized ratio, INR), protrombinski čas (PČ), aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), laktat-dehidrogenaza (LDH).

Dan in ura	INR	PČ	AST (μkat/L)	ALT (μkat/L)	LDH (μkat/L)
2. 10., 21:37	1,97	0,36	2,39	92,89	48,5
3. 10., 06:14	3,78	0,18	106,74	119,53	62,7
3. 10., 13:00	4,85	0,14	117,06	141,01	/
3. 10., 19:19	5,76	0,12	123,00	150,00	73,6
3. 10., 20:42	6,97	0,09	122,13	154,09	69,0
3. 10., 23:55	7,81	0,08	124,10	158,61	70,1
4. 10., 05:51	7,28	0,09	93,00	130,00	52,4
4. 10., 11:50	6,55	0,10	98,00	156,00	47,6
4. 10., 16:46	5,52	0,13	73,53	142,49	31,8
5. 10., 00:31	5,40	0,13	42,00	116,00	13,4
5. 10., 12:00	4,53	0,15	20,00	88,00	5,8
5. 10., 24:00	3,75	0,19	12,60	71,50	3,9
6. 10., 12:00	2,69	0,26	8,00	61,00	4,1
7. 10., 06:00	2,17	0,32	4,90	48,00	3,9
9. 10., 08:00	1,48	0,50	2,31	35,43	4,4
10. 10., 08:00	1,38	0,58	1,51	24,23	3,7
11. 10., 08:00	1,31	0,62	1,39	17,72	4,0

nico prijavili na transplantacijsko listo za presaditev jeter.

Tretji dan hospitalizacije so kazalci jetrne okvare dosegli vrh in nato postopoma pričeli upadati (tabela 2). Izstopala sta le amoniak in pa bilirubin, tako direktni kot celokupni, saj jima je vrednost naraščala. Klinična slika se je izboljšala; bolnica je postala ponovno pogovornljiva in manj zaspana. Občasno je še tožila zaradi bolečin v trebuhu in slabosti, ki so postopoma minile.

Ves čas je bila hemodinamsko stabilna, z dobrimi diurezami in stabilno ledvično funkcijo. Glede na pozitiven potek bolezni je bila odjavljena s transplantacijske liste. Sedmi dan je bila za nadaljnje zdravljenje premeščena nazaj na Center za zastrupitve. Ob premestitvi je bila orientirana, pogovornljiva, še vedno ikterična.

Posebna terapija pri bolnici ni bila več potrebna. Osmi dan je bila opravljena kontrolna ultrazvočna preiskava trebuha, ki je pokazala manjši obojestranski plevralni izliv, malo proste tekočine v abdomnu pod jetri in v Douglasovem prostoru (skupaj do 100 ml), jetra so bila ultrazvočno strukturno v mejah normale, portalna vena je bila normalno široka s primernim pretokom, jetrne vene niso bile

razširjene. Drugih sprememb ni bilo. Laboratorijski kazalci jetrne okvare so se izboljševali. Le vrednosti tako celokupnega kot direktnega bilirubina sta bili še vedno povišani.

Po skupno desetih dneh hospitalizacije je bila bolnica odpuščena v domačo oskrbo. Ob odpustu je bila ikterična, vrednosti celokupnega in direktnega bilirubina sta znašali 134 μmol/L in 101 μmol/L, INR ter PČ pa 1,31 in 0,62 (tabela 2). Bolnici smo podali navodila, naj se drži jetrne diete in naj skrbi za zdrav življenjski slog. Dogovorili smo se za redne tedenske kontrole hepatograma pri osebnem zdravniku do popolnega izboljšanja. Po enem mesecu rednih tedenskih kontrol je bila povsem brez težav, kazalci jetrne funkcije so bili v mejah normale.

RAZPRAVA

Zelena mušnica vsebuje številne toksine. Klinično se najprej pokaže delovanje falotoksinov in virotoksinov, ki učinkujejo predvsem na sluznico gastrointestinalnega trakta. So hitro delujoči toksini, ki prečkajo sinusoidno membrano hepatocitov in prekinajo aktinsko polimerizacijo ter ovirajo delovanje celične

membrane. Slabo pa se absorbirajo v črevesju, zato je njihova toksičnost minimalna in omejena zgolj na gastrointestinalno disfunkcijo. Klinično se njihovo delovanje pokaže kot hud gastroenterokolitis v prvi fazi zastrupitve (5). Drugače je pri amatoksinih, ki sodijo med najbolj strupene toksine, kar jih poznamo (8). Letalna doza za človeka znaša 0,1 mg/kg. En sam klobuček zelene mušnice vsebuje 10–15 mg amanitina, kar zadostuje za smrtni izid (5, 8). Toksin je netopen v vodi in odporen na visoke temperature, zato nas termična obdelava gob ne obvaruje pred zastrupitvijo (8, 9). Po absorpciji v črevesju se prek portalnega obtoka prenese do jeter (9).

Transporter žolčnih kislin (angl. *sodium taurocholate co-transporter*, NTCP), ki se nahaja v sinusoidni membrani hepatocitov, aktivno transportira toksin v celico (5). Znotraj celice se veže na od DNA odvisno RNA-polimerazo II in zavira elongacijo, ki je bistvena za transkripcijo. Posledično nastopi upad količine mRNA, kar povzroči zastoj v sintezi celičnih beljakovin in celično smrt. Metabolno aktivna tkiva z visoko stopnjo proteinske sinteze so najbolj prizadeta. To so epitelij gastrointestinalnega trakta, hepatociti in proksimalni zviti ledvični tubuli. Poškodba celic je bila ugotovljena tudi pri trebušni slinavki, nadledvičnih in testisih (8). Amatoksini ne prehajajo placente, kar je dokazala odsotnost fetalne toksičnosti pri hudo zastrupljenih nosečnicah (5).

Približno 60% amanitina je udeleženega v enterohepatični cirkulaciji. Izloča se preko urina, izbruhane vsebine in blata. V urinu ga lahko zaznamo 90–120 minut po zaužitju zelene mušnice. Razpolovna doba je neznana, vendar opažajo hiter upad serumskega nivoja in skorajda nezaznavne vrednosti toksina po 36 urah (8).

Klinična slika zastrupitve je odvisna od prizadetosti tarčnih organov. V začetnem, latentnem obdobju (6–24 ur) so simptomi in znaki nespecifični in jih lahko pripisujemo drugim vzrokom. Bolniki so lahko celo odpuščeni v domačo oskrbo in se naknadno vrnejo zaradi poslabšanja stanja. Prisotni so slabost, bruhanje, vodena driska, lahko tudi krvava, in abdominalni krči. Hujši potek lahko povzroči kislinsko-bazne motnje, elektrolitsko neravnovesje, dehidracijo, hipoglikemijo in

hipotenzijo (5, 8). Obsežnejše izgube tekočin lahko privedejo do akutne ledvične odpovedi in hipovolemičnega šoka (9). Nekatere študije domnevajo, da je zgodnji nastop diareje (v manj kot osmih urah) napovedni dejavnik za jetrno odpoved in potrebo po transplanciji jeter (5).

Za drugo fazo (18–36 ur) je značilno navidezno klinično izboljšanje. Laboratorijsko pa že zaznamo patološke vrednosti kazalcev jetrne funkcije, predvsem AST in ALT, ki dosežeta vrh običajno 48–72 ur po zaužitju zelene mušnice. Ob hudi zastrupitvi lahko bolnik preskoči drugo fazo in gastrointestinalni simptomi se brez premora nadaljujejo v fulminantno odpoved organov. Tedaj je prisotna hiperbilirubinemija in podaljšan PČ, ledvična insuficienca ter diseminirana intravaskularna koagulacija, jetrni encimi pa so drastično povišani (9).

Zadnjo, tretjo fazo (2–4 dni) zaznamuje polno razvita jetrna odpoved, pogosto tudi akutna ledvična okvara (9). Začetna hepatotoksičnost se prične v drugi fazi, klinično pa se izrazi šele v tretji fazi. Nanjo kažejo znatno povišane aminotransferaze, hiperbilirubinemija z zlatenico, koagulopatija, hipoglikemija in hepatična encefalopatija, ki lahko napreduje do kome (5, 8). Množično odmiranje hepatocitov ovira hepatični venski in biliarni pretok (9). Histološko vidimo steatozo jeter, centralno nekrozo, centrilobularne krvavitve in ohranjeno lobularno arhitekturo (5). Nefrotoksični učinki so vidni v proksimalnih in distalnih tubulih. Vnetje trebušne slinavke se razvije v polovici hudih primerov (9). Direktna toksičnost pankreatičnih celic β se odraža v sproščanju prohormona ali v stimuliranju hormonske sinteze. Povišan nivo cirkulirajočega insulina vodi v hipoglikemijo (5). Poleg vsega naštetega zasledimo tudi acidozo, hepatorenalni sindrom, multiorgansko odpoved, diseminirano intravaskularno koagulacijo in konvulzije. Smrt običajno nastopi 6–16 dni po zaužitju zelene mušnice. Zelo slab prognostični znak je prisotnost encefalopatije, metabolne acidoze, hipoglikemije in hude koagulopatije (8).

Pri postavitvi diagnoze si pomagamo predvsem z anamnestičnim podatkom o tipičnem latentnem obdobju najmanj šest ur po zaužitju, kar običajno ločuje najnevarnejši ama-

toksinski sindrom od najpogostejšega, gastrointestinalnega sindroma, ki se prav tako začne s slabostjo, bruhanjem in drisko, vendar kmalu po zaužitju (običajno znotraj dveh ur). Pomagamo si tudi z natančnim opisom zaužitih gob in identifikacijo s pomočjo slik. Pri tem upoštevamo, da se videz gob iste vrste lahko precej razlikuje, odvisno od starosti gobe in vrste rastišča. Povsem zanesljiva identifikacijska metoda gobe je mikroskopski pregled trosov. Mikolog seveda ni vedno dostopen pa tudi trosov zaužitih gob nimamo vedno na razpolago. S kvalitativnim Meixnerjevim testom bi lahko odkrili amatoksin v sokovih sveže nabranih gob. Sok nakapljamo na list papirja, pustimo da se posuši, nato pa nanj kapnemo eno kapljico hidroklorida. Pozitivna reakcija je modro obarvanje, kar nakazuje prisotnost amatoksina. Poznamo tudi specifične teste za določanje amatoksina v telesnih tekočinah. Lahko ga odkrijemo v serumu (v času 36 ur), urinu (v času do štirih dni) in želodčnem soku s kromatografijo (angl. *high-performance liquid chromatography*, HPLC), vendar ta postopek traja kar nekaj časa in ni vedno na voljo, zato je v klinični praksi manj uporaben. Serumski laboratorijski testi kažejo značilno dinamiko šele od druge faze zastrupitve z zeleno mušnico. Spremljamo elektrolite, sečnino, kreatinin, glukozo, aminotransferaze, laktat-dehidrogenazo, PČ/INR in bilirubin. Za ocenjevanje stopnje jetrne okvare je najodzivnejši PČ (8).

Zdravljenje obsega dekontaminacijo, specifično in podporno zdravljenje. Za dekontaminacijo večinoma uporabimo le aktivno oglje (1 g na kg telesne teže), ki ga nato v polovičnem odmerku dajemo na štiri ure, da preprečimo enterohepatični obtok amanitina. Izpiranje želodca bi prišlo v poštev samo, če bi posumili na možnost zaužitja zelene mušnice, še preden nastopi intenzivno bruhanje. Dajanje odvajal običajno ni potrebno, saj je prisotna driska (2, 8). Specifično zdravljenje obsega silibinin ali kristalni penicilin. Oba zavirata transportni sistem privzema amatoksina v hepatične celice (2). Dajanje silibinina je indicirano že pri utemeljenem sumu na zastrupitev z zeleno mušnico, saj je njegova učinkovitost najbolj izražena v prvi fazi in bi s čakanjem na drugo fazo, ki nam običajno potrdi ali ovrže sum na zastrupitev,

izgubili dragoceni čas (10). Silibinin (Legalon®SIL) odmerjamo 5 mg na kg telesne teže vsakih šest ur v infuziji 5% glukoze (infuzija teče dve uri). Kristalni penicilin odmerjamo tri dni v infuziji 500.000 IE na kg telesne teže vsakih 24 ur. Nikoli ne dajemo obeh protistrupov (2). Uporabljamo tudi N-acetilcistein kot hepatoprotektivno učinkovino (8). *In vitro* raziskave na celičnih kulturah hepatocitov so pokazale ugoden zaščitni vpliv vseh testiranih antidotov (silibinin, kristalni penicilin, N-acetilcistein) proti toksičnosti amanitina (11, 12). Silibinin in N-acetilcistein sta zagotovila učinkovitejšo zaščito proti peroksidaciji maščob v primerjavi s kristalnim penicilinom, ki ne premore antioksidativnih lastnosti (13). Vsi trije so bili brez neželenih učinkov na hepatocite (11).

Podporno zdravljenje obsega nadomeščanje izgubljenih tekočin in elektrolitov ter vzdrževanje vitalnih funkcij. Uporabljamo glukosalinično raztopino, fiziološko raztopino ali druge kristaloide. Ob tem spremljamo centralni venski tlak (2, 8). Skrbimo tudi za ustrezno parenteralno prehrano. Nujno je spremljanje PČ in po potrebi dajanje sveže zmrznjene plazme ali faktorjev protrombinskega kompleksa ter vitamina K, vendar slednjega ne v drugi fazi, ker je prav INR pomemben pokazatelj jetrne funkcije in eden izmed kriterijev pri odločitvi o transplantaciji jeter. Ob povišanem amoniaku je za preprečitev hepatične encefalopatije ugodna uporaba odvajal. Če je treba, damo analgetike, spazmolitike in inhibitorje protonske črpalke (2).

Uveljavljajo se tudi novi postopki, kot so bioartificielni in nebioartificielni sistemi (8, 14). Primer prvih so zunajtelesna bioartificielna jetra, ki služijo stabilizaciji bolnika vse do spontane regeneracije jeter ali do transplantacije (8). Pod drugo navedene pa sodita sistem Prometheus® in molekularni adsorbirajoči recirkulirajoči sistem (MARS™) (14). Uporaba sistema Prometheus®, ki izvaja zunajtelesno detoksifikacijo s separacijo in adsorpcijo frakcionirane plazme, je obetajoča, saj ponuja varen način odstranitve amatoksina z možnostjo izognitve transplantaciji jeter (15). Študije so prav tako pokazale klinično in biološko dobrobit z uporabo tehnike MARS™. Vsi omenjeni postopki tudi delno odstranju-

jejo biološke substance, kot so sečnina, amoniak, kreatinin, aminokisliline, bilirubin, žolčne kisline, citokini in vazoaktivni agensi (14).

Kot zadnjo možnost imamo na voljo transplantacijo jeter. Odločitev o morebitni transplantaciji jeter je timska. Kriteriji, ki nam pri tem pomagajo, so predvsem: vrednost INR nad šest, stopnja hepatične encefalopatije, hipofibrinogenemija, vztrajna hipoglikemija, metabolna acidoza in povečana vrednost AST. Na razpolago imamo zelo ozko časovno okno (2, 5).

Pri naši bolnici se je polno razvila slika zastrupitve z zeleno mušnico z značilnim trifaznim potekom. Znaki prve faze, ki so se pokazali po latentni dobi več kot 12 ur, so bili slabost, bruhanje in bolečine v trebuhu. V časovno ustreznem intervalu je nastopila druga faza, ko smo v laboratorijskih izvidih ob sprejemu opazili že iztirjen hepatogram in teste hemostaze. Nastop tretje faze je prav tako ustrezal časovnemu intervalu, saj se je klinično in laboratorijsko pričela kazati tretji dan po zaužitju gobe. Jetrna funkcija se je naglo slabšala. Opazen je bil velik porast aminotransferaz in upad faktorjev koagulacije ob zmerno povišanem bilirubinu in amoniaku. Najbolj izrazit trend naraščanja je kazal INR. Vse omenjene laboratorijske vrednosti so ustrezale sliki tretje faze, ki jo zaznamujejo koagulopatija, hiperbilirubinemija in znatno povišane vrednosti aminotransferaz. Prav tako je zanjo značilna hepatična encefalopatija, ki smo jo pri bolnici opazili že dokaj zgodaj. Slednjo dokazujejo zmedenost, zaspčnost in zmanjšana pozornost, ki so se pojavile tretji dan po zaužitju gob. Ultrazvočna preiskava trebuha je potrdila difuzno parenhimsko okvaro jeter. Za razliko od tipičnega poteka zastrupitve se pri bolnici ni razvila slika ledvične toksičnosti; diureze so bile ves čas dobre in dušični retenti v mejah normale. Bolnica je potrebovala podporno in specifično zdravljenje. Glede na naglo slabšanje stanja je bila prijava na transplantacijsko listo nujna. Poiskali so že ustreznega dajalca jeter. V zad-

njem trenutku so kazalci okvare jetrne funkcije dosegli vrh in pričeli upadati. Glede na vse neželene učinke, ki jih, čeprav odrešilna, transplantacija prinaša s seboj (npr. dosmrtna imunosupresija, večja nevarnost okužb, možnost zavrnitve presadka itd.), in glede na bolnično starost so s presaditvijo odlašali in čakali na morebitno spontano regeneracijo jeter. Zdrav organizem z zadostnimi rezervami in s pomočjo intenzivnega zdravljenja je uspel preprečiti nadaljnji razvoj patološkega dogajanja in vzpostaviti pot vrnitve k ravnotežju. Transplantacija ni bila več potrebna, ob tem pa je bil cilj ohranitve bolničnih jeter in povrnitve zdravja dosežen.

ZAKLJUČEK

Obravnava zastrupitev z gobami še vedno predstavlja diagnostični in terapevtski izziv, ki je aktualen predvsem v poletno-jesenskem času. Pri diagnostiki zastrupitev z gobami je običajno prvi usmernik čas pojava prvih simptomov. Ta je včasih varljiv, saj je bolnik lahko zaužil gobe, ki povzročajo zgodnjo gastrointestinalno simptomatiko in tako prikrijejo značilno prvo simptomatiko amatoxinskega sindroma, ki se pojavlja nekoliko pozneje. Prav tako je neuporaben čas pojava simptomov pri tistih, ki jedo gobe večkrat na dan. Pri vsakem utemeljenem sumu na zastrupitev z zeleno mušnico se odločimo za specifično zdravljenje, da s tem ne izgubljam dragocenega časa, v katerem je učinek protistrupa najbolj izražen. Če se v drugi fazi ne pokažejo znaki hepatotoksičnosti (transaminaze in PČ spremljamo na šest ur), specifično zdravljenje prekinemo in po potrebi nadaljujemo le s simptomatičnim zdravljenjem. Pri preprečevanju zastrupitev z gobami, ki imajo lahko tudi smrtni izid, lahko največ naredijo gobarji sami. Naberejo naj le tiste gobe, ki jih brez dvoma poznajo kot užitne, jih jedo kot začimbe in upoštevajo, da to nikakor ni hrana za otroke in ljudi, ki imajo predpisano dietno prehrano.

LITERATURA

1. Chang AK. Amatoxin Toxicity in Emergency Medicine. eMedicine [internet]. 2012 [citirano 2013 Jan 14]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/820108-overview>
2. Šarc L, Gričar M, Bunc M. Amatoksinski in gastrointestinalni sindrom: razločevanje in zdravljenje. In: Urgentna medicina: izbrana poglavja 5, 1999, str. 267–71.
3. Vrščaj D. Glive: od Triglava do Jadrana. Ljubljana: Kmečki glas; 1990.
4. Mas A. Mushrooms, amatoxins and the liver. *Journal of Hepatology*. 2005; 42 (2): 166–9.
5. Goldfrank LR. Mushrooms. In: Nelson LS, Lewin N, Howland MA, et al, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th Edition. China: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011. p. 1522–36.
6. Vetter J. Toxins of *Amanita phalloides*. *Toxicon*. 1998; 36 (1): 13–24.
7. Kirbiš S, Sinkovič A. Zastrupitve z gobami. *Med Razgl*. 2009; 48: 137–43.
8. Marquardt K. Mushrooms: amatoxin-type. In: Olson KR, Anderson IB, Clark RF, et al, eds. *Poisoning & Drug Overdose*. 6th Edition. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2012. p. 292–4.
9. Peredy TR. Amatoxin-containing mushroom poisoning including ingestion of *Amanita phalloides*. In: Basow DS, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2013.
10. Oeckinghaus R, Cuneo A, Brockmeier J, et al. Acute hepatic failure after ingestion of mushrooms. *Internist (Berl)*. 2012; 53 (5): 619–24.
11. Magdalan J, Ostrowska A, Piotrowska A, et al. Benzylpenicillin, acetylcysteine and silibinin as antidotes in human hepatocytes intoxicated with alpha-amanitin. *Exp Toxicol Pathol*. 2010; 62 (4): 367–73.
12. Magdalan J, Piotrowska A, Gomulkiewicz A, et al. Benzylpenicillin and acetylcysteine protection from α -amanitin-induced apoptosis in human hepatocyte cultures. *Exp Toxicol Pathol*. 2011; 63 (4): 311–5.
13. Magdalan J, Piotrowska A, Gomulkiewicz A, et al. Influence of commonly used clinical antidotes on antioxidant systems in human hepatocyte culture intoxicated with alpha-amanitin. *Hum Exp Toxicol*. 2011; 30 (1): 38–43.
14. Wittebole X, Hantson P. Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS™) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011; 49 (9): 782–93.
15. Bergis D, Friedrich-Rust M, Zeuzem S, et al. Treatment of *Amanita phalloides* intoxication by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus®). *J Gastrointest Liver Dis*. 2012; 21 (2): 171–6.

Prispelo 16. 4. 2013

Grega Kragelj¹, Irena Hočevar Boltežar²

Reinkejev edem – prikaz primera

Reinke's Edema – Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Reinkejev edem, glasilka, hripavost, zdravljenje

Reinkejev edem je dokaj pogost vzrok za glasovne težave predvsem pri ženskah srednjih let, ki kadajo. Vzrok težavam je oteklina, ki se pojavi v Reinkejevem prostoru glasilke kot posledica vrste etioloških dejavnikov. V diagnostičnem postopku in zdravljenju Reinkejevega edema na glasilkah je treba odkriti, odstraniti ali omiliti vse te etiološke dejavnike, pri nekaterih bolnikih oteklino kirurško odstraniti ter predvsem izboljšati glasovno tehniko in govorne navede bolnika. V prispevku predstavljamo klinični primer bolnice z Reinkejevim edemom na glasilkah ter način njene obravnave.

ABSTRACT

KEY WORDS: Reinke's edema, vocal fold, hoarseness, therapy

Reinke's edema is a fairly common cause for vocal problems in middle-aged women who smoke. The cause of voice problems is an edema of the Reinke's space in the vocal fold, which is the result of many contributing risk factors. In the diagnostic procedure and treatment of patients with Reinke's edema, these risk factors must be identified, eliminated or at least attenuated. Some patients with Reinke's edema need surgical ablation of the vocal folds' edema, but if speech therapy is lacking and the patient is not cooperating well, there will be a lack of satisfactory results, too. In this paper we present a female patient with Reinke's edema of the vocal folds, her diagnostic and treatment procedures.

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

² Izr. prof. dr. Irena Hočevar Boltežar, dr. med., Center za motnje glasu, govora in požiranja, Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Reinkejev edem (RE) je eden izmed pogostih razlogov za obisk otorinolaringologa ali subspecialista otorinolaringologa – foniatra zaradi težav s hripavostjo, znižanjem glasu, glasovno utrudljivostjo in težav ali bolečin pri govorjenju (1). Etioloških dejavnikov za nastanek RE je več, med najpogostejše pa sodijo kajenje, nepravilna raba glasu (poklicna glasovna obremenjenost, slaba glasovna raba in/ali skrb za glas), zatekanje kislega želodčnega soka po požiralniku do žrela in grla (laringofaringealni refluks (LFR)) in različni dejavniki okolja (prašni delci, kemikalije idr.). V zadnjem času se pojavljajo tudi poročila o možni vpletenosti alergije in hormonskih vplivov v nastanek RE (2). V prispevku prikazujemo značilen primer bolnice z RE, potek diagnostike in zdravljenja bolničnih težav.

MORFOLOGIJA IN PATOHISTOLOGIJA GLASILKE

Normalna zgradba glasilke

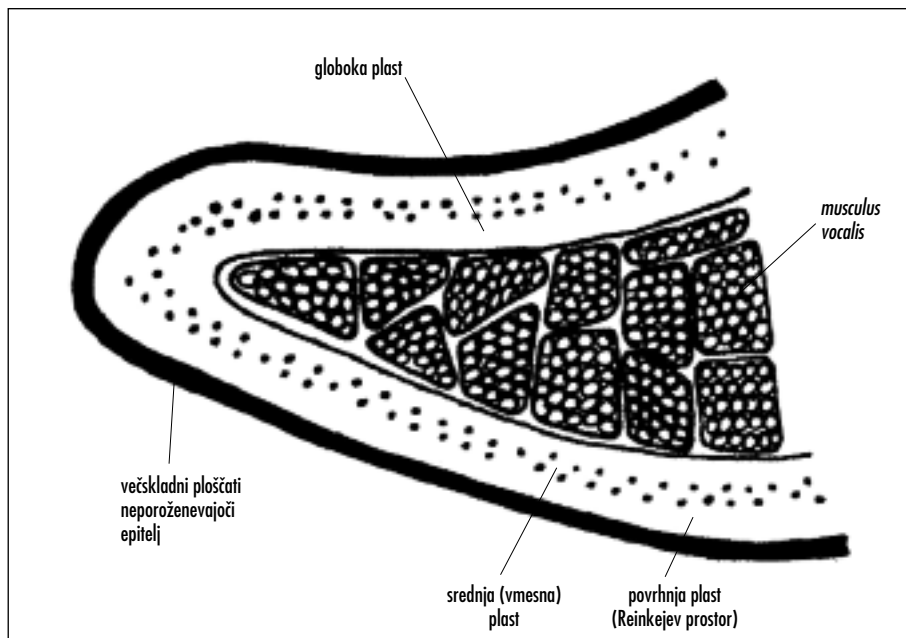
Glasilka je grajena iz več plasti. Osrednjo plast sestavlja medialni del tiroaritenoidne mišice

(lat. *musculus vocalis*), s katero hote napenjamo in delno primikamo glasilki, tako da lahko proizvajamo zvok (foniramo). Zunanjo plast tvori večskladni ploščati neporoženevajoči epitelij. Med njim in vokalnno mišico leži lamina proprija sluznice, zgrajena iz treh plasti. V anglosaški literaturi lamino proprijo delijo na povrhnjo (angl. *superficial*), srednjo ali vmesno (angl. *intermediate*) in globoko (angl. *deep*) plast, ki ustrezajo histološki zgradbi proprije (3). Povrhnji del lamine proprije, ki ga imenujemo tudi Reinkejev prostor, je grajen iz redke želatinozne mase z redkimi vlakni in celicami. Srednji del lamine proprije vsebuje obilico elastičnih vlaken, globoki del pa veliko kolagenskih vlaken (2, 3). Zadnji dve plasti skupaj tvorita vokalni ligament. Histološka zgradba glasilke je shematsko prikazana tudi na sliki 1.

REINKEJEV EDEM GLASILKE

Makroskopski videz

Glasilka z RE je blede ali rožnata in otekla. Edem, ki zapolnjuje Reinkejev prostor, glasilko poveča in razširi. Površina glasilke je glad-



Slika 1. Shematski prikaz histološke zgradbe glasilke. Vidne so posamezne plasti lamine proprije in mišica *musculus vocalis*.



Slika 2. Fotografija glasilk z Reinkejevimi edemom.

ka, svetleča. Glede na velikost otekline glasilke in stik med glasilkama lahko RE delimo na tri stopnje po Yonekawi (4):

- I. stopnja – glasilki se zaradi otekline stikata v prednji (anteriorni) tretjini,
- II. stopnja – glasilki se zaradi otekline stikata v prednjih dveh tretjinah in
- III. stopnja – glasilki se zaradi otekline stikata vzdolž celotne glasilke.

Nekatere značilnosti makroskopskega videza RE so vidne na sliki 2.

Mikroskopski videz

Ploščatocelični epitelij je po navadi zadebeljen ali popolnoma brez sprememb, v redkih primerih pa je stanjšan, npr. ob razširitvi procesa (5). Edem v Reinkejevem prostoru nastane zaradi pomnožitve fibronektina, proteoglikanov in glukoaminoglikanov (5, 6). Nekateri avtorji opisujejo tudi razrušenje arhitektonske zgradbe redkih elastičnih ali kolagenskih vlaken (6, 7). Na nastanek edema vplivajo predvsem patološke spremembe v žilni steni, tudi drobljivost žilne stene in s tem povezana njena večja prepustnost (5).

EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOLOGIJA REINKEJEVEGA EDEMA

RE se pojavlja pogosteje pri ženskah kot pri moških (2, 5, 8). Ni še povsem jasno, ali je med bolniki z RE pomembno več žensk zato, ker imajo zaradi krajših glasilk višjo frekvenco nihanja glasilk v primerjavi z moškimi, jih znižanje glasu zato bolj moti kot moške in zato pogosteje poiščejo pomoč, ali pa jih ima dejansko več to bolezen glasilk (9). Večina bolnikov je starih 40–60 let (4).

Kot smo opisali v uvodu, je etiologija RE zelo pisana. Med dejavniki, ki vplivajo na nastanek RE, so nekateri povsem odpravljivi, drugi pa ne; lahko pa jih vsaj omilimo. Vedno pa se posamezni dejavniki med seboj prepletajo. Nekoliko natančneje so etiološki dejavniki navedeni v tabeli 1. Posledica nekaterih etioloških dejavnikov, ki so povezani z nastankom RE, je tudi kašelj. Ta povzroča negovorno mehansko obremenitev grla, saj med kašljem glasilki nenadzorovano udarjata skupaj (10).

Tabela 1. Etiološki dejavniki, povezani z nastankom Reinkejevega edema.

Popolnoma odpravljivi dejavniki	kajenje prekomerna glasovna raba in slaba skrb za glas
Deloma odpravljivi dejavniki	alergije gastroezofagealna in faringolaringealna refluksna bolezen neugodni mikroklimatski pogoji na delovnem mestu ali doma poklicna glasovna obremenjenost hormonske spremembe

Kajenje

Kajenje je daleč najpogostejši etiološki dejavnik, povezan z nastankom RE (11). Kajenje dražljivo vpliva na sluznico gornjih dihal, kar ima za rezultat kronične vnetne spremembe – zadebelitev sluznice ter bodisi povečano tvorbo goste sluzi, ki prekriva sluznico, ali pa zmanjšanje izločanja sluzi (tako zaradi vnetja kot ploščatocelične metaplazije žlez) in z njim povezano suhost sluznice (2, 12). Omenjene spremembe povzročajo kašelj. Snovi iz cigaretnega dima vplivajo tudi na pretok krvi skozi žilje ter na prepustnost žilne stene (13, 14).

Alergija

Alergija je z razvojem RE sicer povezana, vendar po mnenju raziskovalcev ni najpomembnejši etiološki dejavnik. Rezultati študij izpodbijajo vlogo alergične reakcije tipa I (po Coombsu in Gellu) pri nastanku RE. Verjetno je pomembna tudi preobčutljivost tipa III, predvsem v povezavi s prehrabnenimi alergeni, ki pa je izredno težko dokazljiva (15).

Glasovna obremenjenost in nepravilen način govora

Glasovna obremenjenost, npr. zaradi zahtev delovnega mesta, glasnega govorjenja ali kričanja (prekomerna glasovna raba in slaba skrb za glas), pomembno vpliva na razvoj sprememb na glasilkah (16). Ob glasnem govoru ali kričanju glasilki močneje kot navadno udarjata skupaj, kar povzroča drobne poškodbe epitelijske in žilice glasilk, to pa je lahko eden izmed dejavnikov razvoja RE (2).

Poklicna glasovna obremenjenost

Nekateri dejavniki glasovne obremenitve izhajajo iz delovnega mesta (poklici, ki so gla-

sovno obremenjeni, slabi akustični pogoji delovnega mesta itd.), drugi pa iz bolnikov samih (slaba glasovna tehnika in skrb za glas itd.) (10). Na tem mestu opisujemo le obremenitve, ki izhajajo neposredno iz delovnega mesta.

Veliko verjetnost za razvoj glasovnih težav imajo poklici, pri katerih je glas osnovno delovno orodje. Te poklice delimo po Kaufmanu in Isaacsonu v štiri skupine (17):

- 1. skupina: elitni glasovni izvajalci (npr. pevci, igralci, napovedovalci),
- 2. skupina: glasovni profesionalci (npr. učitelji, predavatelji, prodajalci po telefonu, duhovniki, odvetniki na sodišču),
- 3. skupina: glasovno obremenjeni poklici (npr. zdravniki, svetovalni delavci, prodajalci, komercialisti) in
- 4. skupina: glasovno neobremenjeni poklici.

Glasovno najbolj obremenjeni so poklici prve skupine, vendar so ti poklici tudi najredkejši. Večina zaposlenih ni močno glasovno obremenjenih (3. in 4. skupina). Bolniki z RE iz 1. in 2. skupine so še posebno prizadeti, ker zmanjšana možnost kakovostne fonacije zmanjšuje njihovo delazmožnost.

Dejavniki delovnega mesta - mikroklima

Med dejavniki delovnega mesta, ki bi lahko sodelovali v patogenezi RE, najpogosteje opisujejo neugodne mikroklimatske pogoje – npr. hladen tok zraka ob odpiranju hladilnic, prepih na delovnem mestu, vroč in suh zrak (v talilnicah, železarnah), – prašne delce ali druge drobne delce (npr. v lesni industriji, rudarstvu), hlape ali aerosole dražečih snovi (npr. v industriji barv, lakov, kemični industriji), ki vsi dražijo sluznico grla in glasilk in povzročajo nastanek otekline in kašlja (10).

Zatekanje kisle vsebine želodca v grlo in žrelo

Zatekanje kisle vsebine želodca v požiralnik (gastroezofagealni refluks (GER)) se kaže s tipičnima simptomoma zgage in regurgitacije. Za nastanek RE je veliko bolj pomemben LFR, ki pomeni zatekanje vsebine iz želodca v predel žrela in grla. LFR povzroča kronično vnetje sluznice grla in žrela (najpogosteje posteriorni laringitis) s tipičnimi simptomi hripavosti, suhega, dražečega kašlja, občutkom tujka, pogostim odkajljevanjem itn. Kronično vneta sluznica je bolj dovzetna za mehanske in kemične poškodbe (2, 18, 19).

Hormoni

Spremembe hormonskega statusa močno vplivajo na glas. Že fiziološko pride do glasovne spremembe pri moških v puberteti zaradi vpliva moških spolnih hormonov na glasovni aparat, pri ženskah so spremembe precej manj izražene. Do sprememb glasu lahko pride tudi pri zvečanem ali zmanjšanem delovanju ščitnice (20). Znano je, da do sprememb v glasu prihaja tudi zaradi vpliva ženskih spolnih hormonov (ob menstruaciji, nosečnosti, ob uporabi estrogenskih in kombiniranih estrogensko-progesteronskih tablet, po menopavzi) (21, 22). Najnovejše raziskave kažejo, da raven spolnih ter nekaterih ščitničnih hormonov v serumu pomembno vpliva na razvoj RE na glasilkah. O mehanizmu delovanja hormonov na glasilke raziskovalci niso enotnega mnenja (22).

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Anamneza

Poleg standardnega sklopa vprašanj, ki so vedno pomembna pri opredelitvi bolezni (kaj je vzrok obiska zdravnika, kdaj so se težave začele itd.), je iz anamneze treba razbrati podatke, ki jih lahko delimo v dve skupini: opis spremembe glasu in prisotnost dejavnikov tveganja za nastanek glasovne motnje.

Sprememba glasu

Vsak posameznik je kritičen sodnik svojega glasu, zato sta sprememba v glasu (hripavost) in manjša vzdržljivost glasu najpogostejša raz-

loga obiska zdravnika. Bolnika je treba natančno, s ciljanimi vprašanji, izprašati o težavah, ki jih ima, npr.:

- Ali se je vaš glas spremenil?
- Imate občutek, da ste hripavi?
- Kdaj se je hripavost pojavila in ali se spreminja?
- Ali je vaš glas nižji ali višji, kot ste običajno navajeni?
- Se med govorom hitreje utrudite (večkrat umolknete, zajamete sapo, po malo daljšem govorjenju čutite utrujenost, poslabšanje glasu ipd.)?
- Imate občutek, da med govorjenjem (ne nujno med glasnim govorjenjem) bolj napenjate mišice, čutite bolečine v predelu grla?

Perceptivna ocena sprememb v glasu je tesno povezana z izkušnostjo zdravnika, ki bolnika pregleduje, in seveda z bolnikom samim, ter na drugi strani z naravo dela, ki ga opravlja posameznik. Tako bo npr. dekle, ki poje v zboru sopran, hitreje ugotovilo, da ne dosega več pevske višine; učitelj, ki mora v službi veliko govoriti, pa bo opazil utrujenost ob govorjenju (24).

Dejavniki tveganja za nastanek epitelnih sprememb na glasilkah

Z anamnezo je treba natančno opredeliti tudi morebitne dejavnike tveganja za razvoj RE. Povprašati je treba o razvadah (kajenje) in delovnem mestu (ali je delovno mesto tako, da zahteva glasovne napore, ali je obremenjeno v smislu prahu, lesnih opilkov in podobnega). Povprašati je treba tudi o glasovnih navadah (glasen govor, kričanje, petje), težavah v smislu zatekanja kisle želodčne vsebine v žrelo in grlo ter o težavah z alergijami in hormonskih spremembah (npr. hipertiroidizem ali hipotiroidizem) (25). Dejavniki, ki so etiolško povezani z nastankom RE na glasilkah, so lahko povezani še z množico drugih sprememb v otorinolaringološkem področju.

Otorinolaringološki pregled

Pri otorinolaringološkem pregledu je treba biti temeljit, kajti kljub tipični anamnezi ni rečeno, da ima bolnik edino patološko spremembo na glasilkah (nekateri avtorji ta pristop

poimenujejo »ko iščem drevesa, spregledam gozd«). Med pregledom je treba oceniti ušesi, nos s sprednjo in z zadajšjo rinoskopijo, natančno si moramo ogledati tudi ustno votlino in žrelo, nato pa tudi glasilki. V foniatrični ambulanti glasilki ocenjujemo s stroboskopskim pregledom, pri katerem se natančno oceni glasilki, njuno obliko in nihanje med fonacijo. V pregled sodi tudi otipanje vratnih lož (25).

ZDRAVLJENJE

Terapevtska obravnava bolnika z RE naj bo celostna glede na ugotovljene dejavnike tveganja. Svoje mesto ima tako konzervativno kot kirurško zdravljenje.

Konzervativno zdravljenje

Konzervativno zdravljenje RE pomeni predvsem odpravo dejavnikov tveganja, ki smo jih pri bolniku ugotovili. Opustitev kajenja je prvi ukrep in osnova pristopa k zdravljenju bolnika. Ob opustitvi kajenja lahko obolenje ob odsotnosti drugih dejavnikov tveganja popolnoma regradira. Pri bolnikih z alergijo se najpogosteje odločimo za uvedbo zaviralca histaminskih receptorjev, pri bolnikih s simptomi in z znaki LFR za poskus z zaviralcem protonske črpalke. Če ima bolnik poleg znakov LFR tudi znake gastroezofagealne bolezni, ga pošljemo k gastroenterologu. Pri hormonski motnji se po navadi odločimo za posvet s specialistom (endokrinolog, tirolog, ginekolog), saj bi neustrezna hormonska terapija utegnila stanje še poslabšati (2, 26). Veliko težje je ukrepati ob neugodnih mikroklimatskih pogojih na delovnem mestu, saj bolnik izredno težko menja delovišče. Velikokrat napotimo bolnika h govornemu terapevtu za izboljšanje tehnike govora.

Kirurško zdravljenje

V kolikor kljub ukrepom proti dejavnikom tveganja, ki smo jih našteali zgoraj, ne pride do regresije RE in če ima bolnik glasovne motnje kljub glasovni terapiji, se odločimo za operativni poseg. Kirurško zdravljenje RE se je v zadnjih letih precej spremenilo v smislu ohranjanja struktur glasilke, ki bistveno vplivajo na kakovost fonacije. Namesto za lušče-

nje površinskega epitela z zgornje ploskve glasilke v celoti (t. i. deepitelizacijo), ki je dokaj pogosto povzročilo brazgotinsko spremembo glasilke, se danes otorinolaringologi odločajo za mikrolaringoskopsko operacijo, pri kateri prekinejo povrhnji epitelij na zgornji ploskvi glasilke in nato posrkajo edem iz Reinkejevega prostora (27). Nekateri avtorji priporočajo, da v primeru obojestranskega RE glasilki obravnavamo ločeno, da ne pride do nastanka sinehije med glasilkama v sprednji komisuri ob sočasni operaciji na obeh glasilkah (3).

Svetovanje o uporabi glasu in glasovna terapija

Eden izmed pomembnih ukrepov, ki jih mora bolnik usvojiti in se ga tudi vestno držati, je pravilna tehnika fonacije. Bolnik mora biti voljan sodelovati, kajti le tako lahko prepozna svojo težavo in ustrezno spremeni svoje (škodljive) glasovne navade in tehniko.

Glasovna terapija poteka v več korakih (fazah) – predoperacijska ocena bolnikovega glasu, fonacije in govornega vedenja in pooperativno vodenje glasovne rehabilitacije. Pri nekaterih bolnikih se odločimo le za predoperativno obravnavo (po mnenju foniatra ni potrebno pooperativno vodenje ali ga bolnik ne želi), vseeno pa dobijo navodila, kako naj skrbijo za glas. Pri bolnikih, kjer je potrebno pooperativno vodenje glasovne rehabilitacije, to poteka v sodelovanju bolnika, foniatra in predvsem govornega terapevta. Bolnik mora spremeniti način in količino govorjenja v različnih okoliščinah, delati vaje za zmanjšanje napenjanja glasilk, za mehak začetek fonacije, včasih spremeniti način govornega dihanja. Izbira glasovne terapije je odvisna od bolnikovih značilnosti grla in načina fonacije (28).

PRIKAZ PRIMERA BOLNICE Z REINKEJEVIM EDEMOM

Foniatrično ambulanto je obiskala 48-letna učiteljica, ki je opazila, da se ji glas že nekaj let niha, v zadnjih šestih mesecih pa je poleg tega postal še hripav. Poučuje slovenski jezik 25 ur na teden. Bolničin glas se poslabša proti koncu delovnega dne, pa tudi proti koncu tedna je glas vedno bolj hripav. Čez vikend se glas nekoliko izboljša. Svojih delovnih obvez-

nosti ne zmore več. V zadnjih šestih mesecih je bila zaradi hripavosti trikrat na bolniškem staležu po deset dni, to je več kot v celotni delovni dobi doslej. Včasih je rada pela, zdaj pa tega ne zmore več. Ne zadene pravega tona, predvsem pa težko poje v višino. Doma jo opozarjajo, da glasno govori. Gospa kadi že 30 let od 10 do 15 cigaret dnevno. Težav z alergijami ali GER ne navaja. Ne jemlje nobenih zdravil.

Ob otorinolaringološkem pregledu smo našli obsežen obojestranski RE glasilk, glasilki sta bili zadebeljeni, njuna površina je bila gladka, z dobro vidno žilno risbo. Obe glasilki sta bili deloma prekrite s sluzjo. Ob strobo-skopskem pregledu sta edematozna dela glasilk nihala z manjšimi amplitudami. Drugih posebnosti pri pregledu nismo našli.

Bolnica je opravila predoperativno oceno glasu in govora pri logopedu, nato pa je bila zaradi obsežnega RE operirana. Pod kontrolo operacijskega mikroskopa je bil odstranjen trak sluznice z zgornjih ploskev obeh glasilk, iztisnjena in posrkana oteklina iz Reinkejevega prostora. Po operaciji je morala precej zmanjšati glasovni napor za nekaj tednov, praktično molčati pa le nekaj dni takoj po operaciji. Zaradi glasovne obremenitve pri delu in slabe fonacijske tehnike je bila tudi pooperativno vodena pri logopedu. Dobila je natančna navodila, kako naj skrbi za svoj glas v službi in doma, naučiti se je morala pravilne, manj napete tehnike fonacije in govoriti tišje, opustiti je morala tudi kričanje. Svetovali smo ji, naj preneha kaditi.

Z dolgotrajno logopedsko podporo je bolnica v nekaj mesecih po operaciji spremenila svoje govorne navade tako, da ima sedaj redko težave, praviloma le ob glasovni preobremenitvi ali ob prebolevanju okužb dihal. Kajenje je opustila.

RAZPRAVA

Opisana bolnica predstavlja tipičnega bolnika z RE. Bolnica je stara 48 let, to je starost, v kateri se RE najpogosteje pojavlja (5). Poklic učiteljice spada v 2. skupino po Kaufmanu (glasovno zelo obremenjeni poklici) (17). Iz anamnestičnih podatkov smo razpoznali nekatere odpravljljive dejavnike tveganja (kajenje, slaba glasovna raba), ob tem pa tudi poslab-

šanje težav z glasom ob povečani glasovni obremenitvi (tako čez dan kot čez teden). Nekaterih dejavnikov tveganja v anamnezi nismo odkrili (alergije, GER).

Kirurško zdravljenje je bilo nujno, ker je bila masa glasilk zaradi edema v Reinkejevem prostoru tako velika, da ji je povzročala glasovne motnje, ki so ji onemogočale normalno delo v službi. Kirurški pristop je bil dokaj konzervativen, tako da sta relativno majhni rani na zgornji ploskvi glasilk po operaciji omogočali bistveno več čutilnih informacij iz grla med fonacijo ter s tem boljši nadzor nihanja glasilk. Zaradi hitrega celjenja majhnih ran na glasilkah se je bolnici lahko glas hitreje popravil.

Iz anamneze je bilo jasno, da samo kirurško zdravljenje ne bo dovolj za izboljšanje glasu, zato je bila bolnica že pred operacijo in nato po njej obravnavana pri logopedu. Za dejansko dolgotrajno izboljšanje glasu je bila potrebna bolničina velika zavzetost in želja izboljšati svojo fonacijsko tehniko in govorne navade. Največjo težavo pri glasovni rehabilitaciji po navadi ne predstavlja samo sprememba fonacijske tehnike in govornega vedenja, pač pa prenos pridobljenega znanja v vsakdanjo uporabo (28).

Diferencialno diagnostično bi pri bolnici z globokim in s hripavim glasom lahko pomislili tudi na akutni laringitis, kronični laringitis, velik polip na eni ali obeh glasilkah ali hormonsko motnjo.

Akutni laringitis je najpogosteje virusnega porekla, medtem ko je bakterijsko vnetje redko, lahko pa gre za nacepitev bakterijskega povzročitelja na predobstoječo virusno bolezen (superinfekcijo). Glasilki sta zadebeljeni, pordeli in obloženi s sluzjo, bolnik pa ima lahko prisotne tudi nekatere splošne simptome (utrujenost, glavobol, povišana telesna temperatura) (29). Glede na anamnezo in dolgotrajnost bolničnih težav smo to možnost izključili.

Kronični laringitis, značilen predvsem za moške, je povezan z dolgotrajno izpostavljenostjo škodljivim dejavnikom (kajenje, dejavniki delovnega mesta, slaba glasovna raba itd.), včasih pa z dihanjem skozi usta zaradi zapore v nosu. Ob pregledu bi v primeru kroničnega laringitisa našli pordelo, zadebeljeno, usnjato sluznico grla, pri kroničnem

laringitisu niso redke tudi keratotične obloge na glasilkah. Dejavniki tveganja so praktično enaki kot pri RE (30). Pri bolnici smo na podlagi pregleda grla, ki je pokazal precej izražen RE glasilk, to možnost ovrgli.

Podobno klinično sliko hripavega, nizkega glasu in glasovne utrudljivosti lahko daje tudi velik polip glasilke, ki onemogoča popolno stikanje glasilk med fonacijo in zaradi svoje velikosti podobno kot RE poveča maso glasilk. Polipi so lahko povezani z enkratno glasovno travmo, pri naši bolnici pa se je glas postopoma slabšal brez izrazitega sprožilnega dogodka. Večino polipov odkrijemo z natančno indirektno laringoskopijo (31).

Med hormonskimi vplivi, ki bi lahko privedli do znižanja glasu in dolgotrajne hripavosti pri ženski se, poleg tistih, navedenih v razdelku o etiologiji RE, omenja še jemanje

moških spolnih hormonov ali anabolikov. Ti povzročijo zadebelitev *m. vocalisa* in epitelijskega sloja, kar zniža glas (podobno kot pri fantih v puberteti) (32). Tudi to možnost smo z natančno anamnezo ovrgli.

ZAKLJUČEK

RE je ne tako redka bolezen, ki poslabša kakovost bolnikovega glasu. Ker je glas sredstvo, ki omogoča medsebojno sporazumevanje, predstavlja osebnostno značilnost posameznika, za nekatere osebe pa je tudi osnovno delovno orodje. Tako sprememba glasu močno vpliva na bolnikovo življenje. S prepoznavo boleznin in z ustreznim etiološkim zdravljenjem lahko bolnikom močno izboljšamo kakovost življenja.

LITERATURA

- Malki KH, Mesallam TA. Psychosocial assessment of voice problems among Saudi teachers. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 41 (3): 189-99.
- Kravos A, Hočevar Boltežar I. Reinkejev edem glasilk. *Zdrav Vestn.* 2010; 79: 853-60.
- Iro H, Waldfahrer F. Reinke edema. In: Probst R, Grevers G, Iro H, eds. *Basic Otorhinolaryngology. A step-by-step learning guide.* Stuttgart, New York: Thieme; 2006. p. 359.
- Yonekawa H. A clinical study of Reinke's edema. *Auris Nasus Larynx.* 1988; 15 (1): 57-78.
- Kambič V, Gale N. Reinke's edema. In: Kambič V, Gale N, eds. *Epithelial hyperplastic lesions of the larynx.* Amsterdam: Elsevier Science B. V.; 1995. p. 219-23.
- Sakae FA, Imamuru R, Sennes LU, et al. Elastic fibers in Reinke's edema. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010; 119 (9): 609-14.
- Sakae FA, Imamura R, Sennes LU, et al. Disarrangement of collagen fibers in Reinke's edema. *Laryngoscope.* 2008; 118 (8): 1500-3.
- Fuchs B. Zur Pathogenese und Klinik des Reinke-oedems. *HNO.* 1989; 37: 490-5.
- Dejoneckere PH, Kob M. Pathogenesis of vocal fold nodules: new insights from a modelling approach. *Folia Phoniatri Logop.* 2009; 61 (3): 171-9.
- Gluvajič D, Bilban M, Hočevar Boltežar I. Can a voice disorder be an occupational disease? *Zdrav Vestn.* 2012; 81 (11): 791-9.
- Højslet PE, Moesgaard-Nielsen V, Karlslose M. Smoking cessation in chronic Reinke's oedema. *J Laryngol Otol.* 1990; 104 (8): 626-8.
- Dye JA, Kenneth BA. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax.* 1994; 49 (8): 825-34.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation.* 1993; 88 (5 Pt 1): 2149-55.
- Barbieri SS, Weksler BB. Tobacco smoke cooperates with interleukin-1 β to alter β -catenin trafficking in vascular endothelium resulting in increased permeability and induction of cyclooxygenase-2 expression in vitro and in vivo. *FASEB J.* 2007; 21 (8): 1831-43.
- Kravos A, Župevc A, Čizmarevič B, et al. The role of allergy in the etiology of Reinke's edema on vocal folds. *Wien Klin Wochenschr.* 2010; 122 Suppl 2: 44-8.

16. Hočevar Boltežar I. Vozličič na glasilkah. *Med Razgl.* 2010; 49 (2): 201–7.
17. Koufman JA, Isaacson G. The spectrum of vocal dysfunction. *Otolaryngol Clin North Am.* 1991; 24 (5): 985–8.
18. Šereg-Bahar M, Janša R, Hočevar Boltežar I. Glasovne motnje in gastroezofagealni refluks. *Med Razgl.* 2004; 43 Suppl 3: 221–4.
19. Powell J, Cocks HC. Mucosal changes in laryngopharyngeal reflux – prevalence, sensitivity, specificity and assessment. *Laryngoscope* 2013; 123 (4): 985–91.
20. White A, Sim DW, Maran AG. Reinke's edema and thyroid function. *J Laryngol Otol.* 1991; 105 (4): 291–2.
21. Kravos A. Vpliv hormonov na glas. *Med Razgl.* 2012; 51 Suppl 4: 275–8.
22. Tsikoudas A, Kochillas X, Vernham G. Reinke's oedema, hormones and hormone replacement therapy. *J Laryngol Otol.* 2006; 120 (10): 849–52.
23. Kravos A, Hočevar Boltežar I, Geršak K. Serum levels of sex hormones in males with Reinke's edema. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 270 (1): 233–4.
24. Paul BC, Chen S, Sridharan S, et al. Diagnostic accuracy of history, laryngoscopy, and stroboscopy. *Laryngoscope.* 2013; 123 (1): 215–9.
25. Hočevar Boltežar I. Anamneza in preiskava v otorinolaringologiji. *Med Razgl.* 2007; 46 (2): 175–85.
26. BBIVAR: Endocrine influences [internet]. Cincinnati: The Blaine Block Institute for Voice Analysis and Rehabilitation; c2013 [citirano 2013 Jun 27]. Dosegljivo na: http://www.bbivar.com/vp_endocrine_influences.php
27. Nielsen VM, Højslet PE, Karlslose M. Surgical treatment of Reinke's oedema (long term results). *J Laryngol Otol.* 1986; 100 (2): 187–90.
28. Prebil N, Jarc A, Šereg-Bahar M. Glasovna terapija pri bolnikih z Reinkejevimi edemom glasilk. *Med Razgl.* 2012; 51 Suppl 4: 285–9.
29. Iro H, Waldfahrer F. Acute Laryngitis. In: Probst R, Grevers G, Iro H, eds. *Basic Otorhinolaryngology. A step-by-step learning guide.* Stuttgart, New York: Thieme; 2006. p. 357.
30. Iro H, Waldfahrer F. Chronic Nonspecific Laryngitis. In: Probst R, Grevers G, Iro H, eds. *Basic Otorhinolaryngology. A step-by-step learning guide.* Stuttgart, New York: Thieme; 2006. p. 358.
31. ASHA: Vocal Cord Nodules and Polyps [internet]. Rockville: American Speech-Language-Hearing-Association; c2013 [citirano 2013 Jul 29]. Dosegljivo na: <http://www.asha.org/public/speech/disorders/NodulesPolyps/>
32. Amer HE, Asker SA, Mazroa SA. Structural changes and immunohistochemical localisation of epidermal growth factor receptor in the true vocal fold of female albino rats administered anabolic, androgenic steroids, and effects of anti-androgen therapy. *J Laryngol Otol.* 2011; 125 (8): 829–36.

Grega Kragelj¹

Blodnjavi najstnik

V sprejemno ambulanto večje bolnišnice pripeljejo 17-letnega fanta, ki ima po materinih besedah »visoko vročino in se mu blede.« Iz anamneze izveste, da je družina pred dvema dnevoma prišla z dopusta pri sorodnikih na deželi. En dan po prihodu domov je potožil, da ga boli glava in da se mu vrti. Ko so izmerili temperaturo je bila ta 37,7 stopinje. Do današnjega jutra je vročina narasla na 39,5 stopinje. Bil je cepljen po programu, dodatno še proti pnevmokoku.

Fant ne govori, tudi na preprosta vprašanja da/ne ni sposoben odkimati. Je vidno prizadet, diha zelo plitko. Še enkrat izmerite telesno temperaturo, ki sedaj znaša 40 stopinj. Nato ga natančno pregledate in ugotovite, da ima otrpel tilnik. Izmerite tlak, ki znaša 100/80 mmHg, srčna frekvenca pa je 120 utripov na minuto. Njegova koža je bledikasta, topla in znojna. Na koži niste opazili izpuščaja.

Vprašanja

1. Na katero življenje ogrožujoče stanje morate pomisliti?
2. Katere bolezni ali motnje bi diferencialno diagnostično še lahko povzročale tako klinično sliko?
3. Na kratko zastavite načrt obravnave takega bolnika?
4. Za popolno diagnozo ste se odločili odvzeti kri za laboratorij. Kakšna odstopanja pričakujete v laboratorijskih izvidih?
5. Naredili boste lumbalno punkcijo. Kakšen izvid pregleda likvorja bi govoril v prid vaši delovni diagnozi?
6. Kateri mikroorganizmi najpogosteje povzročajo bolezen, ki jo zdravite?
7. Ali cepljenje izključuje pnevmokoka kot možnega povzročitelja?
8. Zakaj bi bil podatek, da ima bolnik kožni izpuščaj, pomemben?
9. Kako boste zaključili zdravljenje bolnika?

¹ Grega Kragelj, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1525 Ljubljana; grega.kragelj@gmail.com

Odgovori

1. Pomisliti moramo na meningitis.
2. Skladno klinično sliko bi lahko dal encefalitis, možganski absces, subduralni empiem, subarahnoidna krvavitev, medtem ko bi lahko motnje zavesti ob spremljajoči okužbi povzročile tudi poškodbe glave, zastrupitve ali elektrolitske motnje. Ne smemo pozabiti na možnost uživanja prepovedanih drog.
3. 1. Okvirni nevrološki pregled in ocena varnosti lumbalne punkcije.
2. Lumbalna punkcija, če ni kontraindikacij zanjo.
3. Uvedba izkustvene antibiotične terapije – pri mladem odraslem je to cefalosporin tretje generacije intravensko. Dodamo tudi 10 mg deksametazona na šest ur. Pred uvedbo antibiotika odvezamo hemokulturo.
4. Pričakujemo povečano koncentracijo levkocitov, lahko tudi pomik v levo. Povišan bo CRP.
5. Levkociti (nevtrofilci) v likvorju, povečana koncentracija beljakovin in zmanjšana koncentracija glukoze v likvorju.
6. Najpogostejši bakterijski povzročitelji meningitisa so *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, medtem ko incidenca meningitsov zaradi okužbe s *H. influenzae* upada zaradi cepljenja. Pri drugih skupinah bolnikov (starejši, s spremljajočimi boleznimi) lahko tudi *Listeria* ali po Gramu negativni bacili. Glive ali paraziti so redki povzročitelji meningitisa. Virusi povzročajo serozni meningitis, ki ima manj dramatično klinično sliko in se razvija nekoliko počasneje, čeprav so lahko izraženi enaki simptomi in znaki kot pri gnojnem meningitisu.
7. Ne. Na voljo so 4 pnevmokokna cepiva in sicer 7, 10, 13 in 23-valentno cepivo. Bolezen lahko povzroči eden izmed serotipov, proti kateremu nismo cepljeni. Obenem lahko na cepivo ne odgovorimo.
8. Bolnik z znaki meningitisa in kožnim izpuščajem ima zelo verjetno meningokokcemijo.
9. Bolnika usmerite na ustrezen oddelek bolnišnice (infekcijski oddelek, oddelki interne medicine ali nevrološki oddelki), kjer bo ostal nadzorovan in zdravljen.

LITERATURA ZA DODATNI ŠTUDIJ

1. Čížman M. Gnojni meningitis – klinika in zdravljenje. Med Razgl. 2009; 48 Suppl 5: 17–21.
2. Southwick F. Central Nervous System Infections. In: Southwick F, ed. Infectious disease. A clinical short course. New York: McGraw – Hill; 2008. p. 139–66.

Dinko Zavrl¹

Hipertenziven bolnik z znižanim kalijem

V ambulantno družinskega zdravnika pride 56-letni bolnik, ki se že 6 let zdravi zaradi arterijske hipertenzije. Kljub trtirni antihipertenzivni terapiji je krvni tlak še vedno povišan (179/98 mmHg). Že dlje časa se zdravi zaradi dislipidemije. V statusu razen prekomerne prehranjenosti ne opazimo posebnosti.

Ob zadnjem pregledu smo opravili odvzem krvi za določitev elektrolitov in maščob v krvi. Takrat smo pri bolniku prvič ugotavljali znižan kalij (3,7 mmol/L).

Predpisali smo mu nadomestek kalija v obliki tablet in ga naročili na ponovni pregled čez en teden.

Od redne terapije prejema ACE inhibitor, antagonist kalcijevih kanalčkov, blokator receptorjev beta in statin.

Vprašanja

1. Kaj bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Kaj pri gospodu povzroča opisano klinično sliko?
3. Ali gre za pogost vzrok sekundarne arterijske hipertenzije?
4. Ali lahko pri vseh bolnikih, za katere sumimo, da imajo omenjeno diagnozo, pričakujemo znižan kalij?
5. Kakšna je etiopatogeneza vaše delovne diagnoze?
6. Kaj bi bil pri gospodu prvi diagnostični korak?
7. S testiranjem ste potrdili vaš sum, s čim pa bi dokončno potrdili vašo diagnozo?
8. Kljub potrditvi diagnoze še vedno ne poznamo etiologije, s čim bi jo natančneje opredelili?
9. Kakšne so možnosti zdravljenja?

¹ Dinko Zavrl, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1104 Ljubljana; dinko.zavrl@gmail.com

Odgovori

1. Primarni aldosteronizem.
(Opomba: izraz primarni hiperaldosteronizem, ki ga v praksi pogosto slišimo, ni pravilen.)
2. Omenjeno klinično sliko povzroča avtonomno izločanje aldosterona.
3. Da, prevalenca primarnega aldosteronizma je vsaj 5 % pri splošni populaciji bolnikov s hipertenzijo in do 20 % pri rezistentni hipertenziji.
4. Omenjeno elektrolitsko motnjo lahko pričakujemo le pri tretjini bolnikov.
5. Obojestranska idiopatska hiperplazija skorje nadledvičnic, aldosteron producirajoči adenom, primarna enostranska adrenalna hiperplazija, aldosteron producirajoči karcinom, familiarni hiperaldosteronizem tip 1, 2 ali 3.
6. Pri gospodu bi najprej izvedli presejalno testiranje z določitvijo plazemske aktivnosti renina (PRA) in plazemske koncentracije aldosterona.
7. Ker je primarni aldosteronizem po definiciji skupina bolezni z avtonomnim izločanjem aldosterona, ki ga ni moč zavreti z obremenitvijo s soljo, bomo izvedli obremenitveno testiranje s fiziološko raztopino.
8. Opredelitev najprej iščemo slikovno diagnostično, z uporabo računalniške tomografije nadledvičnice. Na podlagi izvida lahko izključimo adenokarcinom nadledvičnice in opredelimo morfologijo za morebitno nadaljnje spremljanje. Glede na to, da pri bolniku ni absolutnih kontraindikacij za operativno zdravljenje, ga napotimo na selektivno katetrizacijo nadledvičnih ven in tako ugotovimo ali je substrat za avtonomno izločanje aldosterona eno- ali obojestranski. Od tega je namreč odvisno ali bomo bolnika zdravili kirurško ali konzervativno.
9. V primeru, da je patologija omejena na eno stran in je bolnik operabilen se odločimo za laparoskopsko adrenalektomijo. Če je patologija obojestranska, uvedemo zdravljenje z neselektivnim antagonistom mineralokortikoidnih receptorjev – spironolaktonom. V primeru stranskih učinkov omenjeno zdravilo zamenjamo z bolj selektivnim, a dražjim antagonistom eplerenonom.

Anja Kovač¹, Saša Štupar²

5. Tečaj potovalne medicine

Tečaje potovalne medicine organizira Sekcija za tropsko in potovalno medicine pri Slovenskem zdravniškem društvu v sodelovanju s Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKC) vsake štiri leta. Že 5. tečaj potovalne medicine je potekal 25. in 26. oktobra v prostorih UKC.

Tečaj je namenjen vsem zdravnikom, ki se pri svojem delu srečujejo s popotniki in jih področje potovalne medicine zanima, študentom medicine in ostalim, ki radi potujejo. Po uvodnih besedah profesorja Piklja smo spoznali posebnosti potovalne in tropske medicine, se poučili o epidemijah bolezni in o pomenu širjenja večkratno odpornih bakterij za popotnika. Predstavljene so bile slovenske smernice in novosti na področju cepljenj in kemoprofilakse za popotnike ter značilnosti potnikov, ki običejejo potovalne ambulante Zavodov za zdravstveno varstvo (ZZV).

Nato smo izvedeli nekaj o posebnih skupinah popotnikov (otroci, bolniki s HIV) in o obravnavi popotnika, ki pride v ambulanto družinske medicine in ambulanto za tropske bolezni ter popotnika, ki kaže določene simptome okužbe, po vrnitvi domov. Zadnji del prvega dne je bil namenjen diagnostiki parazitskih okužb, malarije in testiranju po vrnitvi iz tropov. Predstavljen je bil protokol obravnave mednarodno posvojenih otrok.

Organizatorji so pripravili tudi dve presenečenji, nastop skupine tolkalcev in plešalk afriškega plesa ter satelitski simpozij

Moje pesmi, moje tropske bolezni, kjer so asist. mag. Marko Pokorn, dr. med., Klemen Dovč, dr. med., in Karin Možina, študentka medicine, združili dobro glasbo s kakovostnimi besedili, s katerimi so naredili pregled ter povzetek, vsega česar ste si kadar koli želeli vedeti o infekcijskih boleznih.

V soboto, 26. oktobra, sta nas čakala še dva sklopa, prvi je bil sklop predavanj o shistosomozni, trebušnemu tifusu in paratifusu, spolno prenosljivih okužbah, endemskih mikozah ter protiparazitskih zdravilih. V drugem sklopu so sledile delavnice. V manjših skupinah smo poskušali pripraviti načrt in svetovanje popotniku, ki se odpravlja na pot v Južno Ameriko in jugovzhodno Azijo. Obravnavali smo tudi primer popotnika od svetovanja pred potovanjem pa do zdravljenja bolezni, ki se je pojavila po vrnitvi domov. Poskušali smo odgovoriti na nekaj najpogostejših vprašanj popotnikov, ki se pred potovanjem obrnejo na elektronski naslov ZZV Ljubljana.

Večina udeležencev je bila študentov medicine, morda smo pogrešali številčnejšo udeležbo specialistov družinske medicine, ki so velikokrat prvo sito informacij za popotnike. Tečaj je bil odlično izpeljan, za kar gre zasluga vsem zaposlenim na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja, ki so pri izvedbi sodelovali. Posebej omenjamo asist. Tadejo Kotar, dr. med. Organizatorji so z usklajenim skupinskim delom tako dokazali, da afriški rek »Če želiš iti hitro, pojdi sam. Če želiš priti daleč, potuj s skupino.« res velja.

¹ Anja Kovač, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; anja5kovac@gmail.com

² Saša Štupar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Črt Zavrnik¹

5. Sinapsina nevroznanstvena konferenca 2013

5th SiNAPSA Neuroscience Conference 2013

Med 27. in 29. septembrom 2013 je v Ljubljani potekala že peta Sinapsina nevroznanstvena konferenca (angl. *SiNAPSA Neuroscience Conference*) v organizaciji Slovenskega društva za nevroznanost (SiNAPSA). Ta dogodek, ki predstavlja enega od temeljev delovanja društva, se tradicionalno odvija na vsaki dve leti. Prostori Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani so tako za slabih 72 ur postali stičišče številnih svetovnih strokovnjakov s področja nevroznanosti, in sicer iz Slovenije, Združenih držav Amerike, Velike Britanije, Češke, Italije, Hrvaške, Avstrije, Švedske, Nemčije, Francije, Avstralije ter številnih drugih.

Dogodek je obsegal široko področje nevroznanstvenega udejstvovanja – molekularno nevrobiologijo, nevrokemijo, poskuse na živalih, razvojno in odraslo nevrologijo, psihiatrijo, psihologijo in kognitivno nevroznanost. Konferenca je obsegala tako vabljen predavanja kot tudi tematske in satelitske simpozije. Kar obsežen del programa pa je obsegala tudi predstavitev plakatov – ogledali smo si jih lahko kar 80.

Organizatorji so se odločili, da kot uvod v osrednji dogodek organizirajo forum mladih nevroznanstvenikov (angl. *Young Neuroscience Forum Ljubljana 2013*). S tem so nam tistim, ki smo šele na začetku svoje kariere in v svet znanosti šele vstopamo, omogočili, da predstavimo svoje delo, dobimo neprecenljiv odziv starejših kolegov, se seznanimo z možnostmi

zaposlitve in spletemo nove poslovne in zasebne vezi. Od 80 prijavljenih povzetcov je komisija izbrala osem, ki so svoje delo predstavili tudi s krajšim predavanjem.

Po forumu mladih nevroznanstvenikov je prof. Olaf Sporns z *Indiana University* v Bloomingtonu s svojim predavanjem *Integrating network structure and function in the human brain* tudi uradno odprl osrednji dogodek konference. Uvodno predavanje je bilo posvečeno prof. dr. Andreju O. Župančiču, ustanovitelju Inštituta za patofiziologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

V soboto je potekal celodnevni posvet o placebo. Slednji je bil namenjen predvsem psihiatrom, nevrologom, kliničnim psihologom ter študentom, pa tudi vsem ostalim. Danes se placebo večinoma opredeljuje kot »snov ali poseg brez lastnega specifičnega učinka za določeno stanje ali bolezen, ki pa pri prejemniku izzove izboljšanje istega bolezenskega stanja, okvarjene funkcije in počutja« (Bresjanac M. Učinek placeba brez lažnih zdravil in zavajanja. *eSinapsa*. 2013; 5). Namen delavnice je bil predstavitev in posvet o nekaj najnovejših dognanjih in raziskavah, ki omogočajo ponovno opredelitev termina placebo. Delavnica je bila razdeljena v naslednje sklope: uvod v placebo, mehanizem placeba v določenih stanjih (bolečina, Parkinsonova bolezen, depresija itd.) ter uporaba placeba v poskusih in etične dileme placeba.

¹ Črt Zavrnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; crt.zavrnik@gmail.com

Ana Dovč¹

Uporaba informacijskih tehnologij v vsakodnevni medicinski praksi – poročilo s kongresa

V torek, 19. novembra 2013, je v popoldanskih urah v veliki predavalnici Medicinske fakultete v Ljubljani potekal tradicionalni kongres Medicinskih razgledov, tokrat z zelo aktualno tematiko uporabe informacijskih tehnologij v biomedicini.

Dogodek je otvoril nagovor dekana Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani prof. dr. Dušana Šuputa, ki nas je spomnil, da je najstarejša informacijska tehnologija kar naš govorni aparat, čeprav nas uporaba le-tega ni zadovoljivo pripravila na soočenje s hitro spreminjajočim se svetom deljenja in obdelave informacij. Temu je sledilo skupno devet predstavitev, ki so se vsebinsko ločili na dva dela – prvi je bil bolj teoretično obarvan, medtem ko so bile v drugem delu predstavljene nekatere možnosti praktične aplikacije obstoječih informacijskih tehnologij.

Pri opisovanju stanja novih odkritij in spoznanj se v zadnjih letih najpogosteje uporabljajo izrazi poplava ali eksplozija informacij. Ocenjuje se, da se število objavljenih informacij podvoji vsakih osem let in še zlasti v biomedicini je napredek skoraj sapo jemajoč. Že na portalu *PubMed* ameriške *National Library of Medicine* in *National Institutes of Health* je vsako leto objavljenih čez 700.000 člankov, od katerih je zaradi stalnega napredka kakšen zastarel že kmalu po objavi; letno pa naj bi jih zastarelo 10–20%.

Ob takem tempu dotoka novih člankov in virov podatkov je nujno, da te tudi pazljivo izbiramo in kritično ovrednotimo in kdo drug bi nam lahko bil pri tem v večjo pomoč kot že nam dobro znani kuratorji znanja iz Centralne medicinske knjižnice (CMK). Pod krovnim naslovom *e-Ponudba CMK: gradivo za študij in klinično delo vedno pri roki* je predstavitev

začela predstojnica CMK mag. Anamarija Rožič, ki je izpostavila predvsem potrebo po informacijski pismenosti – ki jo CMK uspešno izpolnjuje tako z izobraževanjem članov CMK, kot tudi s sodelovanjem pri predmetu Biomedicinska informatika v času dodiplomskega študija. Potrebam po vseživljenjskem izobraževanju na strokovnem področju pa zadovoljuje z nabavo dostopa do skoraj 3.000 e-revij in preko 40.000 e-knjig, za kar letno vloži nepredstavljivo veliko denarja – v letu 2013 kar 520.000 evrov.

Predstavitve je nadaljevala Boža Oberč, ki je predstavila podatkovno bazo *Access-Medicine* založbe McGraw-Hill, ki je bogata zbirka knjig v elektronski obliki, med drugim tudi *Harrison's Principles of Internal Medicine* in drugih učbenikov s seznamov priporočene literature. Pri kliničnem delu pa nam bolj kot učbeniki pomagajo konkretni podatki o primerih bolnikov in kliničnih stanjih, čemur služi orodje *DXplain* – sistem za podporo pri odločanju, ki sta ga razvila ameriški *Harvard School of Medicine* in *Massachusetts General Hospital*.

Nit je nato prevzela Vesna Cafuta s kratkim povzetkom o uporabi podobnega orodja za klinično odločanje *Best Practice* – v izvedbi *BMJ Group* Britanskega združenja za medicino –, ki pa za razliko od *DXplain* vsebuje tudi slovenske smernice. Za še večjo priročnost lahko člani CMK do te podatkovne baze dostopajo tudi preko mobilne aplikacije.

Sklop CMK je zaključila mag. Nana Turk, ki je podala nekaj napotkov o že znanih in manj znanih bibliografskih zbirkah. Med zadnje spada vsekakor neodvisen brskalnik *Trip Database*, ki je zasnovan za podajanje odgovorov na zastavljena klinična vprašanja.

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

Predstavljeni pa so bili seveda tudi že prej omenjena zbirka *PubMed* in njeni manj slavni izpeljavi *PubMed Health* in *PubMed Clinical Queries*, ki služita bolj preskrbi z relevantnimi informacijami v realnem okolju, torej ob kliničnem delu.

Sledilo je nekaj predstavitev o podatkovnih bazah, ki jih utegnemo rabiti pri delu. Prof. dr. Mojca Kržan in prof. dr. Lovro Stanovnik sta z nekaj primeri prikazala podatkovni bazi *Gold Standard Clinical Pharmacology* mednarodnega založniškega giganta Elsevier in portal *Drugs.com* zasebnega novozelandskega podjetja, usmerjenega predvsem na ameriški trg. Vsebinsko je *Clinical Pharmacology* sicer bolj bogata baza, vendar za bistveno višjo ceno (CMK sicer ima licenco za uporabo), medtem ko je *Drugs.com* prosto dostopen. Obe podatkovni bazi imata tudi aplikaciji za mobilne telefone.

Svoj zorni kot je o aplikacijah za iskanje podatkov o zdravilih povedal še mladi podjetnik in trenutno specializant lekarniške farmacije Tadej Kotnik, avtor podatkovne baze in aplikacije *Draagle*. Ta ima pred zgoraj omenjenimi očitno prednost slovenskega jezika, vendar je zaenkrat še v fazi razvoja in zato ne vsebuje zagotovljeno pravih in preverjenih informacij, ampak le informacije, ki jih posredujejo proizvajalci zdravil v dokumentu Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Ne samo nove variacije na temo, ampak tudi svežo temo je načela mag. Martina Puc, in sicer o prehranskih dopolnilih in vrednotenju njihovega vpliva na zdravje naših osebincev. S pomočjo spletne strani *pretehtajte.si* in plačljive podatkovne baze *P3 Professional* lahko po novem dostopamo tudi do podatkov o sestavi prehranskih dopolnil, ki so naprodaj na slovenskem trgu – vsekakor področje, ki postaja vse bolj prisotno tudi v slovenskem zdravstvu, zaradi česar je nujno, da se o njem informiramo ali si vsaj ustvarimo mnenje.

Prvi del kongresa se je zaključil s predavanjem Klemna Peternela v sodelovanju z dr. Urbanom Sedlarjem – oba prihajata s Fakultete za elektrotehniko – o izbranih mobilnih aplikacijah in elektronskih pripomočkih. V živo smo videli le majhen delček trenutno uporabljanih konceptov in idej, vendar je bilo že to dovolj, da nas je navdihnilo in navdušilo, sploh pa je jasno, da je tukaj

za poučevanje in podpiranje tako ponudnikov kot prejemnikov zdravstvene oskrbe še veliko neizkoriščenega potenciala.

Po odmoru so se nam pridružili za bolj praktično naravnano predavanje strokovnjaki z Inštituta za biostatistiko in medicinsko informatiko: doc. dr. Jure Dimec je namenil nekaj minut opisu spletne učilnice Medicinske fakultete, ki je novo (in trenutno tudi ne dovolj izkoriščeno) orodje za poučevanje in stik s študenti. Doc. Dimec je predstavil tudi delo svojega kolega asist. dr. Dimitarja Hristovskega o sistemih za odgovarjanje na vprašanja, ki nudi možnost bolj natančnega iskanja informacij na podlagi odkrivanja znanja na osnovi literature s pomočjo ključnih besed in povezave med njimi. Ta sklop je zaključil asist. dr. Brane Leskovšek, ki je za nas spregovoril o zanimivem napredku na področju telemedicine oz. zdravja na daljavo.

Kot logično nadaljevanje zdravja na daljavo sta sledili kratki predstavitvi o uporabi informacijske tehnologije na terenu: prva o komercialni mobilni aplikaciji *iHelp* (Borut Lončarevič) in druga o spletni strani *AED* baza Slovenije (projekt Katedre za anesteziologijo in reanimatologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, predstavil Matej Jenko). Obe namenjeni nudenju prve pomoči pri nenadnem srčnem zastoju se kljub temu kar pomembno razlikujeta v pristopu do uporabnika, kar pa je navsezadnje tudi logično, ker smo vendarle posamezniki tako različni med seboj in radi posegamo po različnih metodah in rešitvah. Zanimivo bo spremljati nadaljnji razvoj tovrstnih aplikacij in spletnih strani za pomoč na terenu, kot tudi dognanja o pristopih, ki so uporabnikom najbolj prijazna.

Kongres je imel priložnost popeljati do zaključka Matic Meglič z Inštituta za varovanje zdravja. Kot se za zadnje predavanje spodobi, je bilo tudi to dinamično in izredno zanimivo, sploh ker se je lotevalo problematike vključevanja mladih v zdravstvene probleme prihodnosti z uporabo družabnih omrežij in igrice. Skupaj s predavanjem Klemna Peternela v prvem delu kongresa smo tako dobili bežen vpogled v verjetno prihodnost zdravstvene oskrbe, ki se vedno bolj seli na splet in na prenosne naprave, kar odpira celo vrsto novih možnosti, hkrati pa tudi težav z varovanjem

podatkov in zasebnosti, da ne omenjamo etičnih posledic.

Glede samega dogodka lahko rečemo, da je bil dobro obiskan, kar tako zanimivi in aktualni temi tudi pritiče. Pod pričakovanji je bil edino odziv občinstva oz. pomanjkanje le-tega, kar pa verjetno odseva zelo širok razpon v predznanju udeležencev; od zdravnikov, ki so diplomirali še v času pred informacijskim bumom in ne dovolijo niti računalnika v svoji ambulanti, do navdušencev, za katere je bila vsebina že praktično stara novica.

Še bolj pereč problem pa je, da tudi na kongresu, namenjenemu uporabi informacijskih tehnologij v vsakdanji medicinski

praksi, ni bilo skoraj nič govora o gospodarskih, pravnih, predvsem pa družbeno-etičnih vidikih razvoja informacijske tehnologije. Pričakovati je namreč precejšno spremembo v načinu zdravljenja v prihajajočih letih in desetletjih, od vedno večje usmerjenosti k uporabniku v zdravstvu na eni strani, do vedno večjega razkoraka med oskrbovanci zdravstvenega sistema glede poučenosti in zahtevnosti na drugi strani. Zato se veselimo večje vključitve sodobnih možnosti, ki jih ponuja informacijska tehnologija, v izobraževanje in usposabljanje (bodočih) zdravnikov, predvsem pa več razprav o njenih dolgoročnih posledicah.

ESC 2013: francoski udeleženci kolesarske dirke Tour de France živijo v povprečju šest let dlje od vrstnikov

European Society of Cardiology, september 2013

Koristni učinki redne zmerne telesne vadbe na srčno-žilno zdravje so dobro znani in potrjeni v številnih raziskavah, možni škodljivi učinki redne zelo intenzivne telesne vadbe na srce pa ostajajo nedorečeni. Podatki o dolgoročnih izidih pri vrhunskih športnikih, posebej tistih, ki so tekmovali v vzdržljivostnih športih, so razmeroma pičli, še posebej skromni pa so podatki o tekmovalnih kolesarjih in specifičnih vzrokih smrti pri njih. Francoski raziskovalci iz Centra za nenadno srčno smrt, ki deluje v okviru bolnišnice Georges Pompidou v Parizu, so zato ocenili umrljivost zaradi vseh vzrokov pri francoskih udeležencih kolesarske dirke Tour de France v letih 1947–2012 in zbrali podatke o vzrokih smrti. Na francoske udeležence, je v predstavitvi ugotovitev na vsakoletnem Evropskem kardiološkem kongresu v Amstredamu povedal dr. Xavier Jouven iz omenjenega središča, so se omejili zato, da so lahko s poizvedbami po nacionalnih registrih zbrali popolne podatke in vzporedili umrljivost s primerljivim francoskim prebivalstvom.

Analiza je zajela 748 kolesarjev (30% vseh tekmovalcev), ki so se v obdobju 1947–2012 prvič udeležili dirke Tour de France in so na dirki nastopil povprečno 2,5-krat. Njihova srednja starost ob prvem nastopu je bila 25,1 let (razpon med skrajnima četrtinama 23,7–26,6 let), rojeni so bili v letih 1910–1989. Do septembra 2012 je umrlo 208 preiskovancev, primerjava s francoskim moškim prebivalstvom pa je pokazala, kar je dr. Jouven posebej izpostavil kot presenetljivo ugotovitev, da je bila njihova umrljivost za kar 41% manjša (standardizirano razmerje umrljivosti 0,59; 95% razpon zaupanja 0,51–0,68) oz. da so živeli v povprečju šest let dlje kot

vrstniki. Podobno so ugotovili tudi ko so analizirali umrljivost v obdobjih 1947–1970, 1971–1990 in 1991–2010, ki so jih izbrali glede na takrat prevladujočo vrsto dopinga (alkohol, amfetamini oz. eritropoetin), umrljivost v posameznih starostnih skupinah in umrljivost glede na vzroke smrti (razen neznane smrti, ki je bila pri kolesarjih znatno pogostejša).

Dr. Jouven je v zaključku opozoril na veliko pristranskost pri izbiri preiskovancev, saj gre za posameznike z veliko telesno zmogljivostjo in gensko zasnovo, ki jim omogoča vrhunske dosežke v športu, ter na vplive številnih dejavnikov iz okolja ter življenjskega sloga, ki jih v analizi niso mogli izločiti. Ugotovitve zato ne omogočajo zanesljive presoje glede koristi in tveganja dolgotrajnega udejevanja v športu na vrhunski ravni. Podobnega mnenja je bil tudi dr. Sanjay Sharma z univerze St. George (London, Velika Britanija), ki je kot vabljeni razpravljavec komentiral predstavljene rezultate. Udeleženci dirke Tour de France, je opozoril, so med telesno najzmogljivejšimi ljudmi, ki vadijo z 10–20-krat večjo intenziteto kot je priporočena za preprečevanje srčno-žilnih bolezni, zato primerjava s povprečjem prebivalstva morda ni najbolj umestna. Vsekakor bi bilo treba pri teh posameznikih ovrednotiti tudi druge srčno-žilne izide, kot so razširjenost fibrilacije predvorov ali pogostnost vsaditve srčnega spodbujevalnika. Raziskava je po njegovem mnenju pokazala le, da posamezniki, ki so sposobni udeležbe na dirki Tour de France, živijo v povprečju 6–7 let dlje od vrstnikov. Poročilo o raziskavi je bilo objavljeno tudi na spletni strani revije *European Heart Journal* (*Eur Heart J.* 2013; 34: doi: 10.1093/eurheartj/eh347).

ESC 2013: zdravljenje z otamiksabanom ne izboljša izida pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom brez dviga ST-spojnice

European Society of Cardiology, september 2013

Velik napredek v zdravljenju bolnikov z akutnim koronarnim sindromom brez dviga ST-spojnice, ki ga omogočajo kombinacije protiagregacijskih in parenteralnih protikoagulacijskih zdravil ter pogostejša invazivna obravnava, ni povsem odpravil slabega razpleta pri teh bolnikih. Mednarodna skupina raziskovalcev je, spodbujena z obetavnimi rezultati kliničnega preizkušanja faze II, zasnovala in izpeljala veliko randomizirano kontrolirano raziskavo, v kateri je primerjala zdravljenje z neposrednim zaviralcem faktorja Xa otamiksabanom in zdravljenje z nefrakcioniranim heparinom in eptifibatidom pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom brez dviga ST-spojnice, pri katerih je bila načrtovana invazivna oskrba. Rezultati so bili hkrati predstavljeni na vsakoletnem Evropskem kardiološkem kongresu, ki poteka v teh dneh v Amsterdamu, in na spletni strani revije *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2013; 310: doi:10.1001/jama.2013.277165).

Raziskava, ki je potekala v 568 središčih v 55 državah, je bila zasnovana v dveh stopnjah, je v predavanju na prvem zasedanju Hot Line povedal dr. Philippe Gabriel Steg iz bolnišnice Hôpital Bichat (Pariz, Francija). Na prvi stopnji so 5.907 bolnikov naključnostno razporedili v tri skupine, ki so prejele otamiksaban v manjšem (intravenska injekcija 0,08 mg/kg + intravenska infuzija s hitrostjo 0,1 mg/kg/h) oz. večjem odmerku (intravenska injekcija 0,08 mg/kg + intravenska infuzija s hitrostjo 0,140 mg/kg/h) ali nefrakcionirani heparin in ob perkutanem posegu še eptifibatid. Zdravljenje je bilo skrbno zaslepljeno, vsi bolniki so ob tem nezaslepljeno prejeli še acetilsalicilno kislino in zaviralec ADP receptorjev (klopidogrel, prasugrel ali tikagrelor). Po načrtovani vmesni analizi so raziskavo nadaljevali z dvema skupinama naključnostno izbranih bolnikov, ki so bili

zdravljeni bodisi z večjim odmerkom otamiksabana (po priporočilu odbora za nadzor podatkov in varnosti glede na rezultate vmesne analize) bodisi z nefrakcioniranim heparinom in eptifibatidom. Glavno merilo učinkovitosti je bila skupna pojavnost smrti in neusodnega srčnega infarkta v prvih sedmih dneh, glavno merilo varnosti pa skupna pojavnost velike krvavitve po opredelitvi TIMI in manjše krvavitve v istem obdobju.

V sedmih dneh je umrlo ali utrpelo neusodni srčni infarkt 5,5% bolnikov (279 od 5105 bolnikov), ki so prejeli otamiksaban, in 5,7% bolnikov (310 od 5.466 bolnikov), ki so prejeli nefrakcionirani heparin in eptifibatid. Razlika ni imela statističnega pomena (relativno tveganje 0,99; 95% razpon zaupanja 0,85–1,16). Podobno so ugotovili tudi v ločeni analizi umrljivosti in pojavnosti neusodnega srčnega infarkta ter v analizi pojavnosti drugih opazovanih dogodkov, kot so s posegom povezani trombotični zapleti. Pojavnost krvavitev, ki so bile zajete v glavnem merilu varnosti, je bila v skupini, ki je prejela otamiksaban, dvakrat večja kot v skupini, ki je prejela nefrakcionirani heparin in eptifibatid (3,1% proti 1,5%; relativno tveganje 2,13; 95% razpon zaupanja 1,63–2,78). Dr. Steg je poudaril, da rezultati v nobeni od številnih protokolov raziskave opredeljenih podskupin niso odstopali od opisanih. Analiza učinkovitosti in varnosti zdravljenja z manjšim odmerkom otamiksabana je pokazala, da je bil le-ta manj učinkovit in tudi manj varen kot kombinacija nefrakcioniranega heparina in eptifibatida. Rezultati tako po mnenju dr. Stega niso posledica napačne izbire odmerka, temveč odražajo neugodno razmerje med učinkovitostjo in varnostjo akutnega zdravljenja z zaviralcem faktorja Xa v dobi dvojnega protiagregacijskega zdravljenja in rutinske zgodnje invazivne obravnave bolnikov z akutnim koronarnim sindromom.

ESC 2013: kadilci, ki preživijo do sedemdesetega leta, izgubijo v povprečju štiri leta življenja

European Society of Cardiology, avgust 2013

Številne raziskave so pokazale, da dolgotrajno kajenje od zgodnje odrasle dobe skrajša pričakovano življenjsko dobo za približno 10 let, približno četrtnina kadilcev umre pred 70. letom starosti. Tveganje, ki ga prinaša kajenje, in korist opustitve kajenja sta pri starostnikih manj zanesljivo opredeljena, zato so britanski raziskovalci z Univerze v Oxfordu preučili podatke za 7.000 starejših moških (povprečna starost 77 let, razpon 66–97 let), ki so jih v letih 1997–2012 sledili v prospektivni raziskavi Whitehall Study.

V 15 letih sledenja je umrlo 5.000 preiskovancev, je v predavanju na vsakoletnem Evropskem kardiološkem kongresu, ki se je danes pričel v Amsterdamu, povedal dr. Jonathan Emberson z omenjene univerze. Umrljivost kadilcev je bila za približno 50% večja, predvsem zaradi večje umrljivosti zaradi srčno-žilnih bolezni, raka in bolezni dihal. Podob-

no, vendar nekoliko manjšo ogroženost so ugotovili tudi za kadilce, ki so nedavno opustili kajenje. Primerjava s preiskovanci, ki niso nikoli kadili, je pokazala, da je bila umrljivost preiskovancev, ki so opustili kajenje do 25 let poprej (srednja vrednost 14 let), za 28% večja, umrljivost preiskovancev, ki so opustili kajenje pred 25 in več leti (srednja vrednost 35 let), pa se ni razlikovala od tiste pri nekadilcih.

Povprečna pričakovana življenjska doba od 70. leta starosti je bila 18 let pri preiskovancih, ki niso nikoli redno kadili, 16 let pri preiskovancih, ki so opustili kajenje pred 70. letom, in le 14 let pri preiskovancih, ki so kadili v starosti 70 let. Starost 85 let je doživelo 65% vseh preiskovancev, ki niso nikoli kadili, in 48% preiskovancev, ki so kadili v starosti 70 let.

ESC 2013: ogroženost zaradi možganske kapi narašča s številom dejavnikov tveganja ne glede na prisotnost fibrilacije preddvorov

European Society of Cardiology, avgust 2013

Fibrilacija preddvorov je pomemben dejavnik tveganja za možgansko kap, vendarle pa pride do večine primerov ishemične kapi pri posameznikih brez te motnje ritma. Danski raziskovalci so s pregledom nacionalnih registrov in podatkovnih zbirk skušali prepoznati posameznike brez fibrilacije preddvorov, ki jih možganska kap zelo ogroža glede na dejavnike tveganja. Ugotovitve je v imenu sku-

pine v predavanju na vsakoletnem Evropskem kardiološkem kongresu, ki poteka od 31. avgusta do 4. septembra v Amsterdamu, predstavila dr. Christine Benn Christiansen iz bolnišnice Gentofte v Kopenhagnu.

Raziskovalci so iz podatkovnih zbirk pridobili podatke za 4.199.628 preiskovancev, starih 18–90 let, ki poprej niso utrpeli možganske kapi, od katerih jih je imelo 161.869

(3,85 %) fibrilacijo preddvorov. Preiskovan- ce so s poizvedbami po registrih sledili od leta 2000 do leta 2010 in izračunali tveganje za možgansko kap glede na prisotnost dejav- nikov tveganja, kot so srčni infarkt, periferna arterijska bolezen, arterijska embolija, preko- merno pitje alkohola, zožitev vratnih arterij, srčno popuščanje, zapora žilja mrežnice, kro- nično sistemsko vnetje, kronična bolezen ledvic, venska tromboembolija, epilepsija, migrena, sladkorna bolezen, zvišan krvni tlak in starost več kot 75 let.

Ugotovili so, da je bila pojavnost mož- ganske kapi pri preiskovancih brez fibrilaci- je preddvorov in brez dejavnikov tveganja 0,32 primera na 100 oseba-let, pri preiskovan- cih s fibrilacijo preddvorov brez dejavnikov tveganja pa 2,55 primera na 100 oseba-let. Pojavnost možganske kapi je tako pri preisko- vancih z kot pri preiskovancih brez fibrilacije preddvorov naraščala sorazmerno s številom prisotnih dejavnikov tveganja: pri preiskovan-

cih z enim ali dvema dejavnikoma tveganja je bila 1,77 primera na 100 oseba-let ob odsot- nosti in 5,69 primerov na 100 oseba-let ob prisotnosti fibrilacije preddvorov, pri prei- skovancih s pet ali več dejavniki tveganja pa 7,27 primerov na 100 oseba-let oz. 8,00 pri- merov na 100 oseba-let.

Dr. Benn Christiansenova je opozorila, da so posamezniki s pet ali več dejavniki tvega- nja tako ogroženi, da fibrilacija preddvorov nima več bistvenega prispevka k stopnji ogro- ženosti. Obenem pa rezultati kažejo, da je lahko pri posameznikih brez fibrilacije predd- vorov z več dejavniki tveganja ogroženost zaradi možganske kapi primerljiva z ogro- ženostjo ob prisotnosti te motnje ritma. Po njenem prepričanju bi bilo treba pomen dejav- nikov tveganja za možgansko kap pri posa- meznikih brez fibrilacije preddvorov bolje ovrednotiti v nadaljnjih raziskavah in prilag- oditi preprečevalne ukrepe glede na prisot- nost in število dejavnikov tveganja.

V prvem mesecu po hemoragični možganski kapi umre več kot tretjina bolnikov

Neurology, avgust 2013

V prvem mesecu po hemoragični možganski kapi umre več kot tretjina bolnikov, so v po- ročilu v avgustovski številki revije *Neurology* (*Neurology*. 2013; 81: 559–65) poročali razi- skovalci iz več evropskih središč, ki so preu- čili podatke iz podatkovne zbirke Health Improvement Network, komercialne razisko- valne podatkovne zbirke, v katero so zajeti anonimizirani podatki bolnikov, obravnavan- jih v osnovni zdravstveni dejavnosti.

Analize so pokazale, da je bila umrljivost v 30 dneh po dogodku pri bolnikih s krvavi- tvijo v možgane 42,0 %, pri bolnikih s suba- rahnoidno krvavitvijo pa 28,7 %. Umrljivost je naraščala s starostjo, v letih 2000–2001 je

bila pomenljivo večja kot v letih 2006–2008. V prvem letu po dogodku je bila umrljivost bolnikov s hemoragično možgansko kapjo pomenljivo večja kot umrljivost skupine po demografskih značilnostih ustreznih kon- trolnih preiskovancev. Tveganje za smrt je bilo pri bolnikih s krvavitvijo v možgane 2,60-krat večje (95 % razpon zaupanja 2,09–3,24), pri bolnikih s subarahnoidno krvavitvijo pa 2,87-krat večje (2,07–3,97) kot v kontrolni skupini. Raziskovalci so tudi ugotovili, da je ostalo tveganje za smrt v enem letu poveča- no tudi pri bolnikih, ki so po krvavitvi v mož- gane ali subarahnoidni krvavitvi preživelih prvih 30 dni.

Samomerjenje izboljšša uravnavanje krvnega tlaka pri odraslih z arterijsko hipertenzijo

Annals of Internal Medicine, avgust 2013

Odrasli bolniki z arterijsko hipertenzijo naj bi si po smernicah sami nadzorovali krvni tlak. Izsledki sistematičnega pregleda literature, ki so ga po naročilu ameriške AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) opravili raziskovalci iz več središč v ZDA, so potrdili, da je samomerjenje krvnega tlaka z ali brez dodatne podpore povezano z nižjim krvnim tlakom, ni pa zanesljivo opredeljeno, kakšne so njegove dolgoročne koristi.

Raziskovalci so povzeli rezultate 52 prospektivnih raziskav, ki so primerjale izide pri bolnikih, ki so si sami nadzorovali krvni tlak z ali brez dodatne podpore, in pri bolnikih, ki so bili deležni običajne obravnave brez posebnega navodila, naj si krvni tlak redno merijo sami. V 26 raziskavah, ki so primerjale nadzor s samomerjenjem brez dodatnih podpornih ukrepov in običajno obravnavo, je

bil po šestih mesecih pri bolnikih, ki so si krvni tlak nadzorovali sami, sistolični krvni tlak nižji za povprečno 3,9 mmHg, diastolični tlak pa nižji za povprečno 2,4 mmHg. Po 12 mesecih med obema pristopoma ni bilo pomenljive razlike. V 25 raziskavah, v katerih so bili bolniki, ki so si krvni tlak nadzorovali sami, deležni še dodatne podpore, je bila razlika v prid samomerjenju izrazitejša (znižanje sistoličnega oz. diastoličnega krvnega tlaka za povprečno 3,4–8,9 mmHg oz. povprečno 1,9–4,4 mmHg) in je tudi po 12 mesecih ohranila statistični pomen. Raziskovalci pa so poudarili, da podatki iz v pregled zajetih raziskav niso omogočali ocene vpliva samomerjenja krvnega tlaka na klinične izide. Poročilo o izledkih pregleda je bilo objavljeno v avgustovski številki revije *Annals of Internal Medicine* (Ann Intern Med. 2013; 159: 185–94).

 543

Višja koncentracija glukoze povečana z večjo pojavnostjo demence

The New England Journal of Medicine, avgust 2013

Visoka koncentracija glukoze v krvi je tudi pri posameznikih brez sladkorne bolezni povezana z večjim tveganjem za pojav demence, so razkrili rezultati analize podatkov, zbrani med dolgotrajnim sledenjem preiskovancev v raziskavi ACT (Adult Changes in Thought). Poročilo o izledkih je v avgustovski številki objavila revija *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2013; 369: 540–8).

Raziskava, ki je potekala v okviru enega od sistemov zdravstvenega zavarovanja ameriške zvezne države Washington, je v letih 1994–1996 zajela 2.581 preiskovancev, starih vsaj 65 let, ki niso imeli demence. V letih 2000–2002 so v raziskavo vključili še 811 preiskovancev. Pojav demence so ocenjevali z zdravniškimi pregledi, ki so obsegali tudi laboratorijske preiskave, vsaki dve leti. V ana-

lizo povezave med koncentracijo glukoze in demenco so zajeli podatke za 35.264 meritev koncentracije glukoze in 10.208 meritev deleža glikiranega hemoglobina (opravljenih pred vstopom v raziskavo) pri 2.067 preiskovancih (839 moških in 1.228 žensk), ki so bili ob vstopu v raziskavo stari povprečno 76 let. Sladkorno bolezen je imelo ob vstopu v raziskavo 232 preiskovancev.

V srednjem času sledenja 6,8 let so demenco ugotovili pri 524 preiskovancih, od katerih jih je imelo sladkorno bolezen 74. Statistična analiza podatkov za preiskovance brez sladkorne bolezni je pokazala, da je bila povpreč-

na koncentracija glukoze vsaj 6,4 mmol/l v petih letih pred vstopom v raziskavo povezana s pomenljivo večjo pojavnostjo demence kot povprečna koncentracija največ 5,5 mmol/l v tem obdobju (razmerje tveganj 1,18; 95 % razpon zaupanja 1,04–1,33). Podobno so ugotovili tudi pri preiskovancih s sladkorno boleznijo, pri katerih je povprečna koncentracija glukoze 10,5 mmol/l v petih letih pred vstopom v raziskavo povečala verjetnost za pojav demence za 40 % (razmerje tveganj 1,40; 95 % razpon zaupanja 1,12–1,76) v primerjavi s povprečno koncentracijo največ 8,9 mmol/l.

Srčna rehabilitacija pomembno zmanjša umrljivost po koronarni premostitveni operaciji

Circulation, avgust 2013

Vključitev v srčno rehabilitacijo je povezana s pomembno manjšo umrljivostjo v desetih letih po koronarni premostitveni operaciji, so v avgustovski številki revije *Circulation* (2013; 128: 590–7) poročali raziskovalci s Klinike Mayo v Rochestru (ZDA). Zaključek temelji na rezultatih analize podatkov za 846 prebivalcev okrožja Olmsted v ameriški zvezni državi Minnesota, ki so jim v letih 1996–2007 opravili koronarno premostitveno operacijo in so po njej preživeli vsaj šest mesecev. Bolniki so bili stari povprečno 66 ± 11 let, tri četrtine je bilo moških in velika večina belopolnih.

V ambulantno koronarno rehabilitacijo je bilo po operaciji vključenih 69 % bolnikov,

v povprečno $9,0 \pm 3,7$ letih sledenja jih je umrlo 193. Statistična analiza, v kateri so izločili vpliv več dejavnikov, vključno z verjetnostjo za vključitev posameznega bolnika v program rehabilitacije, je pokazala, da je bila srčna rehabilitacija povezana z zmanjšanjem umrljivosti v desetih letih za 46 % (relativno tveganje za smrt 0,54; 95 % razpon zaupanja 0,40–0,74) oz. za 12,7 odstotnih točk. Glede na ta izračun bi eno smrt v desetih letih preprečili z vključitvijo 8 bolnikov v rehabilitacijo. Učinek rehabilitacije ni bil odvisen od starosti ali spola bolnikov ter pridruženih bolezni, kot sta sladkorna bolezen ali poprejšnji srčni infarkt.

Lepotni kirurški poseg na obrazu pomladi za povprečno tri leta

JAMA Facial Plastic Surgery, avgust 2013

Poglavitni vodili pri odločitvi za lepotni kirurški poseg na obrazu sta želja po mlajšem videzu in večji privlačnosti. Kanadski in ameriški raziskovalci so, ob razmeroma pičlih podatkih o učinku posega na ta dva izida, v prospektivni raziskavi skušali objektivno in količinsko ovrednotiti spremembo dozdevne starosti in stopnje privlačnosti pri 49 posameznikih, ki so jih v letih 2006–2010 zaporedoma operirali na zasebni kliniki za plastično kirurgijo obraza v Torontu (Kanada). Poročilo o ugotovitvah je bilo objavljeno na spletni strani revije JAMA Facial Plastic Surgery (JAMA Facial Plast Surg. 2013; 15: doi:10.1001/jamafacial.2013.268).

Raziskovalci so pred operacijo in po njej posneli standardizirane fotografije obraza prei-

skovancev, ki so bili ob posegu stari 42–73 let (povprečno 57 let). Fotografije je zaslepljeno vrednotilo 50 ocenjevalcev, razporejenih v štiri skupine. Njihova naloga je bila oceniti starost preiskovanca na fotografiji in oceniti njegovo privlačnost na lestvici od ena do deset.

Pred operacijo je bila povprečna ocenjena starost za 2,1 leta manjša, po operaciji pa za 5,2 leti manjša od dejanske starosti preiskovanca. Statistični izračun je pokazal, da je lepotni poseg pomladil preiskovance oz. zmanjšal dozdevno starost za povprečno 3,1 let (razpon od –4,0 let do 9,4 leta), na stopnjo privlačnosti pa ni imel statistično ali klinično pomembnega vpliva.

Opuščanje zajtrka povezano z večjim tveganjem za koronarno bolezen srca

Circulation, julij 2013

Znano je, da je opuščanje obrokov pri odraslih povezano s povečano telesno težo, zvišanim krvnim tlakom, neodzivnostjo na insulin in zvišano koncentracijo krvnih maščob, pogosto pa je tudi slišati trditev, da je zajtrk najpomembnejši obrok, čeprav ni z dokazi podprtih priporočil glede časa in pogostnosti obrokov pri odraslih. Ameriški raziskovalci iz več središč v Bostonu pa so z analizo podatkov, zbranih v raziskavi Health Professionals Follow-up Study, pokazali, da so odrasli, ki opuščajo zajtrk, bolj ogroženi zaradi

koronarne bolezni srca. Poročilo o ugotovitvah so objavili v julijski številki revije Circulation (Circulation. 2013; 128: 337–43).

Prehranjevalne navade so v tej raziskavi v letu 1992 ocenili pri 26.902 moških zdravstvenih delavcih, ki takrat niso imeli znane bolezni srca ali žilja ali raka in so bili stari 45–82 let. Zajtrk je redno opuščalo približno 12,5% preiskovancev, ki so bili v povprečju mlajši, pogosteje kadilci in manj telesno aktivni kot ostali. V 16 letih sledenja so zabeležili 1.527 novih primerov koronarne bolezn

ni srca. Statistične primerjave so pokazale, da je bila njena pojavnost pri preiskovancih, ki so redno opuščali zajtrk, za več kot četrtino večja (relativno tveganje 1,27; 95 % razpon zaupanja 1,06–1,53) kot pri preiskovancih, ki niso opuščali zajtrka. Rezultat je izgubil statistični pomen, ko so v analizi dodatno izločili vpliv indeksa telesne mase, sladkorne bolezni, zvišanega krvnega tlaka in zvišane koncentra-

cije krvnih maščob. Podobno so bili preiskovanci, ki so pogosto jedli pozno zvečer, za več kot 50 % bolj ogroženi kot preiskovanci, ki niso jedli pozno zvečer (relativno tveganje 1,55; 95 % razpon zaupanja 1,05–2,29), vendar je tudi ta ugotovitev izgubila statistični pomen z izločitvijo vpliva dodatnih dejavnikov. Med pogostnostjo obrokov in tveganjem za koronarno bolezen srca ni bilo povezave.

Cepljenje s sodobnimi cepivi ni povezano s pojavnostjo sindroma Guillain-Barré

Clinical Infectious Diseases, julij 2013

Sindrom Guillain-Barré, akutno avtoimunsko polinevropatijo, povezujejo s cepljenjem, čeprav so doslej jasno povezavo dokazali le za cepljenje med pandemijo prašičje gripe v sezoni 1976–77. Ameriški raziskovalci iz Centra za raziskavo cepiv sistema zdravstvenega zavarovanja Kaiser Permanente v Oaklandu in drugih središč v ZDA so v veliki retrospektivni raziskavi pokazali, da pojav sindroma Guillain-Barré ni povezan z nobenim cepljenjem s sodobnim cepivom, vključno s cepivom proti gripi. Ugotovitve so predstavili v prispevku, objavljenem v julijski številki revije *Clinical Infectious Diseases* (*Clin Infect Dis.* 2013; 57: 197–204).

Raziskovalci so s pregledom podatkovnih zbirk zbrali podatke o primerih sindroma Guillain-Barré pri zavarovancih omenjenega sistema, ki so bili zdravljeni v bolnišnici v letih 1995–2006, in primerih suma na ta sin-

drom ter s ponovnim pregledom medicinske dokumentacije ugotavljali izpolnjevanje diagnostičnih meril skupine Brighton Collaboration. V skupaj več kot 30 milijonov oseba-let opazovanja so tako potrdili 415 novih primerov sindroma, katerega največja pojavnost je bila v zimskih mesecih. Statistična analiza je pokazala, da pojav sindroma ni bil povezan s cepljenjem proti gripi, saj je bila verjetnost, da je bil bolnik cepljen proti gripi v šestih tednih pred pojavom simptomov, statistično enaka kot verjetnost, da je bil cepljen proti gripi do devet mesecev pred pojavom simptomov (razmerje obojev 1,1; 95 % razpon zaupanja 0,4–3,1). Podobno so ugotovili tudi za povezavo pojava simptomov in izpostavljenostjo cepivu proti davici in tetanusu, 23-valentnemu cepivu proti pnevmokokom ali katere- mu koli cepivu.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti od 1. avgusta do 1. novembra 2013

Diplomanti medicine

Nahtigal Mirijam	2. 8. 2013	Babnik Petra	30. 9. 2013
Saje Andreja	8. 8. 2013	Mlinar Marija Maja	30. 9. 2013
Omersa Daniel	13. 8. 2013	Nemec Andreja	1. 10. 2013
Cvajnar Urška	16. 8. 2013	Bernad Katja	1. 10. 2013
Zrimšek Matej	20. 8. 2013	Hafner Maša	1. 10. 2013
Kulašič Nerma	28. 8. 2013	Celec Jernej	1. 10. 2013
Črne Valentina	6. 9. 2013	Lukač Jasmina	1. 10. 2013
Čuvan Alja	9. 9. 2013	Markez Sanja	2. 10. 2013
Kokalj Blaž	9. 9. 2013	Praznik Matej	2. 10. 2013
Šubic Tina	10. 9. 2013	Bukovec Lucija	4. 10. 2013
Tršan Balažič Almira	10. 9. 2013	Hrovat Eva	4. 10. 2013
Voljč Mojca	11. 9. 2013	Ukota Nataša	4. 10. 2013
Muri Ana	16. 9. 2013	Hostnik Boštjan	7. 10. 2013
Kovač Lea	17. 9. 2013	Krajnik Marko	7. 10. 2013
Troskot Marija	18. 9. 2013	Poljančič Anja	7. 10. 2013
Županič Eva	18. 9. 2013	Senekovič Teja	7. 10. 2013
Peroša Peter	18. 9. 2013	Valčič Luka	9. 10. 2013
Fakin Nataša	20. 9. 2013	Pravst Tadeja	9. 10. 2013
Pavlovič Mihaela	23. 9. 2013	Šafar Klementina	10. 10. 2013
Tasevski Eva	24. 9. 2013	Dežman Manca	11. 10. 2013

Diplomanti dentalne medicine

Glavan Nina	5. 9. 2013	Cizerl Daša	10. 9. 2013
Zadel Nuša	6. 9. 2013	Černe Polona	13. 9. 2013
Burja Maja	6. 9. 2013	Arnež Juš	4. 10. 2013

Navodila sodelavcem Medicinskih razgledov

Uredništvo sprejema v obdelavo samo članke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Dele članka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele) mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Navodila so v skladu z *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. Popolna navodila so objavljena na spletnem naslovu: <http://www.icmje.org/>.

AVTORSTVO

Avtorji morajo izpolnjevati pogoje za avtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oziroma analizi in interpretaciji podatkov, članek morajo intelektualno zasnovati oziroma ga kritično pregledati, strinjati se morajo s končno verzijo članka. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo.

Prispevku priložite izjavo o avtorstvu in avtorskih pravicah, ki je objavljena na spletni strani revije <http://www.medrazgl.si>. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo uvrstili v uredniški postopek. V sprememnem pismu naj bo naveden odgovorni avtor (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji. Kakršnekoli spremembe v avtorstvu članka (po oddaji članka v uredništvo) morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega članka.

ETIČNA NAČELA

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene v skladu z načeli Helsinško-tokijske deklaracije. Pri prispevkih, ki obravnavajo poskuse na živalih, mora biti iz besedila razvidno, da so bili opravljeni v skladu z etičnimi načeli.

TIPKOPIS

Prispevke pošljite na naslov uredništva: Medicinski razgledi, Korytkova 2, 1000 Ljubljana. Pošljite natisnjeno verzijo prispevka, datoteko prispevka na zgoščenki in originalne sli-

ke. Tipkopis naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju (pisava Times New Roman, velikost črk 12 pt, razmik med vrsticami 1,5, širina robov najmanj 25 mm), obsega naj največ 30 strani. Zgoščenka naj bo označena s priimkom prvega avtorja in imenom prispevka. Prispevke lahko pošljete tudi po elektronski pošti na naslov info@medrazgl.si.

Naslovna stran naj obsega naslov članka v slovenskem in angleškem jeziku. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedena naj bodo imena piscev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Avtorji, ki so v objavo poslano raziskovalno delo opravili s pomočjo določenega podjetja, naj le-to tu navedejo.

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

Struktura članka. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati, razpravljanje in zaključki. Pregledni članki in primeri iz klinične prakse so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna.

Tabele naj bodo vstavljene v besedilo članka na mestu, kamor sodijo. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti navedena v besedilu. Pod tabelo sodi besedilo, ki naj vsebuje kratek naslov, v njem naj bodo pojasnjene tudi vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Če so slike priložene v digitalni obliki, naj bodo zadostne kakovosti za tisk. Fotografije iz radioloških posnetkov in diapozitivov naj priskrbi avtor sam. Oddajte originalne slik oziroma fotografije, slik ne skenirajte sami. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

Na zadnji strani slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime prvega avtorja in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj je na sliki zgoraj oziroma spodaj. Slike v digitalni obliki naj imajo zaporedno številko slike ter ime prvega avtorja.

Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj se nahaja v članku na mestu, kjer naj bi slika bila. Vsebuje naj zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika mora biti razumljiva, tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave s slike.

Merske enote naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratic in okrajšav naj v besedilu ne bo preveč, saj se lahko izgubi preglednost nad njimi. Izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot in splošno uveljavljene okrajšave (npr. DNA, EKG ipd.). V naslovih in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta polno izpisana, kratica pa naj bo napisana v oklepaju.

Literatura. Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Referenca naj bo navedena na koncu citirane trditve. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi številkami. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Osebni dogovori (lahko je navedeno v besedilu) naj ne bodo navedeni kot reference. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medi-*

cine v *Index Medicus* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=citmed>). Imena revij krajšajte tako, kot določa *Index Medicus* (popoln seznam je objavljen na spletnem naslovu <http://www.nlm.nih.gov/>).

V citatu navedite vse avtorje. V primeru, da so avtorji več kot trije, navedite le prve tri in pripišite »et al«. Isto velja za navajanje urednikov knjig.

Primeri:

• **članek v reviji:**

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

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

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

• **članek v reviji, kjer je avtor organizacija:**

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

• **volumen s suplementom:**

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

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

• **številka s suplementom:**

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

• **posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.):**

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

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

- **knjiga:**

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

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

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

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

- **poglavje v knjigi:**

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

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

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

- **poročila s kongresov:**

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

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

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

- **doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge:**

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

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

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

- **pravne listine in zakoni:**

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

- **internetna stran:**

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

- **članek na internetu:**

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

- **knjiga na internetu:**

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

- **podatkovna baza na internetu:**

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

- **članek na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

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

- **knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

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

- **računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

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

- **neobjavljeni prispevek:**

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

UREDNIŠKO DELO

Uredništvo vsak prispeli članek pregleda. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recenzent ni seznanjen z identiteto avtorjev. Članek da uredništvo v pregled tudi lektorju za slovenski jezik, izvleček v angleškem jeziku pa lektorju za angleški jezik. Avtor na koncu dobi vpogled prve krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinjate.

Urh Grošelj¹, Miha Oražem²

In memoriam: akad. prof. dr. Jože Trontelj, dr. med., višji svetnik (1. junij 1939–9. december 2013)



Za vse, ki smo spremljali delo akad. Jožeta Trontlja, je bila novica o njegovem slovesu nenadna in nepričakovana.

Akad. Trontelj je bil nedvomno izjemen človek, zaslužen na mnogih področjih. V študentskih letih je bil član prvotnega uredništva Medicinskih razgledov in s tem sodeloval pri postavitvi temeljev takrat novi reviji – tradiciji, ki se uspešno nadaljuje še danes, več kot pol stoletja kasneje. Na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani je diplomiral leta 1964 in se po specializaciji iz nevrologije posvetil klinični nevrofiziologiji ter v soavtorstvu razvil metodo mikroelektromiografije, najobčutljivejšo metodo v diagnostiki bolezni živčno-mišičnega stika. Zaradi svojih raziskovalnih dosežkov je bil leta 1991 sprejet v Slovensko akademijo znanosti in umetnosti (SAZU), redni član je postal 1995 in leta 2008 prevzel funkcijo predsednika SAZU, ki jo je opravljal do svoje prezgodnje smrti.

Na njegovo vsestranskost kaže tudi izredno aktivno udejstvovanje na področju bioetike. Kot dolgoletni predsednik Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko je v veliki meri zaslužen, da so se v našem prostoru uspele uveljaviti visoke etične norme v biomedicinskem raziskovanju. Njegovi razmisleki o bioetičnih vprašanjih so segli celo preko naših meja – bil je delegat Slovenije v Usmerjevalnem odboru za bioetiko Sveta Evrope, član Stalnega odbora za znanost in etiko pri All European Academies, član Unescovega Mednarodnega odbora za bioetiko ter soavtor številnih dokumentov, npr. Konvencije o varstvu človekovih pravic in dostojanstva človeškega bitja v zvezi z uporabo biologije in medicine (t.i. Oviedske konvencije).

Življenje in delo akad. Jožeta Trontlja je bilo preveč plodovito, da bi zmogli v tem kratkem spominskem besedilu zaobjeti vse njegove pomembne dosežke in aktivnosti, o čemer pričajo tudi mnoga visoka odlikovanja: dve nagradi Sklada Borisa Kidriča, Kidričeva nagrada za vrhunske dosežke, priznanje ambasador Republike Slovenije v znanosti in državno odlikovanje Zlati red za zasluge.

Za tiste, ki smo imeli priložnost sodelovati z akad. Trontljem, ali bolje rečeno, se učiti od njega, je bil posebljenje idealov etike vrlin. Bil je mentor v pravem, danes precej redkem, pomenu besede, ki je na nevsiljiv, ampak natančno premišljen in dobrohoten način odpiral vrata in poti. Hkrati je združeval izjemno blagohotnost, ponižnost, dostopnost, vseskozi spoštljiv odnos do vseh ljudi, tudi če so bili z »nasprotnih bregov«; znal pa je biti tudi

¹ Asist. dr. Urh Grošelj, dr. med., M. A., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

² Miha Oražem, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Komisija za medicinsko etiko Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

odločen in brezkompromisen, ko je šlo za branjenje temeljnih etičnih predpostavk, v katere je verjel. Morda ni naključje, da je enega zadnjih daljših predavanj posvetil vprašanju človeškega dostojanstva. Bil je velik vizionar; ob svojem počasnem, preudarjenem načinu govora, je bil z (za)mislijo vselej korak pred ostalimi. Tuje mu je bilo togo oklepanje pravil, pogosto je iskal tudi bolj življenske rešitve, v skladu s tem kar se mu je v neki situaciji zdelo najbolj prav. Navzlic visoki starosti ni poznal počitka; večere, noči in konce tedna je redno porabljal za delovne naloge, pred katerimi si morda (pre)pogosto ni znal postaviti prave meje. Zadnje elektronsko sporočilo, že tretje ali četrto na tisti sončni zimski dan, nam je članom KME RS poslal

malo pred polnočjo, na nedeljski večer, pred svojim zadnjim jutrom, ki se je končalo na hišnem pragu ob odhodu v službo.

Ne samo naključje, pač pa tudi nemalo simbolike je v tem, da je akad. Trontelj umrl le nekaj dni za velikanom človeštva Nelsonom Mandelo. Oba sta bila neomajna zagovornika pravic in človeškega dostojanstva najbolj šibkih v družbi. Tudi pri akad. Trontlju je šlo za moža, kakršen se rodi kvečjemu vsako desetletje. V modrosti, razumu, delavnosti in moralnem občutku, mu ni bilo in mu zlepa ne bo para v našem prostoru. Za akad. Trontljem bo ostala velikanska praznina, ki bo pretežno ostala nezapolnjena. Vendar pa utegne tisto, kar je tako predano sejal, nekega dne še bogato obroditi.

Medicinski razgledi

Medicinski pregledni, strokovni in raziskovalni članki

Glavni urednik

Jernej Drobež

Odgovorni urednik

Jan Žmuc

Tehnični uredniki

Jan Jamšek, Anja Kovač, Sara Mugerli

Uredniški odbor

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Saša Ilovar,
Grega Kragelj, Ožbej Kunšič, Urban
Neudauer, Miha Oražem, Tomaž Rus,
Saša Štupar, Špela Tevžič, Bogdan Vidmar,
Dinko Zavrl, Črt Zavrnik, Danaja Žolger

Lektorji

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevar Gregorič

Lektorici za angleški jezik

Ksenija Davidovič, Lara Vidmar

Naslov uredništva

Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana
Telefon, faks: (01) 52 42 356
<http://www.medrazgl.si>
E-pošta: info@medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

Pri izdelavi kolofona za drugo številko letnika 2013 je prišlo do neljube napake: na seznamu članov uredniškega odbora manjka Črt Zavrnik. Črtu se v uredništvu iskreno opravičujemo.

To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

Številko so sofinancirali

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Študentska organizacija Univerze v Ljubljani

Prelom

SYNCOMP d. o. o.

Tisk

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina
cesta IV/32-34, 1000 Ljubljana

Fotografija na naslovnici

Ožbej Kunšič

Medicinski razgledi izhajajo štirikrat letno v 2100 izvodih. Cena izvoda je 6 €, za ustanove 10 €, za študente 4 €.

Copyright © Medicinski razgledi 2013

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celote te publikacije s katerim koli sredstvom brez pisanega privoljenja založbe je prepovedano.

Medicinski razgledi

Medical Review, Professional and Research Articles

Editor-in-Chief

Jernej Drobež

Editor

Jan Žmuc

Production Editors

Jan Jamšek, Anja Kovač, Sara Mugerli

Editorial Board

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Saša Ilovar,
Grega Kragelj, Ožbej Kunšič, Urban
Neudauer, Miha Oražem, Tomaž Rus,
Saša Štupar, Špela Tevžič, Bogdan Vidmar,
Dinko Zavrl, Črt Zavrnik, Danaja Žolger

Readers for Slovenian

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevnar Gregorič

Readers for English

Ksenija Davidovič, Lara Vidmar

Address

Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2 , 1000 Ljubljana
Telephone, fax: (01) 52 42 356
<http://www.medrazgl.si>
E-pošta: info@medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

The Journal is Abstracted/Indexed by

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

The Issue is Subsidised by

Faculty of Medicine, University of Ljubljana
Student Organization, University of Ljubljana

D. T. P.

SYNCOMP d. o. o.

Printed by

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina
cesta IV / 32–34, 1000 Ljubljana

Front Cover

Ožbej Kunšič

Medicinski razgledi issues four times a year. Printed in 2100 copies. The students price is 4 €, regular price for non-students 6 €, institutions 10 €.

Copyright © Medicinski razgledi 2013

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing from the publisher.

433–552

Pages

Vision: Retina, Photoreceptors and Phototransduction – Lidija Križančič Bombek ◀	441
Hypoglycaemia in Type 1 Diabetes – Jurij Hanžel, Karin Kanc ◀	457
Hirschsprung's Disease: Modern Treatment Principles – Jan Grosek, Dijana Gvardijančič ◀	473
Chronic traumatic encephalopathy – Jan Žmuc ◀	481
Causes of Anemia in Less Developed Countries and Presentation of the Anemia Intervention Project – Gaja C. Vidali, Kaja Vidrih ◀	491
Hallucal sesamoid fractures: basics of treatment and case report – Valentina Črne, Igor Frangež ◀	503
Severe Death Cap Poisoning – Ingrid Požar, Lucija Šarc ◀	511
Reinke's Edema – Case Report – Grega Kragelj, Irena Hočever Boltežar ◀	519
Diagnostic Challenges ◀	529
Reports ◀	533
News ◀	539
List of graduated students ◀	547