



Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA ZDRAV VESTN, LETNIK 65, OKTOBER 1996, str. 541–622, ŠT. 10

ŠTEVILKA MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI

VSEBINA

UVODNIK

IX. kongresu in 133. rednemu letnemu srečanju Slovenskega zdravniškega društva ob rob, P. Poredoš, M. Cevc

541

RAZISKOVALI PRISPEVKI

Kolateralno brstenje senzoričnih živcev v koži,
F. Bajrovič, J. Sketelj

543

STROKOVNI PRISPEVKI

Določanje fenotipov alfa-1-antitripsina z izoelektričnim fokusiranjem,
Ž. Joković, K. Babič, G. Logar-Car, J. Osredkar

549

Kronični hepatitis C, B. Luzar, V. Ferlan-Marolt, G. Lešničar

553

Funkcionalna kirurška anatomija jeter, E. M. Gadžijev, D. Ravnik

557

PREGLEDNI PRISPEVKI

Zdravljenje okvar živčevja s transplantacijo, M. Bresjanac

563

Zdravljenje Parkinsonove bolezni z zdravili, M. Janko, Z. Pirtošek

573

Uporaba kratkega preizkusa spoznavnih sposobnosti pri ocenjevanju demenc,
J. Jenstrle, J. Mlakar, D. B. Vodusek

577

Zdravljenje policističnih bolezni jajčnikov, H. Meden-Vrtovec

583

PISMA UREDNIŠTVU

O osnutkih predpisov o oploditvi z biomedicinsko pomočjo, K. Zupančič,
H. Meden-Vrtovec, T. Tomažević

591

RAZGLEDI

Nekrologi

593

Strokovna srečanja

594

Aktualni pogovori

600

Delo SZD

608

Odmevi

609

Zanimivo je vedeti

609

V tej številki so sodelovali

547

Oglasi

548, 552, 590, 614-622



Zdravniški vestnik

Glavni urednik/Editor-in-Chief:

J. Drinovec

Odgovorni urednik/Responsible Editor:

M. Janko

Urednika/Editors:

M. Cevc, T. Žgur

Tehnični urednik/Technical Editor:

P. Dolenc

Uredniški svet/Editorial Council:

P. Kapš (predsednik/president), I. Švab (namestnik predsednika/
vice-president), M. Bartenjev, J. Bedernjak, F. Dolšek, J. Drinovec,
M. Janko, I. Kapelj, D. Klančič, V. Kostevc-Zorko, F. Košir, M. Kotnik,
S. Levak-Hozjan, V. Petrič, A. Planinšek, A. Prijatelj, S. Rakovec,
P. Rode, D. Rotar-Pavlič, B. Šalamun, Z. Turk, T. Vahtar,
F. Verovnik, G. Voga, B. Voljč

Uredniški odbor/Editorial Board:

L. Andolšek-Jeras, V. Dolenc, D. Hadži, S. Herman, P. Kapš,
D. Keber, M. Kožuh, I. Krajnc, G. Lešničar, M. Likar, D. Pokorn,
S. Primožič, M. Rode, Z. Rudolf, J. Trontelj, B. Žekš

Tajnica uredništva/Secretary of the Editorial Office:

K. Jovanovič

Lektor za slovenščino/Reader for Slovenian:

T. Korošec

Lektor za angleščino/Reader for English:

J. Gubenšek

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

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

Tekoči račun pri/Current Account with

LB 50101-678-48620

UDK 61+614.258(061.1)=863=20

CODEN: ZDVEEB ISSN 1318-0347

To revijo redno indeksirajo in/ali abstrahirajo:

Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica,
BIOSIS, Medlars

Zdravniški vestnik izhaja praviloma vsak mesec.

Letna naročnina za člane SZD je vključena v članarino.

To število so financirali:

Ministrstvo za znanost in tehnologijo in

Ministrstvo za zdravstvo in Zavod za zdravstveno zavarovanje R Slovenije

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

steje Zdravniški vestnik med proizvode, za katere se plačuje

5% davek od prometa proizvodov.

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

The Journal appears regularly every month.

Yearly subscription for members of the Slovene Medical Society

is included in the membership amounting.

The issue is subsidized by Ministry for Research and Technology,

Ministry for Health

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

133. redno letno srečanje slovenskih zdravnikov
9. kongres slovenskega zdravniškega društva

bernardin
17./19.
oktober
1996



slovensko
zdravniško
društvo
komenskega 4
1000 Ljubljana

98528

IZ
TRADICIJE
ZA
PRIHODNOST

Uvodnik/Leading article

IX. KONGRESU IN 133. REDNEMU LETNEMU SREČANJU SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA OB ROB

Pavel Poredoš, Matija Cevc

IX. kongres Slovenskega zdravniškega društva je za nami. Čeprav se morda komu zdi, da se na njem ni zgodilo nič pomembnega, bi vseeno želela opozoriti na nekaj sklepov, ki bodo verjetno pomenili pomemben premik v delovanju Slovenskega zdravniškega društva (SZD).

Prvi dan kongresa je bil sprejet statut, ki smo ga pripravljali kar eno leto in pol. Novi statut je usklajen z Zakonom o društvih, kar bo omogočalo njegovo overovitev. Ključnega pomena pa je, da se z njim v polni meri uveljavlja dvojnost organiziranosti. Čeprav je SZD že doslej delovalo tako po regionalnem kot po strokovnem principu, to v dosedanjih statutih ni bilo ustrezno opredeljeno. Novi statut omogoča nadaljnje delo in razvoj regionalnih društev, po drugi strani pa uveljavlja popolno samostojnost strokovnih sekcij, društev in združenj na strokovnem področju. Tako bodo lahko le-te prevzele izredno pomembno funkcijo pri snovanju in razvijanju strokovne medicinske doktrine. Seveda pa sta regionalni in strokovni princip organiziranosti med seboj tesno prepletena. Določila statuta omogočajo prav to, da bo lahko prepletenost polno zaživela in se medsebojno dopolnjevala in oplajala.

Novi statut omogoča večjo prilagodljivost društva in hitro reagiranje na izzive sedanjega časa. To je sicer pomembna izboljšava, ki pa novoizvoljenemu vodstvu nalaga zelo veliko odgovornost.

135-letna tradicija nas zavezuje k pospeševanju strokovne rasti zdravništva. To želimo doseči s tem, da bomo v okviru svojih možnosti in pristojnosti spodbujali in pomagali regionalnim društvom pri njihovem avtonomnem življenju. Želimo jim pomagati tudi tako, da jih bomo povezovali s predavatelji posamičnih medicinskih strok, ki se združujejo v strokovnih sekcijah, društvih in združenjih in bodo s tehničnimi strokovnimi prispevki bogatili življenje regionalnih društev.

Seveda se zavedamo, da je za prihodnost ključnega pomena tudi razvijanje strokovnih sekcij, društev in združenj. Na tem področju bomo skušali v skladu s statutom zagotoviti prostovoljno povezovanje strokovnih sekcij, društev in združenj tako, da bomo postali odločujoči dejavnik tako pri snovanju strokovne medicinske doktrine, kot tudi pri izvajanju

stalnega podiplomskega strokovnega izpopolnjevanja in usposabljanja.

Želimo doseči, da se po vsebinski plati prenese podiplomsko izpopolnjevanje in usposabljanje na Slovensko zdravniško društvo, saj ima za to vse potrebne strokovne in organizacijske pogoje, da bo tako izpopolnjevanje in usposabljanje uspešno in kakovostno. To želimo doseči v dogovoru z Zdravniško zbornico Slovenije, ki ima za organizacijo takih oblik izpopolnjevanja že javna pooblastila. Prek ustreznih zakonskih aktov bomo poskušali doseči, da bo država podelila tudi Slovenskemu zdravniškemu društvu javna pooblastila za oblikovanje vsebine takih izpopolnjevanj.

Na področju splošne organiziranosti zdravništva želimo doseči konstruktivno in v prihodnost zavrto sodelovanje med Slovenskim zdravniškim društvom, Zdravniško zbornico Slovenije in Sindikatом zdravnikov in zobozdravnikov Slovenije – FIDES. Prepričani smo namreč, da je le s tesnim sodelovanjem in povezovanjem stanovskih organizacij možen razvoj tako zdravstva na Slovenskem, kot tudi zagotavljanje strokovne in poklicne samostojnosti slovenskih zdravnikov. Le združeni bomo lahko kos številnim in zahtevnim nalogam, ki jih čas postavlja pred slovensko zdravništvo.

Zdravniki spremljamo posameznika od rojstva do smrti, pri tem pa posegamo v zelo občutljivo in mnogokrat tudi intimno področje ljudi, to zahteva od zdravnika visoko moralo, strokovno brezhibnost in poštenost. Hoče ali neče je zdravnik tudi posrednik med državo oziroma tistim, ki skrbi za finančna sredstva in bolnikom. To ga vse bolj sili v razumevanje ekonomskih zakonitosti. Zdravnik je pogosto pred dilemo, v kakšnem obsegu zagotoviti bolniku različne usluge. Ali je npr. moralno, če zdravnik odreče bolniku določeno uslugo, če za to ne dobi plačila in, ali si je moralno prizadevati za vrhunsko medicino in pri tem trošiti veliko denarja, obenem pa osiromašiti druge sklade, namenjene za zagotavljanje socialne varnosti prebivalstva. O tem smo govorili na kongresu v okviru teme »Odnos med zdravnikom in plačnikom«. Znano je, da je sodobna medicina draga in da si takega zdravstvenega varstva, kot smo ga bili vajeni do pred kratkim, ne moremo več privoščiti. Pri tem se postavlja di-

lema, kdo naj bo tisti, ki bo omejeval porabljenega sredstva. Prepričani smo, da je SZD s svojimi strokovnimi sekcijami, društvi in združenji tisto, ki ima in mora imeti pomembno besedo pri določanju strokovne doktrine. To pa pomeni, da bomo prek strokovnih sekcij, društev in združenj SZD določali, kakšne preiskave in načini zdravljenja so pri posameznih boleznih potrebne, kdo bo to plačal oziroma kako bo to plačano, pa se bo treba dogovoriti z Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Upoštevati je treba dejstvo, da mora biti zdravnik v skladu z deklaracijami Svetovnega zdravniškega združenja pri svojih odločitvah popolnoma samostojen in neodvisen. Na kongresu je bil tako sprejet sklep, da bi morali ravno na tem področju sprejeti ustrezna dopolnila zdravstvene zakonodaje, ki bi opredelila razmerja med zdravniškimi organizacijami na eni strani in Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije in Ministrstvom za zdravstvo na drugi strani.

Ne moremo mimo zakonodaje, ki neposredno zadeva zdravnike in zobozdravnike. Zdravnik s svojim delovanjem posega v vse pore človekovega bivanja. Ne bomo se borili za privilegiran položaj slovenskega zdravnika, ampak za priznanje posebnega statusa, ki izhaja iz narave njegovega dela. Zato si bomo v Slovenskem zdravniškem društvu prizadevali, da se v čimkrajšem času po zakonski plati uredi tak status zdravnika, ki bo omogočal najkvalitetnejše opravljanje teh dolžnosti.

Velik pomen pripisujemo tudi sodelovanju z mediji in javnostjo. Izkušnje zadnjih let so nam namreč pokazale, da nerazumevanje načina dela v našem poklicu vodi v nesporazu-

me in konflikte. Pomembno je vedeti, da vsako zdravljenje, zlasti še agresivno, spremlja določen odstotek zapletov. Ti se pojavljajo tudi v vrhunskih ustanovah. Zaplet pa seveda ne pomeni napake, pri kateri gre za napačen pristop k zdravljenju bolnika. Kljub stalnemu izobraževanju zdravnikov, ki v povprečju traja več kot 10 let, in številnim varovalnim mehanizmom, se lahko pri še tako vestnem zdravniku pripeti napaka. O napakah je v medicinski literaturi veliko poročil. To kaže, da zdravniki napak ne prikrivamo, ampak jih želimo na strokovni ravni razjasniti in na ta način preprečiti njihovo ponavljanje. V dobro bolnika in vseh prizadetih pa želimo, da se o morebitni napaki javno spregovori šele, ko se pojasnijo vse okoliščine, ki so do napake pripeljale. Zavedamo se, da je tudi naše informiranje novinarjev pogosto nenatančno in predvsem pozno. Da bi bilo takih nesporazumov čim manj in informiranost javnosti o delovanju zdravstvene službe in o morebitnih zapletih pri zdravljenju čim bolj objektivna, želimo v SZD ustanoviti posebno komisijo, ki bo novinarjem sproti posredovala vse razpoložljive informacije o posameznem primeru, upoštevajoč anonimnost bolnika in ob pretirani želji po posredovanju diagnoz javnosti tudi molčečnost kot neobhodni sestavni del zdravniškega poklica. Dogovarjanju in oblikovanju čimbolj objektivne informacije je bil namenjen tudi usmerjeni pogovor na IX. kongresu SZD, na katerem so poleg zdravnikov in zobozdravnikov sodelovali tudi novinarji. Sklenili smo, da se bomo v bodoče oboji trudili, da bo informacija o zdravnikovem delu čimbolj objektivna in da je pri tem potreben profesionalen pristop.

Raziskovalni prispevek/Research article

COLLATERAL SPROUTING OF CUTANEOUS SENSORY AFFERENTS

KOLATERALNO BRSTENJE SENZORIČNIH ŽIVCEV V KOŽI

Fajko Bajrović, Janez Sketelj

Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Prispelo 1996-08-23, sprejeto 1996-09-30; ZDRAV VESTN 1996; 65: 543-7

Key words: *reinnervation; collateral sprouting; sensory nerves; NGF; nociceptors*

Abstract – Background. *Peripheral nerve injury is usually followed by regeneration of the injured nerve fibers and/or by collateral sprouting of the adjacent uninjured nerve(s). If the injured axons failed to reinnervate the denervated area, collateral sprouting might be the only possibility for functional recovery. Collateral sprouting is essentially a branching outgrowth of additional terminals from uninjured axons in response to partial denervation of the target tissue, leading to expansion of the innervation field of uninjured neurons into foreign territory. It has been observed in sensory, motor, and autonomic nerves.*

Conclusions. *Different types of sensory axons differ in their ability to extend sprouts into the adjacent denervated skin. Nociceptive Aδ fibers display the greatest potential to sprout. Collateral sprouts originate either from the nodes of Ranvier or from the axon terminal.*

Ključne besede: *reinervacija; kolateralno brstenje; senzorični živci; NGF; nociceptorji*

Their growth appears to be almost totally confined to the preexistent axon-devoid perineurial tubes of the injured axons in the dermis and the Schwann cell tubes of the horizontal subepidermal network. Regulation of collateral sprouting, encompassing both initiation and control of its extent, is still incompletely understood. Axonal sprouting seems to be triggered by increased production of nerve growth factor (NGF) in the denervated skin. Endogenous NGF is continually utilized by the growing axon sprouts. The extension of collateral sprouts is limited by some spatial constraints, which seem to correspond to dermatomal borders. The mechanism responsible for this limitation is not known. Age decreases and afferent stimulation increases sprouting ability of sensory neurons. A part of axonal sprouts tend to persist indefinitely, but they can be replaced by the axons of the original nerve if its regeneration is accomplished in a short time after injury.

History

Clinical observations by Pollock (1) showed that the areas of sensory loss following nerve injuries shrank circumferentially before any axonal regeneration could have taken place from the central nerve stump. This suggested that either some overlapping fibers from the adjacent nerves became functional only after a certain time period following the nerve lesion (1), or that a new growth of fibers from the adjacent normal nerves into the area of sensory loss took place (2).

Using nerve injections of methylen blue, Weddell et al. (2) failed to observe any nerve fibers within the area of analgesia after partial skin denervation when sufficient time was allowed for all the transected axons to degenerate. The border of this area as determined by needlepricks almost exactly corresponded with the histologically defined boundary of the skin devoid of axons. Shrinkage of the area of sensory loss after partial skin denervation was, therefore, due to growth of new axonal sprouts from the adjacent uninjured nerves into this area. This phenomenon has later been called collateral sprouting. Further evidence for collateral sprouting has been presented in a number of experimental studies in animals (3-10) and clinical studies in man (11-14).

Growth of axonal sprouts

Sites of origin of axonal sprouts

Collateral sprouting is essentially a branching outgrowth of additional axon terminals from uninjured axons into a partly denerva-

ted target tissue, leading to expansion of the innervation field of uninjured neurons into foreign territory. We are not aware of any study revealing in detail the sites of origin of collateral sprouts in sensory nerves. In this respect, therefore, we refer to studies on collateral sprouting of motor neurons. Edds (15) and Hoffman (16) demonstrated that in partly denervated muscles fine axonal outgrowths originated from the nodes of Ranvier of remaining intact axons. This kind of collateral nerve growth is called nodal sprouting. More than one sprout can arise from a single node (16). Slack (17) observed that sprouts arise only from the nodes close to points where denervated perineurial sheaths branched away from the main nerve trunk. He noted that the major factor deciding which nodes are going to extend sprouts was the distance of the node from a denervated end-plate via a vacant adjacent perineurial sheath. Hoffman (16) also demonstrated fine outgrowths from the intact nerve terminals themselves, and these are now known as terminal sprouts. Many sprouts can arise from a single terminal (18).

Pathways of axonal sprout growth

Distal stumps of transected sensory axons running within the dermal perineurial tubes disintegrate rapidly. Therefore, the axons in a denervated area of the skin disappear from these tubes within a few days after nerve injury (2, 19). Collateral sprouts arising from the uninjured adjacent axons are almost always growing within the preexistent dermal perineurial tubes which had been deprived of their axons due to nerve lesions (6). Bundles of sprouting unmyelinated axons, running alongside the thin myelinated axons, were observed to reappear in dermal perineurial tubes and spread also

into the subepidermal horizontal Schwann cell tubes. Reoccupancy of the Schwann cell tubes by collateral sprouts is only partial; in the overlap region, many Schwann cell tubes adjacent to surviving fibers remain empty (9, 20).

The growth of collateral sprouts, which tend to persist rather than regress, could be regarded as preexistent-pathway-determined in much the same way as the growth of regenerating axons proceeding along the degenerating nerve trunk. The mechanism by which each sprout finds the vacant perineurial sheath leading to a denervated area of the skin is unknown.

Ability of cutaneous nerves to extend sprouts

Skin is innervated by axons subserving different sensory modalities. On the basis of conduction velocity, these axons can be divided into three groups, called A β , A δ and C fibers. Virtually all mechanoreceptors pertain to A β fibers, whereas thermoreceptors and nociceptors belong to the A δ and C fiber groups.

Histological, electrophysiological and behavioral studies have indicated that different types of sensory axons differ in their ability to extend collateral sprouts into the adjacent denervated area (3, 7, 9).

A β fibers: There are several clinical reports, claiming that return of light touch sensation to denervated skin reappeared due to ingrowth of axons from uninjured adjacent nerves (11–13, 21).

Collateral sprouting of large cutaneous nerve fibers in animals was first shown to occur in the hindlimb of the salamander (22–24). However, electrophysiological studies of collateral sprouting of low-threshold mechanosensory cutaneous afferents (A β) in various mammals (cat – 25; rabbit – 26; and rat – 7, 27) failed to demonstrate sprouting of these afferents after partial skin denervation in adult animals. Recently, Doubelday and Robinson (28) used electrophysiological recordings from single fibre units, a very high resolution technique, and showed only sparse transmedian collateral sprouting of a few axons supplying tooth pulps and cutaneous low-threshold mechanoreceptors in ferrets.

In sum, experimental studies indicate that even if collateral sprouting of some low-threshold cutaneous nerve fibers does occur after partial skin denervation, it cannot be considered functionally significant. Shrinkage of the area of insensitivity to touch associated with lesions of cutaneous nerves in patients which occurs shortly after injury must be due to other mechanisms. Collateral sprouting in the spinal cord and synaptic unmasking were suggested to explain such an effect (29, 30).

A δ fibers: Collateral sprouting of high-threshold (nociceptive) myelinated cutaneous nerve fibers has been accepted as a fact since Weddell and his colleagues (2) provided histological and behavioral evidence for it in the experiments on adult rabbits. This has later been supported by many independent investigations in other experimental animals (3, 5–7, 26, 31–34). Recent morphological observations in experimental animals by Kinnman (35, 36) are in agreement with physiological and behavioral studies. He observed extensive sprouting of thin myelinated axons, immunoreactive to substance P and calcitonin-gene related peptide (CGRP) in the dermis and epidermis of previously denervated skin.

C fibers: Chemosensitive primary sensory neurons represent a morphologically, functionally and neurochemically well characterized distinct population of neuropeptide-containing sensory ganglion cells (37–39). They give rise almost exclusively to unmyelinated axons (C fibers) (38, 40, 41). These neurons participate in afferent transmission of nociceptive impulses (39, 42, 43); and in addition, are responsible for the neurogenic component of the inflammatory response in the skin (triple response) (43).

There is still some debate about whether the unmyelinated C fibers also contribute to collateral sprouting in the skin or not. Conflicting results were obtained in the rat hindpaw skin (41, 44–46).

Doucette and Diamond (9) obtained evidence by plasma extravasation of Evans blue that collateral expansion of C fibers in adult rats took place only in the back skin. The extent of collateral spread by C-fibers, however, was small compared to that demonstrated behaviourally and electrophysiologically for A δ fibers.

In sum, experimental studies of collateral sprouting following nerve injury in adult rats and rabbits have yielded a rather surprising result that largely high-threshold afferents are involved in sprouting, and among them perhaps mostly A δ nociceptors.

Regulation of nerve sprouting

In regard to regulation of nerve sprouting, we need to consider both the mechanism for its initiation and the way its extent is controlled. This control applies to the area over which the endings are distributed and to their density within this area. These two parameters, density and area, define the terminal innervation field of a nerve. The control of sprouting seems to be related to the mechanisms determining how nerve fields develop. This development could in principle be regulated entirely by a genetic program intrinsic to either the target tissue or the nerve, but a potentially more useful mechanism would need to involve ability to respond to internal and external environmental demands. If so, then the dynamic regulation of terminal fields, including sprouting and possibly regression of nerve endings, may be a normal feature of peripheral and, possibly, central neurons even in a mature organism. It appears that an interaction between the nerve and the target tissue controls the density of the endings, while the area of a terminal field is largely determined by genetic mechanisms.

Initiation of collateral sprouting

It has long been thought that the stimulus for the nearby intact axons to sprout was related to degeneration of the injured axons even though attempts to obtain direct evidence for this have not been successful (47, 48). On the contrary, most striking example of adult nerve sprouting without nerve degeneration was presented by Olsen and Malmfors (49), who showed that a piece of iris, which had been deprived of its nerves 3 months earlier, evoked collateral sprouting from the intact sympathetic nerves of the host, when transplanted into the anterior chamber of the eye. Some influence from the target tissue, perhaps nerve growth factor (50, 51) was clearly implicated. This hypothesis was supported by the findings showing that colchicine was effective in initiating sprouting in untreated nerves because of its interference with axonal transport in the treated ones (22, 23, 52).

Increase in the Schwann cell production of NGF in the distal segment of a sectioned nerve (53) suggested that NGF might be involved in nerve regeneration. Experiments designed to investigate this possibility, however, failed to confirm that NGF depletion had any effect on nerve regeneration (54). Surprisingly, collateral sprouting of sensory axons was found to be NGF dependent. Administration of anti NGF antibodies to rats prevented collateral sprouting (55).

Although injections of exogenous NGF alone failed to affect collateral sprouting (55), administration of NGF in combination with sensory stimulation, known to evoke precocious sprouting, significantly increased the rate and extent of the nociceptive field expansion due to sprouting. In addition, collateral sprouting of nociceptive fibers occurred also into adjacent normally innervated skin. In none of the above studies did NGF administration cause any detectable sprouting of the low-threshold sensory fibers (55). Daily injections of anti-NGF serum prevented expansions of pain sensitivity and adjacent denervated skin remained devoid of axons histologically (55, 56). Further studies demonstrated that endogenous NGF was continually utilized by the sprouting axons. If such an anti-NGF block was discontinued, collateral sprouting into the surrounding skin territory resumed normally (55).

It is possible that the endogenous growth factor involved in sprouting is not just NGF. Either brain derived neurotrophic factor (BDNF) or neurotrophin-3 could be involved (57–59): namely, both neurotrophic agents are recognized by polyclonal (sheep) anti-NGF, which has been used to study the effects of NGF on collateral sprouting (55).

The source of endogenous NGF needed for sprouting has not been unambiguously determined. NGF concentration in the denervated skin may be expected to increase both because of the absence of the nerve terminals which normally take up NGF (60, 61), and because of a local increase in the rate of synthesis of NGF (62). Indeed, Mearow et al. (63) reported that NGF mRNA levels increased in denervated skin. It seems unlikely that more than a small fraction of the increased levels of NGF mRNA originates from the Schwann cells in degenerating neural pathways since the fraction of skin occupied by nerves is so small. The NGF mRNA was demonstrated in epidermal cells. Although NGF is not involved either in directing or initiating neurone growth during development (64), it does play a role in regulation of innervation density (65). The proposed role of endogenous NGF in evoked collateral sprouting could be a dramatic expression of a normal ongoing regulation by NGF of nociceptive terminal fields in adult animals (66).

Spatial constraints

Expansion of the uninjured nerve nociceptive field usually stops 4–6 weeks after the induction of collateral sprouting, and some insensitive skin area, although shrunk, may persist even months thereafter. Also, after peripheral nerve injury, the extension of collateral sprouts of uninjured nociceptive nerve fibers is not even; while sprouting is good in some areas, it is poor in the others. Therefore, there must be a mechanism limiting spatial extension of collateral sprouting.

The studies in animals showed that collateral sprouting of nociceptive nerve fibers is essentially confined to the territory of the 'parent' dermatome. Isolated nociceptive fields of segmental nerves failed to expand significantly into the adjacent denervated skin formerly occupied by an adjacent spinal nerve (7). This inability to sprout is not a consequence of the possibility that the sensory neurons would have innervated a maximal skin area that they could supply (67). It seems that denervated skin provides a non-specific sprouting stimulus (i.e. endogenous NGF, mentioned above), but a spatial constraint must act locally at the border of a dermatome, if it is to hinder sprouts attempting to cross the frontier without interfering with sprouts, even of the same parent axons, that are growing within the parent dermatome. Mechanical barriers to growth or specific axon-growth substratum interactions could be involved, but more research is required to solve this problem.

Factors affecting collateral sprouting

Age: In humans, a significant decrease in extent of transmedian innervation has also been observed with increasing age (14), and in normal animals regression of the C fiber terminals takes place during ageing (10). The findings in aged animals point to a modest but significant deficit in regard to collateral sprouting (10, 36). This could be due to deficient NGF production in the denervated skin, or its decreased utilization by the uninjured nerves. Decreased density of nerve terminals seems to be due to decreased availability of trophic factors, such as NGF (68). However, nerve fibers in old animals showed a decreased ability for collateral sprouting even into young transplanted target tissues, indicating a loss of neuronal plasticity with age (69).

Impulse activity: If the isolated innervation field of an uninjured cutaneous nerve is mapped by pinching soon after the adjacent nerves had been transected, then the onset of sprouting occurs about 5–6 days earlier than without mapping. This precocious sprouting has been attributed to afferent impulses evoked by the physiological stimuli due to the mapping procedure (6, 9). Afferent

impulses appear to sensitize the sensory neurons to the action of endogenous NGF. Namely, precocious sprouting is prevented by the same kind of anti-NGF treatment that is able to block normal sprouting (55). Later on, the normal rate of sprouting is unaffected by afferent impulses.

The fate of collateral axonal sprouts

Growth rate of the collateral axonal sprouts is remarkably slow in comparison to the elongation rate of the regenerating axons: 10 mm in 6 months (20). Cessation of collateral sprouting of nociceptive nerves has been observed to occur between 21 days and 2 months after transection of the adjacent nerves (3, 9, 44). Fitzgerald (20) reported that the number of collateral sprouts in the skin became greatly reduced during the late post-operative period, and the diameter spectrum of sprouts became wider. These findings suggest that many of the early axon sprouts have been lost, or have not matured, probably because of failure to establish functional connections.

If the original transected nerve succeeded to regenerate, high-threshold nerve fibers of the original nerve have been shown to recapture the skin area collaterally innervated by sprouting axons of the adjacent nerves in the rat, so that original peripheral nerve fields were restored (3, 32). The recapture of skin and its touch domes by the regenerated nerves occurred about 35 days after these nerves had been cut with the stumps positioned to allow regeneration (10). On the other hand, collateral sprouts supplying the tooth pulps were not withdrawn following the return of regenerating axons of the original inferior alveolar nerve (34). Also, denervated Merkel cells in the skin of the salamander seem to become permanently captured by the first axon to reach them, whether this is the original axon or a foreign one, and the endings are not displaced thereafter (24). Probably the duration of the time period during which the collateral sprouts had been present before the regenerating fibres returned is an important factor in deciding whether or not the collateral sprouts would be displaced. Namely, despite almost complete restoration of normal innervation field of the injured nerve due to its successful regeneration, collateral sprouts persisted if regeneration took a long time (70, 71).

References

1. Pollock LJ. Nerve overlap as related to the relatively early return of pain sense following injury to the peripheral nerves. *J Comp Neurol* 1920; 32: 357.
2. Weddell G, Guttman L, Guttman E. The local extension of nerve fibers into denervated areas of skin. *J Neurol Psych* 1941; 4: 206–25.
3. Devor M, Schonfeld D, Seltzer Z, Wall PD. Two modes of cutaneous reinnervation following peripheral nerve injury. *J Comp Neurol* 1979; 185: 211–20.
4. Markus H, Pomeranz B, Krushelnycky D. Spread of saphenous somatotopic projection map in spinal cord and hypersensitivity of the foot after chronic sciatic denervation in adult rats. *Brain Res* 1984; 296: 27–39.
5. Pomeranz B, Mullen M, Markus H. Effect of applied electrical fields on sprouting of intact saphenous nerve in adult rat. *Brain Res* 1984; 303: 331–6.
6. Nixon BJ, Doucette R, Jackson PC, Diamond J. Impulse activity evokes precocious sprouting of nociceptive nerves into denervated skin. *Somatosens Res* 1984; 2: 97–126.
7. Jackson PC, Diamond J. Temporal and spatial constraints of the collateral sprouting of low-threshold mechanosensory nerves in the skin of rats. *J Comp Neurol* 1984; 226: 336–45.
8. Bisby MA, Keen P. Regeneration of primary afferent neurons containing substance P-like immunoreactivity. *Brain Res* 1986; 365: 85–95. Inbal R, Roussio M, Ashur H, Wall PD, Devor M. Collateral sprouting in skin and sensory recovery after nerve injury in man. *Pain* 1987; 28: 141–54.
9. Doucette R, Diamond J. The normal and precocious sprouting of heat nociceptors in the skin of adult rats. *J Comp Neurol* 1987; 261: 592–603.
10. Diamond J, Foerster A. Recovery of sensory function in skin deprived of its innervation by lesion of the peripheral nerve. *Exp Neurol* 1992; 115: 100–3.
11. Inbal R, Roussio M, Ashur H, Wall PD, Devor M. Collateral sprouting in skin and sensory recovery after nerve injury in man. *Pain* 1987; 28: 141–54.
12. Leonard MH. Return of skin sensation in children without repair of nerves. *Clin Orthop Rel Res* 1973; 95: 273–7.
13. Livingstone WK. Evidence of active invasion of denervated areas by sensory fibres from neighbouring nerves in man. *J Neurosurg* 1947; 4: 140–5.

14. Robinson PP. Recession of sensory loss from the midline following trigeminal sensory root section: collateral sprouting from the normal side? Brain Res 1983; 259: 177-80.
15. Edds MV. Collateral regeneration of residual motor axons in partially denervated muscles. J Exp Zool 1950; 113: 517-52.
16. Hoffman H. Local reinnervation in partially denervated muscle: A histophysiological study. Aust J Exp Biol Med Sci 1950; 28: 211-9.
17. Slack JR, Hopkins WG, Williams MN. Nerve sheaths and motoneuron collateral sprouting. Nature 1979; 282: 506-7.
18. Brown MC, Holland RL, Hopkins WG. Motor nerve sprouting. Ann Rev Neurosci 1981; 4: 17-42.
19. Diamond J, Coughlin M, Macintyre L, Holmes M, Visheau B. Evidence that endogenous nerve growth factor is responsible for collateral sprouting, but not the regeneration, of nonceptive axons in adult rats. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 6596-600.
20. Fitzgerald MJT. Transmedian cutaneous innervation. J Anat (Lond) 1963; 97: 313-22.
21. Robinson PP. Observations on the recovery of sensation following inferior alveolar nerve injuries. Brit J Oral Maxillofacial Surg 1988; 26: 177-89.
22. Aguilar CE, Bisby MA, Cooper E, Diamond J. Evidence that axoplasmic transport of trophic factors is involved in the regulation of peripheral nerve fields in salamanders. J Physiol (Lond) 1973; 234: 449-64.
23. Cooper E, Diamond J, Turner C. The effects of nerve section and of colchicine treatment on the density of mechanosensory nerve endings in salamander skin. J Physiol (Lond) 1977; 264: 725-49.
24. Scott SA, Cooper E, Diamond J. Merkel cells as targets of the mechanosensory nerves in salamander skin. Proc Roy Soc Lond B 1981; 211: 455-470.
25. Horch K. Absence of functional collateral sprouting of mechanoreceptor axons into denervated areas of mammalian skin. Exp Neurol 1981; 74: 313-8.
26. Jackson PC, Diamond J. Failure of intact cutaneous mechanosensory axons to sprout functional collaterals in skin of adult rabbits. Brain Res 1983; 273: 277-83.
27. Yasargil GM, Macintyre L, Doucette R, Visheau B, Holmes M, Diamond J. Axonal domains within shared touch domes in the rat: a comparison of their fate during conditions favoring collateral sprouting and following axonal regeneration. J Comp Neurol 1988; 270: 301-12.
28. Doubleday B, Robinson PP. Nerve growth factor depletion reduces collateral sprouting of cutaneous mechanoreceptive and tooth-pulp axons in ferrets. J Physiol 1994; 481: 709-18.
29. Murray MM, Goldberger ME. Restitution of function and collateral sprouting in the cat spinal cord: the partially hemisectioned animal. J Comp Neurol 1974; 158: 19-36.
30. Dostrovsky JC, Julian M, Wall PD. The immediate shift of afferent drive of dorsal column nucleus cells following deafferentation: A comparison of acute and chronic deafferentation in gracile nucleus and spinal cord. Exp Neurol 1976; 52: 480-95.
31. Jackson PC, Diamond J. Regenerating axons reclaim sensory targets from collateral nerve sprouts. Science 1981; 214: 926-8.
32. Beuerman RW, Rozsa AJ. Collateral sprouts are replaced by regenerating neurites in the wounded corneal epithelium. Neurosci Lett 1984; 44: 99-104.
33. Robinson PP. Reinnervation of teeth, mucous membrane and skin following section of the inferior alveolar nerve in the cat. Brain Res 1981; 220: 241-53.
34. Robinson PP. Regenerating nerve fibres do not displace the collateral reinnervation of cat teeth. Brain Res 1984; 310: 303-10.
35. Kinnman E. Collateral sprouting of sensory axons in the hairy skin of the trunk: a morphological study in adult rats. Brain Res 1987; 414: 385-9.
36. Kinnman E, Aldskogius H, Johansson O, Wiesenfeld-Hallin Z. Collateral reinnervation and expansive regenerative reinnervation by sensory axons into foreign-denervated skin: an immunohistochemical study in the rat. Exp Brain Res 1992; 91: 61-72.
37. Bessou P, Perl ER. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. J Neurophysiol 1969; 32: 1025-43.
38. Jansco G, Kiraly E, Jansco-Gabor A. Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurones. Nature 1977; 270: 741-3.
39. Jansco G. Intracisternal capsaicin: selective degeneration of chemosensitive primary afferents in the adult cat. Neurosci Lett 1981; 27: 41-5.
40. Nagy JJ, Vincent SR, Staines WA, Fibiger HC, Reisine TD, Yamamura HI. Neurotoxic action of capsaicin on spinal substance P neurons. Brain Res 1980; 186: 435-44.
41. Jansco G, Kiraly E. Cutaneous nerve regeneration in the rat: reinnervation of the denervated skin by regenerative but not by collateral sprouting. Neurosci Lett 1983; 36: 133-7.
42. Holzer P, Juma I, Gamse R, Lembeck F. Nociceptive threshold after neonatal capsaicin treatment. Europ J Pharmacol 1979; 58: 511-4.
43. Jansco G, Kiraly E, Jansco-Gabor A. Chemosensitive pain fibres and inflammation. Int J Tiss React 1980; 2: 57-66.
44. Brennan A. Collateral reinnervation of skin by C-fibres following nerve injury in the rat. Brain Res 1986; 385: 152-5.
45. Pertovaara A. Collateral sprouting of nociceptive C-fibers after cut or capsaicin treatment of the sciatic nerve in adult rats. Neurosci Lett 1988; 90: 248-53.
46. Wiesenfeld-Hallin Z, Kinnman E, Aldskogius H. Expansion of innervation territory by afferents involved in plasma extravasation after nerve regeneration in adult and neonatal rats. Exp Brain Res 1989; 76: 88-96.
47. Weiss P. In vitro experiments on the factors determining the course of the outgrowing nerve fibre. J Exp Zool 1934; 68: 393-48.
48. Hoffman H. Acceleration and retardation of the process of axon-sprouting in partially denervated muscles. Aust J Exp Med Sci 1952; 30: 541-66.
49. Olsen L, Malmfors T. Growth characteristics of adrenergic nerves in the adult rat. Fluorescence, Histochemical, and 3H-noradrenaline uptake studies using tissue transplanted to the anterior chamber of the eye. Acta Physiol Scand 1970; Suppl 348: 1-111.
50. Levi-Montalcini R, Angeletti PU. Nerve growth factor. Physiol Rev 1968; 48: 534-69.
51. Stockel K, Schwab ME, Thoenen H. Specificity of retrograde transport of nerve growth factor (NGF) in sensory neurones: a biochemical and morphological study. Brain Res 1975; 89: 1-14.
52. Cass DT, Sutton TJ, Mark RF. Competition between nerves for functional connections in axolotl muscles. Nature 1973; 243: 201-3.
53. Taniuchi M, Clarke HB, Johnson EM. Induction of nerve growth factor receptor in Schwann cells after axotomy. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 4094-8.
54. Rich KM, Yip HK, Osborne A, Schmidt RE, Johnson EM Jr. Role of nerve growth factor in the adult dorsal root ganglia neuron and its response to injury. J Comp Neurol 1984; 230: 110-8.
55. Diamond J, Holmes M, Coughlin M. Endogenous NGF and nerve impulses regulate the collateral sprouting of sensory axons in the skin of the adult rat. J Neurosci 1992; 12: 1454-66.
56. Owen DJ, Logan A, Robinson PP. Arole for nerve growth factor in collateral reinnervation from sensory nerves in the guinea pig. Brain Res 1989; 476: 248-55.
57. Hofer MM, Barde YA. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death in vivo. Nature 1988; 331: 261-2.
58. Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde YA. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain derived neurotrophic factor family. Nature 1990; 344: 339-41.
59. Hallbk F, Ibnez C, Persson H. Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in Xenopus ovary. Neuron 1991; 6: 845-58.
60. Korsching S, Thoenen H. Nerve growth factor supply for sensory neurons: site of origin and competition with the sympathetic nervous system. Neurosci Lett 1985; 54: 201-5.
61. Shelton DL, Reichardt LF. Studies on -nerve growth factor gene expression in the rat iris: the level of mRNA-encoding nerve growth factor is increased in irises placed in explant cultures in vitro, but not in irises deprived of sensory or sympathetic innervation in vivo. J Cell Biol 1986; 102: 1940-8.
62. Diamond J, Cooper E, Turner C, Macintyre L. Trophic regulation of nerve sprouting. Science 1976; 193: 371-7.
63. Mearow KM, Kril Y, Diamond J. Increased NGF mRNA expression in denervated rat skin. NeuroReport 1993; 4: 351-4.
64. Lumsden A, Davies A. Earliest sensory nerve fibres are guided to peripheral targets by attractants other than nerve growth factor. Nature 1983; 306: 786-9.
65. Kessler JA, Bell WD, Black IB. Interaction between the sympathetic and sensory innervation of the iris. J Neurosci 1983; 3: 1301-7.
66. Bjerre B, Wiklund L, Edwards DC. A study of the de- and regenerative changes in the sympathetic nervous system of the adult mouse after treatment with antiserum to nerve growth factor. Brain Res 1975; 92: 257-78.
67. Macintyre L, Diamond J. Domains and mechanosensory nerve fields in salamander skin. Proc R Soc Lond (Biol) 1981; 211: 471-499.
68. Gavazzi I, Andrews TJ, Thrasivoulou C, Cowen T. Influence of target tissue on their innervation in old age: a transplantation study. NeuroReport 1992; 3: 717-20.
69. Gavazzi I. Collateral sprouting and responsiveness to nerve growth factor of ageing neurons. Neurosci Lett 1995; 189: 47-50.
70. Slack JR. Interactions between foreign and regenerating axons in axolotl muscles. Brain Res 1978; 146: 172-6.
71. Thompson W. Reinnervation of partially denervated rat soleus muscles. Acta Physiol Scand 1978; 103: 81-91.

Izveček – Izhodišča. Poškodbi perifernega živca običajno sledi regeneracija poškodovanih živčnih vlaken in/ali kolateralno brstenje sosednjih nepoškodovanih živcev. V primeru, ko regenerirajoči se aksoni ne morejo ponovno oživititi denerviranega tarčnega tkiva, je kolateralno brstenje edina možnost za obnovo funkcije. Medtem ko pri regeneraciji brsti izraščajo iz proksimalnega kranja poškodovanega živca, pri kolateralnem brstenju živčni poganjki izraščajo iz nepoškodovanih aksonov v tarčnem tkivu, ki običajno pripadajo neprizadetim sosednjim živcem. Brstenje je odgovor na delno denervacijo tarčnega tkiva, zaradi česar se inervacijsko polje nepoškodovanega živca širi v tuje področje. Opisano je kolateralno brstenje senzoričnih, motoričnih in avtonomnih živcev.

Zaključki. Zmožnost za brstenje v sosednje denervirano področje kože je pri različnih vrstah senzoričnih aksonov različna. Nociceptivna vlakna A imajo največjo sposobnost za brstenje. Kolateralni brsti verjetno izraščajo iz preterminalnih Ranvierovih zažemkov ali iz aksonskega končiča. Nato vstopijo v prazne perinevrijske

cevke, ki so pripadale propadlim aksonom v dermisu, in po njih rastejo v subepidermalno mrežo cevke, ki jih tvorijo Schwannove celice. Mehanizem vstopa v omenjene cevke ni znan. Uravnavanje kolateralnega brstenja, ki obsega tako sproženje kot tudi kontrolo rasti, še ni popolnoma pojasnjeno. Zdi se, da kolateralno brstenje sproži povečana sinteza živčnega rastnega dejavnika (NGF) v denervirani koži. Aksonski brsti potrebujejo endogeni NGF ves čas svoje rasti. Rast brstov je prostorsko omejena. Meje, do katerih rastejo ko-

lateralni brsti, se ujemajo z mejami dermatoma, katerega so oživil čevali brsteči aksoni. Mehanizem, ki je odgovoren za omenjeno omejitve, ni znan. Fiziološko draženje verjetno naredi senzorične aksonne bolj občutljive za učinke NGF in pospeši začetek brstenja. Zmožnost senzoričnih aksonov za brstenje je v starosti zmanjšana. Aksonski brsti ostanejo na novozasedlih mestih, vendar jih lahko nadomestijo aksoni prvotnega poškodovanega živca, če se le-ti obnovijo v kratkem času po poškodbi.

V tej številki so sodelovali:

Katja Babič, dip. ing. pharm., Inštitut za klinično kemijo in klinično biokemijo, KC Ljubljana
 Fajko Bajrović, dr. med., Inštitut za patološko fiziologijo, MF Ljubljana
 asist. mag. Borut Bratanič, dr. med., specialist pediater, Pediatrična klinika, KC Ljubljana
 doc. dr. Mara Bresjanac, dr. med., Inštitut za patološko fiziologijo, MF Ljubljana
 Matija Cevc, dr. med., specialist internist, Klinika za žilne bolezni, KC Ljubljana
 prof. dr. Anton Dolenc, dr. med., specialist sodne medicine in specialist patolog, Inštitut za sodno medicino, MF Ljubljana
 prof. dr. Jože Drinovec, dr. med., specialist internist, Krka Ljubljana
 prof. dr. Vera Ferlan-Marolt, dr. med., specialistka patologinja, Inštitut za patologijo, MF Ljubljana
 prof. dr. Eldar M. Gadžijev, dr. med., specialist kirurg, Kirurška gastroenterološka klinika, KC Ljubljana
 prof. dr. Srečo Herman, dr. med., specialist ortoped, Ortopedska klinika, KC Ljubljana
 prof. dr. Martin Janko, dr. med., specialist nevropsihiater, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, KC Ljubljana
 Jože Jensterle, dipl. psih., specialist klinične psihologije, Psihiatrična klinika, KC Ljubljana
 Živa Joković, dipl. ing. kem., specialistka klinične biokemije, Inštitut za kemijo in klinično biokemijo, KC Ljubljana
 prof. dr. Miloš Kobal, dr. med., specialist nevropsihiater, Psihiatrična klinika, KC Ljubljana
 asist. Lili Kornhauser-Cerar, dr. med., specialistka pediatrija, Ginekološka klinika, KC Ljubljana
 prim. Bogdan Leskovic, dr. med., specialist internist, Ljubljana

prof. dr. Gorazd Lešničar, dr. med., specialist internist in specialist infektolog, SB celje
 Gordana Logar-Car, dr. med., specialistka pediatrija, pediatrična klinika, KC Ljubljana
 Boštjan Luzar, dr. med., Inštitut za patologijo, MF Ljubljana
 prof. dr. Helena Meden-Vrtovec, dr. med., specialistka ginekologinja in porodničarka, Ginekološka klinika, KC Ljubljana
 dr. Janez Mlakar, dipl. psih., specialist klinične psihologije, Psihiatrična klinika, KC Ljubljana
 doc. dr. Joško Osredkar, dipl. ing. kem., specialist medicinske biokemije, Inštitut za klinično kemijo in klinično biokemijo, KC Ljubljana
 prof. dr. Zvezdan Pirtošek, dr. med., specialist nevrolog, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, KC Ljubljana
 prof. dr. Dražigost Pokorn, dr. med., specialist higijene, Inštitut za higieno, MF Ljubljana
 prof. dr. Pavel Poredoš, dr. med., specialist internist, Klinika za žilne bolezni, KC Ljubljana
 prof. dr. Dean Ravnik, dr. med., Inštitut za anatomijo, MF Ljubljana
 prof. dr. Janez Sketelj, dr. med., Inštitut za patološko fiziologijo, MF Ljubljana
 prof. dr. Tomaž Tomaževič, dr. med., specialist ginekolog in porodničar, Ginekološka klinika, KC Ljubljana
 prof. dr. Jože Trontelj, dr. med., specialist nevropsihiater, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, KC Ljubljana
 prof. dr. David B. Vodušek, dr. med., specialist nevrolog, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, KC Ljubljana
 prof. dr. Karel Zupančič, dr. iur., Pravna fakulteta Ljubljana
 asist. mag. Zvonka Zupanič-Slavec, dr. med., Inštitut za zgodovino medicine, MF Ljubljana

forte Pentilin®

**SAMO DVAKRAT
NA DAN!**

retardne tablete po 600 mg pentoksifilina

- **hemoreološko in antitrombotično zdravljenje periferne arterijske obliteracijske bolezni**
- **podaljšuje hojo brez bolečin**
- **izboljšuje periferno cirkulacijo na kritičnih mestih**

živahna misel in korak

Skrajšano navodilo

Indikacije: Motnje perifernega arterijskega obtoka in mikrocirkulacije zaradi ateroskleroze, sladkorne bolezni in vnetij (intermitentna klavdikacija, diabetična makro- in mikroangiopatija, endangiitis obliterans); distrofične motnje (potrombotični sindrom, varikozni ulkus na goleni, gangrena, zmrzline); angionevropatije (redkeje); motnje možganske krvnega obtoka (prehodni ishemični napadi, posledice možganske tromboze in krvavitve ter kronična cerebrovaskularna insuficienca) in motnje prekrvljenosti očesa (akutna in kronična stanja zaradi nezadostnega krvnega obtoka v mrežnici).

Doziranje in uporaba

PERORALNO

Pentilin, tablete po 400 mg	3-krat 1 tableta na dan
Pentilin forte, tablete po 600 mg	2-krat 1 tableta na dan

PARENTERALNO

i.v. infuzija	100 — 400 mg v 250 — 500 ml infuzijske raztopine	90 — 180 minut
i.v. injekcija	100 mg/dan	5 minut

Bolniki s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek manjši kot 10 ml/min; serumski kreatinin večji kot 9 mg/100 ml ali 800 µmol/l) smejo dobiti le 50 do 70 % običajne doze. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za Pentilin in podobna zdravila oziroma snovi iz skupine ksantinskih derivatov, kot so teofilin, kofein, holin teofilinat, aminofilin ali teobromin. Pentilina ne dajemo ob akutnem srčnem infarktu, pri porfiriji, zelo močnih krvavitvah in bolezenskih stanjih z veliko nevarnostjo krvavitve. Za parenteralno dajanje so relativne kontraindikacije huda koronarna ali možganska ateroskleroza ob povečanem krvnem tlaku in hude motnje srčnega ritma. **Stranski učinki:** Stranski učinki so zelo redki. Najpogostejše se pojavljajo prebavne motnje (tiščanje v žlički, slabost, bruhanje, napenjanje), redkeje pa rdečica obraza, glavobol, omotica, nespečnost, tremor, bolečina v prsih ter neredno ali močno utripanje srca. Pri daljšem zdravljenju priporočamo pogostejše kontrole krvnega sladkorja, protrombinskega časa, levkocitov in trombocitov. **Oprema:** 20 retardnih tablet po 400 mg in 600 mg, 5 ampul po 100 mg/5 ml.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

Strokovni prispevek/Professional article

DOLOČANJE FENOTIPOV ALFA-1-ANTITRIPSINA Z IZOELEKTRIČNIM FOKUSIRANJEM

THE DETERMINATION OF ALPHA-1-ANTITRYPSIN PHENOTYPES BY ISOELECTRIC FOCUSING

Živa Joković¹, Katja Babič¹, Gordana Logar-Car², Joško Osredkar¹¹ Inštitut za klinično kemijo in klinično biokemijo, Klinični center, Njegoševa 4, 1525 Ljubljana² Pediatrična gastroenterološka klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-04-05, sprejeto 1996-08-06; ZDRAV VESTN 1996; 65: 549–51

Ključne besede: genetične variante alfa-1-antitripsina; izoelektrično fokusiranje; imunofiksacija; pljučni emfizem

Izvleček – Izhodišča. Namen dela je bil vpeljati metodo v naše klinično kemično rutinsko delo, ki nam z analizo serumov omogoča določanje fenotipov alfa-1-antitripsina (A1AT). Določanje letih je pomembno za zgodnjo diagnozo, potrditev in izključitev drugih vzrokov pri pljučnem emfizemu in različnih jetrnih boleznih.

Metoda. Izoelektrično fokusiranje na poliakrilamidnem gelu (PAG) omogoča ločbo najbolj pogostih genetičnih variant A1AT, ki se razlikujejo le v sestavi ene aminokislinske in/ali v sestavi stranskih verig ogljikovih hidratov. Ločene beljakovine smo dokazovali z metodo imunofiksacije.

Rezultati. V vzorcih bolnikov Pediatrične gastroenterološke klinike v Ljubljani in v naključno zbranih vzorcih, za katere je bila zahtevana kvantitativna določitev A1AT (n=55), smo ugotovili prisotnost fenotipov MZ (n=13), ZZ (n=6), MS (n=1), SZ (n=1), MM (n=20) in M v kombinaciji s hitro gibljivo varianto (n=4). Pri desetih vzorcih (n=10) nismo mogli zanesljivo opredeliti fenotipa. Metoda ni dovolj občutljiva in zanesljiva za ugotavljanje variant M1, podvrst M, Null in številnih drugih manj pogostih variant.

Zaključek. V Sloveniji nimamo podatkov o pogostosti pojavljanja fenotipov A1AT. Vpeljana metoda je le začetek, ki nas je približal k zbiranju teh podatkov. Pri nadaljnjem delu bomo morali poseči tudi po metodah molekularne biologije.

Uvod

Ime alfa-1-antitripsin (A1AT) je zgodovinskega pomena, ker je bilo najprej odkrito inhibično delovanje te beljakovine na tripsin. Iz spoštovanja odkriteljem se uporablja še vedno, čeprav inhibira mnogo drugih proteaz in iz tega izhaja ime alfa-1-proteazni inhibitor ali PI sistem. Daleč najbolj inhibično, kar 25-krat, deluje na nevtrofilno elastazo v ekstra celularnem prostoru pri nevtralnem pH (1). A1AT je glikoprotein z 12,4-odstotnim deležem ogljikovih hidratov, ki se nahajajo na zunanji površini molekule. Ogljikovi hidrati so kot stranske verige vezani na dušik aminokislinskih ostankov in tvorijo dvoantensko in triantensko strukturo (2). Poznavanje te strukture je pomembno pri razpoznavanju elektroforezno ločenih beljakovin (glej vrednotenje rezultatov in sl. 1). Aktivno mesto A1AT je aminokislina metionin na 358. mestu,

Key words: genetic variants of alfa-1-antitrypsin; isoelectrofocusing; immunofixation; lung emphysema

Abstract – Background. The purpose of the work was to introduce the method in our clinical chemistry routine to enable phenotyping of alfa-1-antitrypsin (A1AT) in serum. Phenotypes determination is important for early diagnose, proof and exclusion the other reasons in lung emphysema and liver disease.

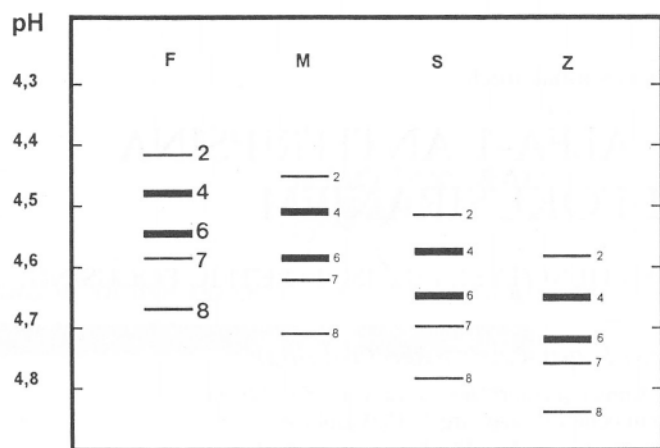
Methods. Isoelectrofocusing on polyacrylamide-gel (PAG) enables the resolution of the most common genetic variants of A1AT, which differ in only one amino acid or/and in side chain composition of carbohydrate moiety. Separated proteins were identified by immunofixation.

Results. In patients' samples from Pediatric Gastroenterology Clinic in Ljubljana and in random laboratory samples in which A1AT determination was required (n=55), different phenotypes were found MZ (n=13), ZZ (n=6), MS (n=1), SZ (n=1), MM (n=20) and M in combination with rapidly migrating variants (n=4). In ten (n=10) samples recognition of phenotypes was uncertain. The method is not sensitive and accurate enough for typing variant M1, subclasses of M, Null and many others less frequent variant.

Conclusions. There are no data about A1AT phenotype frequency in Slovenia. The method introduced is the beginning to approach it. We shall have to use also the methods of molecular biology in further work.

ki se z lahkoto oksidira ob delovanju kemikalij, cigaretne dima in vnetih celic, ki so bogat vir oksidantov v predelu dihal in s tem zmanjšajo delovanje A1AT glede na nevtrofilno elastazo. Oksidanti tako pospešijo razvoj emfizema pri osebah s pomanjkanjem A1AT. Razpoznavanje variant je pomembno tudi pri jetrnih težavah, ker tako lahko izključimo druge vzroke. Pri teh bolnikih se lahko pojavijo tudi krvavitve (3).

Prirojeno pomanjkanje A1AT je avtosomna recesivna bolezen. Poznanih je že nad 80 variant alfa-1-antitripsina. Označujemo jih z velikimi črkami abecede glede na njihovo elektroforezno gibljivost: M (medium) – gibljejo se okoli sredine izbranega pH območja, F (fast) – gibljejo se hitreje, bolj proti anodi in jih označujemo s črkami od A do M, S (slow) – gibljejo se počasneje, bolj pri katodi in jih označujemo s črkami, ki sledijo črki M v abecedi. Glede na njihovo serumsko koncentracijo in funkcionalnost jih ločimo v štiri skupine (1–3):



Sl. 1. Shematična razporeditev dveh bolj in treh manj poudarjenih črt pri razpoznavanju variant alfa-1-antitripsina po izoelektričnem fokusiranju.

Fig. 1. Schematic arrangement of two major bands and three minor ones in the identification of variants alpha-1-antitrypsin after isoelectrofocusing.

1. Variante, ki imajo koncentracijo v serumu v referenčnem območju in zadovoljivo inhibično delovanje. Najbolj pogoste variante so: M, M1 (Val 213), M1 (Ala 213), M2, M3. Redke variante so: M4, B, C, D, E, J, L, M5, N, P, R, T, V, W, X, Y in njihove podvrste. Več kot 95% znanih variant spada v to skupino.

2. Variante s pomanjkanjem A1AT. Znanih je enajst variant. Najbolj pogosti sta varianti Z in S. Bolj redke so: M_{podvrste} in Z_{augsbu}. Značilna je znižana serumska koncentracija. Inhibičijsko delovanje je normalno ali znižano.

3. Nefunkcijska varianta A1AT. Znana je samo varianta Pittsburgh. Koncentracija v serumu je normalna, vendar ne deluje kot inhibitor proteaz.

4. Odsotnost A1AT. Variante so Nullgranite falls in Nullbellingham.

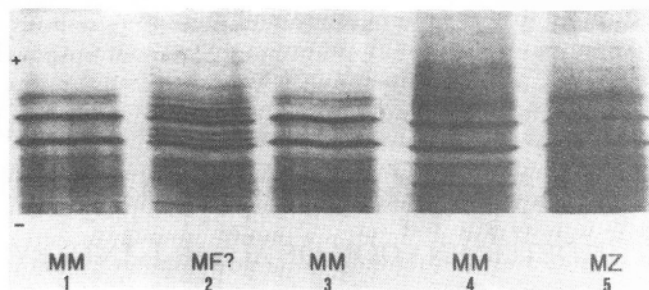
Material in metode

Material

Za analizo smo uporabljali sveže serume bolnikov Pediatrice gastroenterološke klinike v Ljubljani in naključno zbrane vzorce, za katere je bila zahtevana kvantitativna določitev A1AT (n=55). Izoelektrično fokusiranje smo izvajali na tenkoplastnih poliakrilamidnih ploščah Ampholine^R PAG z območjem pH med 4,0 do 5,0, proizvajalca Pharmacia-Biotech (Švedska). Za imunofiksacijo smo uporabljali kozji antiserum proti humanemu A1AT proizvajalca Atlantic Antibodies (ZDA).

Postopek

Metodo smo povzeli iz različnih virov (4, 5) in jo prilagodili naši opremi in materialu (6). Elektroforezna ločba je potekala tri ure na gelu velikosti 120 x 110 x 1 mm, pri napetosti 1400 V, 10,8 mA in 15,0 W ob hlajenju z vodovodno vodo. Vzorce smo nanašali ob katodi. Kot katodno raztopino smo uporabili 1 M glicin (pH=5), kot anodno raztopino pa 1 M fosforno kislino (pH=4). Barvali smo s Coomassie Brilliant Blue R-250. Čas, potreben za izvedbo celega postopka, je približno šest ur. Imunofiksacija je dopolnilna tehnika (4). Uporabljali smo jo le pri težje razpoznavnih fenotipih. Izvaja se po končani elektroforezi na površini gela z razredčenim antiserumom 1:4 in inkubacijo v vlažni komori na sobni temperaturi 45 minut. Spirali smo 24 ur v 10% raztopini NaCl in nato barvali.



Sl. 2. Izoelektrično fokusirane variante alfa-1-antitripsina. Pod vzorci so oznake fenotipov. Vzorci 1, 3 in 4 s sredinsko gibljivo M varianto; vzorec 2 z neko hitro gibljivo verjetno F varianto; vzorec 5 s počasi gibljivo Z varianto.

Fig. 2. Isoelectric focusing of A1AT variants. The phenotypes are shown below each sample. Samples 1, 3 and 4 with medium (M) mobility variants; sample 2 with a fast (probably F) mobility variant; sample 5 with slow (Z) mobility variant.

Vrednotenje rezultatov

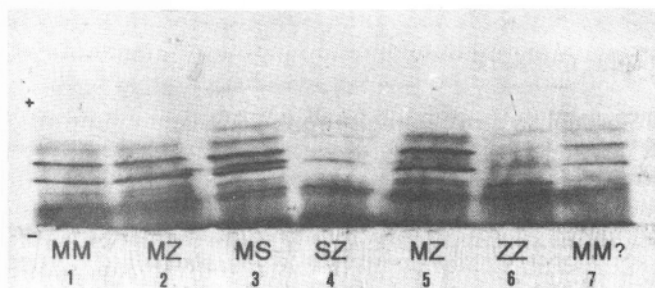
Opazujemo ločene beljakovinske črte in jih primerjamo z referenčnimi vzorci znanih fenotipov. Vsaka varianta se po končanem izoelektričnem fokusiranju pokaže v osmih črtah. Od teh pri običajnih metodah barvanja vidimo le pet (sl. 1): dve bolj poudarjeni in tri manj poudarjene črte (2). Ta mikroheterogenost je posledica razlik v stranskih verigah ogljikovih hidratov in dolžine beljakovinske verige. Obe bolj poudarjeni črti, »4« in »6«, imata polipeptidno verigo s 394 aminokislinami, črta »4« ima pa tri dvoantenske in črta »6« ima dve dvoantenski in eno triantensko stransko verigo ogljikovih hidratov. Manj poudarjena črta »2« ima popolno dolžino beljakovinske molekule z dvema triantenskima in enim dvoantenskim stranskim delom. Manj poudarjeni črti »7« in »8« so molekule A1AT, ki so zgubile pet N-terminalnih aminokislin, vendar imajo enake stranske verige ogljikovih hidratov kot črta »4« in »6«.

Rezultati in razpravljanje

V naših vzorcih smo ugotovili prisotnost sredinsko, hitro in počasi gibljivih variant (sl. 2). Analizirali smo 55 vzorcev in ugotovili prisotnost fenotipov MZ (n=13), ZZ (n=6), MS (n=1), SZ (=1), MM (n=20) in M v kombinaciji s hitro gibljivo varianto (n=4). Pri desetih vzorcih (n=10) nismo mogli zanesljivo opredeliti fenotipa.

Na sliki 3 je prikazana analiza članov dveh družin. Sin (vzorec 1) je homozigot MM, drugi sin (vzorec 2) je heterozigot MZ, mati (vzorec 3) je heterozigot MS, tretji sin (vzorec 4) je heterozigot SZ. Očetovega seruma nismo dobili v preiskavo, vendar lahko zanesljivo sklepamo da je heterozigot MZ. Pri drugi družini je mati (vzorec 5) heterozigot MZ in hči (vzorec 6) homozigot ZZ. Na osnovi teh rezultatov lahko sklepamo, da je oče heterozigot ali homozigot z varianto Z. Vzorec 7 je primerjalni vzorec z majhno koncentracijo A1AT (1,25 g/L), pri katerem fenotipa ne moremo zanesljivo določiti. Lahko bi bil homozigot MM ali heterozigot M v kombinaciji z varianto Null ali varianto podvrste M, za katere je značilna majhna koncentracija v serumu.

Pri kvantitativnem določanju koncentracije A1AT lahko uporabljamo tudi referenčne vrednosti za vrednotenje fenotipov (7), vendar se območja prekrivajo in zato iz številčnih vrednosti ne moremo zanesljivo sklepati, za kateri fenotip gre. Pri vrednotenju kvantitativnih podatkov moramo biti pozorni na to, da se koncentracije A1AT povečajo pri vnetjih, malignih procesih, nosečnosti, infarktu in uporabi estrogenov tudi pri fenotipu, za katerega je značilno pomanjkanje A1AT (7, 8). Metoda izoelektričnega fokusiranja ni dovolj občutljiva za identifikacijo variant Mpodvrste, ker je njihova



Sl. 3. Izoelektrično fokusirane variante alfa-1-antitripsina. Pod vzorci so oznake fenotipov. Vzorci 1, 2, 3 in 4 od članov družine z M, Z in S variantami; vzorca 5 in 6 od družine z M in Z variantami; vzorec 7 z nejasnim fenotipom.

Fig. 3. Isoelectric focusing of A1AT variants. The phenotypes are shown below each sample. Samples 1, 2, 3 and 4 from a family with M, Z and S variants; samples 5 and 6 from another family with M and Z variants; sample 7 with unclear phenotype.

elektroforezna gibljivost zelo blizu normalni varianti M. Pri Null varianti beljakovine A1AT v serumu ni. Fenotipi, ki so kombinacije s to varianto, so navidezni homozigoti. Zaradi vseh naštetih težav je treba pri določanju fenotipov A1AT upoštevati: klinično sliko bolnika, kvantitativno določitev alfa-1-antitripsina v serumu, razpoznavanje variant in analizo družinskih članov. Večino pomanjkljivosti elektroforeznih in imunokemičnih metod pri analizi beljakovinskih variant uspešno rešujejo sodobne metode genske analize. Polimerazna verižna reakcija (PCR – Polymerase Chain Reaction) je poceni, enostavna in zanesljiva metoda. Upamo, da bo kmalu dostopna tudi našemu rutinskemu delu.

V državah severne Evrope imajo največji odstotek zbolelih zaradi pomanjkanja A1AT. Pogostost pojava heterozigotov je skoraj pet odstotna (9). Zato menijo, da je upravičen presejalni pregled 9–

11 let starih otrok, ki bi dovolj zgodaj opozoril na nevarnost kajenja (10). V južni Evropi in ZDA je pogostost pojava heterozigotov približno polovico manjša kot v Skandinaviji. Na Japonskem pojava praktično ni (9). Presenetljiv podatek so objavili po epidemiološki študiji 40.000 italijanskih novorojencev na Južnem Tirolskem – prevalenca fenotipa ZZ je bila 1 na 981, kar je do sedaj največja vrednost, zabeležena v literaturi (11). Za populacijo prebivalstva Slovenije nimamo podatkov o zastopanosti genetičnih variant A1AT. Tak podatek bi bil osnova za načrtovanje laboratorijskega dela in preventivnih ukrepov.

Literatura

1. Hutchison DCS: Natural history of alpha-1-protease inhibitor deficiency, *Am J Med* 1988; 84: 3–11.
2. Masi G, Chiarelli: Alpha-1-antitrypsin: molecular structure and the Pi system. *Acta Pediatr* 1994; 83: Suppl 393: 1–4.
3. Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC, Curiel DT, States DJ, Holmes MD: The alpha-1-antitrypsin gene and its mutations, clinical consequences and strategies for therapy. *Chest* 1989; 95: 196–205.
4. Jeppsson JO, Franzen B: Typing of genetic variants of alpha-1-antitrypsin by electrofocusing. *Clin Chem* 1982; 28: 219–225.
5. Čvorišček D, Stavljanič-Rukavina A: Elektroforeza 94, Klinički zavod za laboratorijsko diagnostiko, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb 1994: 1–16.
6. Babič K. Določanje fenotipov alfa-1-antitripsina z izoelektričnim fokusiranjem. Ljubljana, Diplomsko delo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za naravoslovje in tehnologijo, Oddelek za farmacijo, 1995; 1–45.
7. Lund E, Blaabjerg O, Blom M, et al. Reference Intervals for Alfa-1-antitrypsin. In: Peterson PH, Blaabjerg O, Irjala K. Assessing quality in measurements of plasma proteins, Nordkem, Helsinki, 1994; 149–155.
8. Whitcher JT. Abnormalities of the plasma proteins. In: Williams DL, Marks V eds. *Biochemistry in clinical practice*. 2nd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1994: 464–495.
9. Erikson S. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Lessons learned from the bedside to the gene and back again. *Chest* 1989; 95: 181–189.
10. Sveger T. Screening for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Pediatr* 1994; 83: Suppl 393: 18–20.
11. Pittschieler K. Heterozygotes and liver involvement. *Acta Pediatr* 1994; 83: Suppl 393: 18–20.

SANDOZ

je koncern z dolgoletno zgodovino. Ustanovljen je bil leta 1886 v Baslu kot kemijska tovarna, ki je izdelovala sintetične barve. Leta 1917 je bil ustanovljen farmacevtski oddelek in že leto za tem (1918), so v raziskovalnih laboratorijih izolirali iz rženih rožičkov alkaloid ergotamin, nato pa še kardiotonične glikozide, kar je bil revolucionaren napredek v zdravljenju žilnih bolezni. V teh pionirskih časih so uspeli tudi poskusi zamenjave do tedaj uporabljanih soli kalcija z lažje prenosljivimi in Ca - Sandoz je postal pojem za nekaj nadaljnjih let.

Na slovenskem tržišču je Sandoz Pharma prisotna od leta 1952. Sodeluje s slovensko farmacevtsko industrijo in tovarno zdravil Krka, ki proizvaja 7 zdravil po licenčni pogodbi s Sandozom. Tudi za zdravila, ki se uvažajo, so narejene klinične študije v Sloveniji, ki potrjujejo in zagotavljajo kakovost.

V Sloveniji so na voljo registrirana zdravila:

Lamisil® (terbinafin)

- nov pristop k zdravljenju glivičnih infekcij kože, nohtov in lasišča
- prvi fungicidni antimikotik za oralno in lokalno uporabo

Leponex® (klozapin)

- antipsihotik za bolnike s shizofrenijo, ki se ne odzivajo na klasične nevroleptike

Lescol® (fluvastatin)

- sintetični inhibitor reduktaze HMG-CoA
- učinkovito in varno zniža holesterol v krvi tudi pri rizičnih skupinah bolnikov

Leucomax® (molgramostim)

- rekombinantni humani dejavnik, ki pospešuje nastanek kolonij granulocitov in makrofagov
- normalizira število belih krvničk in makrofagov pri bolnikih z zmanjšano imunsko odpornostjo

Melleril® (tioridazin)

- anksiolitik v nizkih dozah, nevroleptik v visokih dozah
- ne povzroča ekstrapiramidnih pojavov

Miacalcie® (kalcitonin)

- hormon, ki regulira metabolizem kosti in mineralov
- za zdravljenje pomenopavzalne in senilne osteoporoze, Pagetove bolezni, Sudeckove distrofije

Navoban® (tropisetron)

- antagonist receptorjev 5-HT₃
- visokoselektivni antiemetik pri emetogeni kemoterapiji, radioterapiji in pooperativnem bruhanju

Sandimmun Neoral® (ciklosporin)

- imunosupresiv, ki preprečuje zavrnitveno reakcijo pri transplantacijah,
- učinkovit pri avtoimunih boleznih in boleznih, kjer je udeležena avtoimuna komponenta, kot so psoriza, revmatoidni artritis, atopični dermatitis in endogeni uveitis

Sandostatina® (oktreotid)

- sintetični oktapeptidni derivat somatostatina
- pomemben v gastroenterologiji, endokrinologiji in intenzivni medicini

Sirdalud® (tizanidin)

- mišični relaksant s centralnim delovanjem
- za zdravljenje bolečine v križu, mišičnih spazmov in spastičnosti

Syntocinon® (oksitocin)

- sintetični oksitocin za spodbujanje materničnih kontrakcij
- Syntocinon - nosni spray za spodbujanje izločanja mleka

Tavegyl® (klemastin)

- intravenski antihistaminik prvega izbora



SANDOZ

vaš partner pri zdravljenju

Informacije in literatura so na voljo pri SANDOZ PHARMA Ltd.
Basel, Predstavništvo za Slovenijo, Dunajska 22, 1511
Ljubljana, tel. 061/133 04 04, 131 62 645, faks 061/133 96 55

Strokovni prispevek/Professional article

KRONIČNI HEPATITIS C

CHRONIC HEPATITIS C

Boštjan Luzar¹, Vera Ferlan-Marolt¹, Gorazd Lešničar²¹ Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1252 Ljubljana² Infekcijski oddelek Splošne bolnišnice Celje, 3000 Celje

Prispelo 1996-04-12, sprejeto 1996-07-30; ZDRAV VESTN 1996; 65: 553-6

Ključne besede: histomorfologija jeter**Key words:** liver histomorphology

Izvleček – Izhodišča. Kronični hepatitis C se pojavlja v različnih morfoloških spremembah, kar spremlja viremija, kot tudi patološki testi jetrnih funkcij. Zanimalo nas je, kakšna je klinična slika tovrstne okvare in kakšna je klinično-patološka korelacija med bolezenskimi spremembami.

Abstract – Background. Chronic hepatitis C is characterized by various morphological changes in the liver accompanied with viraemia, as well as pathological tests of liver function. We are interested in the clinical picture of liver lesions developing during HCV infection so as in clinico-pathological correlations.

Metode in rezultati. Proučili smo histomorfološke spremembe v biopsijskih vzorcih jeter pri 22 preiskovancih, okuženih s HCV. Klinični podatki o bolezenskem dogajanju v jetrih so bili nezanesljivi, saj niso odražali stopnje vnetne aktivnosti niti razsežnosti okvare. Histomorfološke spremembe smo razvrstili v kronični hepatitis blage vnetne aktivnosti (5/22), zmernega vnetja (14/22) in izrazite vnetne aktivnosti (3/22). Posebej smo opredelili prehodni 'interface' hepatitis (8/22) z napredujočo fibrozo.

Methods and results. In liver biopsies obtained from 22 patients with HCV infection histomorphological changes were analysed. Clinical data which could determine liver lesions were unreliable, defining neither the inflammatory activity nor the staging of the disease. Rather variegated histological changes were classified to chronic hepatitis of mild activity in 22,7%, moderately active chronic hepatitis in 63,6%, and severe chronic hepatitis in 13,7%. Special attention was given to the interface hepatitis with progressive fibrosis (36,4%).

Zaključki. Ugotovljene spremembe v jetrih so nas opozorile, da je kronični hepatitis pri okuženih s HCV očitno pogosta okvara tega organa, ki vključuje tudi hujše, napredujoče oblike bolezni. Medtem ko obstaja povezava med boleznijo jeter in viremijo, pa klinični podatki očitno ne odražajo aktivnosti in razširjenosti okvare v jetrih.

Conclusion. The described cases reminded us of the fact that chronic viral hepatitis is undoubtedly a frequent liver lesion related to the HCV infection comprising progressing forms of liver injury. Though a correlation exists between liver lesions and viraemia, clinical expression of the disease undoubtedly doesn't reflect the activity and the staging of liver injury.

Uvod

Okvara jeter pri bolnikih, okuženih z virusom hepatitisa C (HCV), se histopatološko kaže v akutnem hepatitisu, kroničnem hepatitisu različne vnetne aktivnosti s spremljajočo fibroplazijo, cirozo in hepatoceličnim karcinomom. Kronični hepatitis se pojavlja pogosteje kot pri okužbah z drugimi hepatotropnimi virusi. Razvije se pri 40–60% okuženih s HCV in napreduje v cirozo jeter v 25% (1, 2). Procesi regeneracije, ki označujejo takšen preustroj, so zasnova neoplastične proliferacije parenhimskih jetrnih celic, ki se lahko razrastejo v hepatocelični karcinom.

Zanimalo nas je, ali se histopatološke spremembe v jetrih pri okužbi s HCV odražajo z bolezenskimi simptomi in znaki jetrne okvare. V primeru zanesljive korelacije bi se pri okuženih lahko izognili invazivni diagnostični preiskavi, kot je biopsija jeter. Če takšne neposredne povezave ni, ostajata serološki dokaz aktivne viremije in punkcija jeter odločilni diagnostični metodi. Le v biopsijskem vzorcu jetrnega tkiva lahko histomorfološko opredelimo aktivnost in razširjenost bolezenskih sprememb, kar je ključnega pomena za nadzor in zdravljenje, s tem pa tudi za prognozo virusnega hepatitisa C.

Namen

V izbrani skupini 22 okuženih s HCV smo skušali oceniti razvijanje jetrne bolezni s primerjanjem kliničnih podatkov s patohistološkimi dokazi kroničnega hepatitisa C. Želeli smo odgovoriti na vprašanje prognostične zanesljivosti kliničnih podatkov pri tovrstni okvari. Zanimalo nas je, ali se stopnja vnetne aktivnosti in razsežnost histomorfoloških sprememb v jetrih, ki utemeljujejo diagnozo kroničnega hepatitisa C, zrcali tudi v kliničnih simptomih in znakih, kar bi klinične podatke o tovrstni bolezni prevrednotilo v zanesljive in samozadostne.

Preiskovanci

V retrospektivni študiji smo pregledali klinične napotnice 22 preiskovancev, ki so imeli serološko dokazano okužbo s HCV in pri katerih je bila opravljena jetrna biopsija. Med preiskovanci je bilo 17 moških in 5 žensk, starih od 15 do 75 let. Med anamnestičnimi podatki smo v petih primerih zasledili navedbo o predhodnih transfuzijah, medtem ko je ostal izvor okužbe pri drugih preiskovancih nepojasnen.

Tab. 1. Povezava kliničnih in histomorfoloških parametrov pri kroničnem hepatitisu C.

Tab. 1. Correlation between clinical and histomorphological parameters of chronic hepatitis C.

Kronični hepatitis Chronic hepatitis	Simptomi / znaki jetrne okvare Symptoms and signs			
	Brez Without	Utrujenost Fatigue	Bolečina Pain	Zlatenica Jaundice
Blag Mild	4	1	0	0
Zmeren Moderate	9	2	1	2
Izrazit Severe	2	0	1	0
Skupaj Total	15	3	2	2

Glede na spremljajoče klinične podatke smo preiskovance razdelili v štiri skupine: I. brez težav, II. z neznatnimi težavami, kot je npr. utrujenost, III. z nespecifičnimi bolečinami v trebuhu, IV. z zlatenico.

Metode

Parafinske vzorce jetrnega tkiva smo histomorfološko obdelali s standardnimi barvanji (HE, trikrom, van-Gieson-Weigert, Perls, Gordon-Sweets). Uporabili smo tudi sodobne imunohistokemijske metode. Z monoklonskimi protitelesi (DAKO) smo označili mononuklearne vnetnice limfocitne vrste: CD43, CD20, CD45R, CD3, OPD4, CD45RO.

Histološke spremembe v jetrih smo v skladu s sodobnimi kriteriji histomorfološke klasifikacije kroničnih hepatitisov razvrstili v tri skupine: blag hepatitis z malo izraženo vnetno aktivnostjo, zmeren do srednje aktiven hepatitis s spremembami, ki nakazujejo napredovanje okvare, in hepatitis z močno izraženo vnetno aktivnostjo ter fibroplazijo.

Posebej so nas zanimala histološke spremembe kroničnega napredujočega hepatitisa z značilno fibrozo in prehodom v cirozo jeter.

Zaradi večje objektivnosti pri razvrščanju jetrne okvare v histomorfološke skupine sta tkivne vzorce jeter pregledala dva patologa neodvisno drug od drugega.

Rezultati

Med proučevanimi je bilo 15 okuženih preiskovancev brez kakršnihkoli kliničnih težav, trije so navajali utrujenost in dva nespecifične bolečine v trebuhu. Zajeli smo tudi dva bolnika z zlatenico. Glede na navedene klinične podatke smo preiskovance razvrstili v skupine, v katerih smo odkrili zanimive in pogosto nepričakovane morfološke spremembe v jetrih.

V prvi izbrani skupini, pri kateri je bila opravljena jetrna punkcija, je bilo 15 preiskovancev, ki niso navajali nobenih težav. Čeprav se okvara jeter klinično ni izrazila, smo v tkivnih vzorcih jeter dokazali hepatitis z blago vnetno aktivnostjo v štirih primerih, zmerno aktiven v devetih, močno izražen pa v dveh. Med preiskovanci so bili štirje z napredujočo obliko aktivnega 'interface' hepatitisa.

V skupini okuženih s komaj izraženimi simptomi in znaki bolezni jeter, na katero so opozarjale le bolečine v trebuhu in utrujenost, smo histološko odkrili kronični hepatitis različnih vnetne aktivnosti, od blage (enkrat), zmerne (trikrat), do izrazite, z značilnostmi napredujočega, nekroinflatatornega bolezenskega dogajanja (enkrat). Histološke posebnosti, ki označujejo prehodni in v cirozo napredujoč 'interface' hepatitis, so včasih spremljale sicer manj aktivno vnetno dogajanje v jetrnem parenhimu (dvakrat).

Tab.2. Prehodni hepatitis pri naših preiskovancih, okuženih s HCV.

Tab. 2. Interface hepatitis in our HCV infected patients.

Število preiskovancev Number of patients	Prehodni 'interface' hepatitis Interface hepatitis	
	Klinično Clinical	Histomorfološko Histomorphological
15	Navidezno zdravi Apparently healthy	4
3	Utrujenost Fatigue	1
2	Bolečine Pain	2
2	Zlatenica Jaundice	1

V tabeli 1 prikazujemo povezavo kliničnih in histomorfoloških parametrov pri kroničnem hepatitisu C.

Zlatenica je bila vodilni klinični znak okvare jeter pri dveh bolnikih. Pri obeh smo histomorfološko ugotovili zmerno aktivno portalno vnetje, z značilnostmi prehodnega 'interface' hepatitisa v enem primeru.

V tabeli 2 prikazujemo pogostnost prehodnega (interface) hepatitisa pri naših preiskovancih, ki so bili okuženi s HCV.

Med histološkimi spremembami vseh skupin kroničnega hepatitisa so v portalnih poljih izstopali limfocitni infiltrati, ki so oblikovali t.i. limfoidne agregate ali folikle. Včasih so vsebovali prave germinalne centre, večinoma pa so jih tvorile zgostitve limfocitov, zamejenih z vezivom portalnih polj. V primerih blagega kroničnega hepatitisa C so jih tvorili pretežno limfociti T, germinalni centri pa se niso oblikovali. Pri zmernem in hudem kroničnem hepatitisu C so tovrstna vnetna žarišča oblikovali B limfociti, dendritične celice in plašč B limfocitov na obrobju. Germinalne centre smo dokazali imunohistokemijsko.

Za kronični hepatitis C značilne vnetne spremembe v portalnih poljih je spremljala steatoza parenhimskih jetrnih celic v režnjičih s propadanjem posameznih hepatocitov in diskretno vnetno reakcijo. Drobni, difuzno razsejani vnetni infiltrati so spremljali litične nekroze hepatocitov. Odkrivali smo tudi redka acidofilna telesca oziroma apoptotske celice.

Histomorfološko ugotovljene portalne (predvsem limfoidni agregati) in intralobularne (maščobna degeneracija in parenhimske nekroze) spremembe v biopsijskih vzorcih jeter naših preiskovancev so nedvomno ustrezale diagnostičnim kriterijem kroničnega hepatitisa C.

Slika 1 kaže srednje intenzivno limfocitno infiltracijo v portalnih poljih pri bolniku s kroničnim hepatitisom C, pri katerem nismo odkrili nobenih kliničnih simptomov oziroma znakov bolezni.

Razpravljanje

Okvara jeter, ki se razvija med okužbo s HCV, odraža različne stadije bolezni. Gre za obliko kroničnega hepatitisa z različno izraženo vnetno aktivnostjo, ki lahko prehaja od umirjenega vnetja v agresivno. Vnetno dogajanje je kronično in s posledično fibrozo postopoma ruši zgradbo jeter ter oblikuje cirozo. Histomorfološki stadiji bolezni spominjajo na kronični perzistentni virusni hepatitis, kakršen je opisan v zastarelih klasifikacijah tovrstnih vnetij, kot tudi na kronični aktivni hepatitis in na povirusno cirozo, ki včasih potrebuje več desetletij za razvoj (3, 4).

Znano je, da je najpogostejši način okužbe s HCV parenteralni s krvjo in krvnimi derivati, kot sta faktorja VIII in IX (5-8). Zato se visok odstotek okuženih pojavlja med bolniki, ki so prejeli transfuzije krvi, med hemofiliki in narkomani (5). Glede na anamnestične podatke je bila transfuzija krvi najverjetnejši izvor okužbe pri 22,7% naših preiskovancev, medtem ko je izvor okužbe pri 77,3% ostal nepojasnen.

Sl. 1. Srednje intenzivna limfocitna infiltracija portalnih polj pri kroničnem hepatitisu C. Bolnik ni imel kliničnih težav (HE, orig. pov. $\times 33$).

Fig. 1. Moderate portal infiltration with lymphocytes determining chronic hepatitis C. The patient was without clinical signs of liver injury (HE, orig. magn. $\times 33$).



Patohistološke spremembe v jetrnem tkivu pri okuženih s HCV so najprej blage (9). Vnetje zajema predvsem portalna polja, v katerih se pojavijo številni limfociti in posamezne plazmatke. Limfociti se pogosto združujejo v skupke, ki včasih oblikujejo prave limfatične folikle z germinalnimi centri (10–13). Če je vnetna infiltracija obilnejša, aktivno ruši mejni rob portalnih polj in vdira v obrobne gredice jetrnega parenhima. Zaradi takšne agresivnosti vnetja okvara napreduje.

Aktivnost vnetnega dogajanja v jetrnem tkivu naših preiskovancev je bila različno izražena. Odkrivali smo histomorfološke značilnosti blagega portalnega vnetja, izrazitega portalnega hepatitisa, kot tudi napredujočega 'interface' hepatitisa, ki mu lahko sledi preustroj jeter ob regeneraciji parenhima. Napredujoč 'interface' hepatitis z agresivnim vdorom vnetja v obrobje jetrnih režnjičev smo odkrili tudi pri preiskovancih, ki so navajali samo utrujenost, ali pa neznatne bolečine v trebuhu. Podoben, klinično neznačilen potek bolezni s hudo okvaro jeter, kakršna se kaže s progresivnim hepatitisom, opisujejo tudi nekateri tuji avtorji (14). Pri redkih preiskovancih, ki so bili zlatenični, smo tovrstno izrazitejšo prizadetost jeter pričakovali.

V nasprotju z malo pomembnimi kliničnimi znaki okvare jeter pri HCV okužbi pa histološka stopnja kroničnega hepatitisa C sovpada z viremijo. Tuji avtorji (14–16) dokazujejo korelacije med HCV RNA v serumu in aktivnostjo bolezni v jetrih.

Histomorfološke spremembe, ki smo jih odkrili pri naših preiskovancih, so bile značilne, čeprav nespecifične. Kakor pri opisih tujih avtorjev (9, 17), so v jetrnih režnjičih izstopale degenerativne parenhimske spremembe v obliki grobokapljice steatoze, v portalnih poljih pa kronično vnetje imunske vrste z limfoidnimi folikli. Z imunohistokemijskimi dokazi značilnosti tovrstnih vnetnih žarišč v portalnih poljih smo domnevo o imunskem ozadju jetrne okvare potrdili. Naše ugotovitve se ujemajo z rezultati proučevanj tujih avtorjev (15, 16), ki trdijo, da je stopnja viremije pri okužbi s HCV tesno povezana z imunskim odgovorom organizma, kot tudi z oblikovanjem limfoidnih foliklov v portalnih poljih. Tovrstne posledične spremembe v jetrih pa se običajno ne odražajo v subjektivnih težavah okuženih oz. kliničnih znakih bolezni.

Razširjenju nekroinflammatory sprememb v jetrih je v posameznih primerih sledila fibroza in nakazala oblikovanje nove urejenosti jetrnega parenhima. Odkritje vrste in obsega nekroinflammatory sprememb (histološka stopnja oz. gradus hepatitisa) in razširitve okvare s posledično fibrozo (stadij jetrne bolezni) je utemeljilo naše vrednotenje bolezenskega dogajanja v jetrih. V skladu s sodobno klasifikacijo kroničnih hepatitisov (18–21) smo s histo-

morfološko oceno stopnje in stadija bolezni opredelili tudi semikvantitativno. Menili smo, da bo takšna numerična ocena okvare jeter olajšala primerjanje med patomorfološkimi spremembami v tistih primerih, pri katerih bo potrebno spremljanje oz. nadzor bolnikov zaradi napredovanja bolezni. Čeprav številni avtorji zagovarjajo tovrstno kvantifikacijo bolezni, pa hkrati ugotavljajo, da je še vedno nedorečena (22). Menimo, da je objektivnost numeričnega ocenjevanja histomorfoloških sprememb v jetrih vprašljiva predvsem, kadar je okvara neenakomerno izražena po jetrih, kar je značilno prav za aktivne oblike hepatitisov.

Ker se bolezensko dogajanje v jetrih, ki spremlja okužbo s HCV, ne odraža v specifičnih kliničnih slikah, so bili simptomi in znaki jetrne prizadetosti nezanesljivi. Jetrna biosija pa je bila nedvomno odločilna, saj smo s histomorfološkim pregledom jetrnega tkiva lahko opredelili stopnjo nekroinflammatory dogajanja v jetrih in štadij bolezni. V tuji literaturi o virusnem hepatitisu C smo zasledili mnenje Lemona in Browna (23), ki trdita, da je jetrna biopsija edina zanesljiva in dokončna diagnostična metoda za ocenjevanje stopnje in aktivnosti jetrne bolezni pri kronični HCV okužbi. Soglašamo z njunim mnenjem o nujnosti jetrne biopsije pri vseh bolnikih, ki imajo serološke znake okužbe s HCV. Menimo, da je tovrstna preiskava potrebna pri vseh bolnikih, ki imajo istočasno tudi povišane vrednosti biokemičnih testov jetrnih funkcij v serumu. Lemon in Brown pa zagovarjata jetrno biopsijo pri tistih bolnikih, ki imajo občasno zvišane vrednosti aminotranferaz v serumu v obdobju od 6 do 12 mesecev (23). Zavedali smo se, da podrobna histološka oznaka kroničnega hepatitisa pomeni del klinične diagnoze, saj nakazuje napoved nadaljnjega razvoja okvare jeter. Vključena v večletni klinični nadzor okuženih omogoča tudi primerjavo med spremembami, ki spremljajo razvoj tovrstne bolezni jeter.

Sklep

Med preiskovanci, okuženimi s HCV, smo odkrili navidezno zdrave, pri katerih smo v biosijskih vzorcih jetrnega tkiva dokazali značilne spremembe kroničnega hepatitisa različne vnetne aktivnosti, celo zelo agresivne. Klinični znaki, ki naj bi opozorili na okvaro jeter, so bili nezanesljivi. Z jetrno biopsijo pa smo odkrili nekroinflammatory spremembe, ki spremljajo aktivno vnetje, kot tudi strukturno napredovanje okvare oz. razširjenost bolezenskega dogajanja v jetrih. Ovrednotili smo jih tudi semikvantitativno, kar bo uporabno pri nadaljnjem nadzoru teh bolnikov.

Z našim proučevanjem smo ugotovili, da je pri bolnikih s serološko dokazano okužbo s HCV in povišanimi vrednostmi biokemičnih testov jetrnih funkcij biopsija jeter nujna diagnostična metoda, kajti le histomorfološko odkritje sprememb v jetrnem tkivu omogoči podrobno opredelitev okvare jeter. Histološka oznaka aktivnosti vnetja in fibroze v jetrih hkrati utemelji izbiro zdravljenja.

Literatura

- Berman M, Alter HJ, Ishak KG, Purcell RH, Jones EA. The chronic sequelae of non-A, non-B hepatitis. *Ann Intern Med* 1979; 91: 1-6.
- Popper H, Dienstag JL, Feinstone SM, Alter HJ, Purcell RH. The pathology of viral hepatitis in chimpanzees. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1980; 387: 91-106.
- Lefkowitz JH, Apfelbaum TF. Non-A, non-B hepatitis: characterization of liver pathology. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 225-32.
- Gerber MA, Krawczynski K, Alter MJ, Sampliner RE, Margolis HS. Histopathology of community acquired chronic hepatitis C. *Mod Pathol* 1992; 5: 483-6.
- Zuckerman AJ. The elusive hepatitis C virus infection. *British Med J* 1989; 229: 871-3.
- Takahashi K, Okamoto H, Kishimoto S et al. Demonstration of a hepatitis C virus-specific antigen predicted from the putative core gene in the circulation of infected hosts. *J Gen Virol* 1992; 73: 667-72.
- Choo QL, Kuo G, Weiner A et al. Isolation of a cDNA fragment from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis agent. *Science* 1989; 244: 359-62.
- Chan GC, Lim W, Yeoh EK. Prevalence of hepatitis C infection in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7(2): 117-20.
- Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S, Brown D, Dusheiko G. The pathology of hepatitis C. *Hepatology* 1992; 15(4): 567-71.
- Mosnier JF, Degott C, Marcellin P, Henin D, Erlinger S, Benhamout JP. Intraportal lymphoid nodule and its environment in chronic active hepatitis C: An immunohistochemical study. *Hepatology* 1993; Vol 17; 3: 366-71.
- Van der Valk P, Meijer GJLM. The histology of reactive lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 866-82.
- Lui YJ, Johnson GD, Gordon J, MacLennan IAM. Germinal centres in T-cell-dependent antibody responses. *Immunology Today* 1992; 13: 17-21.
- Marrogi AJ, Cheles MK, Gerber MA. Chronic hepatitis C - analysis of host immune response by immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 232-6.
- Lau JYN, Davis LG, Kniffen J et al. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet* 1993; 12: 1501-4.
- Gunji T, Kato N, Mori S et al. Correlation between the serum level of hepatitis C virus RNA and disease activities in acute and chronic hepatitis C. *Int J Cancer* 1992; 52: 726-30.
- Sanches-Pescador R, Sheridan PJ, Detmer JJ et al. Quantitative detection of HCV RNA in human sera using a chemiluminescence signal amplification oligonucleotide probe assay. *Hepatology* 1992; 16: 588-8.
- Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology* 1992; 15(4): 572-7.
- Knodel RG, Ishak KG, Black WC et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
- Lindh G, Weiland O, Glaumann H. The application of a numerical scoring system for evaluating the histological outcome in patients with chronic hepatitis B followed long term. *Hepatology* 1988; 8: 98-103.
- Goldin R, Patel N, Goldin J et al. Comparison of liver biopsies in chronic hepatitis: Knodel or Scheuer? *J Pathol* 1993; 169: Suppl.
- Patel N, Goldin R, Hubscher S et al. Reporting chronic viral hepatitis: intraobserver variation when using the Knodel and Scheuer systems. *J Pathol* 1993; 170: Suppl.
- Scheuer PJ, Lefkowitz JH. Liver biopsy interpretation. London: W.B. Saunders Company Ltd., 1994: 127-33.
- Lemon SM, Brown EA. Hepatitis C virus. In Mandell GL, Douglas RG, Dolin R. eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, 1995: 1474-86.

Strokovni prispevek/Professional article

FUNKCIONALNA KIRURŠKA ANATOMIJA JETER

FUNCTIONAL SURGICAL ANATOMY OF THE LIVER

Eldar M. Gadžijev¹, Dean Ravnik²¹ Kirurška gastroenterološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana² Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-04-19, sprejeto 1996-07-06; ZDRAV VESTN 1996; 65: 557-62

Ključne besede: jetrne vene; portalni pedikli; jetrni sektorji; jetrni segmenti

Izvleček – Izhodišča. Funkcionalna anatomija jeter temelji na poteku portalnih pediklov in sistema jetrnih ven. Poznavanje jetrnih sektorjev in segmentov, ki jih določa predvsem potek vej portalne vene, je potrebno za natančno določanje lege patoloških procesov ter pravilno načrtovanje kirurških posegov na jetrih.

Metode. V članku so opisane osnove delitve jeter na funkcionalni levi in desni del, potek portalnih pediklov in jetrnih ven ter njihova vloga pri delitvi jeter na sektorje in segmente. Ob koncu članka je opisan in prikazan še dorzalni jetrni sektor, ki predstavlja izjemno važen, a težko dostopen samostojni del jeter.

Zaključki. Poleg anatomskega določanja sektorjev in segmentov je njihova razpoznavna možna tudi s pomočjo kliničnih morfoloških preiskavnih metod. Te ob poznavanju funkcionalne anatomije jeter diagnostiku omogočajo natančen opis lege patološkega procesa ali poškodbe, to pa omogoča ciljan in s tem varen kirurški poseg na jetrih.

Uvod

Klasična morfološka anatomija natančno opisuje jetra z vezmi, vtisninami sosednjih organov in strukturami jetrne line. Tako falciformni ligament anatomske razmejuje levi in desni jetrni režanj, lobus quadratus je del jeter med žolčnikom in umbilikalno fisuro, skozi omentum minus prosegajoči jetrni režnjič pa je lobus caudatus ali Spigelov lobus (1, 2).

S pomočjo ultrazvočne diagnostike odkrivamo vse več fokalnih sprememb v jetrih. Pri tem je pomembno, da opredelimo njihovo velikost, odnos do jetrnega žilja in žolčnih vodov ter lego. Za natančno določitev lege patološke spremembe v jetrih največkrat uporabljamo delitev jeter na segmente, kot jih je opisal Couinaud (3). Poznavanje jetrnih segmentov je za zdravnike, ki se ukvarjajo z odkrivanjem in zdravljenjem bolezni jeter, pomembno, saj od njih pričakujemo, da bodo segmente prepoznali in jih pri opisovanju lege sprememb v jetrih kolikor se da natančno tudi navajali. Tudi kirurgi morajo poznati jetrne segmente, da lahko na eni strani razumejo izvide diagnostikov, na drugi strani pa načrtujejo kirurški poseg za čim uspešnejše reševanje patologije ali poškodb v določenem predelu jeter. Razdelitev jeter na segmente temelji na notranji ali funkcionalni anatomiji jeter, ki deli jetra drugače kot klasična anatomija. Izvor, delitev in razporeditev votlih jetrnih struktur je osnova funkcionalne anatomije jeter.

Key words: hepatic veins; portal pedicles; liver sectors; liver segments

Abstract – Background. Functional liver anatomy is based on the course of the portal pedicles and the system of liver veins. A thorough knowledge of liver sectors and segments, determined in particular by the portal vein branches, is needed in order to clearly determine the position of pathological lesions and accurately plan liver surgery.

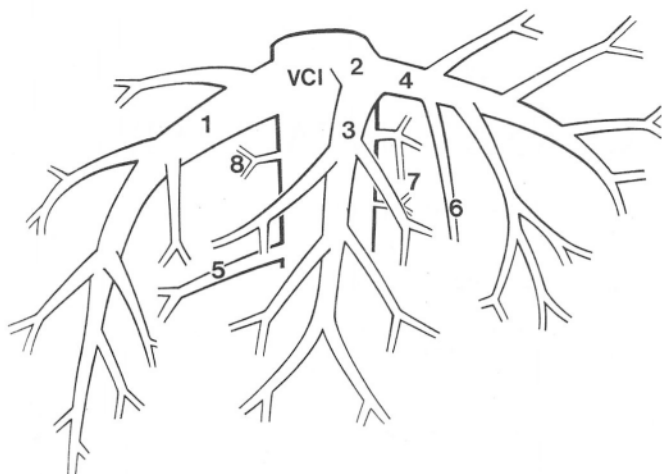
Methods. The article describes basic liver segmentation into the functional left and right side, the course of the portal pedicles and liver veins, and their role in the sectorial and segmental division of the liver. Finally, the article describes and outlines the dorsal liver sector, which is a very important but hard to access and independent part of the liver.

Conclusions. In addition to a purely anatomic definition, sectors and segments can also be determined by the investigative methods of clinical morphology. These allow a diagnostician with a good knowledge of functional liver anatomy to accurately describe the position of the pathological lesion or injury, which enables targeted and safe surgery to the liver.

Jetrne strukture so proučevali že stari anatomski, z razvojem kirurgije pa sta s svojimi študijami jetrnih struktur dala najpomembnejše prispevke Šved Hjortsjö in Francoz Couinaud (3, 4). K razpoznavanju notranje anatomije jeter je pomembno pripomogel tudi razvoj preiskavnih metod jetrnega žilja in žolčnega sistema. Kljub čedalje boljši opremljenosti in vse večji natančnosti preiskav, je pozornost preiskovalcev praviloma usmerjena k iskanju patoloških sprememb in manj k prepoznavanju poteka struktur. Le združitev enega z drugim pomembno obogati izvide in pripomore k uspešnejšemu zdravljenju.

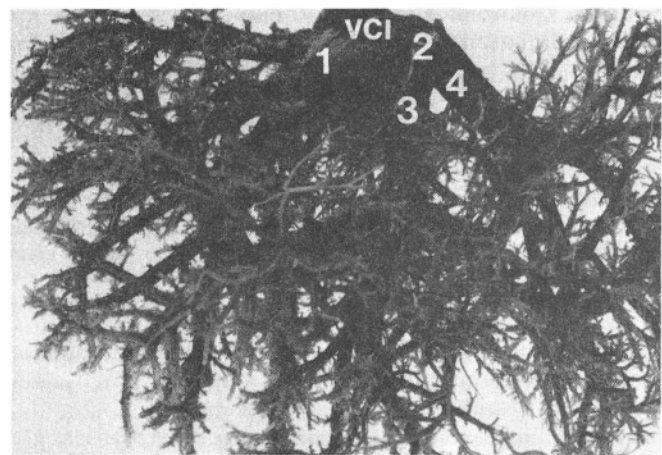
V poimenovanju jetrnih segmentov vlada v svetu še vedno precejšnja zmeda. V amerškem izrazoslovju segment predstavlja to, kar je v evropskem sektor, Japonci pa pogosto uporabljajo namesto številke opisna imena segmentov ali pa celo druge oznake. Ker se je v Evropi najbolj uveljavila Couinaudova razdelitev, ki segmente označuje z rimskimi številkami od I do IX, jo želimo opisati tudi v tem prispevku. Kirurška anatomija in jetrna kirurgija nista sestavni del učnega načrta študija na naši fakulteti, zato meniva, da je to znanje vendarle treba posredovati širšemu krogu slovenskih zdravnikov.

Poleg posredovanja dosedanjega znanja o funkcionalni anatomiji jeter želiva popestriti in ponazoriti prikaz strukturne jetrne anatomije še z nekaj slikami korozijskih preparatov jeter, ki so bili narejeni za našo študijo votlih jetrnih struktur.



Sl. 1. Sistem jetrnih ven – skica, od spredaj. VCI – spodnja vena kava, 1 – desna zgornja jetrna vena, 2 – skupno deblo, 3 – medialna jetrna vena, 4 – leva jetrna vena, 5 – desna spodnja jetrna vena, 6 – umbilikalna jetrna vena, 7 – kratke subhepatične jetrne vene, 8 – desna medialna jetrna vena.

Fig. 1. Hepatic vein system – schematic presentation, anterior view. VCI – inferior vena cava, 1 – superior right hepatic vein, 2 – common trunk, 3 – middle hepatic vein, 4 – left hepatic vein, 5 – inferior right hepatic vein, 6 – umbilical hepatic vein, 7 – short subhepatic veins, 8 – middle right hepatic vein.



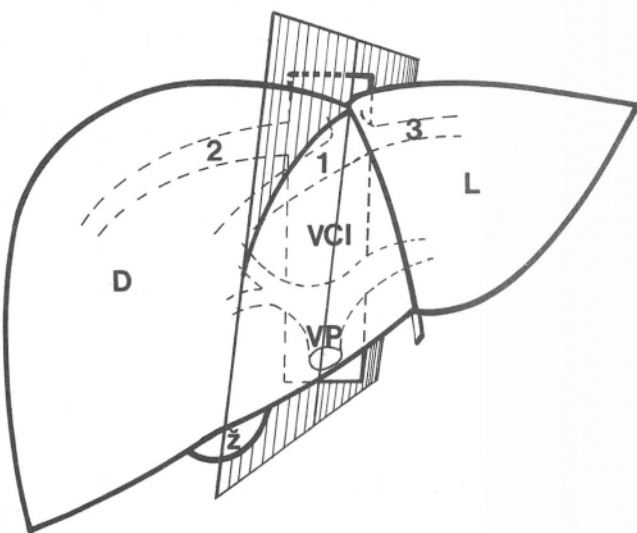
Sl. 2. Jetrne vene – korozijski preparat, od spredaj. VCI – spodnja vena kava, 1 – desna zgornja jetrna vena, 2 – skupno deblo, 3 – medialna jetrna vena, 4 – leva jetrna vena.

Fig. 2. Hepatic vein system – corrosive cast, anterior view. VCI – inferior vena cava, 1 – superior right hepatic vein, 2 – common trunk, 3 – middle hepatic vein, 4 – left hepatic vein.

Osnove funkcionalne anatomije jeter

Za kratek memento: V jetrih potekajo in se prepletajo trije žilni sistemi, sistem žolčnih vodov in mezgovni sistem. V jetrno tkivo prinašata kri portalna vena in jetrna arterija, kri pa odteka iz jeter samo prek jetrnih ven. Sekrecijski žlezni proizvod, žolč, odteka iz jeter prek sistema žolčnih vodov. Tu so še mezgovnice, ki spremljajo žolčne vode oziroma portalne pedikle. Mezgovnice vodijo iz jeter pretežno v smeri jetrne line, nekaj malega pa tudi v smeri jetrne kapsule in jetrnih vezi. Mezgovni sistem v jetrih in njegova vloga sta zagotovo še premalo proučena.

Funkcionalna anatomija jeter ima svojo osnovo v jetrnem acinusu, temeljni funkcionalni enoti jeter. Na ravni acinusa so v njegovem centru skupaj jetrna portalna venula, jetrna arteriola in žolčni



Sl. 3. Funkcionalna – kirurška meja med desnimi in levimi jetri – skica, od spredaj. D – desna jetra, L – leva jetra, VCI – spodnja vena kava, VP – portalna vena, Ž – žolčnik, 1 – medialna jetrna vena, 2 – desna zgornja jetrna vena, 3 – leva jetrna vena.

Fig. 3. Functional or surgical delineation between the right and the left liver – schematic presentation, anterior view. D – right liver, L – left liver, VCI – inferior vena cava, VP – portal vein, Ž – gallbladder, 1 – middle hepatic vein, 2 – superior right hepatic vein, 3 – left hepatic vein.

duktulus. Jetrne celice, ki tvorijo jetrne lamele, delimo glede na oddaljenost od centra acinusa na tri cone. Na obodu cone 3 so jetrne venule (5).

Veje portalne vene, arterijskega, žolčnega in mezgovnega sistema potekajo skupaj v portalnih pediklih (triasih) od jetrnega acinusa do ravni sektorskih struktur. Od tu v smeri proti jetrni lini pa so potek, razporeditev in medsebojni odnos votlih jetrnih struktur lahko precej spremenljivi.

Jetrne vene potekajo v smeri proti spodnji veni kavi in tečejo v drugo smer kot portalni pedikli.

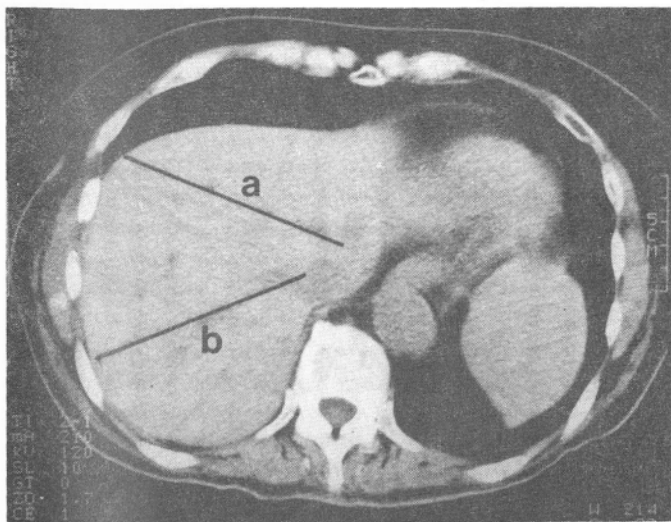
Delitev jeter na leva in desna

Jetrne vene predstavljajo osnovo za delitev na levi in desni del jeter in na jetrne sektorje.

Ločimo desne (zgornjo, srednjo in spodnjo), medialno in levo jetrno veno, poleg tega pa še kratke subhepatične vene, ki drenažirajo del jeter tik ob spodnji veni kavi (segmenta I in IX) (sl. 1 in 2).

Ravnina, ki jo potegnemo skozi os poteka medialne jetrne vene in njeno projekcijo na spodnjo veno kavo, predstavlja mejo med funkcionalnimi ali kirurškimi desnimi in levimi jetri. Na površini jeter poteka ta meja od sredine ležišča žolčnika skozi razcepišče portalne vene do leve strani subdiafragmalnega dela spodnje vene kave. Imenujemo jo tudi Cantlieva črta (6). Glede na to razmejitev leži žolčnik na sredini jeter, anatomsko-morfološka meja med levimi in desnimi jetri, ki jo sicer predstavlja falciformni ligament, pa je na levi strani jeter. Funkcionalna ali kirurška meja med desnimi in levimi jetri poteka na ta način poševno od spredaj na desni nazaj in na levo skozi sredino jetrne line (sl. 3). Z morfološki preiskavami, CT, UZ in MRI lahko prikažemo medialno jetrno veno in razcepišče portalne vene ter s tem mejo med desnimi in levimi jetri (sl. 4).

Iz funkcionalne razdelitve jeter sledi, da medialna jetrna vena drenažira delno desna in delno leva jetra. Na desni strani opisujemo desne jetrne vene. Te drenažirajo večino desnih jeter, ki predstavljajo od 60 do 65% jetrnega tkiva. Na levi strani je leva jetrna vena, ki



Sl. 4. Računalniško tomografski posnetek zgornjega dela trebuha z jetri. Črta a predstavlja mejo med desnimi in levimi jetri in teče skozi os medialne jetrne vene. Črta b je potegnjena skozi os desne zgornje jetrne vene in predstavlja mejo med anteromedialnim in posterolateralnim jetrnim sektorjem.

Fig. 4. CT image of the upper part of the abdominal cavity with the liver. The first line (a) delineates the right and the left liver and runs through the flow axis of the middle hepatic vein. The second line (b), which runs through the flow axis of the superior right hepatic vein, delineates the anteromedial and the posterolateral sectors of the liver.

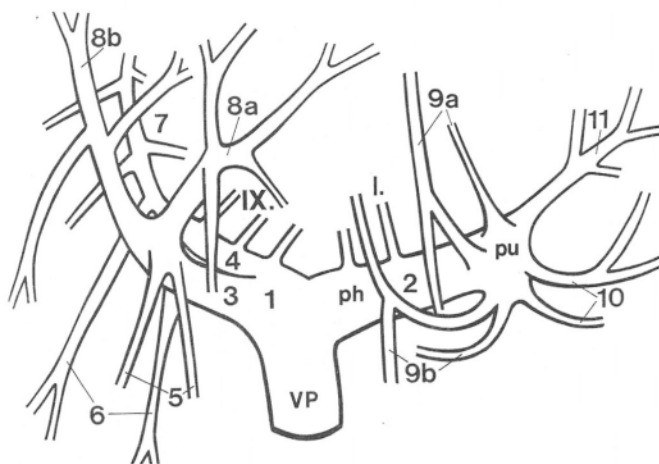
vedno drenira anatomski levi jetrni reženj (del jeter levo od falciformnega ligamenta). Ta del jeter zavzema 15–20% jetrnega tkiva (7). Pritoki leve jetrne vene včasih drenirajo tudi del segmenta IV kirurških levih jeter (8). Spodnji del tega segmenta pogosto imenujemo lobus quadratus. Segment IV skupaj s segmentom I predstavlja okoli 20% jetrnega tkiva.

Sektorska delitev jeter

Desna zgornja, medialna in leva jetrna vena delijo jetra na štiri sektorje. Med medialno in desno zgornjo jetrno veno je desni sprednji, anteriorni ali desni paramedialni oziroma anteromedialni sektor. Med medialno in levo jetrno veno je levi sprednji, medialni ali levi paramedialni sektor. Navzad od desne zgornje jetrne vene je desni zadnji, posteriorni oziroma posterolateralni sektor, na levo od leve jetrne vene pa levi stranski ali levi lateralni sektor (9). V vsak sektor prihaja sektorski portalni pedikel s sektorsko portalno vejo in sektorsko arterijo, iz njega pa izhaja sektorski žolčni vod.

Anteromedialni in posterolateralni sektor

Ker so veje portalne vene v jetrih najpomembnejši, največji in tudi z morfološki preiskavnimi metodami najbolj viden del portalnih pediklov, lahko z zasledovanjem in opisom poteka portalnih vej prikažemo in razložimo osnove funkcionalne anatomije jeter. Vena portae se v jetrni lini deli na desno in levo glavno portalno vejo. Desna glavna portalna veja se dalje deli na sprednjo (anteriorn) in zadnjo (posteriorno) sektorsko portalno vejo, ki vstopata v anteromedialni in v posterolateralni sektor (sl. 5 in 6). Sektorja desnih jeter sta tako določena z delitvijo desne glavne portalne veje. Med anteromedialnim in posterolateralnim sektorjem teče desna zgornja jetrna vena, ki ju v večjem delu tudi drenira. Meja med anteromedialnim in posterolateralnim sektorjem je tako ravnina, ki teče skozi os desne zgornje jetrne vene na spodnjo veno kavo in skozi razcepišče desne glavne portalne veje. Tudi to mejo lahko lepo prikažemo z morfološki preiskavnimi metodami (sl. 4).



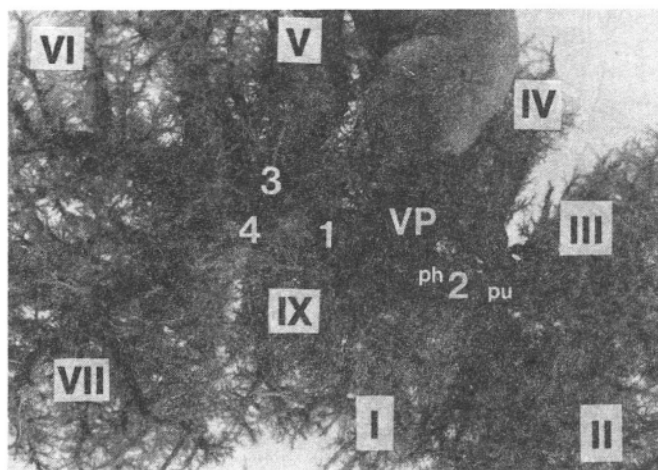
Sl. 5. Sistem portalne vene – skica, od spredaj. VP – portalna vena, 1 – desna glavna portalna veja, 2 – leva glavna portalna veja (ph – pars horizontalis, pu – pars umbilicalis), 3 – desna sprednja sektorska veja, 4 – desna zadnja sektorska veja, 5 – portalni veji za segment V, 6 – portalni veji za segment VI, 7 – portalna veja za segment VII, 8a – portalna veja za subsegment VIIIa, 8b – portalna veja za subsegment VIIIb, 9a – portalna veja za subsegment IVa, 9b – portalna veja za subsegment IVb, 10 – portalni veji za segment III, 11 – portalna veja za segment II.

Fig. 5. Portal vein system – schematic presentation, anterior view. VP – portal vein, 1 – right main portal branch, 2 – left main portal branch (ph – horizontal part, pu – umbilical part), 3 – right anterior sectorial branch, 4 – right posterior sectorial branch, 5 – portal branches for segment V, 6 – portal branches for segment VI, 7 – portal branch for segment VII, 8a – portal branch for subsegment VIIIa, 8b – portal branch for subsegment VIIIb, 9a – portal branch for subsegment IVa, 9b – portal branch for subsegment IVb, 10 – portal branches for segment III, 11 – portal branch for segment II.

Anteromedialni sektor je del desnih jeter med ravninama skozi medialno in desno zgornjo jetrno veno. Zavzema celo področje jetrne kupole in sprednjega dela jeter od žolčnika do stranskega roba desnih jeter, ki leži približno v srednji aksilarni črti. Sestavlja ga segmenta VIII v zgornjem in V v spodnjem delu (sl. 7). Posterolateralni sektor je povsem skriti zadnji del desnih jeter, ki sega od ravnine skozi desno zgornjo jetrno veno do 1–2 cm širokega pasu jetrnega tkiva tik ob spodnji veni kavi, kjer meji na segment IX dorzalnega sektorja (10). Posterolateralni sektor sestavlja segment VII zgoraj in segment VI spodaj.

Levi medialni in levi lateralni sektor

Nasprotno kot na desni se leva portalna veja ne deli takoj na dve približno enako veliki veji, pač pa najprej opisujemo dva dela leve glavne portalne veje. Prvi je horizontalni ali izvenjetrni del, drugi pa umbilikalni ali znotrajjetrni del (pars horizontalis in pars umbilicalis) (6, 11). Na zavoju iz horizontalnega v umbilikalni del leve glavne portalne veje izvira tanjša veja za lateralni sektor levih jeter. Slednja veja je obenem segmentna veja za segment II. Vidimo torej, da se tudi leva glavna portalna veja deli na dve, le da je za razliko od desne strani na levi ena veja izrazito manjša. V človekovem razvoju so namreč leva jetra v primerjavi z desnimi atrofirala, tako da se je lateralni sektor zmanjšal na segment II (10, 11). Umbilikalni del leve glavne portalne veje je torej sektorska portalna veja za levi medialni sektor. Tega delimo na segment IV desno od falciformnega ligamenta in na segment III, ki leži levo od falciformnega ligamenta. Medialni sektor je precej nepravilne oblike, zgoraj je ozek in spodaj širok. Večji del sprednje površine levih jeter oz. medialnega sektorja zavzema segment III. Levi lateralni sektor leži v zgornjem lateralnem delu levih jeter in sega precej daleč navzdol na visceralno površino jeter. Mejo med



Sl. 6. Portalna vena – korozijski preparat, od spodaj. VP – portalna vena, 1 – desna glavna portalna veja, 2 – leva glavna portalna veja, 3 – desna sprednja sektorska veja, 4 – desna zadnja sektorska veja, ph – pars horizontalis, pu – pars umbilicalis. Z rimskimi številkami so označeni jetrni segmenti.

Fig. 6. Portal vein system – corrosive cast, inferior view. VP – portal vein, 1 – right main portal branch, 2 – left main portal branch 3 – right anterior sectorial branch, 4 – right posterior sectorial, ph – horizontal part, pu – umbilical part. Liver segments have Roman numbering.

medialnim sektorjem levih jeter, ki ga tvorita segmenta IV in III, ter lateralnim sektorjem, ki je v bistvu segment II, predstavlja ravnina, ki teče skozi os leve jetrne vene in projekcije te osi na spodnjo veno kavo (sl. 8).

Segmenti jeter

Ločimo devet segmentov, od tega so štirje v desnih ter trije v levih jetrih, dva pa v parakavalnem predelu jeter.

Segmenti desnih jeter

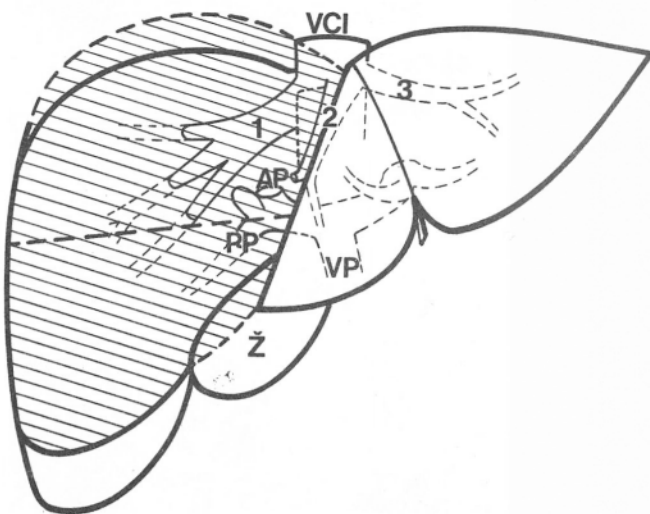
Na desnih jetrih opisujemo segmente V, VI, VII in VIII.

Anteromedialni sektor tvorita segmenta V in VIII. Sprednja desna sektorska portalna veja odda navzpred in navzdol običajno več vej za segment V, nato pa se cepi v dve dokaj močni veji za segment VIII (9).

Segment VIII je največji jetrni segment, saj obsega ves predel kupole jeter. Njegova stranska meja je ravnina skozi os poteka desne zgornje jetrne vene, njegova medialna pa ravnina skozi os poteka medialne jetrne vene. Ti dve veni segment VIII tudi drenirata. Zadaj ga omejuje desna parakavalna regija ali segment IX dorzalnega sektorja. Od segmenta V ga ločuje vodoravna ravnina skozi razcepišče sprednje desne sektorske portalne veje na segmentne veje (6, 12).

Od te ravnine navzdol je segment V, ki je precej manjši in omejen proti subsegmentu IVb na levi z mejo med desnimi in levimi jetri, ki poteka skozi os medialne jetrne vene in projekcije te osi na spodnjo veno kavo. Na visceralni površini jeter poteka meja med segmentoma skozi sredino ležišča žolčnika. Mejo segmenta V proti segmentu VI predstavlja navidezna ravnina, speljana skozi os desne zgornje jetrne vene in njene projekcije na spodnjo veno kavo. Segment drenirata medialna in desna zgornja jetrna vena, včasih pa tudi desna spodnja jetrna vena.

Posterolateralni sektor sestavljata segmenta VI in VII. Ta dva segmenta sta skrita za segmentoma V in VIII in ju pri pogledu na jetra od spredaj ne vidimo. Ležita v zadnjem desnem subfreničnem prostoru, mejo proti anteromedialnemu sektorju pa predstavlja že omenjena ravnina, potegnjena skozi os desne zgornje jetrne vene.



Sl. 7. Anteromedialni jetrni sektor – skica, od spredaj. VCI – spodnja vena kava, VP – portalna vena, 1 – desna zgornja jetrna vena, 2 – medialna jetrna vena, 3 – leva jetrna vena, AP – portalna veja za anteromedialni jetrni sektor, PP – portalna veja za posterolateralni sektor, Ž – žolčnik.

Fig. 7. Anteromedial liver sector – schematic presentation, anterior view. VCI – inferior vena cava, VP – portal vein, 1 – superior right hepatic vein, 2 – middle hepatic vein, 3 – left hepatic vein, AP – portal branch for the anteromedial sector, PP – portal branch for the posterolateral sector, Ž – gallbladder.

Meja med zgoraj in zadaj ležečim segmentom VII in spodaj ter zadaj ležečim segmentom VI je v višini delitve posteriornega sektorskega portalnega pedikla na veje za segment VI in segment VII oziroma v višini jetrne line. To nam lahko pomaga pri opredeljevanju meje med segmentoma, kadar s preiskavnimi metodami ne uspejo prikazati delitve desne zadnje sektorske portalne veje na segmentne veje.

Segmenti levih jeter

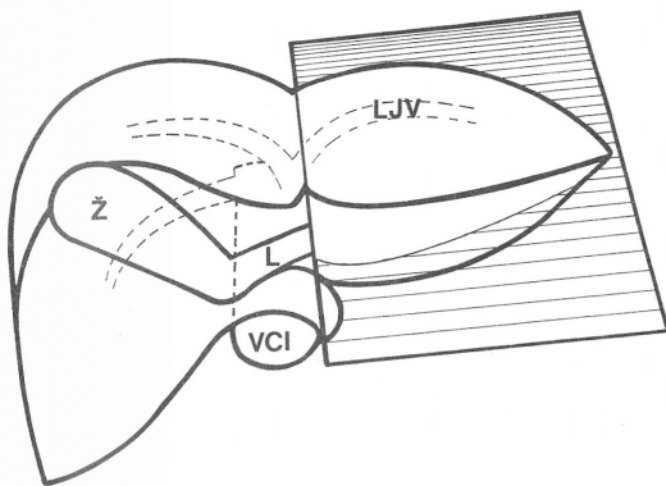
K levim jetrom štejemo segmente II, III in IV.

Segment II je edini segment lateralnega sektorja levih jeter. Leži zgoraj zadaj in zavzema skoraj dve tretjini visceralne površine levega jetrnega režnja. Mejo proti segmentu III predstavlja ravnina skozi os leve jetrne vene in njeno projekcijo na spodnjo veno kavo. Segment II drenira izključno leva jetrna vena, portalni pedikel za segment pa pride z mesta, kjer horizontalni del glavne leve portalne veje preide v umbilikalni del.

Segment III zavzema večji del sprednje površine levega jetrnega režnja in le manjši del visceralne površine (11). Tako teče prej opisana meja oziroma ravnina, ki razmejuje segmenta II in III poševno od zgoraj zadaj naprej in navzdol (sl. 8). Segment III drenira leva jetrna vena, portalni pedikel zanj pa prihaja z vrha umbilikalnega dela leve glavne portalne veje.

Segment IV ima klinasto obliko z vrhom proti spodnji veni kavi ter segmentu I in z osnovo proti jetrni lini. Na segment II meji samo v zgornjem delu v višini sotočja leve in medialne jetrne vene. Meja med segmentom III in IV teče v poteku falciformnega ligamenta in se nadaljuje v umbilikalni žleb. Iz žleba izhaja okrogla jetrna vez (ligamentum teres oz. rotundum hepatis). Vez izvira z vrha umbilikalnega dela leve glavne portalne veje (processus Rex) (10). Kadar je na visceralni strani jeter umbilikalni žleb prekrit s tkivnim mostom, poteka meja med segmentoma v tem predelu skozi sredino tkivnega mostu.

V jetrnem tkivu teče pod narastiščem falciformnega ligamenta v približno 60% umbilikalna jetrna vena, ki se vlija v levo jetrno veno ali skupno deblo leve in medialne jetrne vene in jo lahko dobro vidimo z UZ preiskavo. Spodnji del segmenta IV (lobus



Sl. 8. Meja med segmentoma II in III – skica, od spodaj in spredaj. Ravnina, ki ločuje oba segmenta, poteka skozi os leve jetrne vene in njene projekcije na spodnjo veno kavo. VCI – spodnja vena kava, LJV – leva jetrna vena, L – jetrna lina, Ž – ležišče žolčnika.

Fig. 8. Border between segments II and III – schematic presentation, anterior-inferior view. The plane delineating the two segments runs through the flow axis of the left hepatic vein and its projection on the inferior vena cava. VCI – inferior vena cava, LJV – left hepatic vein, L – hepatic porta, Ž – gallbladder bed.

quadratus) imenujemo tudi subsegment IVb (6). Širina subsegmenta IVb ustreza dolžini izvenjetrnega ali horizontalnega dela leve glavne portalne veje. Kadar je ta dolga, je subsegment širok, če pa je kratka, je subsegment ozek (11). Zgornji del segmenta IV imenujemo tudi subsegment IVa. Spredaj je trikotast in navzgor šiljast, sega pa v globino do repatega režnja jeter (lobus caudatus) (6). Meja med subsegmentoma IVa in IVb poteka v vodoravni ravnini skozi jetrno lino (sl. 9).

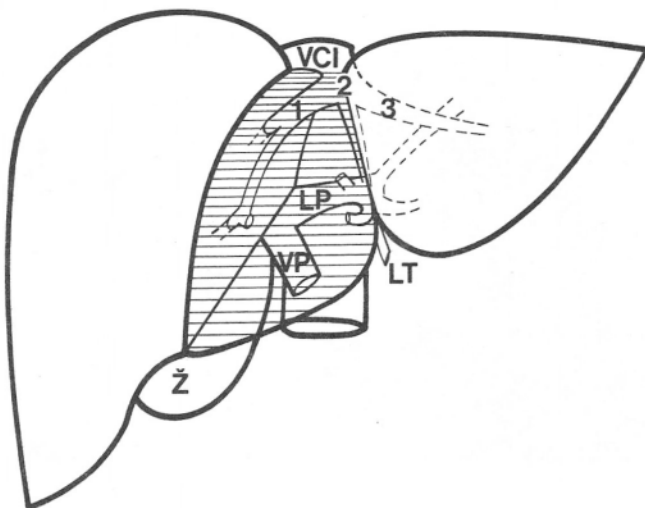
Dorzalni jetrni sektor – Segment I, Segment IX

Francoski anatom in kirurg Couinaud je opisal še tako imenovani dorzalni sektor. Tega sestavljata segment I ali lobus caudatus in segment IX, ki ga imenujemo tudi desna parakavalna regija (10). Dorzalnega sektorja zaradi podobnega poimenovanja ne smemo zamenjati za posteriorni ali posterolateralni sektor desnih jeter.

Kadar govorimo o dorzalnem sektorju jeter, mislimo pri tem na tisti del jeter, ki leži med spodnjo veno kavo in velikimi jetrnimi (desno, medialno in levo) venami ter jetrno lino. Japonci ves ta del enostavno imenujejo lobus caudatus in ga delijo na levi del ali Spigelijev lobus in na desni del (13). Pri tem ločijo spodaj na desni ležeči processus caudatus in zgornji parakavalni del.

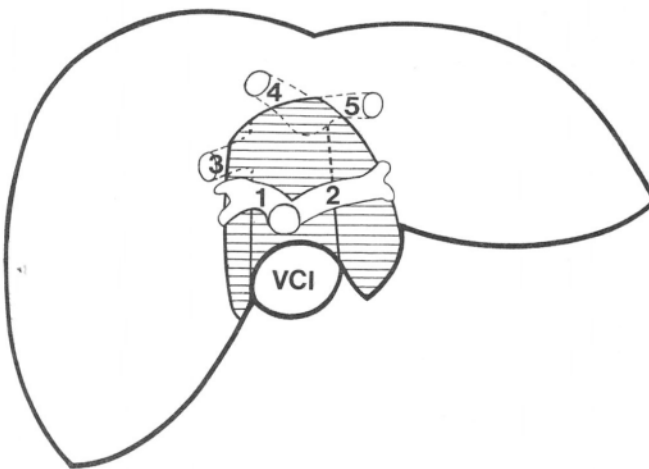
Couinaud deli dorzalni jetrni sektor na segment I (lobus caudatus) in na desno ležeči segment IX, prehod med njima pa je processus caudatus (sl. 10). V lobus caudatus vstopata ena do dve veni iz leve glavne portalne veje, v segment IX pa navadno pritekata dve do tri vene iz desne glavne portalne veje ali iz desne posterioorne sektorske portalne veje. Diagnostik mora vedeti, da je dorzalni sektor tisti del jeter, ki leži med spodnjo veno kavo in jetrno lino oziroma jetrnimi venami. Kirurg mora vedeti, da lahko vidi in otipuje le lobus caudatus, večji del tega predela jeter pa je očem skrit. Zato lahko do desnega dela dorzalnega sektorja pride le po izdatni mobilizaciji desnih jeter.

Dorzalni sektor jeter je izjemno pomemben prav zaradi svoje skritosti, ker se v njem lahko skriva patološki proces in ga pri palpaciji jeter zlahka spregledamo. Poleg tega ima venska drenaža dorzalnega sektorja posebno vlogo pri venookluzijskih procesih v predelu velikih jetrnih ven, ker odteka venska kri večinoma prek kratkih subhepatičnih ven direktno v veno kavo in tako omogoča



Sl. 9. Segment IV – skica, od spredaj. VCI – spodnja vena kava, 1 – medialna jetrna vena, 2 – skupno deblo, 3 – leva jetrna vena, LP – leva glavna portalna veja, Ž – žolčnik, LT – ligamentum teres hepatis.

Fig. 9. Segment IV – schematic presentation, anterior view. VCI – inferior vena cava, 1 – middle hepatic vein, 2 – common trunk, 3 – left hepatic vein, LP – left main portal branch, Ž – gallbladder, LT – ligamentum teres hepatis.



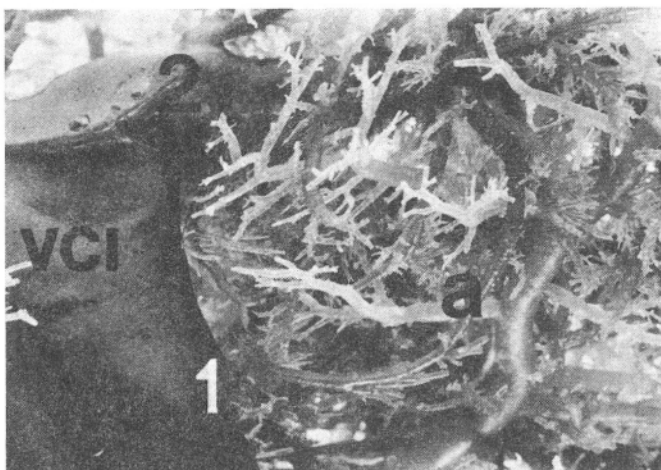
Sl. 10. Dorzalni sektor s segmentoma I in IX – skica, od spodaj in spredaj. VCI – spodnja vena kava, 1 – desna glavna portalna veja, 2 – leva glavna portalna veja, 3 – desna zgornja jetrna vena, 4 – medialna jetrna vena, 5 – leva jetrna vena.

Fig. 10. Dorsal liver sector with segments I and IX – schematic presentation, anterior-inferior view. VCI – inferior vena cava, 1 – right main portal branch, 2 – left main portal branch, 3 – superior right hepatic vein, 4 – middle hepatic vein, 5 – left hepatic vein.

vensko drenažo jeter (10). Med velikimi jetrnimi venami in venami dorzalnega jetrnega sektorja so namreč venske anastomoze, ki smo jih uspeli lepo prikazati na nekaterih naših korozijskih preparatih (sl. 11) (14).

Zaključek

Z razvojem in velikim razmahom ultrazvočne diagnostike, ki je postala najpomembnejša morfološka preiskava trebuha, odkriva-



Sl. 11. Vensko-venske anastomoze – korozijski preparat, od zadaj. Venska anastomoza (a) med kratko subhepatično veno, ki drenira segment I, in pritokom desne zgornje jetrne vene. VCI – spodnja vena kava, 1 – vena iz segmenta I (dorsalnega sektorja), 2 – desna zgornja jetrna vena.

Fig. 11. Venous-venous anastomose – corrosive cast, posterior view. A venous anastomose (a) connects a short subhepatic vein draining segment I and a vein running into the superior right hepatic vein. VCI – inferior vena cava, 1 – short subhepatic vein draining segment I (dorsal sector), 2 – superior right hepatic vein.

mo zdravniki čedalje več sprememb v jetrih tudi pri bolnikih brez znakov jetrnih bolezni. Razvoj jetrne kirurgije in funkcionalne anatomije jeter, ki je nekako potekal z roko v roki, je omogočil vse bolj varno in uspešno odstranjevanje nekaterih jetrnih bolezenskih sprememb. Natančna določitev lege bolezenske spremembe in

opredelitev njenega odnosa do votlih jetrnih struktur sta predpogoj za uspešno zdravljenje. Osnovo funkcionalne anatomije jeter predstavljata dva sistema: sistem jetrnih ven in sistem portalne vene. Njun potek in razporeditev opredeljujeta jetrne sektorje in segmente, razpoznavajo jetrnih ven in portalnih pediklov pa je ob poznavanju osnov funkcionalne anatomije jeter pri morfoloških preiskavah, kot so UZ, CT in MRI, dokaj enostavna. Zato tudi natančno opredeljevanje segmentov ni tako težko, da ga ne bi mogli osvojiti.

Literatura

1. Netter F.H. Atlas of Human Anatomy. Ardsley: Ciba-Geigy Corporation 1989; 269–78.
2. McMinn RMH et al. Barvni atlas anatomije človeka. Ljubljana: EWO, 1995: 223–9.
3. Couinaud C. Le foie: Études Anatomiques et Chirurgicales. Paris: Masson, 1957.
4. Hjortsjö CH. Hepatic segmentation. Upssala: Pharmacia, 1964.
5. Gumucio JJ, Miller DL. Liver cell heterogeneity. In: Arias et al eds. The Liver: Biology and Pathobiology. New York: Raven Press, 1982: 647–61.
6. Bismuth H. Surgical Anatomy and Anatomical Surgery of the Liver. World J Surg 1982; 6: 3–9.
7. Bismuth H, Scherlock DJ. Revolution in Liver surgery. J Gastroenterol Hepatol 1990; 1: 95–109.
8. Couinaud C, Houssin D. Partition réglée du foie pour transplantation. Contraintes anatomiques. Paris: C. Couinaud Éd., 1991.
9. Trinh Van Minh, Galizia G. La segmentation du foie et les variations anatomiques du système porte. Ann Chir 1990; 7: 561–9.
10. Couinaud C. Liver anatomy: a half century investigation. In: Forni E, Meriggi F. Selected topics of HPB Surgery and Medicine. Pavia: IRCCS, 1995: 33–50.
11. Couinaud C. Controlled hepatectomies and exposure of the intrahepatic bile ducts. Anatomical and technical study. Paris: C. Couinaud, 1981.
12. Ger R. Surgical Anatomy of the Liver. Surg Clin North Am 1989; 2: 179–92.
13. Makuuchi M, Kawasaki S, Takayama T, Kumon M. Caudate lobectomy. In: Lygidakiy NJ, Makuuchi M. Pitfalls and Complications in the Diagnosis and Management of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases. Surgical, Medical and Radiological Aspects. Stuttgart–New York: Georg Thieme Verlag, 1993: 124–32.
14. Gadžijev E, Ravnik D. Atlas of Applied Internal Liver Anatomy. Springer Verlag Wien New York, 1996: 158.

Pregledni prispevek/Review article

ZDRAVLJENJE OKVAR ŽIVČEVJA S TRANSPLANTACIJO

Pregled izsledkov iz poskusov na živalih ter izkušenj kliničnih študij

TRANSPLANTATION TREATMENT OF NEURAL DISORDERS

A review of experimental studies on animals and clinical experience

Mara Bresjanac

Laboratorij za regeneracijo in plastičnost živčevja, Inštitut za patofiziologijo, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Prispelo 1996-08-09, sprejeto 1996-09-16; Zdrav Vestn 1996; 65: 563–72

Ključne besede: *neurotransplantacija; neurološke okvare; Parkinsonova bolezen; živalski modeli***Key words:** *neural transplantation; neurological disorders; Parkinson's disease; animal models***Izvleček** – Izhodišča. *Neurotransplantacija (ustavljanje tkivnih ali celičnih presadkov v zbolelo ali okvarjeno živčevje) je že nekaj let na preizkušnji v klinični medicini, številne plati te obetavne možnosti zdravljenja pa so še vedno neraziskane in malo razumljene.***Abstract** – Background. *Neural transplantation (grafting cells or tissue into the injured or diseased nervous system) entered the stage of clinical testing several years ago. However, numerous aspects of this promising treatment modality are still unexplored and insufficiently understood.***Zaključki.** *Prispevek ponuja kratek zgodovinski pregled neurotransplantacije in oris najnovejših spoznanj. Izpostavlja tudi poglavitne probleme in cilje nadaljnjih raziskav neurotransplantacije.***Conclusions.** *The present paper offers a short historical overview and an outline of recent discoveries. It also points out the main problems of the field and states the goals of the future neural transplantation research.*

Uvod

Medtem ko je presajanje tkiv in organov kot metoda zdravljenja že desetletja uspešna v številnih vejah medicine, se njeno mesto v neurologiji šele oblikuje. In vendar neurotransplantacija¹ ni izum nove dobe. Raziskovalci že stoletje in več uporabljajo presadke v možgane ali hrbtenjačo kot orodje za spoznavanje anatomije, razvoja in regeneracije živčevja. Zadnjih dvajset let pa zaznamuje pravi razmah tovrstnih raziskav. To kaže tudi podatek, da je bilo samo v letu 1980 objavljenih več poročil o transplantaciji v osrednje živčevje (OŽ) sesalcev kot v vseh prvih 60 letih uporabe tega postopka (med 1890 in 1950; 1).

Eno najbolj zakoreninjenih »verovanj« v biomedicini je, da zreli možgani ali hrbtenjača odraslih sesalcev nimajo sposobnosti obnavljanja po poškodbah. Vendar pa sesalsko osrednje živčevje ni nezmožno regeneracije in plastičnih sprememb svojih povezav. Prav uporaba presadkov perifernega živca je prva pokazala, da sprememba mikrokoljja osrednjih nevronov lahko sprosti njihov »latentni« regeneracijski potencial (2–4). Kao je z natančno mikrokirurško tehniko vsadil konca izrezanega podganjega ishiadičnega živca v prekinjeno podganjo hrbtenjačo in po nekaj tednih ugotovil, da se je presadek zrasel s hrbtenjačo in da so živčna vlakna iz hrbtenjače rasla v ishiadični »most«. Aguayo s sodelavci je te ugotovitve potrdil na podobnih poskusnih modelih in natančno analiziral regenerirana živčna vlakna. Pokazalo se je, da so v okolju perifernega živca aksoni rasli tudi več centimetrov daleč, dlje kot

je njihova normalna dolžina. Toda ob ponovnem prehodu iz presadka v okolje osrednjega živčevja so se vlakna po milimetru ali dveh dokončno ustavila. Notranje okolje osrednjega živčevja torej nekako zavira aksonsko rast in preprečuje spreminjanje živčnih povezav. Med ontogenetskim razvojem je povsem drugače: v osrednjem živčevju se v »tihi simfoniji« v vnaprej določenem zaporedju izražanja genov »oglašajo« različne skupine celic z različnimi signalnimi molekulami za svoje »tarčne« celice, nezreli astroцитi proizvajajo zunajcelično snov, ki vsebuje usmerjevalne molekule za aksonsko rast in membrana nezrelih oligodendrocitov ne vsebuje inhibitorjev rasti, značilnih za mielin zrelega sesalskega živčevja. Za postnatalni razvoj sesalcev je značilno, da se nevronska populacija praviloma ne obnavlja z nastajanjem novih nevronov in da se plastičnost večine osrednjega živčevja močno zmanjša. Mor-da je pomen vzpostavitve za rast neugodnega, »nespremenljivega« okolja, da zagotovi stalnost živčnih povezav, ko so te enkrat oblikovane. Vendar pa onemogočeno obnavljanje osrednjega živčevja po drugi strani pomeni, da okvare pustijo trajne neurološke primanjkljaje. Živčevje odraslih sesalcev se na poškodbe sicer odzove z vrsto kompenzatornih mehanizmov², toda njihov vpliv največkrat zbledi pred učinki okvare. Zato so v zadnjih dveh desetletjih izjemno številne študije, ki skušajo namensko spodbuditi obnavljanje okvarjenega živčevja. Uporaba neurotransplantacije ima pri tem osrednjo vlogo.

V polpreteklem obdobju je napredek v raziskovalni metodologiji omogočil preskok v našem razumevanju delovanja živčevja iz rav-

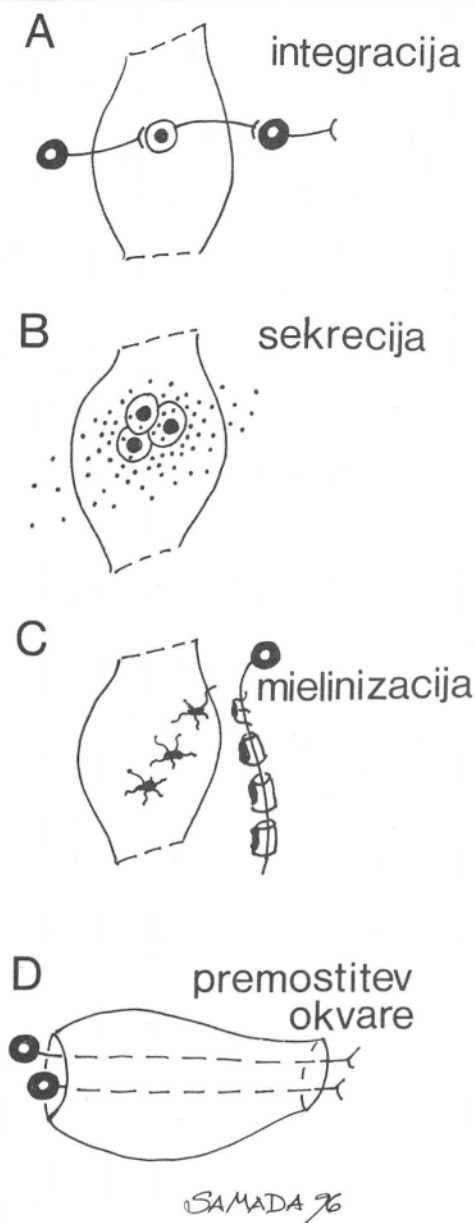
¹ Angleškemu izrazu »neural transplantation« bi bilo v slovenščini bolj ustrezno reči »presajanje živčevja« ali »živčna transplantacija«, toda tak prevod bi zavajal, saj bi lahko sklepali, da gre le za presajanje živčnega tkiva, v resnici pa želimo opisati presajanje različnih tkiv in celic v okvarjeno živčevje. Zato v prispevku namenoma govorimo o »neurotransplantaciji«.

² Mednje sodijo (med drugimi) denervacijska hipersenzitivnost receptorjev za manjkajoči transmitter, povečana sinteza tega transmitterja v preostalih istovrstnih nevronih, aktivacija astrocitov in izločanje trofičnih in trofičnih (usmerjevalnih) snovi na mestu okvare.

ni morfoloških povezav na raven nevrokemične anatomije. Danes razlagamo številna patološka stanja v neurologiji (in psihiatriji) s porušenjem ravnovesja med učinki določenih nevrotrosmitejev. Tako je npr. temeljni patofiziološki problem pri Parkinsonovi bolezni propad dopaminergičnih nevronov v substanti nigri (lat. substantia nigra) in posledični primanjkljaj dopamina v tarčnih tkivih tega jedra, zlasti striatumu. Iz primera Parkinsonove bolezni je razvidno, da izguba določene, omejene populacije nevronov lahko povzroči dokaj specifične nevrološke motnje in da slednje v veliki meri lahko popravljamo tako, da nadomeščamo manjkajoči transmiater. Na tem temelji tudi zdravljenje Parkinsonove bolezni z L-dihidroksifenilalaninom (L-dopa, prekursor dopamina) ali zdravili, ki oponašajo delovanje dopamina na njegovih receptorjih (neposredni dopaminski agonisti, npr. apomorfina). Poleg zdravil so v rabi v izbranih primerih tudi kirurški postopki, ki selektivno prekinajo določene živčne povezave, katerih spremenjena aktivnost povzroča posamezne znake Parkinsonove bolezni (npr. talamotomija, palidotomija). Omenjeni ukrepi imajo svoje slabosti, predvsem pa so – tako kot L-dopa – nemočni pred napredovanjem bolezni. Zato se je vzporedno z napredkom v razumevanju patofiziologije nevroloških okvar pospešilo tudi iskanje optimalnega zdravljenja.

Čeprav obstaja veliko razlag za mehanizme okvare dopaminergičnih nevronov, temeljnega vzroka Parkinsonove bolezni ne poznamo. Ne glede na vzrok pa bi z ustavitvijo propada nevronov morda lahko preprečili napredovanje te in drugih neurodegenerativnih bolezni. Takšno razmišljanje je podlaga za uporabo t.i. »nevroprotektivnih« zdravil, za katera obstaja – kljub ne ravno trdnim dokazom (5) – prepričanje, da lahko upočasnijo nevronske degeneracije. Nekoliko drugačen fiziološki temelj ima poskusna uporaba t.i. »trofičnih dejavnikov«³ v zdravljenju neurodegenerativnih bolezni in drugih nevroloških okvar. Danes namreč vemo, da je za normalen razvoj in vzdrževanje odraslega živčevja odločilnega pomena usklajeno delovanje številnih snovi, ki selektivno regulirajo preživetje, diferenciacijo in funkcijo posameznih skupin nevronov. Na preživetje in delovanje npr. dopaminergičnih nevronov ima velik vpliv predvsem nedavno odkriti nevrotrofični dejavnik iz glije (angl. glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF; 6), poleg njega pa še vrsta drugih (brain-derived neurotrophic factor, BDNF; fibroblast growth factor, FGF; transforming growth factor- β , TGF- β itd.; 7). Na temelju zelo uspešne uporabe GDNF pri parkinsonskih primatih so prav letos v pripravi načrti za študije delovanja GDNF na bolnikih s Parkinsonovo boleznijo (Dr Don M. Gash, osebna komunikacija).

Glede na naravo okvare pri Parkinsonovi bolezni ni presenetljivo, da so se ravno pri tej bolezni najprej pričele klinično preverjati možnosti za nadomeščanje propadlih celic z zdravili. Kaj če bi bolniku vsadili zdrave dopaminergične nevrone (sl. 1)? Ali bi tak presadek preživel in vzpostavil ustrezne aferentne in eferentne povezave s prejemnikovimi nevroni? Ali bi tedaj presadek deloval kot »nadomestna« substantia nigra in regulirano sproščal manjkajoči dopamin? Mar ne bi tako z enkratnim posegom po učinkovitosti daleč presegli sedanje farmakološko zdravljenje parkinsonizma? Podobno razmišljanje pa pelje naprej k naslednjim vprašanjem: Ali bi lahko s transplantacijo zdravili tudi druge nevrološke bolezni (sl. 1)? Ali bi lahko nadomeščali okvarjene predele živčevja z zdravim živčnim tkivom? Ali bi lahko presajali mielinizirajočo glijo za zdravljenje demielinizacijskih bolezni? Ali bi lahko s presajanjem genetsko spremenjenih celic, nosilk zdravih genov, omilili ali preprečili tiste nevrološke bolezni, ki izvirajo iz genskih motenj? Ali bi lahko s ustreznimi celicami v okvarjeno živčevje vnesli tudi manjkajoče rastne dejavnike in ustvarili boljše možnosti za obnavljanje živčevja po okvarah, za katere danes ni zdravila?



Sl. 1. Shematski prikaz poglavitnih predlaganih načinov delovanja presadkov (označeni so kot vretenasta polja). A: Presadek vsebuje nevrone (●), ki vzpostavljajo aferentne in eferentne povezave s prejemnikovimi nevroni (●). Presadek je strukturno in funkcionalno integriran v prejemnikovo živčevje. B: Presadek vsebuje neživčne celice (●●). Te izločajo snovi (●●●), ki z difuzijo dosežejo in delujejo na prejemnikovo živčevje. Tak presadek lahko izloča transmiaterje, trofične dejavnike itd. C: Iz presadka izstopajo celice glije (★), ki mielinizirajo prejemnikove demielinizirane aksone. D: Presadek deluje kot

»most«, skozi katerega prejemnikovi aksoni preraščajo mesto okvare. Tako delujejo presadki odsekov perifernega živca ali umetno izdelani vsadki, ki vsebujejo celice in snovi, ki spodbujajo in usmerjajo rast aksonov.

Fig. 1. Schematic diagram of the main proposed mechanisms of graft (depicted as spindle shaped areas) action. A: The graft contains neurons (●) forming afferent and efferent connections with recipient neurons (●). The graft is morphologically and functionally integrated into the recipient nervous system. B: The graft contains non-neural cells (●●). They secrete diffusible substances (●●●) which act upon the recipient nervous system e.g., transmitters, trophic substances, etc. C: Graft is composed mainly of glial cells (★) which myelinate the recipient demyelinated fibers. D: The graft acts as a »bridge« for the recipient axons to cross the injured area. Segment of a peripheral nerve would exert its actions in this way as would artificial implants enriched by cells and substances that can enhance and guide axonal growth.

³ Trofični dejavnik pogosto slovenimo kot rastni dejavnik, toda to ni povsem ustrezno, čeprav se vloge obeh vrst snovi prekrivajo. Rastni dejavniki so snovi, ki spodbujajo predvsem izraščanje aksonov in dendritov iz živčnih celic, medtem ko trofični dejavniki omogočajo preživetje ter diferenciacijo nezrelh celic in ohranjajo funkcijo zrelih nevronov.

Raziskovalci že dolgo skušajo odgovoriti na ta vprašanja, toda pot do klinično uporabne nevrottransplantacije je dolga, hribovita, ovinkasta in polna stranpoti.

Pogled v zgodovino nevrottransplantacije – prvih 90 let^{*}

Santiago Ramón y Cajal (1852–1934), španski nobelovec in eden najpomembnejših nevrobiologov vseh časov, je v svojih bogatih raziskavah uporabil tudi tehniko presajevanja tkiv v živčevje, s katero je nadaljeval njegov učenec Tello (2). Ramón y Cajal je bil neprekosljiv opazovalec in izjemen interpretator. Njegovi izsledki o odzivu perifernega in osrednjega živčevja na poškodbo in njegova razmišljanja o vzrokih razlik v poteku regeneracije na periferiji in v možganih ali hrbtenjači ter o mehanizmih plastičnosti živčnih povezav so temelji, na katerih sloni sodobna nevrobiologija. Več kot pol stoletja pred odkritjem prvega trofičnega dejavnika je Ramón y Cajal postavil teorijo o nevrotropizmu in postavil izhodišča za današnje razumevanje razvoja in regeneracije živčevja (8). Ob koncu 19. stoletja je W. Gilman Thompson z Univerze v New Yorku, ZDA, presadil koščke možganske skorje odrasle mačke v možgane odraslega psa. Čeprav je Thompson po sedmih tednih v presadku opazil celice, je bila to skoraj gotovo glija in posega najverjetneje ni preživel noben nevron. Toda Thompson je v poročilu o tej raziskavi postavil pomembna izhodišča za razvoj nevrottransplantacije, za katero je menil, da je »zanimivo raziskovalno področje in da ni dvoma, da bodo drugi raziskovalci, ki se ga bodo lotili, nagrajeni« (9).

Malo pozneje leta 1903 je Elizabeth Hopkins Dunn z Univerze v Chicagu, ZDA, postavila hipotezo, da bi nezrele živčne celice morda bolje prenesle presaditev, in jo preverila s presajevanjem možganske skorje deset dni starih podgan enako starim sorodnim podganam. Pri 10% prejemnikov je tri mesece po posegu v presadkih našla žive nevrone. To je bila prva uspešna presaditev živčnega tkiva v možgane drugega oseba pri sesalcih. Hopkins-Dunnova je tudi ugotovila, da so preživel predvsem presadki, ki so bili dobro prekravljeni. Njeni poskusi so trajali več kot desetletje, o njih pa je objavila eno samo poročilo leta 1917 (10).

Leta 1940 je W.E. Le Gros Clark z Oxfordske univerze v eni najpomembnejših raziskav nevrottransplantacije potrdil pomen presaditve nezrelih nevronov in uspešne prekrvitve presadkov za njihovo preživetje. Uporabil je možgansko skorjo zajčjih zarodkov (in ne mladičev, kot je to storila Dunnova) in jo presadil v stranske možganske ventrikle šest tednov starih zajcev (11). Kljub temu, da je presadil nezrele celice, je po štirih tednih v presadkih našel diferenciranje nevrone, presadki pa so kazali slojevitost, značilno za normalno možgansko skorjo. Presadek zarodnega živčevja ni le preživel, temveč se je v prejemniku razvijal in diferenciral.

Številni raziskovalci so dvomili o zanesljivosti teh zgodnjih izsledkov, predvsem pa v njih niso videli posebne vrednosti. Zato se niso pogosto lotevali podobnih raziskav. Toda skupina nevrokirurgov iz bolnišnice v St. Louisu v ZDA, ki so jo navdahnile ugotovitve zgodnjih študij, je leta 1942 opravila prvo dokumentirano živčno presaditev na človeku (povzeto po 1). Prejemnik je bil 16-letni fant, paraplegik po poškodbi hrbtenjače. V eterni omami so dečku izrezali del okvarjene hrbtenjače, na istem mestu naredili ležišče iz celofana, v katero so nato vstavili približno 7 cm dolg odsek hrbtenjače, ki so jo dva tedna poprej odvzeli pri obdukciji, ga fiksirali v 10% formalinu in ga do presaditve hranili v 70% etanolu. Deček je živel 4 mesece po tem posegu, a (razumljivo) brez znakov izboljšanja. Ta primer je vreden omembe kot slikovit prikaz prežgodnjega, neutemeljenega in docela neustreznega pristopa k poskusom na ljudeh. Žal jih je bilo še veliko.

Leta 1945 je Raul M. May z uporabo kombiniranih presadkov pokazal, da so presajene živčne celice zmožne regeneracije svojih aksonov in inervacije ko-transplantiranega tkiva (12). Uporabil je nenavaden model – presadke je skozi majhno odprtino v roženici vstavil v sprednjo očesno kamrico poskusne živali. Tako je lahko

in oculo neposredno opazoval makroskopske spremembe na presadkih. Ko je skupaj presadil koščka možganskega tkiva in perifernega živca, so aksoni iz možganskih nevronov vraščali v periferni živec. V drugem poskusu pa je opazoval vraščanje aksonov iz nevronov malih možganov v ko-transplantiran košček prečno progaste mišice. Mayeve ugotovitve so bile izjemno pomembne, saj so pokazale, da določene razmere lahko spodbudijo nevrone osrednjega živčevja k izražanju aksonov. Potrjevale so Cajalovo teorijo o nevrotropizmu. Močno so prispevale k nadaljnjim raziskavam regeneracije osrednjega živčevja, k uporabi neživčnih presadkov za spodbujanje živčne regeneracije in k iskanju specifičnih rastnih snovi, spodbujevalcev regeneracije.

V prvem obdobju nevrottransplantacije je bila uporaba živčno-živčnih presadkov predvsem orodje za spoznavanje razvojnih zakonitosti in odziva živčevja na poškodbo. Zanimanje za funkcionalne učinke presadka na prejemnika je vzniknilo nedavno. Sprva so mnoge tovrstne raziskave temeljile domala na psevdofilozofskih spekulacijah. Tako sta Greene in Arnold l. 1945 (13) razmišljala, da bi presaditev možganskega tkiva človeškega zarodka v možgane budre lahko povzročila »razvoj človeških značilnosti pri budri«. Med opazovanjem svojih poskusnih živali pa sta lahko (razočarana?) ugotovila le, da je pri njih po presaditvi prišlo do pojačanja libida. Leta 1957 sta Flerkó in Szentágothai (14) v študijah presajevanja endokrinega tkiva v možgane poskusne živali potrdila petdeset let staro ugotovitev Dunnove, da so možganski ventrikli odlično mesto za preživetje in rast presadkov. Njune poskuse so dopolnile raziskave Halászsa s sodelavci (15), ki so pokazale, da presadek sprednje hipofize pri hipofizektomirani podgani lahko povzroči izboljšanje hormonskega stanja in rast živali. To je bila prva potrditve koristnih učinkov presadka na prejemnika.

Uporaba preprostih tehnik za prikaz nevronov v tkivu, kot je bilo srebrjenje, je dolgo onemogočala boljši vpogled v odnos med prejemnikovim živčevjem in presadkom. Zato ni presenetljivo, da je bilo na podlagi zgodnjih študij videti, da živčni presadki kljub preživetju ostanejo »izolirani« od prejemnikovega živčevja. Šele razvoj sodobnih histokemičnih tehnik za prepoznavanje nevronov in označevanje njihovih vlaken vse do končičev je omogočil vpogled v mikronevroanatomijo in v podrobnosti odnosov med prejemnikom in presadkom.

Za močan razmah nevrottransplantacijskih študij je bilo pomembno »metodološko odkritje« Carlssona, Falcka in Hillarpa, ki so leta 1962 uspešno uporabili formalinske hlape za pretvorbo monoaminov v tkivnih vzorcih v fluorescentne snovi (16). Tako je postalo mogoče v tkivnih rezinah pod mikroskopom videti in spoznati monoaminergične (tj. dopaminergične, noradrenergične in serotonergične) nevrone in njihove aksonse vse do končičev prav zaradi fluorescence transiterjev, ki jih ti nevroni vsebujejo. Nova histokemična tehnika je spodbudila raziskave monoaminergičnih nevronov, ki so pokazale, da je te celice s fluorescentno metodo mogoče spoznati zgodaj v ontogenetskem razvoju in po presaditvi opazovati njihovo preživetje, morfolgijo in nevrokemično funkcijo. Prav zato so monoaminergični nevroni postali pomembno modelno živčno tkivo za študij nevrottransplantacije.

Odprla so se vrata za iskanje odgovorov na vprašanja optimalne starosti dajalca, električnih lastnosti presajenega tkiva, dolgoživnosti presadka, vzpostavitve obojestranskih povezav s prejemnikovimi nevroni in predvsem – funkcionalnih posledic nevrottransplantacije. Veliko temeljnih izhodišč za uspešno presajevanje živčnih celic so postavili mlajši sodelavci Falcka in Hillarpa, predvsem pa Anders Björklund, Ulf Stenevi in Lars Olson. Njihove natančne in sistematične nevrottransplantacijske analize (npr. 17) so primerjale preživetje presadkov iz koščkov tkiva in iz disociranih celic, optimalno mesto za vsaditev (možganski parenhim ali ventrikel), optimalno starost dajalca glede na vrsto presajenega živčnega tkiva in specifičnost povezav med presajenimi nevroni in prejemnikovim živčevjem. Tako je Björklund s sodelavci v raziskavi leta 1976 po-

^{*} Čeprav bi lahko bil zgodovinski pregled poskusov s presajevanjem živčnega tkiva oz. različnih drugih tkiv v živčevje zelo obsežen, se bomo namenoma zadržali le pri nekaterih (po lastni presoji) pomembnejših raziskavah.

kazal, da embrionalni noradrenergični nevroni, presajeni v možgane s prekinjeno noradrenergično povezavo s hipokampusom, izraščajo aksone, ki potujejo skozi možganski parenhim vse do denerviranih hipokampalnih tarčnih nevronov, s katerimi tvorijo sinapse (18). Tem poskusom so kmalu sledile objave istih raziskovalcev o delni rekonstrukciji prekinjenih nigrostriatnih povezav s presadki embrionalnega ventralnega mezencefalona pri podganah (19). Postopno se je kazalo, da je domala celotno živčevje dovzetno za presadke embrionalnega živčnega tkiva.

Leta 1974 je Barry Hoffer s sodelavci z Univerze države Colorado v Denverju v ZDA objavil začetno elektrofiziološko raziskavo živčnih presadkov in oculo (20). Postal je očitno, da se za nevrottransplantacijo zanima vse več raziskovalcev, ki v svojih raziskavah uporabljajo najnovejše tehnike, jih sproti prilagajajo študiju presadkov in tako vse bolj natančno spoznavajo značilnosti presajenih nevronov in njihove učinke na živčevje prejemnika.

Izkušnje s transplantacijo drugih tkiv/organov med različnimi osebki nas učijo, da je za preživetje presadka najpomembnejše, da ga imunski sistem prejemnika ne zavrne. Zato je bila zanimiva najdba, da presadki kože ali koščkov tumorja v možgane podgan lahko preživijo tudi v prejemniku, ki je enak presadek na svoji koži nemudoma zavrnil. Tako se je oblikovalo prepričanje, da so možgani »imunsko privilegirani« organ (21). Razlaga za tak status naj bi bila obstoj krvno-možganske bariere in odsotnost limfne drenaže iz možganov. V primeru presajevanja nevronov pa gre verjetno tudi za značilni antigenski profil večine živčnih celic, ki na svoji površini redko vsebujejo antigene MHC I. Prav ti antigeni so tisti, ki jih na presajenih celicah nesorodnega darovalca imunski sistem prejemnika spozna za tuje in presadek zavrne. Ugotovitev, da naj bi imeli presadki v možgane dobre možnosti za preživetje, je obetala uspešen razvoj uporabne nevrottransplantacije.

Do zgodnjih osemdesetih let se je nabralo dovolj spoznanj, da so se oblikovala temeljna načela nevrottransplantacije. Med drugim so – kot podlaga za načrtovane klinične poskuse – izstopale naslednje ugotovitve: (a) embrionalno tkivo, odvzeto v ustreznem razvojnem obdobju, preživi presaditev v odraslo živčevje sesalcev (22); (b) živčno tkivo odraslih dajalcev ne preživi presaditve (22); (c) zgodnja vaskularizacija presadka je pogoj za njegovo optimalno preživetje (17); (d) okvare specifičnih živčnih povezav pri prejemniku omogočajo preživetje večjih presadkov oz. spodbujajo integracijo presadka v prejemnikovo živčevje (23) in – najpomembnejše – (e) nevrottransplantacija lahko omili specifične primanjkljaje endokrine, motorične, senzorične in kognitivne funkcije (24–36). Slednja ugotovitev sloni na številnih raziskavah, opravljenih na živalskih modelih nevroloških okvar.

Razvoj živalskih modelov nevroloških okvar – učinki nevrottransplantacije

Raziskave uporabnosti presadkov v nevrologiji so predvsem odvisne od ustreznosti živalskih modelov nevroloških okvar. Dober model mora izražati ponovljive, dobro opredeljive nevrološke primanjkljaje. Danes so v rabi številni modeli s prevladujočimi motnjami delovanja endokrinega, senzoričnega ali motoričnega sistema in s kognitivnimi motnjami. Študije živali z izoliranimi nevrološkimi motnjami nam veliko povedo o delovanju živčevja, o možnostih in mehanizmi morebitne kompenzacije nevrološkega primanjkljaja. Poleg nevrottransplantacije ti živalski modeli služijo tudi za raziskave drugih novih terapevtskih pristopov v nevrologiji. Podroben pregled izsledkov učinkov nevrottransplantacije na različne modele nevroloških okvar bi daleč presegal načrtovan obseg prispevka, zato se bomo omejili na podrobnejši pregled spoznanj uporabnosti nevrottransplantacije za tiste nevrološke okvare, pri katerih je ta metoda že na preizkušnji v klinični medicini.

Modeli motenj delovanja endokrinega sistema

Z uporabo presadkov za popraviljanje endokrinih primanjkljajev sta prva pričela Flerkó in Szentágothai (14). Motnje, ki jih je po-

vzročilo uničenje hipofize pri podgani, sta popravila s presaditvijo ovarijskega ali adenohipofiznega tkiva. Sklepala sta, da so vzroki za uspeh v preživetju presadka, njegovi vaskularizaciji in uspešni sekreciji hormonov. Drug model za preverjanje učinkovitosti endokrinih presadkov je bil poseben soj genetsko mutiranih podgan, imenovanih Brattleboro. Te živali imajo zaradi pomanjkljivega izločanja vazopresina motnje v metabolizmu vode in kronični diabetes insipidus. Študije so pokazale, da so funkcionalno uspešni presadki embrionalnega hipotalamusa v tretji ventrikel teh podgan kazali visoko stopnjo integracije s prejemnikovimi možgani, da so bili dobro prekrvljeni in da so vsebovali nevrone, ki jih je bilo mogoče prikazati z imunohistokemijo na vazopresin (37). Podgane Brattleboro so bile prvi živalski model za nevrottransplantacijo, pri katerem pred presaditvijo ni bila potrebna mehanična ali kemična okvara specifičnih živčnih povezav. Pozneje so se uveljavili še drugi genetsko mutirani modeli, npr. t.i. »hipogonada« miš. Homozigotne miške tega soja postnatalno zaradi pomanjkanja hipotalamičnega dejavnika LHRH (iz ang. luteinizing hormone releasing hormone), ki povzroči sproščanje gonadotropinov iz hipofize, ne razvijejo gonad in sekundarnih spolnih znakov, čeprav med prenatalnim razvojem ne kažejo motenj v razvoju reproduktivnega sistema. Pri samcih teh mišk vsaditev zarodne preoptične aree z nevroni, ki izločajo LHRH, povzroči dozorevanje testisov in njihovo spuščanje v skrotum (38). Presenetljiva najdba teh raziskav je bila, da je za pulzirajoče izločanje zadostnih količin LHRH, ki so povzročile spolno dozorevanje prejemnikov, zadoščala že peščica preživelih presajenih nevronov. To lahko pomeni, da za obnovo funkcije živčevja morda ni treba doseči »normalnega« števila nevronov in njihovih medsebojnih povezav. Po drugi strani pa morda ta ugotovitev drži le za endokrini del živčevja, kjer je za učinke pomembno difuzno sproščanje hormonov in kjer ne gre za zelo natančno sinaptično regulacijo nevronske povezave.

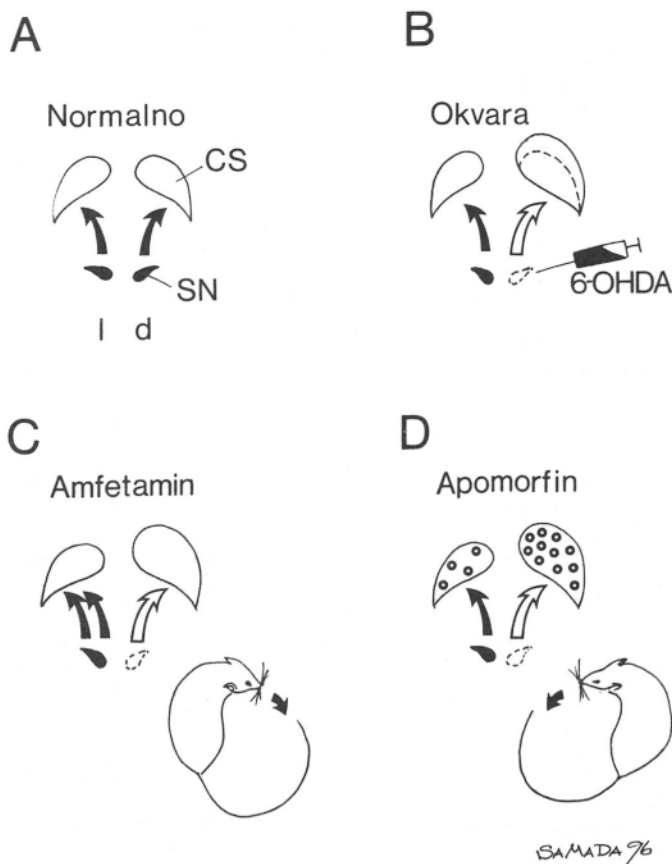
Modeli za motnje senzorične funkcije

Izpade v delovanju senzoričnega sistema lahko povzročijo okvare perifernega ali osrednjega živčevja, saj je somatosenzorni sistem v veliki meri del perifernega živčevja, medtem ko so posebna čutila (npr. vid, sluh in ravnotežje) funkcionalno v celoti del osrednjega živčevja. Zaradi razlik v odzivu na poškodbo in v regeneraciji med osrednjim in perifernim živčevjem so možnosti za popraviljanje nevroloških okvar za različne dele senzoričnega sistema različne. Za uporabo presadkov so posebno zanimive okvare posebnih čutil, npr. vida. Slepoto zaradi propada ganglijskih celic mrežnice lahko posnema žival, ki ji odstranijo (enukleirajo) eno ali obe oči. Degenerativne spremembe mrežnice pri človeku pa posnema soj podgan z dedno distrofijo mrežnice (npr. podgane soja RCS, poimenovane po Royal College of Surgeons), pri katerih kmalu po rojstvu povsem propadejo fotoreceptorji v mrežnici (39).

Številne raziskave so pokazale, da zarodna mrežnica, presajena v možgane podganjih mladičev, lahko preživi in vzpostavi povezave s prejemnikovimi vidnimi centri (40–42). Toda kljub dokazom o elektrofiziološkem odzivu vidnih centrov na osvetlitev retinalnega presadka (43, 44) je manj jasno, ali delovanje takega presadka lahko koristno vpliva na prejemnikovo vedenje. Preprost preizkus ustreznosti povezav med presadkom in prejemnikovimi vidnimi centri in delovanja presadka je zenični odziv na posredno osvetlitev. Osvetlitev retinalnega presadka, ležečega tik nad rostralnim robom malih možganov, pri podgani povzroči praktično normalen zenični odziv v ohranjenem očesu (42), kar kaže na funkcionalno integracijo presadka v prejemnikovo živčevje. Toda ta rezultat ne pove ničesar o morebitni zmožnosti presadkov, da vzpostavijo kompleksno funkcijo vida. Če po delovanju ustreznega dražljaja na presadek zaznamo elektrofiziološko aktivnost v ustreznih delih prejemnikovega živčevja ali celo smiselni refleksi odziv, to še vedno ne pomeni, da si prejemnik takega presadka z njim lahko pomaga pri oblikovanju smiselnih zaznav okolice. Danes so raziskave uporabe presadkov za popraviljanje okvar posebnih čutil v razcvetu in podroben pregled tega vznemirljivega področja daleč presega okvir našega prispevka.

Sl. 2. Shematski prikaz patofiziologije toksično povzročenega hemiparkinsonizma pri podgani in odziva teh živali na dopaminske agoniste. A: Normalne razmere. Dopaminergični (Da) nevroni substance nigre (SN) oživčujejo (črni puščici) striatum (lat. corpus striatum, CS). Vsaka SN oživčuje predvsem ipsilateralni CS (l – levo, d – desno). B: Injekcija 6-hidroksidopamina (6-OHDA) v SN na d strani povzroči uničenje Da neuronov (črtkasta SN), Da denervacija CS (prazna puščica) in receptorsko preobčutljivost na Da v CS (povečanje »površine« CS). C: Amfetamin izzove povečano sproščanje Da in zmanjša njegov presinaptični privzem ter tako močno poveča vsebnost in učinke Da v CS. Zaradi okvare nigrostriatne inervacije na d strani, je učinek amfetamina izrazitejši na l (dvojna črna puščica). Žival se prične vrteti »v smer« okvarjene polovice živčevja. D: Apomorfina (O) deluje neposredno na receptorje za Da, katero opnaša učinke dopamina. Zaradi denervacijske preobčutljivosti je njegov učinek večji na okvarjeni strani. Tako se hemiparkinsonična podgana vrte »stran« od okvarjene polovice živčevja.

Fig 2. Schematic illustration of the pathophysiology of toxin-induced hemiparkinsonism in a rat and the basis of such an animal's response to dopamine agonists. A: Normal conditions. Dopaminergic (Da) neurons of the substantia nigra (SN) innervate (black arrows) corpus striatum (CS). The nigrostriatal connections are mainly ipsilateral (l – left, d – right). B: An injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA) into SN on the right side causes the destruction of Da neurons (interrupted outline of SN), Da denervation of CS (empty arrow), and receptor hypersensitivity to Da in the CS («enlarged» CS surface). C: Amphetamine increases the release of Da and reduces its reuptake, thus enhancing the Da contents and its effects in the CS. Due to the right-side lesion the effect of amphetamine is more pronounced on the left side (double black arrow). The rat begins to turn «toward» the lesioned side. D: Apomorphine (O) acts as a Da receptor agonist. Due to the receptor hypersensitivity to Da on the right side, its effects are more pronounced in the ipsilateral CS. The rat turns «away» from the lesioned side of the nervous system.



Modeli kognitivnih motenj

Spoznanja, da s presadki v osrednje živčevje lahko modificiramo »enostavnejše« funkcije živčevja, so navdahnili poglobljen študij vplivov nevrottransplantacije na učenje in spomin. Ti dve kompleksni funkciji živčevja s staranjem nezadržno pešata, njun hiter propad pri demenci pa je še posebno tragičen. Na podlagi »holinergične hipoteze« spominskega propada, ki starostno in bolezensko pešanje spomina pripisuje usihanju delovanja holinergičnih nevronov telencefalona, posebno še magnocelularnih nevronov bazalnega telencefalona, ki holinergično inervirajo neokortikalni plašč (45, 46), se je razvilo več živalskih modelov okvar, ki naj bi posnemali demenco. Prekinitev povezav fimbrij in forniksa povzroči holinergično (pa tudi adrenergično in serotoninergično) denervacijo hipokampusa, podgana s to okvaro pa kaže hud primanjkljaj tako v spontanem raziskovanju okolice kot tudi v učenju (47). Pri takšni podgani presaditev zarodnega živčnega tkiva, bogatega z noradrenergičnimi nevroni, nima nobenega vpliva na vedenje, medtem ko holinergični presadek močno in ponovljivo izboljša sposobnost učenja v labirintu (47). Drug model sloni na obsežni okvari prefrontalne možganske skorje pri podgani. Pri teh živalih presadek embrionalne frontalne možganske skorje izboljša učenje v labirintu, toda ni zanesljivih dokazov, da do izboljšanja pride zaradi rekonstrukcije okvarjene možganske skorje s presajenimi nevroni (47). Poleg iskanja ustrezne nevrološke okvare, ki bi oponašala demenco pri človeku, pri raziskavah kognitivnih primanjkljajev pri živali izstopa vprašanje ustreznosti testov kognitivne funkcije (47). Očitno je namreč, da lahko motnje senzoričnega in/ali motoričnega sistema ter motnje pozornosti in motivacije močno vplivajo na izid kognitivnih testov. Zato je treba z oblikovanjem ustreznih načinov

testiranja in s primernimi kontrolami izključiti morebitne vplive drugih spremenljivk in zagotoviti, da s testom preverjamo predvsem spremembe kognitivne funkcije, se pravi same sposobnosti učenja in spomina na reševanje nalog. Le tako bo mogoče z večjo gotovostjo ugotavljati učinke presadkov ali drugih terapevtskih posegov na kognitivne primanjkljaje pri poskusnih modelih.

Modeli motenj motorične funkcije

Za nevrottransplantacijo so predvsem zanimiva bolezenska stanja v nevrologiji, pri katerih zaenkrat ni nobene ali vsaj ne zadovoljive možnosti za zdravljenje. Takšnih okvar živčevja, ki dajo izrazite motnje motorične funkcije, je veliko in zajemajo od disfunkcij piramidnega sistema, ekstrapiramidnih okvar do travmatskih prekinitev hrbtenjače in boleznih motoričnega nevrona. Živalski modeli teh nevroloških bolezenskih stanj so številni in temeljijo predvsem na mehanični, kemični ali ishemični okvari posameznih živčnih povezav, delno pa tudi na induciranju oz. umetni selekciji genetsko pogojenih boleznih živčevja (npr. miši soja »weaver«; 48).

Parkinsonizem

Temeljni model, na katerem slonijo raziskave nevrottransplantacije pri parkinsonizmu, so živali s kemično okvaro substance nigre. V rabi sta dva strupa: 6-hidroksidopamin (6-OHDA), ki ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in ga je treba injicirati neposredno v substanco nigro, in 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP)⁵, ki se najpogosteje daje z intrakarotidno injekcijo. Različne vrste živali so različno dovzetne za učinke teh dveh strupov. MPTP pri podganah npr. povzroči le prehodno disfunkcijo nigro-

⁵ Zgodba o odkritju MPTP je zelo zanimiva. Izhaja iz sveta kriminala in drog v ZDA in kaže na zanimivo pravilo, da so pomembna odkritja v znanosti pogosto plod kombinacije naključij in trdega dela, z večjim poudarkom na naključjih. O tem in o uspešni uporabi presadkov pri štirih mladih narkomanih, ki so po injekciji MPTP razvili hud akutni parkinsonizem, govori vznemirljiva knjiga Williama Langstona in Jona Palfremana, *The Case of the Frozen Addicts* (51).

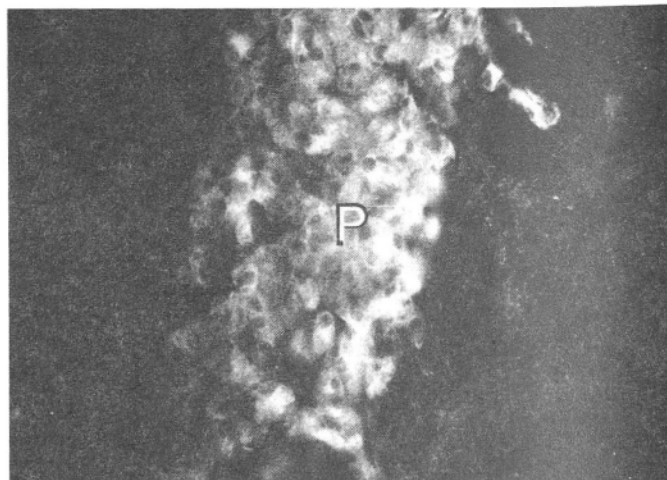
striatnega sistema, medtem ko pri višjih primatih in človeku že intravenska injekcija MPTP trajno in hudo okvari predvsem dopaminergične nevrone in izzove parkinsonski sindrom z akinezijo, tremorjem in rigidnostjo.

Obojestransko uničenje substance nigre podgane povzroči hudo akinezijo (ki spominja na napredovalo Parkinsonovo bolezen), žal pa tudi afagijo in adipsijo (49), zaradi česar ta model ni v rabi v raziskavah nevrottransplantacije. Drugače je pri enostranski okvari substance nigre, kjer žival ni hudo prizadeta, ima pa izrazito motorično asimetrijo med levo in desno stranjo telesa (50). Injekcija 6-OHDA v substanco nigro podgane povzroči propad dopaminergičnih nevronov in s tem dopaminergično denervacijo striatuma na isti strani (sl. 2). Posledica neravnovesja v izločanju dopamina v striatumu na levi in desni strani je – med drugim – značilna hoja hemiparkinsonskih podgan v krogih, v smeri okvarjene strani. Pod vplivom snovi, ki delujejo na dopaminski sistem, se te živali pričnejo pospešeno vrteti (sl. 2), število obratov v določenem časovnem intervalu pa zadovoljivo korelira z obsegom okvare. Za inducirane rotacije sta v rabi predvsem amfetamin in apomorfin. Prvi povzroči povečano sproščanje dopamina iz presinaptičnih končičev dopaminergičnih nevronov in obenem zavre njegov ponovni presinaptični privzem. Zato »ojači« asimetrijo v učinkih dopamina med denerviranim in zdravim striatumom, zaradi česar se žival pospešeno vrti v smer okvarjene strani. Apomorfin pa deluje predvsem na postsinaptične receptorje za dopamin. Po denervaciji enega striatuma pride v njem do pojava receptorske hipersenzitivnosti za dopamin. Zato dajanje apomorfina povzroči močnejšo stimulacijo receptorjev v denerviranem striatumu in podgana se prične pospešeno vrteti v nasprotni smeri od okvarjene strani. Z uporabo amfetamina in apomorfina lahko s testom rotacije vrednotimo tudi uspeh poskusne terapije na podgano, saj se izboljšanje kaže v zmanjšanju števila obratov.

Na hemiparkinsonski podgani so številni raziskovalci pokazali, da z različnimi presadki lahko močno zmanjšajo motorično asimetrijo. Prvi in doslej najbolj učinkoviti so bili presadki zarodnega ventralnega mezencefalona (33, 35, 52). Natančne analize učinkov zarodnih presadkov so pokazale, da je vedenjsko izboljšanje prejemnika dobro koreliralo z nevroatomskimi in nevrokemičnimi dokazi o integraciji presadka v prejemnikovo živčevje (24, 26, 52; tab. 1). Toda v pripravah na klinično testiranje nevrottransplantacije so se pojavili številni ugovori proti uporabi splavljenih človeških zarodkov in spodbudili iskanje ustreznih nadomestnih dajalčevih tkiv.

Tab. 1. *Mehanizmi delovanja presadkov zarodnega ventralnega mezencefalona. Zbrane ugotovitve iz živalskih poskusov (povzeto po ref. 52).*

Sinteza dopamina (Da)	– Vsebnost Da v striatumu s presadkom se približa polovici normalne – Poveča se sinteza in razgrajevanje (»turnover«) Da – Blokada receptorjev za Da še dodatno poveča sintezo in razgrajevanje Da
Sproščanje Da	– Bazalno sproščanje Da se normalizira – Po amfetaminu se sproščanje Da poveča – Po apomorfenu se sproščanje Da zmanjša – Dajanje nomifensina prepreči ponovni privzem (»reuptake«) Da
Električna aktivnost	– Presajeni dopaminergični nevroni spontano prožijo AP – Antagonisti Da zmanjšajo proženje dopaminergičnih nevronov – Stimulacija prejemnikovih možganov vpliva na proženje presajenih nevronov
Normalizacija delovanja striatnih nevronov	– Zmanjša se hiperekspresija receptorjev za Da v striatumu – Zmanjša se proženje striatnih nevronov prejemnika – Normalizira se delovanje GABAergičnih nevronov – Vzpostavi se normalna sinteza enkefalina – Normalizira se delovanje holinergeričnih nevronov – Normalizira se izražanje Fos-a v odziv na dopaminergična zdravila – Poveča se sinteza dinorfina – Poveča se delovanje nevronov, ki vsebujejo snov P



Sl. 3. *Fotografija prikazuje podgani striatum, v katerega je bil vstavljen presadek iz kromafin celic sredice goveje nadledvične žleze. Tirozin hidroksilaza (TH) v tkivu je označena z imunofluorescenco (belo). Presadek (p) vsebuje ovalne celice, katerih citoplazma je močno imunoreaktivna na TH. Okoli presadka je viden striatum prejemnika s številnimi vlakni, ki vsebujejo TH. Povečava: 270x.*

Fig. 3. *Photomicrograph of a grafted rat striatum containing bovine chromaffin cells from the adrenal medulla. Immunofluorescence to tyrosin hydroxylase (TH) was employed to visualize the enzyme in the tissue (white). The graft (p) is composed of oval cells with strongly TH-immunoreactive cytoplasm. The recipient striatum containing numerous TH-immunoreactive fibers can be seen around the graft. Magnification: 270x.*

Tako se je rodilo zanimanje za uporabo sredice nadledvične žleze, ki vsebuje kateholaminergične kromafine celice. Čeprav v sredici žleze videz in funkcija kromafin celic ustrezata njihovi endokrini vlogi in izločanju adrenalina, se po odstranitvi skorje nadledvične žleze in ob dodatku nekaterih trofičnih snovi (npr. živčni rastni dejavnik, ang. nerve growth factor – NGF) spremenijo: pričnejo izraščati aksonom podobne izrastke in izločati več dopamina⁶. Presadki sredice nadledvične žleze so pri hemiparkinsonskih podganah uspeli zmanjšati motorično asimetrijo (53), čeprav so bili ti učinki značilno manjši kot pri presadkih zarodnega ventralnega mezencefalona (52). Tudi mehanizmi delovanja presadkov sredice nadledvične žleze so drugačni kot pri zarodnem ventralnem mezencefalonu (54, 55). Presajene kromafine celice naj bi delovale kot majhne dopaminske črpalke (sl. 1), saj v možganskem parenhimu prejemnika ohranijo svoj ovalni, endokrini videz (sl. 3) in ne vzpostavljajo sinaptičnih povezav s prejemnikovimi nevroni. Poglaviti problem presadkov sredice nadledvične žleze je bilo slabo preživetje kromafin celic, kar so raziskovalci poskušali izboljšati s preinkubacijo presadkov v raztopini NGF pred presaditvijo (56), z dovajanjem NGF v neposredno bližino presadka (56) in s kointerplantacijo kromafin celic s tkivom ali celicami, ki so izločale NGF (57). Pri tem so imeli nekaj uspeha, a učinki teh presadkov so ostali zmerni in prehodne narave.

Naši poskusi, v katerih so bili presadki v striatumu hemiparkinsonskih podgan sestavljeni iz samih kromafin celic in so ob primerni imunosupresivni terapiji tudi uspešno preživel (sl. 3), niso povzročili nikakršnega motoričnega izboljšanja prejemnikov (58). Zato se zdi, da učinki presadkov iz sredice nadledvične žleze, ki so jih opisovali drugi raziskovalci, niso posledica sproščanja dopamina iz kromafin celic. To potrjujejo tudi nekatere ugotovitve iz kliničnih študij teh presadkov, ki ugotavljajo vedenjsko izboljšanje ob slabem preživetju presajenih celic (59, 60). Tako ostaja odprto

⁶ Dopamin je prekursor v sintezi noradrenalina in končno adrenalina in ga kromafine celice normalno ne izločajo veliko.

in potencialno zelo zanimivo vprašanje, na kakšen način so presadki sredice nadledvične žleze vendarle izzvali zaznavno izboljšanje pri poskusnih živalih in pri nekaterih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

Leta 1983 je bil odkrit MPTP. Njegovi uničujoči učinki na mlade narkomane, ki so si ga s heroinom injicirali v vene in tako čez noč razvili hud parkinsonizem (51), so pritegnili pozornost raziskovalcev, saj je MPTP odprl možnost za induciranje parkinsonizma pri višjih primatih. To je bilo izjemno pomembno, saj dotlej ni bilo boljšega modela od hemiparkinsonskih podgan, ki so le približna simulacija posledic propada nigrostriatnih povezav pri ljudeh. Po intrakarotidni injekciji MPTP so človeku sorodne opice razvile izrazit parkinsonizem s tremorjem, rigidnostjo in bradikinezijo (61). Z natančnim spremljanjem vedenja parkinsonskih primatov in z uporabo modificiranih lestvic za določanje stopnje parkinsonizma pri ljudeh je postalo mogoče raziskovanje posledic nigrostriatne degeneracije in učinkov nevrottransplantacije »približati« bolnikom s Parkinsonovo boleznijo. Čeprav med idiopatskim bolezenskim procesom pri Parkinsonovi bolezni in parkinsonizmom, povzročenim z MPTP, obstajajo razlike, je bilo odkrite MPTP izjemno pomembno za raziskave patofiziologije parkinsonizma in za razvoj nevrottransplantacije.

Presadki zarodnega ventralnega mezencefalona pri parkinsonskih primatih so potrdili svoj dober sloves iz podganjih raziskav. Njihovi učinki na prejemnike so bili izrazito spodbudni. Številni nevroni iz presadka so preživeli, pognali izrastke in vzpostavili stike s prejemnikovimi nevroni (62, 63). Živali so kazale tudi močno vedenjsko izboljšanje. Za razliko od zarodnega živčnega tkiva pa presadki sredice nadledvične žleze pri parkinsonskih primatih tako kot pri podganah niso povzročili izrazitega ali trajnega izboljšanja (64).

Huntingtonova bolezen (HB)

Z ozirom na nepričakovano hiter začetek klinične nevrottransplantacije pri bolnikih s Huntingtonovo boleznijo je na mestu še stavek o živalskih modelih te bolezni. Največ raziskav uporablja ekscitotoksične okvare striatuma pri podgani. Določene hiperkinetične manifestacije, značilne za Huntingtonovo bolezen, pa lahko izzovejo tudi stereotaktične injekcije antagonistov γ -aminobutirične kisline v lentiformni kompleks pri primatih (65). Glede na kompleksno simptomatologijo Huntingtonove bolezni, ki vključuje čustvene, kognitivne in motorične motnje, se zdijo dosedanj živalski modeli nepopolni.

Obdobje nabiranja kliničnih izkušenj z nevrottransplantacijo

Parkinsonizem

Kljub zelo zmernim učinkom sredice nadledvične žleze na hemiparkinsonične podgane, so švedski raziskovalci leta 1982 na dveh bolnikih z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo opravili prvo avtologno presaditev sredice nadledvične žleze (66). Šlo je za bolnika z močno napredovalim parkinsonizmom, ki sta po enostranski presaditvi tega tkiva v striatum kazala zmerno a prehodno izboljšanje in poročala o boljši kakovosti življenja v primerjavi s stanjem pred operacijo. Čeprav so bili rezultati teh prvih presaditev dokaj zadovoljivi, saj je poseg minil brez zapletov in vendarle imel ugoden terapevtski učinek, je postalo očitno, da so trenutne zmogljivosti nevrottransplantacije daleč od želja in pričakovanj.

Drugi raziskovalci so vseeno sami poskusili s presajanjem sredice nadledvične žleze parkinsonskim bolnikom. Posebno vplivno je bilo poročilo mehiške skupine raziskovalcev, objavljeno leta 1987 (67), v katerem so navajali izjemne uspehe s svojo metodo uporabe nadledvičnih presadkov. Kljub dvomom številnih raziskovalcev v verodostojnost tega poročila je mehiška izkušnja sprožila pravi plaz kliničnih presajevanj sredice nadledvične žleze v ZDA, na Poljskem, Kitajskem, v Veliki Britaniji in na Kubi. Samo do konca

leta 1988 je bilo opravljenih že več kot 300 avtolognih presaditev sredice nadledvične žleze na najrazličnejše načine (51). Po dveh letih od posega je le približno 19% prejemnikov presadkov kazalo kakršnokoli izboljšanje, pomanjkljive priprave na presaditve in neupoštevanje temeljnih načel kliničnega raziskovalnega dela pa so botrovali tudi številnim zapletom in pooperativnim smrtnim izidom (51). Obdukcije so pokazale, da večina presadkov ni preživela. Navdušenje je uplahnilo in klinične študije z uporabo avtolognih presadkov nadledvične žleze so se kmalu ustavile.

Ob koncu leta 1987, v času mrzličnega presajanja sredice nadledvične žleze parkinsonskim bolnikom na številnih koncih sveta, so na Švedskem izvedli prve presaditve ventralnega mezencefalona človeškega zarodka v možgane dveh bolnic z napredovalo Parkinsonovo boleznijo (68). Bolnici sta bili skrbno izbrani: bili sta razmeroma mladi (47 in 54 let), njun parkinsonizem je trajal že okoli 14 let, pri obeh so bili poglaviti znaki rigidnost in bradikinezija z malo tremorja, ki so prizadeli predvsem eno stran telesa. Parkinsonizem je bil hud, kljub zdravilom sta se obe bolnici lahko gibali normalno le nekaj ur na dan. Z izjemo Parkinsonove bolezni sta bili obe razmeroma zdravi. Vsaka bolnica je prejela tkivo štirih zarodkov. Pri obeh bolnicah so tkivo vsadili na treh mestih: v putamen (dva vsadka) in v repato jedro (en vsadek). Pooperativno ni bilo komplikacij. Dolgoročno opazovanje bolnic ni pokazalo poslabšanja glede na preoperativno stanje. Učinki presaditve pa so bili zmerni in so se pokazali šele po več mesecih: po enem letu je prva bolnica lahko hodila hitreje, premikala se je lahko tako rekoč ves dan in rigidnost se je zmanjšala. Tudi druga bolnica se je premikala bolje, toda učinki presaditve niso bili navdušujoči. Uporaba pozitronske emisijske spektroskopije (PET) pri teh bolnicah je pokazala nekoliko povečan privzem fluorodope na mestih presadkov ob progresivnem zmanjševanju privzema fluorodope v kontralateralnem striatumu (69). Zdelo se je, da je bil učinek presadkov majhen in prikrit z napredovanjem bolezni.

Razlike med učinki zarodnih presadkov na primare s toksično povzročenim parkinsonizmom po injekciji MPTP in na bolnike z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo so bile izrazite. Vzroki zanje bi lahko bili povezani z naravo same Parkinsonove bolezni. Medtem ko MPTP povzroči akutno toksično okvaro dopaminergičnih nevronov, učinek samega strupa kmalu izzvení. Drugače je pri idiopatski Parkinsonovi bolezni, saj njena progresivna narava kaže na nadaljevanje patološkega procesa, ki bi morda lahko ogrozil tudi sam presadek. Tudi razlike med višjimi primati in človekom lahko povzročijo različen izid presaditve, saj se človekovo živčevje in imunski sistem lahko drugače odzovejo na presadek kot opičji. Dodatni razlog je lahko tudi starostna razlika med prejemniki presadkov: medtem ko so bolniki z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo večinoma starejši ljudje, slonijo raziskave nevrottransplantacije na uporabi mladih, zdravih živali z akutno okvaro živčevja. Ne nazadnje bi bile lahko pomembne tudi razlike med človeškim in opičjim zarodnim živčevjem. To ni zelo verjetno, saj so natančne študije z uporabo človeškega zarodnega živčevja, presajenega v možgane hemiparkinsonskih podgan, pokazale, da človeški nevroni preživijo, tvorijo terminalne izrastke in sinapse s sprejemnikovimi striatnimi nevroni, innervirajo praktično ves podganji striatum in imajo izrazite učinke na vedenje prejemnikov (70, 71).

Delne odgovore na ta vprašanja so dale presaditve zarodnega mezencefalona štirim mladim ameriškim narkomanom, ki so razvili hud parkinsonizem po injiciranju MPTP. Prvi dve so opravili leta 1989 v Lundu na Švedskem, saj je v tem času v ZDA veljala prepoved uporabe tkiv splavljenih človeških zarodkov v državnih zdravstvenih ustanovah. Ti bolniki so bili hudo parkinsonski že šest let in njihove bolezni z zdravljenj ni bilo mogoče obvladovati. Pri transplantaciji so uporabili nekaj izboljšav glede na prve podobne presaditve iz leta 1987. Poglavitna sprememba pa je bila, da so zarodno tkivo vsadili v striatum obeh možganskih polobel. Čeprav zgođaj po presaditvi pri bolnikih ni bilo sprememb, se je s časom pri obeh začelo kazati izrazito izboljšanje (72). Podobno je bilo tudi z drugima dvema bolnikoma iz te skupine. Časovni potek zelo podpira domnevo, da je za izboljšanje odgovorno dozorevanje presa-

jenih nevronov in njihova funkcionalna integracija v prejemnikovo živčevje. Da so presadki pri bolnikih s toksično povzročenim parkinsonizmom preživel, je kazal tudi privzem fluorodope v striatumu prejemnikov: ta se v prvih šestih mesecih po posegu praktično ni spremenil, nato pa se je progresivno večal med 12 in 24 meseci (72). Izračuni so pokazali, da so presadki ostali na vsadnih mestih in od tam oživčevali približno 10–20% prejemnikovega striatuma. To je bilo malo, posebno glede na veliko število uporabljenih zarodkov. Vseeno pa je izrazito izboljšanje pri prejemnikih potrjevalo smiselnost nadaljnjih poglobljenih raziskav nevrottransplantacije.

Poročilo o švedskih izsledkih je izšlo v isti številki revije *New England Journal of Medicine*, v kateri sta o podobnih posegih na parkinsonskih bolnikih poročali še dve skupini znanstvenikov iz ZDA (72–74). Medtem ko so švedski raziskovalci uporabili več (do sedem) zarodkov za pripravo bilateralnih presadkov za posameznega bolnika, so njihovi ameriški kolegi uporabili le po enega, in to le za unilateralni presadek. Učinki na prejemnike so bili blagi – podobno kot pri prvih švedskih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so prejeli zarodno tkivo.

Danes je po svetu več centrov, kjer po različnih protokolih izbranim bolnikom s Parkinsonovo boleznijo presajajo zarodno živčno tkivo. Šele natančne študije dolgotrajnih učinkov presaditve in primerjave uspešnosti različnih transplantacijskih protokolov pa bodo dale celovito podobo klinične vrednosti takega zdravljenja.

Huntingtonova bolezen

Kljub pomanjkljivem razumevanju patofiziologije Huntingtonove bolezni (HB) so rezultati dosedanje klinične nevrottransplantacije opogumili nekatere zdravnike raziskovalce, da so opravili prve klinične presaditve pri HB. Prva je bila mehiška skupina, ki je poročila o posegih iz leta 1990 objavila lani (75). Sledili so jim kolegi iz Los Angelesa v ZDA, ki so lani opravili tri presaditve zarodnega striatnega tkiva v striatum bolnikov s HB. Po njihovih besedah (76) so se Američani za to odločili iz naslednjih razlogov:

- Striatni nevroni, ki propadajo pri HB, imajo kratke aksone, zato se zdi, da presajeni zarodni striatni nevroni ne bodo imeli »težkega dela« pri obnovi striatuma.

- Presaditev striatnega tkiva v striatum pomeni, da bodo presajeni nezreli nevroni obdani z ustreznim okoljem za svojo pravilno diferenciacijo.

- Podobnost HB in Parkinsonove bolezni je v dobro opredeljenih primanjkljajih določenih transiterjev (dopamina pri Parkinsonovi bolezni in γ -aminobutirčne kisline ter acetilholina pri HB). Ker zarodni nevroni pri Parkinsonovi bolezni uspešno nadomeščajo manjkajoči dopamin, bodo podobno verjetno lahko storili tudi zarodni striatni nevroni.

- Pri glodalcih in primatih, modelih za HB, je uporaba striatno-striatnih presadkov povzročila izboljšanje.

- Za HB ni zdravila, zato je nujno »agresivno iskanje« novih terapevtskih postopkov.

- Izkušnje losangeleške zdravniško-raziskovalne skupine z nevrottransplantacijo pri parkinsonskih bolnikih »zagotavljajo potrebno znanje za izpeljavo presaditev pri bolnikih s HB«.

Čeprav je poročilo o po-operativnem stanju huntingtonskih prejemnikov zelo spodbudno, je od presaditve minilo premalo časa za celovito oceno uspešnosti posega. Po mnenju številnih raziskovalcev je glede na do sedaj znana dejstva o nevrottransplantaciji pri živalskih modelih HB klinični poseg preuranjen (77). Nevrokirurška skupina iz Los Angelesa pa je bila v znanstvenih krogih deležna zasluženega neodobravanja in odkrite kritike zato, ker so o posegih namesto v ustrezni recenzirani strokovni literaturi poročali na senzacionalističen način kar za javne medije.

Ostalo

V ZDA so pohiteli tudi s klinično uporabo ksenotransplantacije (t.i. presajevanje živalskih tkiv ljudem) in nekaj parkinsonskim bolnikom letos že presadili celice prašičjega zarodnega mezencefalona

(Dr. Patrik Brundin, osebna komunikacija), toda o tem še ni objavljenih poročil.

Kje je nevrottransplantacija danes?

Transplantacija živčnega tkiva v možgane bolnikov s Parkinsonovo boleznijo lahko zanesljivo in izrazito izboljša nevrološko stanje prejemnikov. Najboljše uspehe doslej so dali presadki iz tkiv splavljenih zarodkov. Učinki so odvisni od števila preživelih presajenih dopaminergičnih nevronov. Po navadi preživi največ 10% presajene populacije celic. Zato je treba uporabiti več zarodkov za oblikovanje enega učinkovitega presadka. Presadki dopaminergičnih nevronov v možganih prejemnika tvorijo sinapse in sproščajo dopamin na kontroliran način (tab. 1), kar je tudi podlaga za izboljšanje nevrološkega stanja prejemnika. V doslej najuspešnejših primerih transplantacije je bilo mogoče močno zmanjšati ali celo ukiniti zdravila za Parkinsonovo bolezen, ob tem pa se je občutno izboljšala kakovost bolnikovega življenja (pregled izsledkov je zbran v 78).

Ti izsledki poudarjajo smiselnost nadaljnjih raziskav nevrottransplantacije, katerih pogloblitve naloge so, da:

- na ustreznih živalskih modelih poglobljujejo razumevanje odnosov med presadkom in prejemnikovim živčevjem ter imunskim sistemom,

- izboljšajo preživetje presadkov (npr. s preimplantacijsko obdelavo presadka ali pa z ustreznimi postopki ob/po presaditvi),

- določijo optimalne vrste presadkov za posamezne nevrološke okvare (sl. 1),

- izboljšajo samo transplantacijsko tehniko (npr. izbira vsadnega mesta, število vsadkov, izdelava ustreznih inštrumentov za minimiziranje dodatnih okvar živčevja),

- razvijejo dodatne postopke, s katerimi bi izboljšali učinke presadkov (npr. kombinacije z zdravili ali izbranimi nevrokirurškimi posegi).

Čeprav je doslej najboljše rezultate pri vseh modelih nevroloških okvar dalo prav presajanje zarodnih tkiv, je nujno nadaljevati iskanje ustreznih nadomestnih donorskih tkiv, saj je uporaba splavljenih zarodkov povezana s številnimi težavami. Poleg potrebe po številnih dajalcih in s tem naraščajoče nevarnosti okužb izstopajo problemi, vezani na uporabo dolgotrajne imunosupresivne terapije prejemnikov in pravno-formalni problemi, vezani na vprašanje legalizacije splava ter pravice do uporabe zarodnih tkiv. Ne glede na religiozna prepričanja in pravna stališča posameznikov pa je verjetno, da bi večina ljudi na svetu soglašala, da uporaba splavljenih zarodkov ni sprejemljiva dolgoročna rešitev za zdravljenje bolezni. Kot nadomestek za človeško zarodno živčno tkivo so danes v razvoju predvsem naslednje možnosti:

- uporaba genetsko spremenjenih celic, ki bi jih v najboljšem primeru prispeval kar bolnik sam (npr. fibroblasti iz kože) in bi jih prilagodili namenu z »vsaditvijo« ustreznih genov. Tako spremenjene celice bi po presaditvi lahko proizvajale manjkajoči transiter ali trofični dejavnik (78). Čeprav raziskave kažejo, da npr. pri parkinsonskih podganah presadki iz genetsko spremenjenih celic, ki izločajo dopamin, lahko povzročijo vedenjsko izboljšanje, je verjetno, da po učinkovitosti ti presadki ne bodo dosegli zarodnih nevronov, ki se morfološko in funkcionalno integrirajo v prejemnikovo živčevje. Več možnosti za uspeh imajo verjetno genetsko prirejene celice, ki bodo izločale manjkajoče trofične snovi v bližini prizadetih nevronov.

- Posebna pozornost je namenjena raziskavam ksenotransplantacije, tj. presajevanja tkiv med osebkami različnih živalskih vrst, kar bi omogočalo uporabo zadostnih količin zarodnega živčnega tkiva živali za zdravljenje ljudi. Čeprav je osrednje živčevje relativno »imunsko privilegirano« del sesalskega organizma (21), presadki iz tkiv drugih živalskih vrst največkrat ne preživijo brez ustrezne imunosupresivne terapije (58, 80). Zato so v razvoju postopki, s katerimi bi zmanjšali imunogenost živalskih tkiv, npr. vzreja t.i. transgenskih »humaniziranih« prašičev ali spremembe površinskih anti-

genov živalskih celic pred presaditvijo (81). Vzporedno tečejo študije za izboljšanje imunosupresivne terapije prejemnikov (82). – Preizkušajo se tudi različni načini »mikroinkapsuliranja« celic z membranami, ki bi onemogočale njihov stik s prejemnikovim imunskim sistemom, medtem ko bi bila difuzija trofičnih dejavnikov, transmiterjev (ali drugih produktov transplantiranih celic) prek membrane nemotena. V dosedanjih poskusih s sistemskim dajanjem ciliarnega nevrotrofičnega dejavnika (ang. ciliary neurotrophic factor, CNTF) bolnikom z amiotrofično lateralno sklerozo so raziskovalci ugotavljali slabo prehanje tega dejavnika skozi krvno-možgansko prepreko in nezaželene stranske učinke visokih sistemskih doz. Zato so že oblikovali posebne »inkapsulirane« presadke iz celic, ki izločajo CNTF, in jih prvim bolnikom z amiotrofično lateralno sklerozo z manjšim kirurškim posegom v lokalni anesteziji vstavili intratekalno (82).

Sklepna misel

Nevrotransplantacija danes morda ni več v povojih, gotovo pa še ni prerasla »adolescence«. Hitrost, s katero se ugotovitve iz temeljnih raziskav prenašajo v klinično aplikacijo, je izjemno velika. Čeprav si omenjeno naglico delno lahko razlagamo z željo, da bi presegli nemoč, ki jo zdravniki čutimo ob bolnikih s hudimi neozdravljivimi nevrološki primanjkljaji, je druga plat iste medalje neusmiljeni boj za prestiž v novih odkritjih, za prvenstvo, slavo in vse, kar sodi zraven. Danes sta znanost in »biznis« tako prepletena, da ju včasih ni mogoče ločiti.

Glede na neizpodbitni potencial, ki ga je nevrotransplantacija že dokazala, raziskovalci tega področja ne smemo dovoliti, da bi jo nepremišljenost ali celo zloraba razvrednotila. Zavest o tem je botrovala oblikovanju Evropske znanstvene mreže za raziskave transplantacije v osrednje živčevje in obnavljanja živčevja (Network of European CNS Transplantation And Restoration, NECTAR 84) in podobnega Ameriškega združenja za nevrotransplantacijo (85), ki skrbita za koordiniranje raziskovalnega dela svojih članov, za obveščanje in usklajevanje protokolov in predvsem za oblikovanje enotnih etičnih smernic za nadaljnje raziskave te obetavne metode zdravljenja nevroloških okvar.

Literatura

- Gash DM. Neural transplants in mammals. A historical overview. In: Sladek JR Jr, Gash DM eds. *Neural Transplants*. New York: Plenum Press, 1984: 1–12.
- Tello F. La influencia del neurotropismo en la regeneración de los centros nerviosos. *Trab Lab Invest Biol (Madrid)* 1911; 9: 123–59.
- Kao CC. Comparison of healing process in transected spinal cords grafted with autogenous brain tissue, sciatic nerve, and nodose ganglion. *Exp Neurol* 1977; 44: 424–39.
- David S, Aguayo AJ. Axonal elongation into the peripheral nervous system »bridges« after central nervous system injury in adult rats. *Science* 1981; 214: 931–33.
- Ward CD. Does selegiline delay the progression of Parkinson's disease? A critical reevaluation of the DATATOP study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 217–20.
- Lin LF, Doherty DH, Lile JD, Bektesh S, Collins F. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science* 1993; 260: 0–2.
- Gash DM, Bresjanac M, Junn F, Zhang Z. Trophic mechanisms mediating functional recovery following intrastriatal implantation. In: Dunnett SB, Björklund A eds. *Functional Neural Transplantation*. New York: Raven Press, 1994: 139–57.
- Ramón y Cajal S. Degeneration and regeneration of the nervous system, 1928. Translated by: May RM. New York: Hafner Publishing Co. 1959. Vol 1, 2.
- Thompson WG. Successful brain grafting. *NY Med J* 1890; 51: 701–2.
- Dunn EH. Primary and secondary findings in a series of attempts to transplant cerebral cortex in the albino rat. *J Comp Neurol* 1917; 27: 565–82.
- LeGros Clark WE. Neuronal differentiation in implanted cerebral cortical tissue. *J Neurol Psychiatry* 1942; 3: 263–84.
- May RM. Régénération cérébrale provoquée par la greffe intra-oculaire simultanée de tissu cérébral de nouveau-né et de nerf sciatique chez la souris. *Bull Biol Fr Belg* 1945; 79: 151–67.
- Greene HSN, Arnold H. The homologous and heterologous transplantation of brain and brain tumors. *J Neurosurg* 1945; 2: 315–31.
- Flerkó B, Szentágothai J. Oestrogen sensitive nervous structures in the hypothalamus. *Acta Endocrinol* 1957; 26: 121–7.
- Halász B, Pupp L, Uhlarik S, Tima L. Growth of hypophysectomised rats bearing pituitary transplants in the hypothalamus. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1963; 23: 287–92.
- Carlsson A, Falck B, Hillarp NA. Cellular localisation of brain monoamines. *Acta Physiol Scand* 1962; 56: Suppl. 196: 1.
- Stenevi U, Björklund A, Svengard NA. Transplantation of central and peripheral monoamine neurons to the adult rat brain: Techniques and conditions for survival. *Brains Res* 1976; 114: 1–20.
- Björklund A, Stenevi U, Svengard NA. Growth of transplanted monoaminergic neurons into the adult hippocampus along the perforant path. *Nature* 1976; 262: 787–90.
- Björklund A, Stenevi U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res* 1979; 177: 555–60.
- Hoffer B, Seiger A, Ljungberg T, Olson L. Electrophysiological and cytologic studies of brain homographs in the anterior chamber of the eye: Maturation of cerebellar cortex in oculo. *Brain Res* 1974; 79: 165–84.
- Widner H, Brundin P. Immunological aspects of neural grafting in the mammalian central nervous system: A review and speculative synthesis. *Brain Res Rev* 1988; 13: 287–324.
- Gash DM, Collier TC, Sladek JR Jr. Neural transplantation: A review of recent developments and potential application to the aged brain. 1985; 6: 131–50.
- Gage FH, Björklund A. Enhanced graft survival in the hippocampus following selective denervation. *Neuroscience* 1986; 17: 89–98.
- Björklund A, Stenevi U, Dunnett SB, Iverson SD. Functional reactivation of the deafferented neostriatum by nigral transplants. *Nature* 1981; 289: 497–9.
- Dunnett SB, Björklund A, Stenevi U, Iverson SD. Behavioral recovery following transplantation of substantia nigra in rats subjected to 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway I. Unilateral lesions. *Brain Res* 1981; 215: 147–61.
- Dunnett SB, Low WC, Iverson SD, Stenevi U, Björklund A. Septal transplants restore maze learning in rats with fimbria-fornix lesions. *Brain Res* 1982; 25: 335–48.
- Gage FH, Björklund A, Stenevi U, Dunnett SB, Kelly PT. Intrahippocampal septal grafts ameliorate learning impairments in aged rats. *Science* 1984; 225: 533–6.
- Gash DM, Sladek JR, Jr, Sladek CD. Functional development of grafted vasopressin neurons. *Science* 1980; 210: 1367–9.
- Halász B, Pupp L, Uhlarik S, Tima L. Further studies on the hormone secretion of the anterior pituitary transplanted into the hypophysectomized area of the rat hypothalamus. *Endocrinology* 1965; 77: 343–53.
- Gibson MJ, Krieger DT, Charlton HM, Zimmerman EA, Silverman AJ, Perlow MJ. Mating and pregnancy can occur in genetically hypogonadal mice with preoptic area brain grafts. *Science* 1984; 225: 949–51.
- Labbé R, Firl JR, Mufson EJ, Stein DJ. Fetal brain transplants: reduction of cognitive deficits in rats with frontal cortex lesions. *Science* 1983; 221: 370–472.
- Low WC, Lewis PR, Bunch ST et al. Functional recovery following neural transplantation of embryonic septal nuclei in adult rats with septohippocampal lesions. *Nature* 1982; 300: 260–2.
- Perlow MJ, Freed WJ, Hoffer BJ, Seiger A, Olson L, Wyatt RJ. Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of the nigrostriatal pathway. *Science* 1979; 204: 646–7.
- Freed WJ, Perlow MJ, Karoum F et al. Restoration of dopamine brain function by grafting fetal substantia nigra to the caudate nucleus: long term behavioral, biochemical and histological studies. *Ann Neurol* 1980; 8: 510–23.
- Björklund A, Dunnett SB, Stenevi U, Lewis ME, Iverson SD. Reinnervation of the denervated striatum by substantia nigra transplants: Functional consequences as revealed by pharmacological and sensory motor testing. *Brain Res* 1980; 199: 307–33.
- Björklund A, Stenevi U, Dunnett SB, Gage FH. Cross-species neural grafting in a rat model of Parkinson's disease. *Nature* 1982; 298: 652–4.
- Sladek JR, Jr in Gash DM. Morphological and functional properties of transplanted vasopressin neurons. In: Sladek JR Jr, Gash DM eds. *Neural Transplants. Development and Function*. New York: Plenum Press, 1984: 243–82.
- Silverman AJ, Zimmerman EA, Gibson MJ et al. Implantation of normal fetal preoptic area into hypogonadal mutant mice: Temporal relationships of the growth of gonadotropin-releasing hormone neurons and the development of the pituitary/testicular axis. *Neuroscience* 1985; 16: 69–84.
- Little CW, Castillo B, DiLoreto DA et al. Transplantation of human fetal retinal pigment epithelium rescues photoreceptor cells from degeneration in the Royal College of Surgeons rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 204–11.
- Lund RD, Chang FL, Hankin MH, Lagenaur GF. Use of a species-specific for demonstrating mouse neurons transplanted to rat brains. *Neurosci Lett* 1985; 61: 221–6.
- Lund RD, Hankin MH, Sefton AJ, Perry VH. Conditions for optic axon outgrowth. *Brain Behav Evol* 1988; 31: 218–26.
- Klassen H, Lund RD. Retinal transplants can drive a pupillary reflex in host rat brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6958–60.
- Simons DJ, Lund RD. Fetal retinae transplanted over tectum of neonatal rats respond to light and evoke patterned neuronal discharges in the superior colliculus. *Dev Brain Res* 1985; 21: 156–9.
- Craner SL, Radel JD, Jen L-S, Lund RD. Light evoked cortical activity produced by illumination of intracranial retinal transplants: experimental studies in rats. *Exp Neurol* 1989; 104: 93–100.
- Coyle JT, Price DL, DeLong MT. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983; 219: 1184–90.
- Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergman K, Gibson PH, Perry RH. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Bri Med J* 1993; 2: 1457–9.

47. Dunnett SB. Strategies for testing learning and memory abilities in transplanted rats. In: Dunnett SB, Björklund A eds. *Functional Neural Transplantation*. New York: Raven Press, 1994: 217–51.
48. Triarhou LC, Low WC, Ghetti B. Dopamine neuron grafting to the weaver mouse neostriatum. *Prog Brain Res* 1990; 82: 187–96.
49. Ungerstedt U. Aphagia and adipsia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta Physiol Scand* 1971; 367: Suppl: 95–122.
50. Ungerstedt U, Arbuthnott GW. Quantitative recording of rotational behavior in rats after 6-hydroxy-dopamine lesions of the nigro-striatal dopamine system. *Brain Res* 1970; 24: 485–93.
51. Langston W, Palfreman J. *The Case of the Frozen Addicts*. New York: Pantheon Books, 1995.
52. Brundin P, Duan W-M, Sauer H-J. Functional effects of mesencephalic dopamine neurons and adrenal chromaffin cells grafted to the rodent striatum. In: Dunnett SB, Björklund A eds. *Functional Neural Transplantation*. New York: Raven Press, 1994: 9–46.
53. Freed WJ, Murihisa J, Spoor E et al. Transplanted chromaffin cells in rat brain reduce lesion-induced rotational behavior. *Nature* 1981; 292: 351–2.
54. Kordower JH, Fiandaca MS, Natter MFD, Hansen JT, Gash DM. Scientific basis for dopaminergic brain grafting. In: Koller WC, Paulsen G eds. *Therapy of Parkinson's Disease*. New York: Marcel Dekker, 1990: 443–72.
55. Brown VJ, Dunnett SB. Comparison of adrenal and foetal nigral grafts on drug induced rotation in rats with 6-OHDA lesions. *Exp Brain Res* 1989; 78: 214–8.
56. Stromberg I, Herrera-Marschitz M, Ungerstedt U, Ebendal T, Olson L. Chronic implants of chromaffin tissue into the dopamine denervated rat striatum: effects of NGF on graft survival, fiber growth and rotational behavior. *Exp Brain Res* 1985; 60: 335–49.
57. Date I, Felten SY, Felten DL. Cografts of adrenal medulla with peripheral nerve enhance the survivability of transplanted adrenal chromaffin cells and recovery of the host nigrostriatal dopaminergic system in MPTP-treated young adult mice. *Brain Res* 1990; 537: 33–9.
58. Bresjanac M, Sagen J, Seigel G, Kordower JH, Gash DM. Bovine adrenal medulla suspension grafts in partially hemiparkinsonian rats do not ameliorate drug-induced rotation. (rokopis oddan v oeno).
59. Jankovic J, Grossman R, Goodman C et al. Clinical, biochemical, and neuropathologic findings following transplantation of adrenal medulla to the caudate nucleus for treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 1227–34.
60. Kordower JH, Cochran E, Penn RD, Goetz CG. Putative chromaffin cell survival and enhanced host-derived TH-fiber innervation following a functional adrenal medulla autograft for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1991; 29: 405–12.
61. Burns RS, Chiueh CC, Markey S, Ebert MH, Jacobowitz DM, Kopin IJ. Primate model of Parkinson's disease: Selective destruction of substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrapyrrole. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 4546–50.
62. Redmond DE Jr, Sladek JR Jr, Roth RH et al. Fetal neuronal grafts in monkeys given methylphenyltetrahydropyridine. *Lancet* 1986; 1: 1125–7.
63. Bankiewicz KS, Plunkett RJ, Jacobowitz DM et al. The effect of fetal mesencephalon implants on primate MPTP-induced parkinsonism: histochemical and behavioral studies. *J Neurosurg* 1990; 72: 231–44.
64. Bankiewicz KS, Plunkett RJ, Kopin JJ et al. Transient behavioral recovery in hemiparkinsonian primates after adrenal medullary allografts. *Prog Brain Res* 1988; 78: 543–9.
65. Crossman LJ, Mitchell MA, Sambrook A, Jackson A. Chorea and myoclonus in the monkey induced by gamma-aminobutyric acid antagonism in the lentiform complex. *Brain* 1988; 111: 1211–33.
66. Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B et al. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials. *J Neurosurg* 1985; 62: 169–73.
67. Madrazo I, Drucker-Colin R, Diaz V et al. Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1987; 316: 831–4.
68. Lindvall O, Rehnström S, Brundin P et al. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch Neurol* 1989; 46: 615–31.
69. Sawle GV, Bloomfield PM, Björklund A et al. Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease: PET ¹⁸F 6-L-fluorodopa studies in two patients with putaminal implants. *Ann Neurol* 1992; 31: 166–73.
70. Brundin P, Nilsson OG, Strecker RE et al. Behavioral effects of human fetal neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 1986; 65: 235–40.
71. Brundin P, Strecker RE, Widner H et al. Human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease: immunological aspects, spontaneous and drug-induced behaviour, and dopamine release. *Exp Brain Res* 1988; 70: 192–8.
72. Widner H, Tetrad J, Rehnström S et al. Bilateral fetal mesencephalic grafting in two patients with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrapyrrole (MPTP). *N Engl J Med* 1992; 327: 1556–63.
73. Freed CR, Breeze RE, Rosenberg NL et al. Survival of implanted fetal dopamine cells and neurologic improvement 12 to 46 months after transplantation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1549–55.
74. Spencer DD, Robbins RJ, Naftolin F et al. Unilateral transplantation of human fetal mesencephalic tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1541–8.
75. Madrazo I, Franco-Bourland RE, Castrejon H, Cuevas C, Ostrosky-Solis F. Fetal striatal homotransplantation for Huntington's disease: first two case reports. *Neurol Res* 1995; 17: 312–15.
76. <http://132.183.145.103/neurowebforum/HuntingtonsDiseaseArticles/ExperimentalFetalTransplantsf>
77. Brundin P, Fricker RA, Nakao N. Paucity of P-zones in striatal grafts prohibits commencement of clinical trials in Huntington's disease. *Neurosci* 1996; 71: 895–7.
78. Lindvall O. Neural transplantation in Parkinson's disease. In: Dunnett SB, Björklund A eds. *Functional Neural Transplantation*. New York: Raven Press 1994: 103–39.
79. Kawaja MD, Fisher IJ, Shinstine M et al. Grafting genetically modified cells within the rat central nervous system: methodological considerations. In: Dunnett SB, Björklund A eds. *Neural Transplantation. A Practical Approach*. Oxford: Oxford University Press 1992; 21–51.
80. Bresjanac M, Sagen J, Paino CL, Gash DM. Xenograft-rejection leads to upregulation in rat striatal tyrosine hydroxylase immunoreactivity. (rokopis oddan v oeno)
81. Platt JL, Parker W. Another step towards xenotransplantation. *Nature Med* 1995; 1: 1248–50.
82. Duan W-M, Brundin P, Grasbon-Frodl EM, Widner H. Methylprednisolone prevents rejection of intrastriatal grafts of xenogeneic embryonic neural tissue in adult rats.
83. Aebischer P, Schluep M, Deglon N et al. Intrathecal delivery of CNTF using encapsulated genetically modified xenogeneic cells in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Nature Med* 1996; 2: 696–9.
84. <http://www.bm.lu.se/~nectar/NECTARINDEX.html>
85. <http://www.neuraltransplant.org/>

SPOŠTOVANE KOLEGICE IN KOLEGI, ČLANI SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA!

Upravni odbor Slovenskega zdravniškega društva je na osnovi razprave po regionalnih društvih sprejel pobudo Organizacijske komisije SZD, da bodo imele nove članske izkaznice obliko preproste, plastične identifikacijske kartice, ki so predvsem v zadnjem času tudi v Sloveniji že precej razširjene (oblika t. i. plačilne, kreditne kartice). Odločeno je bilo tudi, da bodo izkaznice opremljene s sliko in nekaterimi osnovnimi podatki o lastniku, vključno z najrazličnejšimi (ne)poklicnimi nazivi. Grafično oblikovanje nove izkaznice je končano, smo pred njihovo izdelavo. Zaradi relativno zahtevne tehnologije izdelave te oblike izkaznice v primeru, ko je le-ta opremljena s sliko, je potrebno naenkrat izdelati kolikor je mogoče veliko število kosov. Seveda je od števila odvisna tudi cena. Dodatna težava je v tem, da ugotavljamo, da je evidenca o strokovnih, znanstvenih in akademskih nazivih naših članov pomanjkljiva.

Zaradi vsega navedenega vas prosimo, da nam kot član SZD čimprej pošljete eno **fotografijo** (prosimo, da na hrbtno stran zapišete ime in priimek) in izpolnjen vprašalnik, ki je objavljen v nadaljevanju na naslov:

Slovensko zdravniško društvo
Komenskega 4, 61001 Ljubljana

PODATKI O ČLANU

Ime in priimek _____

Nazivi (strokovni, znanstveni, akademski) _____

Datum in kraj rojstva _____

Leto včlanitve v SZD _____

Natančen naslov _____

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
 Komenskega 4
 1000 Ljubljana

ANKETNI LIST ZA AKADEMIJO SLOVENSKIH ZDRAVNIKOV

Priimek in ime: _____

Dekliški priimek: _____

Rojen(a) dne: _____ V: _____

Bivališče: Ulica: _____ Št.: _____

Poštna številka: _____

Tel. doma: _____ Tel. služba: _____

Zaposlen(a): Zavod: _____

Naslov: _____

Diplomiral na MF: _____ Datum: _____

Strokovni izpit opravil: _____ Datum: _____

Specializacijo opravil: Področje: _____ Datum: _____

V (kraj) _____

Magisterij opravil: Področje: _____

Naslov: _____

Kraj: _____ Datum: _____

Doktorat opravil: Področje: _____

Naslov: _____

Kraj: _____ Datum: _____

Druge izpopolnjevanja: Kje: _____ Datum: _____

Področje: _____

Pridobljeni nazivi: Primarij Datum: _____

Svetnik Datum: _____

Višji svetnik Datum: _____

Asistent Datum: _____

Docent Datum: _____

Izredni profesor Datum: _____

Redni profesor Datum: _____

V _____, dne _____ Podpis _____

**CENTER ZA ZASTRUPITVE
INTERNE KLINIKE ZALOŠKA
KLINIČNI CENTER LJUBLJANA**

organizira

**XXV. PODIPLOMSKI SEMINAR
KLINIČNE TOKSIKOLOGIJE**

2. do 6. decembra 1996, predavalnica I Kliničnega centra v Ljubljani

Seminar je namenjen zdravnikom splošne medicine, specializantom interne medicine, pediatrije, anesteziologije, medicinske dela, nevrologije, psihiatrije, sodne medicine, farmacevtom in vsem drugim, ki želijo izpopolniti svoje znanje na področju klinične toksikologije.

GLAVNE TEME PREDAVANJ

Splošna klinična toksikologija

- Načela diagnostike in terapije zastrupitev
- Urgentna klinična toksikologija
- Toksikokinetika
- Eliminacija strupov pred absorpcijo in po njej
- Obravnava zastrupitev na intenzivnem oddelku
- Toksikološka analitika
- Antidoti
- Psihiatrična obravnava (abuzus, suidid)
- Sodnomedicinsko izvedenstvo v toksikologiji
- Poklicne zastrupitve – diagnostika in obravnava
- Množične zastrupitve in ekološka toksikologija
- Narkomanija
- Organizacija toksikološke službe v Sloveniji
- 24-urna informativno-konzultativna služba CZ
- Stranski učinki zdravil – algoritmi in program WHO

Specialna klinična toksikologija

- Alkoholi
- Dražeči in strupeni plini
- Strupene gobe in druge rastline
- Živalski strupi
- Težke kovine
- Kisline in lugi
- Cianidi
- Kardiovaskularna zdravila
- Salicilati, paracetamol
- Barbiturati
- Psihofarmaka
- Opijati in druge opojne droge
- Pesticidi
- Organska topila in petrolejski derivati
- Methemoglobinemija pri zastrupitvah
- Bojni strupi

Prijave sprejema tajništvo Internih klinik Zaloška pisno ali na telefon (061) 317-375.

Kotizacijo 30.000,00 SIT (35.000,00 SIT po 1. 11. 1996), ki vključuje tudi učno gradivo in osvežitev v odmorih, nakažite na ŽR pri LB št. 50103-603-51820, Interne klinike Zaloška, KC, Zaloška 7, 1525 Ljubljana, obvezno s pripisom: Za 25. seminar klinične toksikologije.

Fotokopijo položnice ali virmana pošljite čimprej na tajništvo Internih klinik Zaloška oz. predložite ob registraciji. Število kandidatov je omejeno. Zadnji dan bodo udeleženci opravljali pismeni preizkus znanja. Registracija udeležencev 2. 12. 1996 od 8–9.30, otvoritev seminarja ob 9.30.

Zdravniška zbornica Slovenije priznava udeležbo na seminarju z uspešno opravljenim preizkusom znanja kot strokovno izobraževanje in jo upošteva pri podaljševanju licenčne listine.

**PSIHOTERAPEVTSKA SEKCIJA
SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA**

vabi na

SREČANJA PSIHOTERAPEVTOV

11. oktobra, 6., 7., 8., 9. novembra, 13. decembra 1996 in 10. januarja 1997

PROGRAM SREČANJ

11. oktober 1996, Center za mentalno zdravje, Poljanski nasip 58. Voditelj: Gorazd V. Mrevlje

11.15–12.00	Majda Kacjan, Silvija Sotošek	Skupina in nosečnost terapevte
12.00–12.30		Diskusija
12.30–12.45		Odmor s kavo
12.45–13.30	Janko Bohak	Prihodnost psihoterapije v Evropi – evropska diploma psihoterapije (Refleksija ob 1. Evropskem kongresu iz psihoterapije)
13.30–14.00		Diskusija

**6., 7., 8., 9. november 1996, Bregantovi dnevi, Portorož
Srečanje psihoterapevtov z mednarodno udeležbo**

13. december 1996, Center za mentalno zdravje, Poljanski nasip 58. Voditelj: Silvija Sotošek

11.15–11.45	Franc Peternel, Lev Požar	10. evropski simpozij o skupinski analizi
11.45–12.00		Diskusija
12.00–12.15		Odmor za kavo
12.15–13.00	Peter Praper	Razvojna analitska psihoterapija
13.00–13.30		Diskusija

10. januar 1997, Vojnik. Voditelj: Roman Korenjak

11.15–13.30	Predrag Jovanović	Posebnosti dinamike v ženski homogeni analitično vodeni skupini z moškim terapevtom
		Diskusije skupine
		Plenarna skupina

Vabimo vas k ustvarjalnemu sodelovanju v življenju sekcije.

Silvija Sotošek,
tajnica sekcije

Gorazd V. Mrevlje,
predsednik sekcije

PSIHOTERAPEVTSKA SEKCIJA SZD
v sodelovanju s
SEKCIJO ZA KLINIČNO PSIHOLOGIJO
in
PSIHIATRIČNO KLINIKO V LJUBLJANI
organizira

**5. TRADICIONALNO SREČANJE PSIHOTERAPEVTOV
Z MEDNARODNO UDELEŽBO**

BREGANTOVI DNEVI

Portorož, 7.–10. novembra 1996

GLAVNA TEMA: LJUBEZEN – KONCEPTI V PSIHOTERAPIJI

PROGRAM

Četrtek, 7. novembra 1996

- | | |
|-------------|---------------------------|
| 15.00 | Sprejem udeležencev |
| 15.45–17.15 | Izkustvene male skupine |
| 17.30–18.45 | Izkustvena velika skupina |
| 20.30 | Večer z Vladom Kreslinom |

Petek, 8. novembra 1996

- | | | |
|-------------|---|--|
| 8.30–10.00 | Izkustvene male skupine | |
| 10.00–10.15 | Odmor za kavo in čaj | |
| 10.15–10.30 | Otvoritev srečanja | |
| 10.30–10.45 | Slovesna podelitev nazivov | |
| 10.45–12.30 | Plenarna predavanja | |
| | Usmerjevalci diskusije: | <i>Branko Franzl, Vlasta Meden-Klavora, Silvija Sotošek</i> |
| | <i>Meta Kramar</i> | Ob deseti obletnici Bregantove smrti |
| | <i>Peter Fonda</i> | O vlogi spajanja v ljubezni |
| | <i>Peter Praper</i> | Objektna ljubezen |
| 12.30–14.00 | Kosilo | |
| 14.00–15.30 | Diskusijske skupine s predstavitvijo psihoterapevtske obravnave | |
| 15.45–17.15 | Izkustvene male skupine | |
| 17.15–18.00 | Odmor za kavo in čaj | |
| 18.00–19.15 | Izkustvena velika skupina | |
| 20.30 | Svečana večerja | |

Sobota, 9. novembra 1996

- | | | |
|-------------|---|--|
| 8.30–10.00 | Izkustvene male skupine | |
| 10.00–10.15 | Odmor za kavo in čaj | |
| 10.15–12.00 | Plenarna seja | |
| | Usmerjevalci diskusije | <i>Katja Dougan, Hektor Jogan, Janez Rojšek</i> |
| | <i>Matjaž Lunaček</i> | Transferna ljubezen |
| | <i>Gorazd V. Mrevlje,</i> | |
| | <i>Slavko Ziherl</i> | Kontratransferna ljubezen |
| 12.00–14.00 | Kosilo | |
| 14.00–15.30 | Diskusijske skupine s predstavitvijo psihoterapevtske obravnave | |
| 15.45–17.15 | Izkustvene male skupine | |
| 17.15–18.00 | Odmor za kavo in čaj | |
| 18.00–19.15 | Izkustvena velika skupina | |
| 20.00 | Srečanje in razgovor z večernim gostom <i>Eduardom Kleinom</i> | |
| | Pogovor bo vodil Gorazd V. Mrevlje | |

Nedelja, 10. novembra 1996

- | | |
|-------------|-------------------------|
| 8.30–10.00 | Izkustvene male skupine |
| 10.30–11.30 | Zaključni del |

**SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO –
ZDRUŽENJE OTORINOLARINGOLOGOV SLOVENIJE**

in

**KLINIKA ZA OTORINOLARINGOLOGIJU IN CERVIKOFACIALNO KIRURGIJO KC,
LJUBLJANA**

organizirata

pod pokroviteljstvom Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani
dekan prof. dr. **Miha Žargi**, dr. med.

2. KONGRES OTORINOLARINGOLOGOV SLOVENIJE Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Bled, hotel Park, od 5. do 7. decembra 1996

Organizacijski odbor

Avzug Župevc, predsednik
Irena Hočevlar-Boltežar, tajnica
Anton Gros, blagajnik
Saba Battelino
Igor Fajdiga
Breda Farkaš-Breznik
Janez Fischinger
Anton Munda
Lojze Šmid
Branko Uršič

Znanstveni odbor

Miha Žargi
Lojze Šmid
Avgust Župevc
Janez Zupančič

PROGRAM

Četrtek, 5. decembra 1996

10.00	Otvoritev
10.30–12.00	
in	
14.30–19.00	Vnetja srednjega ušesa, moderator J. Zupančič
20.00	Sprejem

Petek, 6. decembra 1996

8.00–9.30	Okrogla miza o kohlearnih implantih, moderator J. Zupančič
9.30–13.00	
in	
15.00–19.00	Malignomi v ORL področju, moderator L. Šmid
20.00	Slovesna večerja

Sobota, 7. decembra 1996

8.00–11.00	Proste teme, moderator A. Župevc	
11.00	Občni zbor Združenja otorinolaringologov Slovenije	
	Vabljeni gostje	
	Klaus Albegger	<i>Avstrija</i>
	Miklós Bauer	<i>Madžarska</i>
	Ingo F. Herrmann	<i>Italija</i>

Juraj Koval'	<i>Slovaška</i>
Ernst Lehnhardt	<i>Nemčija</i>
György Lichtenberger	<i>Madžarska</i>
Darko Manestar	<i>Hrvaška</i>
Boris Pegan	<i>Hrvaška</i>
Marius S. Plouzhnikov	<i>Rusija</i>
Milan Profant	<i>Slovaška</i>
Mario Russolo	<i>Italija</i>
Stjepan Simović	<i>Hrvaška</i>
Henryk Skarżyński	<i>Poljska</i>
Nikola Šprem	<i>Hrvaška</i>

Uradna jezika sta slovenski in angleški.

Udeleženci bodo sodelovali: – s 7-minutnim predavanjem
– z video filmom

Strokovni prispevki bodo natisnjeni v zborniku.

Kotizacija: 360 DEM v tolarški protivrednosti.

Žiro račun: 50103-678-49360 SZD Otorinolaringološka sekcija.

Udeležbo na 2. kongresu otorinolaringologov Slovenije priznava Zdravniška zbornica Slovenije kot strokovno izpopolnjevanje za podaljšanje licence otorinolaringologom, pediatrom in specialistom splošne medicine.

Rezervacije namestitve: Najkasneje do 31. 10. 1996, Hotel Park Bled, tel. +386 64 741 590 ali fax +386 64 741 588.

Informacije in prijave: Asist mag. **Irena Hočevár-Boltežar**, dr. med.,
Klinika za ORL in CFK, Zaloška 2, 1525 Ljubljana,
tel. +386 61 312 285, fax +386 61 13 22 350.

Generalna sponzorja kongresa bosta

KRKA tovarna zdravil p. o.

in

WIDEX TRADING d.o.o.

2. kongres otorinolaringologov bodo finančno podprli:

**Autocommerce d.d., Audiovox d.o.o., Lek tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov d.d.,
Ministrstvo za zdravstvo RS, Ministrstvo za znanost in tehnologijo RS, SCT d.d., Vektor d.d.,
Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije in Zveza gluhih in naglušnih Slovenije.**

INŠTITUT ZA SODNO MEDICINO MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI

prireja simpozij v okviru

2. (6) MEMORIALA AKAD. JANEZA MILČINSKEGA

z delovnim naslovom

OCENJEVANJE TELESNIH POŠKODB

3.–4. decembra 1996 ob 8.30 uri
v srednji predavalnici nove Medicinske fakultete v Ljubljani

Pokrovitelj

dekan Medicinske fakultete v Ljubljani
prof. dr. *Miha Žargi*

I. UVODNI SKLOP

1. *A. Dolenc* Uvodna razglabljanja
2. *A. Dolenc* Deontološka in etična vprašanja v izvedenstvu
3. *J. Lokar* Izvedenska mnenja o morebitnih napakah v zdravnikovem ukrepanju
4. *J. Lokar* Koga imenovati za izvedenca

II. DOKUMENTACIJA IN IZVEDENSTVO

1. *A. Dolenc* Izvedenstvo – iz teorije in prakse ISM
2. *J. Lovšin* Zdravniško spričevalo
3. *A. Dolenc* K vprašanju verodostojnosti (zdravstvene) zdravniške dokumentacije v kazenskih zadevah
4. *A. Dolenc* Dolžina zdravljenja – ena od osnov klasifikacije telesnih poškodb
5. *B. Štefanič* K vprašanju učinkovitosti krajevnega ogleda glede na današnjo prakso
6. *A. Šerko* Telesne poškodbe pri krajevem ogledu, mrliškem pregledu in pregledih alkoholiziranih preiskovancev
7. *B. Štefanič* Merila vrednotenja skaženosti pri ocenjevanju poškodb
8. *UKS MNZ* Problemi ocenjevanja telesnih poškodb s policijskega vidika
9. *J. Balažic* K teoriji in praksi »Prijava telesnih poškodb« ter zdravstvena dokumentacija in ocenjevanje telesnih poškodb
10. *M. Čolnik* K vprašanju časa nastopa smrti
11. *P. Kadiš* Oblika in vsebina izvedenskega mnenja pri ocenjevanju telesnih poškodb
12. *J. Balažic* Prijava telesnih poškodb – klasifikacija po ZKP in KZ ter prijavi
13. *J. Balažic* Ocena izvedencev s strani sodišča – naše izkušnje
14. *B. Ermenc* Objektivna vrednost »alkoholnih« zapisnikov v sodnih zadevah
15. *G. Kolar* Sodnomedicinsko izedenstvo v oftalmologiji
16. *B. Štampar* O nekaterih pravnih vprašanjih pri izvedenstvu
17. *V. Flis* O ocenjevanju iatrogenih poškodb
18. *M. Jamšek* Problematika ocenjevanja telesnih okvar pri akutnih zastrupitvah
19. *A. Dolenc* Ex ante in ex post načelo v izvedenstvu

III. IZVEDENSTVO IN TELESNE POŠKODBE

1. *A. Dolenc* K vprašanju klasifikacije uvrščanja telesnih poškodb po KZ Nemčije
2. *A. Dolenc* CC Theresiana – 26. člen de corpore delicti
3. *A. Dolenc* CC Theresiana – instructiones ad articulum XXVI

IV. KLASIFIKACIJA TELESNIH POŠKODB

1. *J. Balažic, M. Čolnik, A. Dolenc, B. Ermenc, V. Gornjak, T. Jančigaj, P. Kadiš, G. Koželj, A. Kuštrin-Samba, J. Lovšin, A. Šerko, B. Štefanič, M. Zorec-Karlovšek*
Klasifikacija telesnih poškodb – glava, uho in oko, nos in ustna votlina, vrat in hrbtenica, prsni koš, trebuh in medenica, zgornji in spodnji udi, iatrogene poškodbe, opeklina, zastrupitve

V. RAZPRAVA IN ZAKLJUČKI

Kotizacija ni predvidena.

**KLINIKA ZA INFEKCIJSKE BOLEZNI IN VROČINSKA STANJA V LJUBLJANI
SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO –
SEKCIJA ZA KEMOTERAPIJO IN INFEKTOLOŠKA SEKCIJA**

organizirata

INFEKTOLOŠKI SIMPOZIJ 1997

18. in 19. aprila 1997 v 1. predavalnici Kliničnega centra v Ljubljani

PROGRAM

Petek, 18. aprila 1997 od 9.00 do 13.00 ure in od 15.00 do 18.00 ure

- | | |
|---------------------------------|---|
| 1. <i>M. Marolt</i> | Stališča zavarovalnice do predpisovanja antimikrobnih zdravil |
| 2. <i>M. Čížman</i> | Oralni cefalosporini |
| 3. <i>J. Tomažič, L. Vidmar</i> | Trimetoprim-sulfametoksazol |
| 4. <i>V. Maraspin</i> | Uporaba antibiotikov v nosečnosti |
| 5. <i>J. Vatovec</i> | Okvara sluha z antimikrobnimi zdravili |
| 6. <i>B. Beovič</i> | Lokalna uporaba antibiotikov |
| 7. <i>A. Kraut</i> | Lokalna uporaba antibiotikov pri očesnih boleznih |
| 8. <i>V. Dragoš</i> | Lokalna uporaba antibiotikov v dermatologiji |
| 9. <i>T. Bufon</i> | Recidivne infekcije kože in njihovo zdravljenje |
| 10. <i>A. Trampuž</i> | Okužbe po ugrizih živali in človeka |

Sobota, 19. aprila 1997 od 9.00 do 12.00 ure

- | | |
|---|--|
| 11. <i>V. Brinovec</i> | Hepatitis C |
| 12. <i>G. Lesničar</i> | Okužbe z novimi tipi hepatitis virusov |
| 13. <i>M. Sočan, A. Kraigher, N. Klun</i> | Botulizem |
| 14. <i>F. Strle</i> | Ukrepi po vbodu klopa |

Kotizacija: 130 DEM v tolarški protivrednosti.

Št. žiro računa: 50101-678-48620, sklic na številko 20405 pri novi LB, Ljubljana, Trg republike 2, s pripisom: Infektološki simpozij 1997.
Kotizacija se lahko poravna tudi ob registraciji.

Prijave zbira: Tajništvo infekcijske klinike
tel.: 310-558 ali po fax.: 302-781

Zdravniška zbornica bo upoštevala udeležbo kot strokovno izpopolnjevanje in ga bo upoštevala pri podaljševanju licenc splošnim zdravnikom, specialistom splošne medicine, infektologom, pediatrom in internistom. Udeleženci dobijo ob registraciji Zbornik strokovnega srečanja.

Dodatne informacije: *M. Čížman, F. Strle, I. Muzlovič*
Infekcijska klinika, Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
tel.: 061 / 310-558

MEDICINSKA FAKULTETA V LJUBLJANI

INŠTITUT ZA PATOLOGIJU
INŠTITUT ZA ANATOMIJO
INŠTITUT ZA HISTOLOGIJU IN EMBRIOLOGIJO
INŠTITUT ZA SODNO MEDICINO

prirejajo

v sodelovanju z

GASTROENTEROLOŠKO INTERNO KLINIKO

in
KIRURŠKO GASTROENTEROLOŠKO KLINIKO
KLINIČNEGA CENTRA

XXVII. MEMORIALNI SESTANEK PROF. JANEZA PLEČNIKA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

GASTRITIS IN Z NJIM POVEZANE BOLEZNI

5. in 6. decembra 1996

v veliki predavalnici Medicinske fakultete, Korytkova 2

PROGRAM

Četrtek, 5. december 1996

8.15 Otvoritev
Uvodne teme

E. Cvetko
R. Zorc-Pleskovič
L. Stanovnik

L. Korošec

I. Ferkolj

E. Solcia, Pavia

A. Cerar, B. Vodopivec, Z. Dolenc-Stražar,

D. Ferluga, N. Zidar, V. Jurčič

J. Balažič, P. Kadiš

Anatomija želodca

Histologija želodca

Farmakodinamski vplivi na histaminergične mehanizme pri regulaciji želodčne sekrecije

Farmakologija zdravil, ki se uporabljajo pri ulkusni bolezni

Klinična slika in diagnostika gastritisa

Sydneyska histološka klasifikacija gastritisa

Naša kazuistika gastritisov v luči Sydneyske histološke klasifikacije

Akutni hemoragični gastritis

Infekcijski gastritis

M. Gubina

M. Gubina, V. Ferlan-Marolt, B. Tepeš,

G. Logar-Car, I. Križman, A. Ihan,

M. Poljak

M. Poljak, S. M. Žabkar, M. Gubina,

B. Tepeš, B. Kavčič

V. Ferlan-Marolt

A. Ihan

A. Juteršek, M. Majcen, E. Matos,

V. Ferlan-Marolt, M. Gorenšek

B. Kavčič, A. Cerar, E. Kralj in sod.

E. Kralj, B. Kavčič, S. Zatler

Odkritje in epidemiologija bakterije *Helicobacter pylori*

Mikrobiološke značilnosti *Helicobacter*

Verižna reakcija s polimerazo (PCR) v diagnostiki in epidemiologiji okužbe s *Helicobacter pylori*

Patomorfološke značilnosti gastritisa pri okužbi s *Helicobacter pylori*

Imunski odgovor proti *Helicobacter pylori*

Mukozna bariera *Helicobacter pylori* in klinično-histopatološka korelacija

Helicobacter Heilmanni gastritis

Retrospektivna analiza patologije želodca v SB Celje v l. 1995 – ocena obsežnosti problema *Helicobacter pylori* infekcije in njenih posledic

**B. Tepeš, M. Gubina, T. Avšič-Županc,
L. Kragelj-Zaletel, A. Ihan**

Prospektivno spremljanje spremembe titra protiteles IgG proti *Helicobacter pylori* v odvisnosti od odstranitve bakterije

**B. Tepeš, M. Gubina, B. Kavčič,
A. Juteršek, V. Ferlan-Marolt, I. Križman**

Štiriletno prospektivno spremljanje kliničnih endoskopskih in histoloških sprememb želodčne sluznice po odstranitvi *Helicobacter pylori*

Vucelić, Zagreb

Eradikacijska terapija infekcije s *Helicobacter pylori*

G. Logar-Car, V. Ferlan-Marolt

Helicobacter pylori kronični gastritis pri otrocih

G. Logar-Car, M. Gubina,

V. Ferlan-Marolt

Zdravljenje *Helicobacter pylori* kroničnega gastritisa pri otrocih

Druge vrste gastritisa

Z. Dolenc-Stražar

Granulomski gastritis

R. Janša, A. Cerar

Reaktivni (kemični, refluksni) gastritis

C. Pernat, M. Skalicky

Z nesteroidnimi antiflogistiki povzročen gastritis

N. Zidar, M. Jerše

Avtoimunski gastritis

A. Žitko

Hiperplastične gastropatije

Petek, 6. december 1996

Z gastritisom povezane bolezni

B. Vodopivec

Kronični gastritis in endokrina hiperplazija

E. Solcia, Pavia

Gastritis in kancerogeneza

B. Vodopivec

Helicobacter pylori gastritis in MALTomi

B. Kocijančič

Gastritis in polipi želodca

V. Jurčič

Mehanizem razvoja hiperplastičnih lezij in metaplazije v sklopu kroničnega gastritisa

B. Luzar, A. Cerar

Hiperplastični polipi želodca in maligna alteracija

B. Tepeš

Gastritis in ulkusna bolezen želodca in dvanajstnika

B. Tepeš, B. Kavčič, D. Košutić, J. Lavrič

Naše izkušnje s trojno terapijo zdravljenja *Helicobacter pylori*-pozitivne ulkusne bolezni

I. Križman, Ribnikar

Rezultati zdravljenja *Helicobacter pylori*-pozitivnih bolnikov po krvavitvi iz razjede v bulbusu dvanajstnika

F. Jelenc

Kirurško zdravljenje peptične razjede

M. Omejc

Komplikacije po operacijah zaradi peptične razjede

Usklajena razprava: Odkrivanje, spremljanje in zdravljenje *Helicobacter pylori* okužbe

Usklajevalci:

B. Tepeš, I. Križman, A. Cerar, V. Ferlan-Marolt

Kotizacije ni.

Ob sestanku bo izšel zbornik predavanj.

Srečanje izpolnjuje pogoje za pridobitev potrdila o strokovnem izpopolnjevanju zdravnikov.

Zvečer po strokovnem delu bo svečani zdravniški koncert v Narodnem muzeju s podelitvijo priznanj.

SLOVENSKO MENOPAVZNO DRUŠTVO

PRESTAVLJA

ŠOLO ZA MENOPAVZO

Zdravilišče Terme Dobrna, 29. in 30. novembra 1996

za nedoločen čas

O novem datumu boste pravočasno obveščeni.

ZA SLOVENSKI ZDRAVSTVENI MUZEJ

Inštitut za zgodovino medicine Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani že nekaj desetletij z velikimi napori in nesistematično oblikuje zdravstveno zbirko v okviru aktivnosti, povezanih z ustanavljanjem Slovenskega zdravstvenega muzeja, nujno potrebnega za ohranitev nacionalne zdravstvene kulture. Pozivamo vse ustanove s področja zdravstva, vse ostale pravne osebe in zasebnike, da čimprej podarijo bodoči muzejski zbirki najrazličnejše predmete, aparature in drugo, povezano z zgodovino medicine (na naših tleh).

Inštitut za zgodovino medicine
dr. Zvonka Županič-Slavc
Zaloška 7a, 1000 Ljubljana
tel./fax 061 / 317-559

Pregledni prispevek/Review article

ZDRAVLJENJE PARKINSONOVE BOLEZNI Z ZDRAVILI

DRUG TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Martin Janko, Zvezdan Pirtošek

Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Katedra na nevrologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-08-23, sprejeto 1996-09-23; ZDRAV VESTN; 1996: 65: 573-6

Ključne besede: parkinsonizem; dopaminergični preparati; inhibitorji MAO-B; vklopno-izklopni pojavi; diskinezije; psihoze**Key words:** parkinsonism; dopaminergic drugs; MAO-B inhibitors; on-off phenomena; dyskinesia; psychosis

Izvilleček – Izhodišča. Pregled navaja sodobna načela medicamentnega zdravljenja Parkinsonove bolezni, kakršna veljajo po svetu. Danes ni več razloga, da bi z zdravljenjem odlašali, ker naj bi zgoden začetek zdravljenja poslabšal dolgoročno prognozo bolnikov, zdravljenih z dopaminergičnimi zdravili. Uporaba inhibitorjev monoaminoooksidaze B, pa dodatki zdravil, ki delujejo neposredno na dopaminske receptorje, omogoča zgodnejše zdravljenje. Nekateri avtorji menijo, da s takim zdravljenjem lahko upočasnimo potek degeneracije živčnih celic. Ustrezna izbira zdravil lahko za dolgo časa obrani bolnika gibljivega in smotrne kombinacije lahko učinkovito zmanjšujejo zaplete, ki pogosto spremljajo bolezen v njenih poznih stadijih. Opisani so najpogostejši zapleti, ki spremljajo zdravljenje, in načini za blažitev teh zapletov ali celo njihovo odstranitev. Vklonno-izklopne pojave zadovoljivo zmanjšujemo, težje obvladamo različne nebotene zgbike, različne duševne zaplete pa običajno lahko obvladujemo.

Zaključki. Ob upoštevanju naštetih postopkov bolniki ostanejo dlje časa samostojni, pa tudi pričakovana življenjska doba je bistveno daljša. Tudi če bolnik z zdravljenjem nima posebnih težav, naj ga nevrolog vsaj enkrat na leto vidi. Tako bo v začetnih fazah bolezni lahko preveril pravilnost diagnoze, v poznih pa določil najprimernejšo kombinacijo zdravil, njihov odmerek in razporeditev med dnevom.

Uvod

Zdravljenje Parkinsonove bolezni se je v zadnjih 20 letih izredno spremenilo: spremenila se je tudi uspešnost tega zdravljenja in sedaj dosegamo rezultate, ki si jih v preteklosti nihče ni niti predstavljal. Ob večjem razumevanju patološkega procesa je danes možen bolj selektiven pristop do posamičnih simptomov in znakov. Seveda pa raziskave še trajajo in pričakujemo še nadaljnja odkritja, ki bodo uspehe zdravljenja še povečala. Sodobno zdravljenje dovoljuje uporabo več različnih zdravil hkrati. Za bolnika to seveda ni preprosto zdravljenje, vendar pa na tak način morda upočasnimo napredovanje bolezni in tudi razvoj stranskih pojavov. Odkritja novih snovi tudi omogočajo zdravljenje v zelo zgodnjih stadijih, kar je za bolnika zelo primerno, saj ni treba več čakati zaradi bojazni, da bi prezgodnje zdravljenje poslabšalo dolgoročno prognozo bolezni. Izbira zdravil, po katerih bomo najprej posegli, deloma še vedno ostaja osebna stvar posamičnega zdravnika. Zdravljenje je vedno individualno in prilagojeno bolniku, za katerega bo zdravnik izbral zdravilo ali kombinacijo zdravil, ki jih prav ta bolnik potrebuje. Zdravnik bo zdravljenje prilagodil glede na simptome, na socialno in psihično stanje bolnika in na morebitne sprem-

Abstract – Background. The article reviews modern concept of drug treatment of Parkinson's disease. If our patient is functionally handicapped or socially embarrassed there is no reason to delay the treatment in a false belief that we may worsen the long-term prognosis of the disease. MAO-B inhibitors are believed by some to slow down the degenerative process. A sensible choice of medication may keep the patient in a satisfactory state for a long time, and in later stages, an appropriate combination of drugs may minimize complications seen in advanced Parkinson's disease. The most common adverse events in the course of treatment are described and their management is outlined. While the duration of «on» periods can be increased by various therapeutic strategies, levodopa-related dyskinesias are often resistant to any treatment; drug induced psychoses are generally more manageable.

Conclusions. If contemporary concepts are followed in the management of Parkinson's disease, the majority of patients should remain independent for many years to come, and their life expectancy should be much longer. The patient – even if seemingly «uncomplicated» – should be seen by a specialist once a year. The referral enables neurologist to check diagnosis in early years and to ascertain the most appropriate drug combinations, their dosage and timing in advanced stages.

ljajoče bolezni. Večina starejših bolnikov potrebuje poleg antiparkinsonskega zdravljenja še drugačno: to pa ne predstavlja velikega problema, saj so mnoge študije pokazale, da so bolniki s parkinsonizmom izredno disciplinirani in da se skrbno držijo navodil. Eden od vzrokov za tako ravnanje je tudi v tem, da se ob nenatančnosti parkinsonski simptomi kaj hitro poslabšajo. Bolniki to hitro spoznajo in napak ne delajo.

Seveda pa kot za večino drugih bolezni velja tudi tukaj osnovno načelo: zdravljenje z zdravili je pomembno, a prav tako je pomemben način življenja, ki ne pozna pomembnih omejitev, ampak ustrezno fizično aktivnost. O zdravljenju Parkinsonove bolezni z zdravili je bilo pri nas in v tujini že veliko napisanega (1-5). Ta pregled povzema dosedanje načine zdravljenja in navaja nove podatke o sedanjem gledanju na zdravljenje v prvih letih po postavitvi diagnoze, posebej pa želi opozoriti na probleme zdravljenja z zdravili v kasnejših stadijih, ko je zdravljenje pogosto povezano z neizogibnimi zapleti in številnimi stranskimi pojavi.

Parkinsonova bolezen je bila prva ekstrapiramidna bolezen, pri kateri so izkoristili znanje o pomanjkanju nevrottransmitterja dopamina in skušali z nadomestnim zdravljenjem pomagati bolnikom (6). Pred tem nadomestnim zdravljenjem (ki ga do neke mere lah-

ko primerjamo z zdravljenjem sladkorne bolezni z inzulinom), so skušali neravnovesje med različnimi nevrottransmiterji urediti tako, da so – pri znižani koncentraciji dopamina v osrednjem živčevju – znižali še koncentracijo acetilholina v osrednjem živčevju. Na tak način je učinkovala Atropa belladonna (oziroma atropin-antiholinergična snov v tej rastlini). Od začetka tega uspešnega zdravljenja, ki ga je uvedel že Charcot leta 1867, pa do pravega nadomestnega zdravljenja je preteklo skoraj sto let (7, 8).

Načela sodobnega zdravljenja

Brž ko smo spoznali mehanizme delovanja dopamina, smo iskali še nove načine za aktivacijo postsinaptičnih receptorjev v striatnem jedru. Teh načinov je več: sintezo dopamina povečamo z dajanjem dopaminskega prekursorja (levodopa). Podoben učinek dosežemo z direktno aktivacijo dopaminskih receptorjev; tako učinkujejo vsi agonisti dopamina (bromokriptin, apomorfina, pergolid). Dopaminergično aktivnost zvečamo tudi tako, da povečamo sproščanje dopamina, kar se zgodi pri dajanju amantadina. Presnovo dopamina upočasnimo z inhibitorji monoaminooksidaze B (MAO-B) in inhibitorji katehol-o-metiltransferaze (COMT), kar ima za posledico večjo količino učinkovitega dopamina v osrednjem živčevju.

Teoretične osnove zdravljenja

Z zdravili želimo doseči optimalno količino dopamina v osrednjem živčevju in upočasniti proces degeneracije. Danes vemo, da se Parkinsonova bolezen začne že nekaj let pred pojavom prvih simptomov in znakov. Pri prvih simptomih in znakih deluje le še 30 % dopaminskega sistema. Vendar pa se proces degeneracije nadaljuje, zato je smotno razmišljanje, kako bi ta proces upočasnili. Če bi nadaljevanja degeneracije ne bilo, bi bilo zdravljenje mnogo boljše in uspešnejše. Študije teh problemov so nakazale možnost, da bi vendar proces degeneracije deloma mogli upočasniti (9, 10). To se verjetno da doseči z uporabo selektivnih inhibitorjev MAO-B. Mnogi nevrologi verjamejo, da so inhibitorji MAO-B zdravila, ki ne samo da zvišujejo količino dopamina v osrednjem živčevju, ampak delujejo tudi nevroprotektivno na možganske celice. V zadnjem času se je pojavilo mnenje, da ti inhibitorji utegnejo škodovati (11), morda zaradi vpliva na avtonomne vaskularne reflekse (12). Za druga zdravila, kjer moremo prav tako pričakovati, da bodo delovala nevroprotektivno, tega (nevroprotektivnega) učinka ni bilo možno dokazati. Iz teoretičnih sklepov bi pričakovali takšen učinek od dopaminskih agonistov, pa tudi od nekaterih snovi, ki delujejo antioksidativno. Raziskave v tej smeri pa niso potrdile pričakovanj. Kot neuspešne snovi lahko smatramo tako dopaminske agoniste, ki naj bi preprečevali tvorbo škodljivih metabolitov dopamina, kot tudi tokoferol (ki naj bi s svojim antioksidativnim učinkom ščitil celice pred nadaljnjim propadom). Tudi preparati, ki naj bi prek eliminacije strupenih snovi ugodno vplivali na ogrožene celice, se niso pokazali kot učinkoviti. Prav tako snovi, ki naj bi imela nevrotropični vpliv na ogrožene celice, še niso našli. Zaenkrat so torej edine snovi z možnim nevroprotektivnim učinkom selektivni inhibitorji MAO-B. Natančen mehanizem delovanja ni poznan, čeprav je več teoretičnih možnosti vplivanja na ogrožene celice (9).

Postopek z bolnikom

Ko se torej odločimo za zdravljenje z zdravili, se tega lotimo z dopaminergičnimi preparati, ki jim že na začetku lahko dodajamo inhibitor MAO-B. Najbolj učinkoviti dopaminergični preparati so kombinacije levodope in inhibitorja dopa-dekarboksilaze. Levodopa je prekursor dopamina in bi brez dodatka tega inhibitorja že na periferiji, in ne šele v osrednjem živčevju, prehajala v dopamin. To bi povzročilo vrsto nezaželenih pojavov, ki so jih videli v času,

ko še ni bilo na voljo inhibitorjev dopa-dekarboksilaze. Najbolj moteče so bile gastrointestinalne motnje, pa tudi znižani krvni tlak je včasih predstavljal velik problem. Tudi potrebna količina levodope je bila približno štirikrat višja. Kot inhibitor dopa-dekarboksilaze danes uporabljamo karbidopo (ki je dodana levodopi v preparatih Nakom in Sinemet) ali pa benzerazid (v preparatu Madopar). Danes tudi vemo, da bolniki na dan potrebujejo vsaj 75 mg inhibitorja dopa-dekarboksilaze, da pa so odmerki, višji od 300 mg, že previsoki. Pri več kot 300 mg inhibitorja le-ta prehaja krvno-možgansko pregrado in do inhibicije pride tudi v osrednjem živčevju. Če bolnik potrebuje torej zelo nizek odmerek dopamina ali če ima hude stranske učinke, se odločimo za tak dopaminski preparat, ki ima razmerje levodopa:inhibitor le 4:1. V tistih primerih pa, ko bolnik nima stranskih učinkov, potrebuje pa večje odmerke levodope, bomo izbrali preparat, ki ima to razmerje 10:1. Nakom mite ima 25 mg karbidope in 100 mg levodope, običajni Nakom pa 25 mg karbidope ter 250 mg levodope. Običajni Madopar obstaja v treh oblikah, in sicer v takem razmerju levodopa:benzerazid 50:12,5, 100:25 in 200:50 (v miligramih). Po teh načelih je torej začetno zdravljenje preparat levodope, ki mu lahko dodamo inhibitor MAO-B. Nizki odmerki dopaminskega preparata omogočajo dobro uravnavanje motečih simptomov, inhibitor MAO-B pa utegne nekoliko upočasniti proces degeneracije. Tako zdravljenje je zelo učinkovito za zmanjšanje akinezije in rigidnosti, dobro se popravi tudi tremor, slabo pa posturalne motnje (ravnotežje). Zdravljenje akinezije in rigidnosti začnemo šele takrat, ko so ti znaki za bolnika moteči, če pa so v ospredju motnje ravnotežja, pa takoj. Odložitev zdravljenja danes ni več potrebna, saj ni dokazano, da bi zdravila povzročala kasna poslabšanja – prej je temu vzrok napredovanje bolezni. Zdravljenje naj bo tako, da uporabljamo kar se da nizke odmerke in da ne skušamo motečih simptomov in znakov odstraniti za vsako ceno. V teh obdobjih zdravljenja nočni odmerki zdravila še niso potrebni, saj ima spanje prav tak učinek kot zdravilo. Praktično vsi bolniki se počutijo mnogo bolje po dobro prespani noči in prav tako skoraj vsi povedo, da mnogo slabše po neprespani noči. Zato je smiselno zagotoviti dobro spanje, ki pa naj po možnosti ne bo pod vplivom uspaval.

Uporaba dopaminskih agonistov (pri nas so dosegljivi apomorfina, bromokriptin in pergolid) ni izpolnila vseh teoretično pričakovanih prednosti. Pri dopaminskih agonistih bi pričakovali tele prednosti pred levodopo: neposreden učinek na postsinaptično membrano (torej neodvisnost od zaloga dopamina v presinaptičnih končičih), selektivno stimulacijo receptorjev, možnost hitrega učinka po parenteralni rabi (apomorfina) ter daljši razpolovni čas (bromokriptin ter pergolid). Kljub temu, da danes vemo, da so dopaminski agonisti manj učinkoviti od levodope in da imajo več stranskih učinkov, pa so pogosto zelo koristni dodatki pri zdravljenju (13–15).

Iz doslej navedenih razlogov je torej zdravljenje že na začetku – zlasti pri bolnikih, mlajših od 60 let – lahko kombinirano: uporabljali bomo preparat levodope, temu bomo morda dodajali selektivni inhibitor MAO-B in tej kombinaciji dodajali že zelo zgodaj še dopaminski agonist. Prav tako je zdravljenje možno začeti z agonistom dopamina in dodajati preparat levodope kasneje. Tako zdravljenje bo v večini primerov dobro učinkovalo vsaj nekaj let. Če dobrega učinka ni, je prav možno, da ne gre za idiopatski parkinsonizem, ampak za kakšno drugo ekstrapiramidno bolezen. V tem primeru bomo diagnozo ponovno preverili.

Zapleti pri zdravljenju v kasnejših letih

Po več letih (običajno po 5 letih in več) prične učinek zdravil popuščati: gibalne sposobnosti bolnika se bodo precej spreminjale. Lahko so občasno povsem dobre, občasno pa že zelo slabe. Razen tega lahko bolniki dobijo nehotene gibe in različne duševne motnje. Popuščanje učinkovitosti nastane zaradi napredovanja bolezni. Dopaminski preparat učinkuje krajši čas, učinek traja včasih le nekaj ur. Obdobja dobre gibljivosti se izmenjujejo z obdobji akine-

zije, kot bi šlo za vklopno-izklopne pojave (on-off syndrome). Slaba obdobja – obdobja akinezije – so vse daljša, javljajo se bolj neredno in ne samo ob popuščanju učinka posamičnega odmerka. Bolnikova sposobnost gibanja dramatično niha od dobrega – med obdobjem vklopa – do akinezije, ko je bolnik praktično negiben – med obdobjem izklopa. Popuščanje učinka zajame predvsem hojo, govor, požiranje, lahko pa se kaže kot grozavost, panika in hude bolečine. Obdobja akinezij postajajo vse daljša in tudi bolj neredno se pojavljajo. Do tega pride zaradi nihanja plazemske koncentracije levodope. Prvi ukrep, ki lahko tako stanje popravi, je pogostejše dajanje levodope. Zdravilo dajemo pred obroki, bolniki naj se izogibljajo proteinski hrani ob jemanju zdravila (16). Poskusimo lahko s preparati s počasnim sproščanjem aktivne snovi, pomagala lahko prerazporeditev zdravila, pa dodatek dopaminskega agonista in podobno. Težko je obvladovati vklopno-izklopne pojave. Kot zelo učinkovit se je pokazal apomorfin, ki ga dajemo v podkožnih injekcijah (17, 18). Letos pa smo prvega bolnika pri nas zdravili tudi s kontroliranimi podkožnimi infuzijami tega preparata. Poleg vklopno-izklopnih pojavov se v kasnejših stadijih pojavijo še nehoteni gibi in psihotične epizode.

Nehoteni gibi so zelo pogosta motnja, ki spremlja zdravljenje. Pojavijo se nekako po treh letih zdravljenja, včasih nekoliko pozneje; opazili pa smo jih tudi že nekaj dni po uvedbi preparata levodope. Gre za horeoatetične ali distonične zgbike, ki so najpogostejši na rokah in na obrazu. Nastanejo zaradi hipersenzitivnih postsinaptičnih receptorjev. Zgbike nastopajo lahko pri najvišji koncentraciji levodope v serumu (diskinezije najvišjega odmerka), lahko pa so dvofazni in nastopajo ob porastu in padcu koncentracije levodope v serumu. Distonični zgbiki pa se lahko pojavijo tudi, ko zdravil ni več v krvi (distonija izklopljenja). Zgbike ob najvišji koncentraciji levodope lahko omilimo z znižanjem odmerka levodope, lahko pa uporabimo dopaminske agoniste. Pri zgbikih dvofaznega tipa utegne pomagati zvišanje levodope. Tudi nekatera zdravila, ki blokirajo dopaminske receptore (tiaprid, klopapin, preklamol), zmanjšajo zgbike, ne da bi hkrati pojačala parkinsonske znake (19–21). Boleče distonične gibe skušamo ublažiti s preparati s podaljšanim delovanjem (Nakom R, Madopar HBS). Dobre uspehe lahko dobimo tudi z jutranjim odmerkom levodope ali večernim odmerkom bromokriptina, nadalje z dodajanjem antiholinergičnih zdravil, tudi triciklični antidepressivi naj bi pomagali. Že naštevane toliko možnosti pomeni, da smo pri zgbikih ob upadanju levodope precej brez moči.

Za vse nehotene zgbike velja, da so neprijeten zaplet, ki ga skušamo pri svojem bolniku individualno rešiti. Je pa kar neverjetno, kako imajo bolniki mnogo raje hude diskinezije, kot pa da so rigidni.

Po večletnem zdravljenju se lahko pojavijo žive sanje, nočne more in nespečnost: vse to lahko napoveduje psihotične epizode. Le-te so lahko del osnovne bolezni, mnogo pogostejše pa so posledica antiparkinsonskega zdravljenja. Psihotične epizode pogosto sprožijo dodatne, predvsem težje bolezni. Mi smo jih videli pri bolnikih, pri kateri je prišlo do reaktivacije pljučne tuberkuloze, pa pri bolniku s pljučnico, po zlomu stegenice in podobno. Bromokriptin, antiholinergiki in amantadin posebno močno poslabšajo psihotično dogajanje, zato jih svetujemo opustiti. Tudi levodopo dajemo v najnižjem možnem odmerku, posebno večerne odmerke je dobro znižati ali ukiniti. Če se psihotični znaki ne umaknejo po teh ukrepih, je treba poseči po atipičnih nevroleptikih. Pri nas je registriran klopapin (Leponex), ki se je v več študijah po svetu dobro izkazal (22). Tudi pri zdravljenju naših bolnikov imamo s klopapinom (Leponex) dobre izkušnje (23). Le izjemoma pa se odločimo za dramatične ukrepe, kot so »predah v zdravljenju« (drug holiday) ali celo elektrokonzulzivno zdravljenje, je poleg psihotičnih motenj izboljša tudi parkinsonske znake.

Zdravljenje v poznejših stadijih terja občasne manjše spremembe: bolniki občasno slabše spijo, kar je lahko hud problem. Posebno izrazit postane tedaj, ko bolniki zaradi raznih ovir ne morejo na sprehode in so sicer manj aktivni. Če torej s povečano fizično dejavnostjo ne dosežemo normalnega spanja, se odločimo za hipno-

tične anksiolitike: zelo dobro se obnese flurazepam (Fluzepam) pred spanjem. Mnogo bolnikov ima velike težave z obračanjem v postelji, ponoči težko vstanejo ali ne morejo iz postelje, zelo pogosto so nočne bolečine. Nespečnost vse te težave močno poslabša. To se dogaja kljub temu, da večina bolnikov jemlje še antidepressivna zdravila, pa anksiolitike in celo hipnotike. Vseh teh težav ne moremo preprosto rešiti; treba je ugotoviti, za kakšen problem gre. Skušali bomo analizirati možnost visoke ali nizke plazemske koncentracije levodope in skušali ugotoviti preteče nevarnosti psihotičnih epizod. Običajno velikih sprememb bolnik ne potrebuje, preprosti ukrepi so dovolj za obvladovanje diskinezij, ne pa za obvladovanje vseh težav. Pozorni pa moramo biti na nemir ali celo zmedenost ponoči; to so znanilci psihotičnih zapletov, ki jih moramo ustrezno obvladati.

Pogost problem pri bolnikih je oteženo požiranje (disfagija). V takih primerih lahko namesto tablet ali kapsul uporabimo zdravilo v obliki, primernejši za požiranje (Madopar Dispersible), po katerem bomo posegli tudi pri bolnikih, ki jih je treba hraniti po sondi. Bogata proteinska prehrana lahko učinkovitost levodope zmanjša: proteini ovirajo absorpcijo levodope iz črevesja, zato bomo pazili tudi na kakovost in na čas obrokov. To je zelo pomembno tudi zato, ker ima večina bolnikov probleme z odvajanjem. Svetujemo ustrezno količino tekočin, ustrezno kakovost hrane, v skrajnem primeru pa še odvajala. Mineralna voda običajno zadošča.

Pogosto nas bolniki sprašujejo o škodljivosti alkohola; razlogov zoper uživanje zmernih količin piva ali vina ni prav nobenih. Tudi kajenja ni treba prepovedati; (iz neznanih razlogov zbolijo za Parkinsonovo boleznijo več nekadilcev kot kadilcev).

Mnogo bolnikov ima probleme z odvajanjem vode: pogosto morajo bolniki večkrat na vodo, večkrat je to združeno z urgenco (nujo). V poznejših obdobjih so namreč vegetativne motnje pogoste. Redkeje se pojavljajo težave s praznjenjem mehurja: te so posebno pogoste pri moških s povečano prostato. Antiholinergična zdravila težave še povečajo. Težave utegnejo biti tako izrazite, da terjajo urologovo pomoč.

Zaključek

Zdravljenje Parkinsonove bolezni je danes nedvomno mnogo uspešnejše, kot je bilo še pred nekaj leti. Res je današnje usmerjeno predvsem proti gibalnim motnjam. Moramo pa individualno reševati tudi druge težave – predvsem motnje v delovanju vegetativnega sistema in kognitivne motnje. Razen ustreznega obvladovanja motečih simptomov z zdravili je nujno vedeti za pomembne druge dejavnike, ki lahko poslabšajo bolnikove težave.

Zdraviti bomo začeli takrat, ko bodo to zahtevale bolnikove težave. Ni razloga, da bi z uvedbo zdravil zavlačevali. Včasih bomo že od samega začetka uporabljali večtirnno zdravljenje, morda z dodatkom inhibitorja MAO-B. Izbor drugih zdravil bo prilagojen vsakega bolniku posebej. Velikih in hitrih sprememb se bomo izogibali; zdravljenje bomo spreminjali in prilagajali zelo počasi. Odmerke levodope, dopaminskih agonistov in morda še česa bomo našli s preskušanjem. Odločanje o uporabi preparatov z dolgim učinkom ali pa tistih za lažje požiranje naj bo prav tako individualno, saj njihov učinek ni vedno enak. Zdravnik naj uporablja tista zdravila, ki jih dobro pozna. Ne izogibajmo se podkožnim injekcijam apomorfina, ki bolniku pomembno izboljšajo kakovost življenja.

Z zapleti naj se ukvarja nevrolog, ki te probleme dobro pozna. Tudi kroničnega bolnika, ki je dokaj dobro urejen, naj nevrolog vidi vsaj enkrat na leto. Ob takem ukrepanju bo zdravljenje večinoma upešno in prav lahko se bomo izognili sprejemu v bolnišnico, ki ni dobra rešitev. Zdravljenje z levodopo in drugimi snovmi, ki zvišajo količino dopamina v osrednjem živčevju, je sicer substitucijsko (nadomestno), vendar ni tako preprosto kot zdravljenje z inzulinom, s katerim smo ga primerjali. Že uravnati količino sladkorja v krvi z inzulinom je zelo zahtevno. Uravnavati količino neurotransmiterja, na katerega deluje toliko več snovi, pa je še zahtevnejše.

Literatura

- Mesec A. Zdravljenje bolnika s Parkinsonovo boleznijo. Nevrološki dnevi, Zbornik predavanj. Ljubljana: Katedra za nevrologijo MF 1986: 143–52.
- Mesec A. Parkinsonova bolezen. Med Razgl 1992; 31: 65–76.
- Pirtošek Z. Medical treatment of Parkinson's disease. Zdrav Vestn 1996; 65: Suppl III: 83–7.
- Calne DB. Treatment of Parkinson's disease. N Engl J Med 1993; 322: 1021–7.
- Marsden CD. Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psych 1994; 57: 672–80.
- Marsden CD. Thoughts on Parkinson's disease. In: Olanov CW, Lieberman AN eds. The scientific basis for the treatment of Parkinson's disease. New Jersey: Parthenon, 1992.
- Birkmayer W, Hornykiewicz O. Der L-dioxy-phenilalanin (Levodopa) – Effect bei der Parkinson – akinese. Wien Klin Woch 1961; 73: 787–7.
- Cotzias GC, van Woert LM, Shiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. N Engl J Med 1967; 276: 374–4.
- Parkinson Study Group. Effect of tocoferol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med 1993; 328: 176–83.
- Salo PT, Tatton WG. Deprenyl reduces the death of motoneurons caused by axotomy. J Neurosci Res 1992; 31: 394–400.
- Lees AJ, on behalf of the Parkinson's Disease Research Group of the UK. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. BMJ 1995; 311: 1602–7.
- Churchyard A, Mathias CJ, Boonkongchuen P, Lees AJ. Autonomic effects of Selegiline: possible cardiovascular toxicity in Parkinson's disease. Fourth International Congress of Movement Disorders. Vienna, Austria, 1996: 16–21. June.
- Rascol A, Montastruc JL, Guiraud-Chaumeil B, Clanet M. La bromocriptine comme premier traitement de la maladie de Parkinson. Resultats a long terme. Rev Neurol 1982; 138: 401–8.
- Rinne UK. Dopamine agonists as primary treatment in Parkinson's disease. In: Yahr MD, Bergmann KJ eds. Advances in neurology, Vol. 45. New York: Raven Press, 1986: 519–23.
- Lees AJ, Stern GM. Sustained bromocriptine therapy in previously untreated patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psych 1981; 44: 1020–3.
- Tsui JK, Ross S, Poulin K, Douglas J, Postnikoff D, Woodward W, Calne DB. The effect of dietary protein on the efficacy of L-dopa: a double blind study. Neurology 1989; 39: 549–52.
- Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psych 1990; 53: 96–101.
- Kempster PA, Frankel JP, Stern GM, Lees AJ. Comparison of motor response to apomorphine and levodopa in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psych 1990; 53: 1004–7.
- Bennett JP, Landow ER, Dietrich S, Schuh LA. Suppression of dyskinesias in advanced PD: moderate daily clozapine doses provide long-term dyskinesia reduction. Mov Dis 1994; 9: 409–14.
- Pirtošek Z, Merello M, Carlsson A, Stern G. Preclamol and parkinsonian fluctuations. Clin Neuropharmacol 1993; 6: 550–4.
- Price P, Parkes JD, Marsden CD. Tiapride in Parkinson's disease. Lancet 1978; 2: 1106–6.
- Klockgether T, Dichgans J. Do neuroleptic drugs still have a place in neurological therapy (Editorial). Neurology 1990; 237: 221–5.
- Pirtošek Z. Zdravljenje psihoz pri bolniku s Parkinsonovo boleznijo. Vice Versa 1996 (glasilo Psihiatrične klinike Ljubljana), 26–32.

Pregledni prispevek/Review article

UPORABA KRATKEGA PREIZKUSA SPOZNAVNIH SPOSOBNOSTI PRI OCENJEVANJU DEMENC

MINI MENTAL STATE AND ASSESSMENT OF DEMENTIA SYNDROM

Jože Jensterle,¹ Janez Mlakar,¹ David B. Vodusek²¹ Psihiatrična klinika, Klinični center, Center za klinično psihiatrijo, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje² Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-08-23, sprejeto 1996-09-11, ZDRAV VESTN 1996; 65: 577-82

Ključne besede: sindrom demence; kognitivni deficit; ocenjevanje; kratek preizkus spoznavnih sposobnosti

Izvleček – Izhodišča. Obravnavana je konstruktivna in nozološka veljavnost sindroma demence, pri čemer so prikazani tudi problemi ocenjevanja kognitivnih primanjkljajev demenčnih bolnikov. Predstavljena je slovenska različica mednarodno uveljavljene kratkega preizkusa spoznavnih sposobnosti skupaj z navodili za izvedbo testa, ocenjevanje in interpretacijo.

Zaključki. Avtorji razpravljajo o kliničnem pomenu testnih rezultatov in predlagajo, da se test uporablja v širšem okviru zdravniškega pregleda skupaj z anamnezo, klinično oceno, laboratorijskimi izvidi ter drugimi preiskavami.

Uvod

Zdravnik se pri delu z bolniki, še posebej starejšimi, pogosto srečuje z vprašanjem njihove intelektualne ohranjenosti. Oceno kognitivnega statusa potrebuje tako za diagnostično opredelitev kot tudi za načrtovanje zdravljenja, svetovanje svojcem in oblikovanje strokovnih mnenj za različne namene. Veliko podatkov o intelektualni ravni bolnika dobi iz pogovora z njim, iz načina komuniciranja, besednega zaklada, znanja in predstav, ki jih izraža, razumevanja vprašanj in odgovarjanja na nekatere enostavne naloge, ki mu jih lahko za preizkus postavi.

Vendar vtis, ki ga zdravnik dobi na osnovi nestandardiziranega postopka, ni zanesljiv in je pogosto premalo natančen. Treba je uporabiti psihološke metode ocenjevanja, ki jih deloma lahko opravi zdravnik sam, lahko pa napoti bolnika na pregled h kliničnemu psihologu. Pri postopkih ocenjevanja razlikujemo tiste, ki so usmerjeni ožje v testiranje pri motnjah posameznih višjih živčnih dejavnosti (kot npr. pri afazijah, apraksijah – glej 6), od onih, ki želijo opredeliti splošno intelektualno ohranjenost. Za pregled bolnikov, pri katerih se postavlja sum na bolj kompleksno oz. razširjeno prizadetost višjih živčnih dejavnosti, so se v nevrološki in psihiatrični praksi v tujini za rabo zdravnika uveljavili kratki postopki, ki ne zahtevajo več kot 5 do 10 minut, in vsebujejo naloge, ki niso toliko zahtevne, da tudi starejši bolniki pri preizkusu ne bi mogli sodelovati. Gre za postopke, kot so (omenjamo nekatere iz anglosaškega govornega področja): Short portable mental status questionnaire (1), Information – memory concentration test (2), Cognitive capacity screening examination (3), Mini mental state examination (4).

Folsteinov Mini mental state examination se je najbolj razširil, doživel številne prevode in priredbe in je postal na mnogih klinikah

Key words: dementia syndrom; cognitive deficits; assessment; mini mental state examination

Abstract – Background. Dementia syndrom is described along with the problems of assessment of cognitive impairment in demented patients. Guidelines for application, scoring and interpretation of a slovenian version of Mini Mental State Examination are given.

Conclusions. The authors discuss clinical relevance of test results and give some suggestions for appropriate use of the test.

po svetu nepogrešljiv instrument za orientacijsko oceno mentalnega stanja. Pri nas ga je že pred desetletjem za uporabo na psihiatriji priredil Jensterle (5). Neodvisen prevod je objavil Vodusek (6). Pozitivne izkušnje s testom so nas spodbudile, da ga natančneje obdelamo, podamo podrobnejša navodila za podeljevanje in vrednotenje in poskrbimo za pravilno rabo in interpretacijo testnih rezultatov. V tem sklopu predlagamo tudi slovensko prirejeno ime: Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti (KPSS). Standardizacija na širši populaciji slovenskih starostnikov je v teku. KPSS je predvsem uporaben pri pregledu bolnikov s sumom na demenco. Ker želimo opozoriti na možnosti in omejitve KPSS, je smiselno na kratko spregovoriti o tem bolezenskem sindromu.

Sindrom demence

Dejstvo je, da so opredelitve in poudarki v zvezi s študijami demenc še vedno v različnih strokah in pri različnih avtorjih različni. Najbolj splošno lahko demenco opredelimo kot (hujši) upad prej obstoječih intelektualnih sposobnosti, brez motenj zavesti, do česar pride zaradi možganske okvare oz. bolezni in se v vedenju kaže kot socialna in delovna nezmožnost. Nekateri avtorji uporabljajo strokovni izraz le za progresivne sindrome degenerativnih nevropatoloških procesov, drugi pa širše, ne glede na vzrok in so glede prognoze nevtralni.

Nejasnosti nastajajo, ker se včasih beseda demenca uporablja za označevanje degenerativnih možganskih bolezni, drugač pa za označevanje vedenjskega sindroma, ki je posledica že napredovale bolezni. Ko govorimo o bolezni, je logično, da imamo v mislih ves potek: začetek, ko se v umskih sposobnostih in vedenju kažejo minimalni in komaj vidni znaki prizadetosti; napredovanje bo-

lezni, ki vodi, če bolezní ni mogoče uspešno zdraviti, do vse večjega propada sposobnosti. S tem v zvezi govorimo (pravzaprav neustrezno) o »zgodnji« ali »začetni« demenci, čeprav so izražene samo nekatere specifične in subtilne motnje (npr. spominske).

Sodobne klasifikacije bolezni (DSM-IV, MKB 10) obravnavajo demence kot organske možganske sindrome in jih kvalificirajo glede na domnevni vzrok. Sindrom demence je opredeljen s tremi kriteriji: 1. mentalno deterioracijo, 2. funkcionalno prizadetostjo, 3. nevroanatomskimi oz. nevrofiziološkimi abnormnostmi.

Mentalna deterioracija je operacionalizirana s klinično oceno mentalnega statusa in rezultati na psiholoških testih mentalnih sposobnosti.

Funkcionalno prizadetost ocenimo na osnovi avto- in heteroanamneze. Pomembno je, da si ustvarimo jasno sliko o bolnikovem vedenju pred začetkom bolezni, nastopu in poteku sprememb v bolnikovih vsakodnevni dejavnostih ter aktualnem funkcioniranju. Pri tem so lahko v pomoč različne vedenjske ocenjevalne lestvice; ena takšnih je npr. Functional Rating Scale (7). Kolikor je avtorjem znano, pri nas nobena od teh lestvic še ni uvedena v prakso.

Za opredelitev organskega substrata demence so bistvene laboratorijske preiskave. Katere preiskave bodo opravljene, odloči zdravnik na osnovi kliničnega pregleda in anamnestičnih podatkov.

Demenca mora torej kot sindrom izpolnjevati našete splošne kriterije, sicer pa jo glede na vzrok opredelimo kot določeno bolezen (npr. Alzheimerjeva bolezen, Huntingtonova horeja ipd.). Z ozirom na različne etiologije in nevropatološke mehanizme se klinične slike bolezni s sindromom demence lahko tudi precej razlikujejo. V nadaljnjem tekstu bomo izraz demenca uporabljali kot sinonim za »sindrom demence«, kakor je nasploh običajno v klinični praksi.

Glede na nevropsihološke značilnosti (kognitivne in vedenjske) in pa možganske strukture, ki jih primarno zajamejo patološki procesi, lahko delimo demence v kortikalne in subkortikalne. Nevrokemične študije, ki proučujejo motnje nevrottransmiterskih sistemov (8), sicer ne podpirajo takšne delitve, vendar je uporabna v praktične namene, saj se obe vrsti demenc, vsaj dokler ne napredujejo do težje oblike prizadetosti, značilno razlikujeta glede na kognitivne deficite in vedenjske značilnosti.

Za kortikalne demence je značilna motnja delovanja naslednjih kortikalnih področij: mediotemporalnih, asociacijskih temporo-parieto-okcipitalnih in frontotemporalnih. Glede na to, katera področja so zajeta s patološkim procesom, kažejo kortikalne demence različne slike kognitivnih motenj. Pri mediotemporalni lokalizaciji so v ospredju spominske motnje; za posteriorna asociacijska področja so značilne motnje višjih živčnih dejavnosti, kot npr. agnozije, apraksije, afazije itd.; za anteriorne lokalizacije so značilni deficiti v iniciaciji in organizaciji mišljenja in aktivnosti.

Pri subkortikalnih demencah je prizadeta funkcija fronto-striatnega sistema. Spoznavni procesi so moteni zaradi upočasnenosti, nezmožnosti vključevanja pridobljenih znanj v aktualen miselni proces; zato so ti bolniki nefleksibilni, imajo težave pri sekvencioniranju dejavnosti, so raztreseni; prisotna je pozabljivost zaradi šibke koncentracije. Relativno zgodaj se pojavijo tudi emocionalne in osebnostne spremembe, kot npr. depresija in apatija. Elementarne kognitivne sposobnosti so ohranjene.

Med kortikalnimi demencami je najbolj pogost vzrok Alzheimerjeva bolezen, sledijo infarkti večjih možganskih arterij, Pickova bolezen. Subkortikalna demenca se razvije pri bolnikih z boleznimi bazalnih ganglijev (progresivna supranuklearna paraliza, Parkinsonova bolezen, Huntingtonova horeja), boleznimi bele substance (multipla skleroza), vaskularnimi boleznimi (npr. lakunarno stanje, Binswangerjeva encefalopatija), hidrocefalusom, toksičnimi in metaboličnimi encefalopatijami, itd.

Demenca je lahko statična (npr. postravmatska in postencefalitična), progresivna (npr. pri Alzheimerjevi bolezni) ali reverzibilna (npr. pri hidrocefalusu z normalnim pritiskom).

Sindrom demence se pri podrobnejšem preučevanju izkaže kot zelo heterogen. Demence različne etiologije kažejo različne vrste spoznavnih deficitov. Celó znotraj istega tipa demence (npr. pri Alzheimerjevi bolezni) konfiguracije spoznavnih deficitov lahko znatno variirajo (9). Do podrobnosti lahko opredelimo prizadetost spoznavnih funkcij z natančnim nevropsihološkim pregledom. Pri tem lahko uporabimo testne baterije, ki so sestavljene posebej v ta namen, kot je npr. Mattisov »Pregled mentalnega stanja pri starejših bolnikih s psihoorganskim sindromom« (10), ali pa testiranje po klinični presoji usmerimo na določeno področje in izberemo teste, ki bodo za razjasnitev konkretnega problema pri bolniku najbolj ustrezni (glej 11). Na Psihiatrični kliniki v Ljubljani uvajamo Erzigkeitov Kratek test kognitivnih dejavnosti (12), ki predstavlja sodobno verzijo tovrstnih preizkusov za dementne bolnike.

Celovita diagnoza pri posameznem dementnem bolniku zahteva prepoznavanje osnovne bolezni, poleg tega pa tudi oceno socialnega funkcioniranja in kognitivnih sposobnosti. Obstajajo vseobsežne sheme medicinske in psihološke eksploracije, ki so nam v pomoč pri diagnosticiranju tipa in stopnje dementnosti, npr. CAM-DEX (13), SIDAM (14). Prevod slednjega je oskrbel M. Možina, vendar je neobjavljen in še ni prirejen za naše okolje.

KPSS se omejuje samo na globalno oceno generaliziranih spoznavnih deficitov. Služi kot kratek in orientacijski pripomoček.

Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti (KPSS)

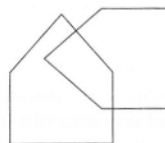
KPSS je podrobneje opisan v navodilih o izvedbi. Uporablja ga lahko zdravnik ali psiholog. Del nalog KPSS zahteva samo besedni odgovor. Te postavke se nanašajo na orientiranost, spomin in pozornost. Drugi del zahteva tudi praktično izvajanje navodila, pisanje in risanje: gre za naloge izpolnjevanja besednega navodila, pisnega navodila, pisanje spontanega stavka in prerisovanje sestavljenega lika. Zaradi pisanja in risanja imajo osebe s slabšim vidom lahko težave. Te lahko zmanjšamo tako, da dovolimo pisavo z velikimi črkami. Pri naročilu bolnika za pregled ga opozorimo, naj prinese s seboj očala. Test časovno ni omejen.

Testni material

Za izvedbo testa potrebujemo: obrazec KPSS, list papirja, podlago za pisanje (če delamo z ležečim bolnikom), svinčnik, ročno uro in dve predlogi.

Na obrazec KPSS vpisujemo odgovore in ocene. Ko test dovolj obvladamo, nam obrazec KPSS zadošča za testiranje in vrednotenje. Dokler pa testa še ne poznamo dovolj, moramo pazljivo slediti navodilom.

Predlogi imata dimenziji A5. Na prvi je pisno naročilo: ZAPRITE OČI. Na drugi predlogi iste dimenzije je lik, ki ga mora bolnik prerisati:



Izvedba testa in vrednotenje postavk

Orientacija

Vprašanja 1-10 zajemajo časovno in krajevno orientacijo. Postavke 1 do 5 se nanašajo na posamezne sestavine časovne orientacije (leto, letni čas, mesec, dan v tednu, dan v mesecu).

V 6. postavki sprašujemo po tem, kje se bolnik trenutno nahaja. Kot pravilen štejemo vsak odgovor, ki izraža ustrezno krajevno orientacijo. Bolnik mora povedati, ali je v ambulantni, zdravstve-

nem domu, bolnišnici, na svojem domu ipd. Pri tem ne gre za točen naziv ustanove, kjer se nahaja.

Na splošno velja, da je pri ocenjevanju teh postavk poudarek na orientiranosti in ne na znanju. Če pri vprašanih o kraju, občini ali slovenski pokrajini (8–10) bolnik pokaže pomanjkljivo znanje, vendar je iz odgovora ali dodatnega vprašanja razvidno, da je glede vprašanega pravilno orientiran, ocenimo odgovore kot pravilne. Na 9. vprašanje štejemo kot pravilen odgovor, če pove kako staro ime občine ali če se drži razmejitev občin, kakršna je veljala pred reformo občinskega sistema. Pri 10. vprašanju mu lahko pomagamo, da vprašanje bolje razume, tako da naštejemo dve pokrajini, npr. Primorska, Notranjska. Pri tem pa ne imenujemo pokrajine, v kateri se trenutno nahaja. Za področje Ljubljane šteje za pravilen odgovor »Ljubljana« ali »Gorenjska«.

Zapomnjivost

Bolniku v razmaku 1 sekunde povemo besede: žoga, drevo, zastava. Neposredno za tem jih ponovi. Za vsako pravilno obnovljeno besedo dobi po eno točko. Če si vseh treh besed ne zapomni prvič, ocenimo dosežek, potem pa mu jih še enkrat ponovimo in zahtevamo obnovo. Ponavljamo, dokler si ne zapomni, vendar po šestih neuspešnih poskusih prenehamo.

Ko bolnik besede obnovi, mu posebej naročimo, naj si te tri stvari zapomni, ker ga bomo pozneje še enkrat vprašali po njih.

Pozornost in računanje

V postavkah 14–18 sta zajeti dve nalogi: odštevanje po 7 od 100 in črkovanje besede »lonec« od zadaj naprej. Če bolnik brez napake petkrat zaporedoma odšteje 7, dobi 5 točk in preidemo na spominsko reprodukcijo. Če pa naredi pri odštevanju eno ali več napak, vrednotimo vsako posamezno pravilno odštevanje s po eno točko, potem pa naredimo še preizkus črkovanja. Besedo normalno povemo, testiranec pa jo mora črkovati od zadaj naprej. V tem preizkusu dobi po eno točko za vsako črko v pravilnem zaporedju od zadaj naprej. Od obeh preizkusov upoštevamo tistega, pri katerem je bolnik dosegel boljši rezultat. Navajamo nekaj primerov ocenjevanja delno pravilnih odgovorov:

100, 93, 86, 78, 71, 64	= 4 točke
CENO	= 4 točke
CNOL	= 3 točke
CENL	= 3 točke
CNL	= 1 točka

Spominska reprodukcija

Testiranec se mora spomniti treh besed iz postavk 11–13. Za vsako pravilno obnovljeno besedo dobi po eno točko.

Poimenovanje predmetov

Pri postavkah 22 in 23 osebi pokažemo predmet, ki ga mora poimenovati.

Za vsak pravilen odgovor dobi eno točko.

Ponovitev stavka

Postavka 24 zahteva ponovitev oblikovno precej nenavadnega stavka: »Nobenih in, če, ampak.« Kot pravilno štejemo samo dobesedno ponovitev. V navodilu posebej poudarimo: »Prosim, da dobro poslušate in dobesedno ponovite.«

Izvajanje tristopenjskega ustnega ukaza

S postavkami 25–26 preizkušamo sposobnost izvajanja tristopenjskega ustnega ukaza. Preiskovanca opozorimo: »Zdaj vam bom naročil, da nekaj naredite, in vi boste morali storiti točno to, ne da bi kaj izpustili.« Pred njim podrži list papirja in mu preberemo celoten tristopenjski ukaz: »Prepognite tale list papirja na polovico, ga položite na kolena, nato pa ga izročite meni.«

Ko končamo navodilo, izročimo papir. Navodila ne ponavljamo in ne pomagamo pri izvajanju. Za vsako pravilno izvedeno stopnjo dobi preiskovanec eno točko.

Izvajanje pisnega navodila

V 28. postavki gre za branje in izvajanje pisnega navodila. Pred osebo položimo list papirja, na katerem piše ZAPRITE OČI in rečemo: »Preberite, kaj piše na tem listu in potem to naredite.«

Če oseba v času, ko lahko pričakujemo odgovor, zamaži, ocenimo z eno točko.

Pisanje

Za 29. postavko potrebujemo list papirja. Izročimo ga osebi skupaj s pisalom in prosimo, naj napiše kakršenkoli stavek. Z eno točko ocenimo, če ima stavek vsaj osebek in povedek in je smisel. Slovnicih in pravopisnih napak ne ocenjujemo. Oseba naj stavek napiše spontano.

Prerisovanje

Pred osebo položimo list z dvema prekrivajočima se peterkotnikoma in ji damo še prazen list in svinčnik. Rečemo: »Prerišite tole.« Predlogo ima oseba pred seboj, dokler ne konča. Naloga je končana, ko sta lika uspešno prerisana ali ko oseba na naše vprašanje pritrdi, da je končala. Z eno točko ocenimo storitev, ki izpolnjuje naslednje kriterije:

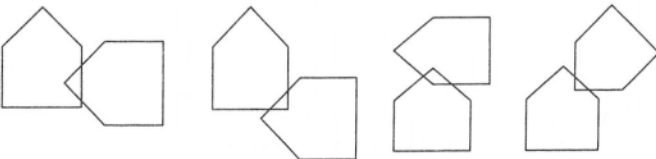
- lika imata vsak po 5 kotov;
 - lika se sekata v dveh točkah, in sicer na dveh straneh obeh likov;
 - desni lik mora s konico segati v levega.
- Tremorja in rotacije ne štejemo kot napake.

Primeri ocenjevanja prerisovanja:

1 točka



0 točk



Vrednotenje in klasifikacija rezultatov

Pravilni odgovor dobi eno točko. Seštevek točk je končni rezultat. Maksimalno število točk je 30.

Pri presejalni rabi testa klasificiramo rezultate statistično glede na verjetnost, da se pri posamezniku pojavljajo motnje:

- 24–30 brez deterioracije,
- 20–23 verjetna deterioracija,
- 0–19 zelo verjetna deterioracija.

Optimalna razmejitev med normalnim dosežkom in kognitivnim primanjkljajem je pri 23 točkah (4, 15, 16).

Takšna statistična napoved velja za kateregakoli posameznika (neidentificiranega) iz določene populacije. Uporabna je za presejalne namene. Problematika selektivnosti in specifičnosti testa ter možnost napačno pozitivnih in napačno negativnih klasifikacij je obravnavana v nadaljevanju prispevka v okviru psihometričnih lastnosti testa.

V klinični praksi imamo opraviti s konkretnim posameznikom, za katerega se postavlja vprašanje, ali je ali ni dementen. V tem primeru ni smiselno uporabljati statistične logike in pojmov verjetnosti, npr. pri rezultatu KPSS 19: »sindrom demence je zelo verjeten«.

KRATEK PREIZKUS SPOZNAVNIH SPOSObNOSTI

Prirejeno po M. F. Folstein: Mini Mental State

Priimek in ime:
Rojstni datum:
Datum testiranja:

1. Katerega leta smo?	6. Kje ste zdaj?
2. V katerem letnem času smo?	7. V katerem nadstropju se nahajate?
3. Katerega meseca smo?	8. V katerem kraju (mestu)?
4. Kateri dan v tednu je danes?	9. V kateri občini?
5. Katerega smo danes?	10. V kateri od slovenskih pokrajin?

11. Povedal(a) vam bom nekaj besed. Zapomnite si jih in jih ponovite, potem ko jih končam. (Besede izgovarjamo v razmaku 1 sekunde.)
12. ŽOGA, DREVO, ZASTAVA.
13.

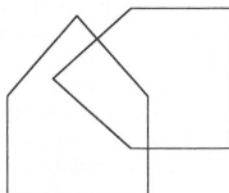
14. Odšteвайте od 100 po 7, od dobljenega števila spet 7 in tako naprej.
15. Torej: 100 manj 7 je ...? (100, 93, 86, 79, 72, 65)
16. Drugo vprašanje
17. Zdaj vam bom povedal(a) eno besedo. Črkuje jo v obratnem vrstnem redu. Beseda je: L O N E C.
18.

19. Ponovite, prosim, tri stvari, za katere sem vam prej naročil(a), da si jih zapomnite.
20. (ŽOGA, DREVO, ZASTAVA)
21.

22. Kaj je to? (URA)
23. Kaj je to? (SVINČNIK)
24. Ponovite za mano stavek: NOBENIH IN, ČE, AMPAK.

25. Prepognite tale list papirja na polovico.
26. ga položite na kolena,
27. nato pa ga izročite meni.

28. Preberite, kaj piše na tem listu in potem to naredite (ZAPRITE OČI).
29. Napišite, prosim, nek stavek.
30. Prerišite tole.



Skupno število točk _____

Do jasne individualne diagnostične opredelitve pridemo tako, da uporabimo še druge podatke, ki jih dobimo s pomočjo anamneze, klinične eksploracije in laboratorijskimi preiskavami.

Pri že diagnosticirani demenci se KPSS uporablja za določitev stopnje upada (4). Manjše ko je število točk, večji je upad. V literaturi navajajo nekoliko različne meje kategorij (npr. 17); v naši praksi uporabljamo naslednjo razdelitev:

- 19–23 blažja prizadetost,
- 11–18 srednja prizadetost,
- 0–10 težja prizadetost.

Za določanje stopnje upada je gornja klasifikacija samo orientacijska, pri posamezniku pa je treba upoštevati psihometrične značilnosti KPSS in druge dejavnike na strani testirance, ki vplivajo na rezultat, o čemer razpravljamo v nadaljevanju.

Psihometrične lastnosti testa

KPSS uporabljamo psihometrično, kadar se oziramo predvsem na testni rezultat, ki ga primerjamo z normami in glede na odstopanje od kriterijev določamo stopnjo prizadetosti.

Kljub razširjenosti testa so njegove psihometrične lastnosti šibke. Že Folsteinova verzija je bila pomanjkljivo opremljena z navodili, tako da različne ustanove in tudi posamezniki ne uporabljajo popolnoma istih postopkov in načinov vrednotenja, kar zmanjšuje objektivnost testa. Po svetu kroži veliko različnih obrazcev »Mini Mental State«, kjer je na enem listu povedano vse o testu. Ob primerjanju različnih oblik, ki jih včasih širijo kar farmacevtske firme, smo ugotovili precejšnje razlike; ponekod so navodila v navzkri-

žju s pravili vrednotenja, večinoma pa manjkajo natančna navodila, ki bi omogočila objektivno in od testatorja neodvisno vrednotenje. To pomanjkljivost smo skušali odpraviti pri slovenski prireditvi, v kateri smo kar se da natančno opredelili tako način izvedbe kot tudi način vrednotenja. KPSS je prirejen tako, da je primerljiv z originalnim testom, s tem pa prevzema tudi večino njegovih šibkosti.

Problematična je zanesljivost KPSS. Pri ponovnih testiranjih dobimo rezultate, ki s prvotnimi ne korelirajo v takšni meri, kot se to običajno zahteva od dobrega testa. Razlog za slabo zanesljivost je kratkost testa. Test zajema mnoga področja (orientacijo, pomnjenje, poimenovanje itd.) in večinoma je enemu področju namenjena le ena naloga. Znano je, da testi pridobivajo na zanesljivosti z večjim številom nalog, ki merijo isto sposobnost. Praktična prednost majhne časovne porabe se nujno odraža v slabši zanesljivosti rezultata.

KPSS je sicer po videzu veljaven (face validity), saj je že iz postavk razvidno, da meri spoznavne sposobnosti. O konstruktni veljavnosti ne moremo govoriti, ker KPSS ne sloni na izdelani teoriji oz. »konstruktu«¹ dementnosti. Zaradi tega test ne nudi možnosti za analitično interpretacijo. Težave se pojavljajo tudi ob kriterijski veljavnosti, ko za merilo vzamemo klinično diagnozo. Študije so pokazale, da nizek rezultat na Mini Mental State na širši psihiatrični in nevrološki populaciji nima visoke korelacije z diagnozo demence. Za to so drugi razlogi, zaradi katerih osebe dosegajo nizke rezultate pri testu, npr. nizka izobrazba, nespodbudno okolje, subkulturni vplivi, somatska in psihiatrična bolezen. Da bi lahko podali veljavno interpretacijo, moramo poleg testnih rezultatov upoštevati še kvalitativne kazalnike testnega vedenja ter klinične in laboratorijske podatke.

Občutljivost je odvisna od težavnosti testnih postavk. Težje naloge razločujejo manj prizadete osebe, lahke naloge pa tiste s težjimi deficiti. KPSS je relativno manj občutljiv na gornjem delu distribucije in blazjih spoznavnih motenj z njim ne zaznamo. Slab rezultat, če je veljaven, govori za že napredovano dementnost. Prvih znakov dementnosti s KPSS ne bomo odkrili. Po drugi strani pa bomo lahko s KPSS dobro razlikovali stopnje že napredovale demence. Od določitve kritičnega rezultata je odvisno, kako selektiven oz. specifičen bo test. Pri standardni kritični razmejitvi pri 23/24 točkah je po nekaterih raziskavah (14, 15) kar 30 ali več odstotkov možnosti napačno pozitivnih diagnoz. Z nižanjem kriterija se možnost napačno pozitivnih diagnoz manjša, viša pa se možnost napačno negativnih diagnoz. Od namena uporabe testa je torej odvisno, kako strog kriterij na testu bomo upoštevali. Kadar nam gre za to, da zajamemo samo tiste bolnike, ki so z veliko verjetnostjo dementni, ni pa pomembno, če nekatere izpustimo (ko npr. sestavljamo skupino za raziskavo), vzamemo za kriterij nizek rezultat (19 ali manj točk na KPSS). Kadar pa nam je pomembno, da ne izpustimo nikogar, ki bi lahko kazal znake dementnosti, kot npr. pri presejalnem testiranju, ko se izogibamo predvsem napačno negativnim diagnozam, vzamemo kot kritični rezultat višje število točk (npr. 23 in manj). Zaradi nespecifičnosti presejalnega testnega indikatorja je zato v kliničnem delu vedno potrebna še individualna klinična diagnoza.

KPSS dobro razlikuje zdrave starostnike od starostnikov s kognitivnimi motnjami različne etiologije. Folstein (4) je našel rezultat na Mini mental state nižji od 21 samo pri bolnikih z demenco, delirijem, shizofrenijo ali afektivno psihozo; nihče od zdravih starostnikov ni imel rezultata nižjega od 20. V normalni populaciji se povprečje nižje od 24 pojavlja samo pri osebah z manj kot štirimi leti šolanja in pri starostnikih nad 85 let z osnovnošolsko izobrazbo. Starostniki z vsaj začetno srednjo izobrazbo imajo tudi v visoki starosti rezultate nad 24.

Na mešanem psihiatričnem in nevrološkem vzorcu so možnosti razlikovanja manjše. V neki študiji (15) je razmejitev 23/24 v 82% pravilno ločevala delirantne in dementne bolnike od ostalih (specifičnost), v 87% pa je bila klasifikacija na njeni osnovi skladna s psihiatrično diagnozo (občutljivost). Delež napačno pozitivnih klasifikacij je bil 39,4%, delež napačno negativnih pa 4,7%. Pri raz-

mejitveni vrednosti 21/22 znaša občutljivost 70%, specifičnost pa 93%.

V psihometričnem smislu ugotovljenega rezultata ne interpretiramo, ampak ga razumemo kot merski rezultat, katerega pomen je določen s statistično klasifikacijo primerljivih testnih dosežkov standardizacijske populacije. V diagnostične namene je uporaba upravičena samo v širšem okviru zdravniškega pregleda, ko se rezultat testiranja interpretira v skladu z anamnezo, klinično oceno, laboratorijskimi izvidi in drugimi preiskavami.

Klinična uporaba, diagnostična relevantnost in diferencialna diagnoza

Pri klinični uporabi testa se moramo zavedati omejitev KPSS in upoštevati posebnosti, ki se pojavljajo pri posameznih vrstah demenc in stopnjah napredovanosti sindroma.

Nizek testni rezultat lahko dobijo posamezniki zaradi dejavnikov, ki niso povezani s sindromom dementnosti. Na (ne)uspešnost pri reševanju nalog pomembno vplivajo izobrazba, kulturna pripadnost, življenje v domu za ostarele, starost, somatska bolezen, depresivnost in druge psihiatrične bolezni. Tako bo lahko npr. slabo izobražen starostnik, ki ni vajen dela s svinčnikom in papirjem, izkazal na nalogah prerinjanja in/ali pisanja zelo slab rezultat, ne da bi ustrežal drugim kriterijem dementnosti in v svojem okolju ustrezno funkcionira. Obratno pa je v izjemnih primerih lahko dobro izobražen bolnik z Alzheimerjevo boleznijo na KPSS relativno uspešen (rezultat nad kritično mejo), čeprav v vsakdanjem funkcioniranju že očitno kaže znake dementnosti. Osebe v domski oskrbi pogosto zapadejo v odvisnost in nesamostojnost, tako da se več ne zanimajo za dogajanja v širšem okolju; posledica tega je, da npr. ne vedo za tekoči datum, se pri težjih nalogah ne angažirajo dovolj in nasploh v testni situaciji niso motivirani.

Pri začetni Alzheimerjevi bolezni so prisotni deficiti na področju epizodičnega, prospektivnega in semantičnega spomina ter abstraktivnih sposobnosti. Navzven se deficiti kažejo v napakah poimenovanja, težavah v razumevanju kompleksnih pomenskih odnosov med pojmi, težavah pri iskanju ustreznih besed, pozabljanju nameranih aktivnosti, pozabljanju dogodkov oz. njihovega časovnega in krajevnega konteksta, neiznajdljivosti v novih situacijah itd. Naštete vidike kognitivnega funkcioniranja lahko merimo s posebnimi nevropsihološkimi testi, KPSS pa jih ne zajema v zadostni meri, tako da se v končnem rezultatu ne odražajo toliko, da bi bil znižan pod kritično mejo. Kritičen rezultat na KPSS se pojavlja šele pri napredovani stopnji bolezni.

Kognitivne motnje pri subkortikalnih demencah se kažejo kot upočasnenost miselnih procesov (bradifrenija), nefleksibilnost v uporabi sicer ohranjenih znanj in pozabljivost zaradi motenj pozornosti. Bolnik ima težave pri reševanju problemov, kjer je treba integrirati raznovrstne podatke, pri sekvencioniranju aktivnosti in kontroli poteka dejavnosti. Zaradi teh težav bolnik pogosto opusti prizadevanja. Na KPSS pa tudi na testih splošne inteligentnosti Wechslerjevega tipa večina nalog nima tovrstnih zahtev in je zato celotni rezultat običajno normalen. Posebnosti, ki se na KPSS kažejo, pa so: večja poraba časa, odpovedovanje pri zaporednih številkah (»pozornost in računanje«) zaradi motenj v mentalni kontroli, nepopoln odložen priklic besed (»spominska reprodukcija«) zaradi interference z vmesno dejavnostjo. Pri boleznih bazalnih ganglijev se pojavljajo specifične težave pri grafomotoričnih nalogah (»prerinjanje«, »pisanje«).

Depresija lahko pri starostnikih zniža raven kognitivnega funkcioniranja do takšne mere, da rezultatov ni mogoče razlikovati od storitev dementnih bolnikov. Pri diferencialni diagnozi sta v pomoč anamneza in kvalitativna analiza testnega vedenja. Odločilen anamnestični podatek je, ali kognitivni upad sovпада s pojavom depresivnega razpoloženja. Glede načina reševanja testnih nalog opažamo, da depresivni bolnik večinoma odgovarja z »ne vem«. Odložena spominska reprodukcija pri njem običajno ni bistveno slabša od neposredne obnovitve, ker ima več težav z registracijo

informacij kot z njihovo retenco. Storitve depresivnega bolnika so pogosto nekonistentne, tako da dobro odgovarja na nekatere naloge, slabo pa na druge; pri tem se dogaja, da uspe na težjih in odpoveduje na lažjih. Izkušen klinik ima pri depresivnem bolniku občutek, da bi naloge zmožel, vendar nima za to dovolj volje, medtem ko je pri dementnem vtis obraten.

Zaključek

Za diagnozo demence morajo biti izpolnjeni trije kriteriji: mentalna deterioracija, funkcionalna prizadetost, somatska bolezen oz. okvara. KPSS zajema le prvi kriterij, t.j. kognitivni status bolnika. Rezultat pod kritično mejo še ne opravičuje diagnoze demence, ampak morata za to biti izpolnjena tudi druga dva kriterija. Kriteriji so komplementarni, vsak zajema svoje področje, prisotnost enega še ne pomeni prisotnosti drugih dveh.

Kar zadeva oceno kognitivnih sposobnosti, je KPSS le orientacijski in zelo splošen pripomoček. Z njim ne moremo dobiti diferencialnega vpogleda v strukturo umskega upada.

Normalen rezultat na KPSS ne izključuje specifičnih in/ali subtilno izraženih deficitov. KPSS je manj občutljiv za »začetno« prizadetost pri Alzheimerjevi bolezni, za demence frontalnega tipa in za subkortikalne demence. Tako se npr. pri Huntingtonovi horeji pojavi znižan rezultat šele, ko nastopi atrofija nucleus caudatusa (18).

Kadar dobimo nizek rezultat na KPSS, lahko zanesljivo govorimo o kognitivnem deficitu, ne smemo pa delati prehitrih diagnostičnih sklepov, saj lahko tak rezultat dobijo tudi depresivni ali šolsko in sociokulturno prikrajšani starostniki.

Pravilno lahko test uporablja samo strokovnjak, ki upošteva teoretična znanja in klinične izkušnje z demencami. Test KPSS je zato pridržan za uporabo v zdravstvu.

Zahvala

Ob tej priložnosti se zahvaljujemo prim. dr. Jožetu Darovcu, direktorju Psihiatrične klinike Ljubljana, za podporo pri nevropsiholoških raziskavah in razvoju stroke.

Literatura

1. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain defects in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975; 23: 433–41.
2. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatr* 1968; 114: 797–811.
3. Jacobs J, Bernhard MR, Delgado A, Strain JJ. Screening for organic mental syndromes in the medically ill. *Ann Int Med* 1977; 86: 40–6.
4. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. »Mini Mental State«. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.
5. Jensterle J. Mini mentalni status. Priredba MMS. Interno gradivo Psihiatrične klinike Ljubljana 1984.
6. Vodusek DB. Višja živčna dejavnost. *Med razgl* 1992; 31: 369–400.
7. Crockett D, Tuokko H, Koch W, Parks R. The assessment of everyday functioning using the Present Functioning Questionnaire and the Functional Rating Scale. *Clin Geront* 1989; 8 (3): 3–25.
8. Cross AJ. Neurochemical studies of cortical and subcortical dementias. In: Kerwin R ed. *Neurobiology and Psychiatry*, Vol.1. Cambridge: Cambridge University Press, 1991: 123–35.
9. Parks RW, Zec RF, Wilson RS. *Neuropsychology of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1993.
10. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Bellak L, Karasu TB eds. *Geriatric Psychiatry*. New York: Grune & Stratton, 1976, str. 77–121.
11. Jensterle J, Mlakar J, Kobal M. Nevropsihološko ocenjevanje bolnikov z možganskimi okvarami. *Zdrav vestn*, 1992; 61: 341–5.
12. Erzigkeit H. SKT: A short cognitive performance test for assessing memory and attention. Weinheim: Beltz Test GmbH, 1992.
13. Roth M, Huppert F A, Tym E, Mountjoy CQ. *The Cambridge examination for mental disorders of the elderly*. Cambridge: Cambridge University Press, 1988.

14. Zaudig M, Mittlehammer J, Hiller W. Structured Interview for the diagnosis of Dementia of the Alzheimer Type, Multi-infarct-dementia and dementia of other etiology according to ICD-10 and DSM-III-R - SIDAM. Munich: Verlag Fabian Höpker (VFH), 1989.
15. Anthony JC, LeResche L, Niaz U, Von Körf MR, Folstein MF. Limits of the Mini-Mental State as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med*, 1982; 12: 397-408.
16. Bassett S S, Folstein M F. Cognitive impairment and functional disability in the absence of psychiatric diagnosis. *Psychol Med*, 1991; 21: 77-84.
17. Johnson MK, Hermann AM. Semantic relations and Alzheimer's disease: An early and disproportionate deficit in functional knowledge. *J Int Neuropsychol Soc*, 1995; 1: 568-74.
18. Starkstein SE, Brandt J, Folstein S, Strauss M, Berthier ML, Pearlson GD, Wong D, McDonnell A, Folstein M. Neuropsychological and neuroradiological correlates in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1988; 51: 1259-63.

Pregledni prispevek/Review article

ZDRAVLJENJE POLICISTIČNE BOLEZNI JAJČNIKOV

TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARIAN DISEASE

Helena Meden-Vrtovec

Ginekološka klinika, Klinični center, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-08-24, sprejeto 1996-09-26; ZDRAV VESTN 1996; 65: 583-9

Ključne besede: medikamentno zdravljenje bolnic s PCO; kirurško zdravljenje bolnic s PCO; preprečevanje ovarijske hiperstimulacije

Key words: conservative treatment of PCO; surgical treatment of PCO; prevention of ovarian hyperstimulation

Izvleček – Izhodišča. Sindrom policističnih ovarijev (PCO) je pri ženskah najpogostejša endokrinopatija, katere patogeneza ostaja neznanka. Temeljni diagnostični kriterij je ultrazvočni izvid, ki ga lahko dopolnjuje zvečana koncentracija LH in klinična znamenja hiperandrogenemije. Pri neplodnih bolnicah s PCO je zdravljenje medikamentno: klomifen citrat, bromokriptin, kortikosteroidi, humani menopavzni gonadotropini, hormon sproščevalci gonadotropinov, analogi hormona sproščevalca gonadotropinov in različne kombinacije omenjenih zdravil. Kirurško zdravljenje anovulatorne neplodnosti obsega klinasto resekcijo jajčnikov, endoskopsko punkcijo cističnih foliklov, diatermijo in lasersko vaporizacijo ovarijske kapsule. Nevaren zaplet spodbujanja ovulacije z gonadotropini je ovarijska hiperstimulacija, ki jo lahko uspešno preprečimo z zgodnjo aspiracijo nadštevilnih foliklov. Zdravljenje menstruacijskih motenj obsega preprečevanje hiperplazije endometrija in vzdrževanje menstruacijskega ciklusa z gestageni oz. z estrogeni in antiandrogeni. Znake hiperandrogenizacije pri ženskah z zvečano telesno težo učinkovito zmanjšuje redukcija telesne teže.

Zaključki. Zdravljenje bolnic s PCO je simptomatsko in odvisno od vodilnih kliničnih znakov.

Abstract – Background. Polycystic ovary syndrome is the most common endocrinopathy in women, yet its pathogenesis remains enigmatic. The objective diagnostic criterium is ultrasonographic finding, accompanied by elevated LH concentration and clinical signs of hyperandrogenemia. Infertile patients with PCO can be treated by drugs: clomiphene citrate, bromocriptine, corticosteroids, human menopausal gonadotropins, gonadotropin-releasing hormone, gonadotropin-releasing hormone agonists or various combinations of the above drugs. Surgical treatment consists of ovarian wedge resection, endoscopic puncture of ovarian cysts, ovarian diathermy and laser vaporization of ovarian capsule. The life-threatening complication of ovulation induction with gonadotropins is ovarian hyperstimulation that can be successfully avoided by early timed aspiration of multiple ovarian follicles. The treatment of menstrual disorders consists of prevention of endometrial hyperplasia and of restoration of the menstrual cycle with gestagens or estrogens with antiandrogens. The signs of hyperandrogenization in obese women can be reversed by reducing body weight.

Conclusions. The treatment of the patients with PCO is symptomatic depending on leading clinical symptoms.

Uvod

Sindrom policističnih jajčnikov (PCO) je najpogostejša endokrinopatija pri ženskah. Prvi opis sega v leto 1844, ko je Chereau (1) ugotovil sklerocistične spremembe v jajčniku. Te spremembe sta določneje opredelila Stein in Levental (2) leta 1935. Dolga leta je bila povečana koncentracija luteinizirajočega hormona (LH) ob klinični simptomatiki – anovulacija, debelost, zvečana poraščenost – edini hormonski diagnostični kriterij. Biokemični diagnostični testi so se uveljavili po uvedbi radioimunoloških metod (okrog leta 1971). Spremembo v razlagi etiopatogeneze, policistične bolezni ovarijev, predstavljajo ugotovitve, da se bolezen lahko izraža v popolni klinični sliki tudi pri normalnih koncentracijah LH (3). Pomembne so tudi ugotovitve, da je PCO povezan z insulinsko rezistenco (4). Kljub napredkom in večjim diagnostičnim možnostim pa ostaja etiopatogeneza neznana in zdravljenje zato le simptomatsko. Primerljivost terapevtskih uspehov je otežena zaradi različnih kriterijev. Nekateri avtorji upoštevajo le klinične znake, drugi hormonske spremembe, tretji ultrazvočne kriterije, pri drugih pa najdemo le nekaj od naštetih ali vse.

Danes velja kot temeljni kriterij ultrazvočni izvid jajčnikov, kar omogoča oceno prave prevalence bolezni hkrati z oceno kliničnih in biokemičnih izvidov (5). Vaginalna ultrazvočna preiskava z aparatom z veliko resolucijo predstavlja temelj za diagnozo PCO. Postopek ni invaziven in je skladen z laparoskopskim in histološkim izvidom (6, 7), če ga vodi izkušen strokovnjak. Po kriterijih, ki jih je uvedel Adams leta 1985 (5), postavimo diagnozo PCO, kadar je v jajčniku več kot 8 foliklov (manjših od 10 mm v premeru), ki so ponavadi razporejeni periferno okrog zgoščene, hiperehogene osrednje strome. Objektivna ocena debeline strome je težavna, na splošno pa velja za kriterij povečanega volumna strome, če ta obsega več kot 25% vsega jajčnika. Klinična znamenja PCO se izražajo kot sindrom PCO, ki ob ultrazvočnih značilnostih vsebujejo še oligo-amenorejo, hirsutizem, akne in debelost v različnih kombinacijah: od fenotipsko normalnega videza, brez hiperandrogenizacije in menstruacijskih motenj, do popolno razvite slike, ki lahko vključuje še patognomonično »acanthosis nigricans«. Zdravljenje bolnic s PCO je vedno le simptomatsko in temelji na vodilnih kliničnih znamenjih. Zato bolnice, ki so neplodne, zdravimo drugače od tistih, ki tožijo zaradi zvečane poraščenosti, aken in drugače od tistih, pri katerih so problem menstruacijske motnje.

Zdravljenje neplodnosti pri bolnicah s PCO

Zdravljenje bolnic s PCO je lahko medikamentno, kirurško ali kombinacija obeh metod.

Medikamentno zdravljenje

Klomifen-citrat

Indukcija ovulacije s klomifen-citratom (CC) je najbolj popularna metoda indukcije ovulacije ne le pri neplodnih bolnicah s PCO, temveč tudi pri drugih vzrokih neplodnosti. Klomifen-citrat je nesteroide prenat pri estrogenskih in antiestrogenskih lastnostih. Stereoskopska konfiguracija je podobna tisti pri estradiolu, deluje pa kot kompetitivni inhibitor estrogenskih receptorjev na vseh estrogenskih tarčnih mestih: v hipotalamusu, hipofizi, jajčniku in maternici. Na območju hipotalamično-hipofizne osi deluje CC z zvečanjem sinteze in sproščanja gonadotropinov (8).

Zdravljenje anovulatorne infertilnosti s CC je uspešno, saj doseže od 70–90% ovulacij, toda pri bolnicah s PCO je ta odstotek manjši. Stopnja nosečnosti je mnogo nižja od stopnje ovulacije in je med 33–50% (9–12). Razliko lahko razložimo s pojavom luteinizacije nerupturiranega folikla (LUF sindrom), z nezadostno lutealno fazo ali z antiestrogenskim učinkom CC na endometri in cervikalno sluznico. Možno je tudi, da je nizka stopnja nosečnosti posledica zvečane koncentracije LH v folikularni fazi (13). Hipersekrecija LH je lahko vzrok za prezgodnjo luteinizacijo foliklov, prezgodnje zorenje oocitov in s tem nesinhronizirano ovulacijo glede na stopnjo zrelosti endometrija (14). Način predpisovanja CC za indukcijo ovulacije pri bolnicah s PCO je utemeljil Dodge s sod. (15), ki priporoča odmerek tako velik, kot je potreben in tako majhen, kot je mogoče. Zato dnevni odmerek lahko variira od 12,5 mg do 100 mg glede na individualno odzivnost bolnice. Podaljšano zdravljenje s progresivno višjimi odmerki CC, kot ga priporoča O'Herlihy (16), je v njegovi skupini bolnic s PCO izzvalo ovulacijo pri 95% bolnic, a le pri 12% so ugotovili nosečnost. Opisani način zdravljenja z naraščajočimi odmerki je sicer alternativa ustaljeni metodi (do 6 ciklusov, dnevni odmerek do 100 mg), vendar ne vodi k večji stopnji nosečnosti in ga zato ne priporočamo.

Neučinkovitost zdravljenja s CC je opredeljena kot izostanek ovulacije in koncepcije v šestih ciklihi zdravljenja. Pri večini bolnic gre za nezadosten razvoj foliklov ali za čezmerno reaktivnost z razvojem prevelikih foliklov. Pri slednjih gre verjetno za izolirano motnjo v odsotnosti pozitivnega povratnega mehanizma prek zvečane koncentracije estrogena; pri teh bolnicah je učinkovita terapija časovno natančno opredeljena injekcija humanega horionskega gonadotropina (HCG). Pred uvedbo novih terapevtskih postopkov po šestih neuspešnih ciklihi zdravljenja s CC je potrebna ponovna ocena možnih mehanskih dejavnikov pri ženski in ponovna ocena oploditvene sposobnosti moškega.

Ženske s PCO, ki zanosijo po zdravljenju s CC, sodijo v skupino z zvečanim tveganjem za zgodnji spontani splav, ki nastane v 40–50% (17, 18). Vzrok za zgodnje spontane splave naj bi bila prezgodnja reaktivacija meioze v oocitu zaradi zvečane koncentracije LH; posledično lahko pride do kariotipskih nepravilnosti in smrti embrija (19, 20).

Te ugotovitve potrjujejo pomembnost določanja ravni gonadotropinov v folikularni fazi menstruacijskega ciklusa pri vseh neplodnih ženskah, ne le pri tistih s kliničnimi znaki PCO.

Bromokriptin

Razvoj številnih foliklov lahko vodi v zvečanje ravni estrogenov v zgodnji folikularni fazi in s tem v indukcijo blage hiperprolaktinije pri bolnicah s PCO. Zdravljenje z agonisti dopamina temelji na izkušnjah, da znižujejo raven LH pri tistih bolnicah s PCO z zvečano, pa tudi pri tistih z normalno koncentracijo prolaktina (21, 22). Pri zdravljenju z agonisti dopamina pa moramo vselej upoštevati znanje, da agonisti dopamina lahko povzročijo motnjo

v steroidogenezi v jajčniku, kadar znižajo normalno koncentracijo prolaktina v raven pod normalo; zato naj bi zdravljenje z agonisti dopamina pri bolnicah s PCO uvedli le tedaj, kadar je koncentracija prolaktina zvečana (23).

Kortikosteroidi

Zvečano izločanje androgenov iz nadledvične žleze je pri 6–12% bolnicah s PCO posledica kasne kongenitalne hiperplazije nadledvičnih žlez (24, 25). Adrenokortikalni tip PCO diagnosticiramo tedaj, kadar ima bolnica zvečano koncentracijo 17-alfa-OH progesterona in dehidroepiandrosteron sulfata (DHEA-S) (26). Znižanje patološko povečanih koncentracij androgenov nadledvične žleze dosežemo že samo z dodajanjem glukokortikoidov; če ovulacija izostane, je potrebno dodatno zdravljenje s CC (12, 27). Terapevtska shema obsega dajanje deksametazona v dnevnem odmerku 0,5 mg prek vsega ciklusa (28). Stopnja dosežene ovulacije je visoka (80%), prav tako dosežen odstotek nosečnosti 49% (29, 30), vendar je število na ta način zdravljenih bolnic majhno. Potrebne bodo obširne primerjalne raziskave za potrditev omenjenih rezultatov.

Humani menopavzni gonadotropini

Naslednja stopnja medikamentnega zdravljenja je uporaba humanih menopavznih gonadotropinov (HMG) v kombinaciji s humanim horionskim gonadotropinom (HCG) pri bolnicah, ki se na zdravljenje s CC ne odzivajo. Poročajo o visoki stopnji ovulacije (81–90%) in visokem odstotku nosečnosti po tej terapiji (31–34). Problem zdravljenja z gonadotropini predstavlja nevarnost razvoja preštevilnih foliklov, večjo možnost mnogoplodne nosečnosti in veliko možnost razvoja sindroma ovarijske hiperstimulacije. Značilnost bolnic s PCO je velika občutljivost oziroma preobčutljivost za stimulacijo z gonadotropini, zato so se v svetu uveljavile različne sheme zdravljenja, ki naj bi učinkovito preprečile zgoraj omenjene zaplete. Konvencionalna shema ovarijske stimulacije je individualno prilagojena oblika dajanja HMG v naraščajočih odmerkih (35). Pri tej obliki pa je pogostnost mnogoplodnih nosečnosti in incidenca ovarijske hiperstimulacije zelo visoka (36). Ugodne rezultate so pokazale prve raziskave, v katerih so uporabljali čisti foliklov stimulirajoči hormon (FSH) za spodbujanje ovulacije. Uporaba prečiščene oblike menopavznih gonadotropinov temelji na dejstvu, da imajo bolnice s PCO zvečano koncentracijo LH. Dodajanje konvencionalnih gonadotropinov, ki vsebujejo enako razmerje LH in FSH, zveča že primarno visoko raven LH, kar zvečuje tveganje za prezgodnjo luteinizacijo foliklov in za ovarijsko hiperstimulacijo. Začetno navdušenje, ki je sledilo publikaciji Seibela in sod. v letu 1984 (37), ki je uporabljal protokol nizkih odmerkov FSH v daljšem obdobju, pa je kmalu usahnilo, saj mnogo drugih raziskovalcev kasneje ni potrdilo vseh dobrih lastnosti, ki naj bi jih imela tovrstna oblika zdravljenja (38–40). Nekateri so sicer ugotovili pomembno nižjo stopnjo ovarijske hiperstimulacije pri uporabi čistega FSH v primerjavi s HMG stimulacijo, vendar je bil odstotek uspešnih nosečnosti nizek. Visoka stopnja ovulacije (88,6%) po mnenju nekaterih (41, 42) ne vodi v enako stopnjo nosečnosti zaradi prezgodnje luteinizacije, ki slabo vpliva na oploditev in implantacijo. Princip dolgotrajnega, počasni naraščajočega odmerka FSH pri indukciji ovulacije bolnic s PCO so utrdili Insler in Lunenfeld leta 1991 (43) ter Homburg s sod. leta 1995 (44). Protokol zdravljenja temelji na ugotovitvah, da so običajni odmerki pri konvencionalni stimulaciji glede na prag občutljivosti bolnic s PCO mnogo preveliki (75 ali 150 IE). Z zelo nizkim začetnim odmerkom (37,5 IE ali manj) se pri bolnicah testira prag reaktivnosti, in šele ko se ta doseže, se lahko dnevni odmerek počasi zveča. Tovrstna indukcija ovulacije nekoliko poveča stopnjo uspešne nosečnosti (23–40%) in ne povzroča ovarijske hiperstimulacije (44, 45). Čeprav je zdravljenje dolgotrajno, pa ima dovolj prednosti, da ga lahko priporočimo kot edino uspešno obliko ovarijske stimulacije z gonadotropini pri bolnicah s PCO. Primer-

java uspešnosti uporabe HMG in čistega FSH pri bolnicah s PCO je prikazana v tabeli 1.

Tab. 1. *Primerjava uspešnosti uporabe HMG in FSH pri indukciji ovulacije bolnic s PCO.*

Tab. 1. *Comparison of HMG and FSH effectiveness for ovulation induction in PCO patients.*

Avtor Author	Ovulacija (%) Ovulation (%)		Nosečnost (%) Pregnancy (%)	
	HMG	FSH	HMG	FSH
Evron et al. 1983 (34)	81		30	
Larsen et al. 1990 (38)			16	16
Homburg et al. 1990 (39)	81	74	27	30
Garcea et al. 1985 (40)		91		50
McFaul et al. 1989 (42)	88,6	88,6	40	40
Bouvat et al. 1989 (45)			15	23
Homburg et al. 1995 (44)			24	40

Hormon sproščevalec gonadotropinov (GnRH)

Uporaba GnRH v obliki pulzirajočega sproščanja se je pričela zaradi spoznanj, da lahko dodajanje GnRH v obliki pulzov prepreči abnormno sproščanje LH. Mnogi avtorji so uporabljali GnRH pri hipotalamični amenoreji ali anovulatorni infertilnosti (46–48). Ory in sod. (49), Eshel in sod. (50) in Campagnoli in sod. (51) pa so skoraj hkrati ugotovili, da lahko dodajanje GnRH ugodno vpliva na hipotalamično-hipofizno disfunkcijo in izžve ovulacijske cikle tudi pri bolnicah s PCO. Metoda ni priporočljiva za debele in hiperandrogene ženske z visokimi koncentracijami LH (52). Na splošno ni enotnega stališča glede na to, kakšen način uporabe vodi do boljših rezultatov. Nekateri avtorji priporočajo intravenozno dajanje GnRH za doseg večje stopnje ovulacije in nosečnosti (53–55), drugi zagovarjajo subkutano dajanje (56, 57), spet tretji pa ne morejo potrditi razlike med obema (58, 59). Rezultati različnih načinov dajanja GnRH pri bolnicah s PCO so prikazani v tabeli 2. Vprašanje, ki se postavlja pri dolgotrajnem dajanju GnRH v pulzirajoči obliki je, ali je ovulacija posledica neposrednega učinka GnRH na sproščanje LH ali pa gre za učinke »regulacije navzdol« (down regulation), ki znižuje bazalne koncentracije LH in s tem spremeni tudi pulzatilnost. Glede na zelo različne rezultate zdravljenja, dokaj neprijetne uporabe z infuzijsko črpalko in relativno nizko stopnjo nosečnosti je priporočljivo, da tovrstni način zdravljenja nadomestimo z bolj učinkovitimi in manj zapletenimi postopki.

Tab. 2. *Dajanje GnRH v i.v. in s.c. obliki.*

Tab. 2. *Route of GnRH administration: i.v. vs s.c.*

Avtor Author	Način Route	Ovulacija (%) Ovulation (%)		Nosečnost (%) Pregnancy (%)	
Orly et al. (49)	i.v.	83		0	
Eshell et al. (50)	s.c.	48		NO	
Porcelli et al. (53)	i.v.	32		5	
Jansen et al. (54)	i.v.	50		7	
Loucopoulos et al. (56)	s.c.	0		0	
Safran, Siebel (57)	s.c.	40		0	
Wilson et al. (59)	i.v.	0		0	

NO – ni objavljeno / NO – not published

GnRH analogi

Analoge GnRH (GnRH-a) so uvedli v terapevtski režim bolnic s PCO zaradi spoznanj, da so mnogo učinkovitejši kot sintetski GnRH, in da po določenem času uporabe povzročijo popolno desenzibilizacijo hipofize in s tem zmanjšano sintezo in izločanje gonadotropinov, zlasti LH. Neugodna stran uporabe GnRH-a je v tem, da v začetni fazi uporabe povzročajo zvečano sintezo in izločanje gonadotropinov (flare up) tako, da pride do reverzibilne hipofizne gonadotropne hipofunkcije šele po določenem obdobju.

Čas, v katerem je dosežena popolna desenzibilizacija, je odvisen od vrste analoga in od dnevnega odmerka. Raziskave na tem področju so pokazale, da pride do intenzivne supresije ovarijske steroidogeneze (60–65), medtem ko so nekateri (66, 67) ugotovili le rahlo znižanje androgenov DHEA-S, testosterona in androstendiona.

V raziskavi, ki smo jo opravili na Ginekološki kliniki v Ljubljani (68), smo ugotovili, da povzroči kratkotrajna uporaba GnRH-a značilno supresijo FSH in LH po uporabi GnRH-a pri bolnicah s PCO, ne vpliva pa na ovarijsko sintezo steroidov, verjetno zaradi odnosa FSH : LH, ki ostaja nespremenjen kljub znižanju absolutnih koncentracij obeh gonadotropinov.

GnRH-a lahko dajemo i.m., s.c. ali intranazalno (i.n.) v lutealni ali folikularni fazi menstrualnega ciklusa.

Primerjava supresivnega učinka preparatov GnRH-a je v raziskavi, ki jo je opravil Lipitz s sod. (69), pokazala, da se najbolj učinkovita inhibicija sproščanja gonadotropinov doseže z GnRH-a DTR-p-6 (Decapeptyl) v i.m. injekciji. Pri uporabi drugih vrst GnRH-a (buserelin, leuporelin) in pri drugih oblikah aplikacije (s.c., i.n.) je hipofizna in ovarijska supresija sicer zadostna, vendar je čas uporabe daljši (70).

Primerjava rezultatov zdravljenja je težka, prav zaradi različnih načinov aplikacije, različnih preparatov, različnih dnevnih odmerkov in različnih protokolov. Stopnja dosežene ovulacije je visoka (89–100%), vendar pa delež nosečnosti variira od 12% (71), 15% (72) do 64% (73).

Protokol zdravljenja s poprejšnjo uporabo GnRH-a vključuje ovarijsko stimulacijo z gonadotropini tedaj, ko je dosežena hipofizna desenzibilizacija. Le-ta se ugotavlja z merjenjem serumskega estradiola, ki se zniža (po naših normalah do 0,05 nmol/l), in z merjenjem velikosti ovarijskih foliklov ($\leq 0,05$ mm v premeru).

Vendar pa se žal ovarijska reaktivnost bolnic s PCO ne spremeni kljub predhodni desenzibilizaciji (74), kar potrjuje, da hipersenzitivnost ovarijskih foliklov ni povezana s koncentracijo LH (75). GnRH-a zmanjšujejo intrafolikularno koncentracijo androgenov, ki bi sicer povzročili atrezijo foliklov. Ker do tega procesa ne pride, zraste pri stimulaciji s HMG večje število foliklov kot brez uporabe GnRH-a. Posledica tovrstne terapije je zvečana incidenca ovarijske hiperstimulacije in multiple nosečnosti (76). Zato postaja vse bolj jasno, da uporaba GnRH-a uspešno zmanjša sekrecijo gonadotropinov in do neke mere tudi ovarijskih androgenov, vendar pa ne prekine ciklusa motenj, značilnih za PCO (77).

Možnost natančnejšega preučevanja učinka GnRH-a na razvoj ovarijskih foliklov je nastala z uvedbo programov zunajtelesne oploditve. Številne raziskave, ki vsebujejo primerjavo učinkovitosti ovarijske stimulacije z uporabo GnRH-a in brez, so dokazale, da ni razlik v stopnji dosežene nosečnosti pri bolnicah s PCO (76, 78, 79). Tudi v raziskavi, ki je potekala na Ginekološki kliniki v Ljubljani (80), nismo našli razlik v klinični učinkovitosti s primerjavo ovarijske stimulacije s samim HMG ali s kombinacijo GnRH-a – HMG. Spodbudni so le rezultati raziskav, v katerih so ugotovili, da je klasični protokol GnRH-a in HMG manj učinkovit glede spontanov splavov od protokola, v katerem se GnRH-a kombinira s čistim FSH; pri tem so ugotovili nižjo stopnjo spontanov splavov (19, 81, 82).

Kirurško zdravljenje

Kirurško zdravljenje z bilateralno klinasto resekcijo jajčnikov je kljub relativno visoki uspešnosti glede vzpostavitev ovulacije postalo nepopularno zaradi tendence nastanka zarastlin po posegu. Uvedba endoskopskih posegov je to nevšečnost zmanjšala. Gjonaes (83) je prvi poročal o uspešni ovarijski laparoskopsko izvedeni diatermiji kot alternativni metodi klasične resekcije. Učinkovitost metode so na večjem številu bolnic potrdili še Armar in sod. (84), Sakata in sod. (85), Kovacs in sod. (86), Naether in sod. (87). Postopek obsega diatermijo z unipolarno elektrodo, s katero se v ovarijsko skorjo napravi 4–8 manjših odprtin. Elektroda se v vsakem ovariju lahko uporabi 2–4 sekunde. Tovrstni način zdravlje-

nja bolnic s PCO vodi po podatkih navedenih avtorjev v 70–90% v pooperativne ovulacijske cikle s 40–70% nosečnostjo. Pooperativni laparoskopski kontrolni pregledi so pokazali, da se javljajo zarastline v 20%, vendar so nežne in unilateralne in ne ovirajo koncepcije (87, 88). Hormonske spremembe po posegu so podobne tistim po resekciji ovarijev (89). Serumske koncentracije testosterona, androstendiona in LH se znižajo takoj po operaciji, koncentraciji FSH in estradiola pa se zvečata (90). Neugodnost ovarijske diatermije pa se kaže v tem, da je učinek kratkotrajen, v Gjonnesovi skupini bolnic, ki niso zanosile (83), je trajal 1–2 leti. Še boljše rezultate glede nastajanja pooperativnih zarastlin pa daje uporaba argon laserja, ki omogoča natančno usmerjeno prebadanje ovarijske skorje (capsule drilling). Poročajo o visoki stopnji ovulacije in nosečnosti (91, 92). Žal pa je učinek laparoskopske laserske vporizacije ovarijske skorje še krajši kot ovarijske diatermije in je omejen na približno šest mesecev po operaciji (93). Dolej še ni enotnega stališča za obravnavo po operaciji. Postavlja se vprašanje, ali naj se v pooperativnem obdobju uporabljajo induktorji ovulacije ali pa upošteva možnost vzpostavitve spontanov ovulacij. Verjetno bo treba opraviti več primerjalnih skrbno pripravljenih raziskav, ki bodo omogočile realno oceno učinkovitosti in varnosti laparoskopskih posegov za indukcijo ovulacije pri bolnicah s PCO (94) in možnosti kombinacije z medikamenti.

Ovarijska hiperstimulacija pri bolnicah s PCO

Sindrom ovarijske hiperstimulacije (OHS) je najresnejši iatrogeni zaplet indukcije ovulacije. Klasifikacija OHS, ki jo predlagajo Schenker in Weinstein (95) ter Rabau s sod. (96), obsega v blagi obliki le povečanje jajčnikov nad 5 cm in zvečanje serumske koncentracije estradiola in progesterona. Pri srednji obliki so jajčniki povečani do 12 cm v premeru. Pridružena je tudi želodčno-črevesna simptomatika (nausea, bruhanje, diareja) in napetost trebuha. Huda oblika vključuje povečanje jajčnikov nad 12 cm, napetost trebuha, ascites in/ali hidrotoraks, anasarko, hemokonzentracijo, koagulacijske motnje in slabo ledvično prekrvavitev z oligourijo. Blaga oblika ovarijske hiperstimulacije je pogost, toda nenevaren zaplet vseh oblik indukcije ovulacije. Huda oblika pa je resen zaplet, ki zahteva intenzivno nego in terapijo. Med bolnicami, pri katerih se razvije huda oblika ovarijske hiperstimulacije, so bolnice s PCO zastopane v večini. Pri tem je pomembno, da se čezmerna odzivnost na indukcijo ovulacije razvije tudi pri tistih bolnicah, ki izpolnjujejo le ultrazvočne kriterije za PCO (normalen menstrualni cikel, normalna teža, normalna poraščenost). Možno pa je, da šele z indukcijo ovulacije in s čezmernim odzivom na stimulacijo postavimo diagnozo tako imenovane okultne oblike PCO (97).

Zaradi resne klinične slike, ki se razvije kot posledica indukcije ovulacije, so se razvile različne metode in načini preprečevanja tega zapleta. Ena od metod je aspiracija preštevilnih ovarijskih foliklov v času stimulacije (98, 99). Vendar pa raziskave Kecksteina (100) kažejo, da po aspiraciji pride do znižanja estrogenov, androgenov in inhibina, čemur sledi pozitivna povratna zveza in s tem povečano izločanje LH in FSH, kar povzroči rast majhnih foliklov in ne prepreči razvoja hude ovarijske hiperstimulacije. Forman s sod. (101) predlaga dajanje GnRH-a za daljše obdobje, po katerem se po popolni desenzibilizaciji hipofize ovarijska stimulacija lahko nadaljuje z majhnimi odmerki gonadotropinov.

V raziskavi, ki smo jo opravili pri nas, smo ugotovili, da postopna indukcija ovulacije predstavlja velik psihični stres za bolnice in je zaradi dolgotrajne kombinirane terapije najprej z GnRH-a in nato z GnRH-a in HMG tudi zelo draga (102).

Originalni način preprečevanja razvoja hude oblike ovarijske hiperstimulacije smo razvili na Ginekološki kliniki v Ljubljani. Aspiracijo nadštevilnih ovarijskih foliklov opravimo 12 ur po dajanju HCG, torej 24 ur pred tem, ko dosežejo oociti v foliklih popolno zrelost. Vemo, da je mikrookolje v foliklu pred ovulacijo splot di-

namičnih interakcij steroidov, gonadotropinov, interlevkinov, rastnih dejavnikov in njihovih vezalnih beljakovin. Z aspiracijo foliklov tik pred ovulacijo odstranimo dejavnike razvoja OHS in s tem prekinemo krog reakcij, ki vodijo z aktivacijo vazoaktivnih snovi v hude hemodinamske motnje (103, 104). Metoda je enostavna, hitra in varna, poceni, ne zahteva dodatne terapije in omogoča zanositev v tako vodenem ciklusu.

Zdravljenje menstruacijskih motenj in hirsutizma

Zdravljenje žensk s policističnimi jajčniki, ki ne želijo nosečnosti, je odvisno od vodilnih kliničnih znamenj. Lahko gre za motnjo menstruacijskega ciklusa (hipermenoreja, oligo-amenoreja), za hirsutizem ali debelost.

Menstruacijske motnje lahko preprosto ocenimo z uporabo progesteronskega testa, ki je lahko pozitiven ali negativen. Pri pozitivnem testu (krvavitev po prekinitvi dajanja progesterona) ocenjujemo, da je endometrijska in s tem ovarijska dejavnost še zadostna, pri negativnem testu (brez krvavitve po prekinitvi progesterona) pa prevladuje proizvodnja androgenov nad estrogeni, zato ni proliferacije endometrija in ne krvavitve po progesteronu. Vzrok za različne oblike razvoja endometrija je v policistični boleznini ovarijev. V prvi fazi morfoloških sprememb pride do sinergističnega delovanja teka in granuloznih celic s povečano sintezo steroidov, kar vodi v proliferativno-hiperplastični endometrij, ki se lahko razvije v glandularno hiperplazijo. V tej fazi se menstruacijske motnje izražajo kot menoragije ali metroragije. Naslednja faza je teka-dominantna, ko se teka celice razmnožujejo v ovarijski stromi. Zaradi povečane produkcije androgenov se endometrijska mitotična aktivnost postopno zmanjšuje do atrofičnega endometrija: oligomenoreji sledi amenoreja.

V prvi fazi bolezni, ki se klinično izraža z oligo- in hipermenorejo ali metroragijo, dodajamo gestagene v drugi polovici menstruacijskega ciklusa. Ta oblika zdravljenja preprečuje tveganje za razvoj endometrijske hiperplazije. Znano je, da predstavlja hiperplazija kot rezultat dolgotrajne estrogenske stimulacije pomemben dejavnik tveganja za nastanek endometrijskih atipij in endometrijskega karcinoma (105–107).

Uporabljajo se različne vrste gestagenov, katerih temeljni učinek je antiestrogensko delovanje na endometrij (noretisteron-acetat 10 mg dnevno 14 dni, didrogesteron 20 mg dnevno 14 dni, ciproteron-acetat 300 mg dnevno 30 dni). Gestageni delujejo na proliferacijski endometrij tako, da znižujejo endometrijske receptorje za estrogene (108–110).

Pri amenoreji, ki sledi ovarijski hiperprodukciji androgenov, pa zdravljenje temelji na obnovi menstruacijskega ciklusa in na zmanjšanju zvečane sinteze androgenov. Zdravljenje z majhnimi odmerki kombinacije estrogen-antiandrogen (35 mg etinil-estradiola in 2 mg ciproteron-acetata) učinkovito obnavlja menstruacijski cikel in hkrati učinkuje tudi na hormonske motnje, značilne za PCO: zmanjšuje odnos LH : FSH, znižuje prosti testosteron in androstendion in zvišuje koncentracijo vezalne beljakovine za spolne hormone (SHBG). Obenem z ugodnimi učinki na uravnavanje menstruacijskega ciklusa je značilno tudi zdravilno delovanje na akne in hirsutizem (111, 112).

Zdravljenje s konvencionalnimi hormonskimi kontraceptivi ni primerno za uravnavanje menstruacijskih motenj, kajti čeprav znižujejo izločanje gonadotropinov in androgenov, vsebujejo gestagene, ki imajo sami po sebi lahko androgene lastnosti.

Obetaven je preparat, ki vsebuje 30 mg etinilestradiola in 150 mg desogestrela. Znižuje prosti testosteron. Njegov učinek je znaten še 6 mesecev po prenehanju zdravljenja (113).

Kadar so vodilni simptomi bolnic s PCO hirsutizem in akne, je potrebno zdravljenje z antiandrogeni. Ta zdravila učinkujejo tako, da znižujejo delovanje androgenov na tarčnih mestih s tem, da spremenijo učinkovitost 5-alfa-reduktaze, ali s tem, da se vežejo na receptor za dihidrotestosteron (DHT).

Ciproteron-acetat je največkrat uporabljen in najbolj učinkovit doslej poznan antiandrogen. Periferne antiandrogene lastnosti so posledica kompetitivnega izrivanja androgenov oziroma njihovih receptorjev; ker pa je po strukturi gestagen, deluje tudi tako, da znižuje gonadotropine in s tem ovarijsko proizvodnjo steroidov (114–116).

Drugi antiandrogeni, kot so flutamid, anandron, cimetidin in spironolakton, imajo le periferne antiandrogene lastnosti in delujejo kot kompetitivni inhibitorji DHT.

Največ se za zdravljenje hirsutizma uporablja spironolakton. Inhibira citohrom P-450 encim in zavre sintezo testosterona na 17-hidroksilazni stopnji. Inhibira tudi androgeno delovanje testosterona z zasedbo vezalnih mest v citosolu in v jedrnih receptorjih tarčnih tkiv (117). Daje se dvakrat dnevno od 4.–22. dneva menstrualnega ciklusa v odmerku 100 mg. Kombinirano zdravljenje spironolaktona in deksametazona pri nas je uvedel Preželj s sod. (118). Ugotovili so podobne rezultate zdravljenja z monoterapijo s samim spironolaktonom kot s kombinacijo z deksametazonom. Razlika je bila le v pomembnem zmanjšanju koncentracije dehidroepiandrosterona pri bolnicah s kombinirano terapijo.

Pri ženskah z zvečano telesno težo in kliničnimi znaki hiperandrogenizacije (akne, hirsutizem) lahko že zmanjšanje telesne teže za 5% učinkovito zmanjša proizvodnjo ovarijskih androgenov z zmanjšanjem ravni inzulina in zvečanjem koncentracije SHBG in vezalne beljakovine za inzulinu podobni rastni dejavnik (IGFBP₁). Vzdrževanje normalne telesne teže lahko prepreči kasne posledice, kot so sladkorna bolezen, zvečan krvni tlak, srčno-žilne bolezni in hiperlipidemija (119).

Zaključek

Bolezen policističnih ovarijev je polisimptomatska in heterogena endokrinopatija, ki je v normalni populaciji prisotna pri 20% žensk, pri anovulatornih, menstrualnih motnjah pa pri 75% žensk (120, 121). Verjetno je pri nastanku PCO prisotna tudi dedna komponenta: ženske s PCO imajo prevalenco te bolezni v družini, toda način prenosa je težko dokazljiv (122). Carey s sod. (123) je z natančnim preučevanjem 10 žensk s PCO ugotovil v vsaki družini teh žensk avtosomno dominantno enojno gensko okvaro z več kot 90% penetranco za PCO. Podoben način dedovanja so dokazali tudi pri prezgodnji plešavosti pri moških.

Vprašanja insulinske resistance in vpliva parakrinih dejavnikov (insulinu podobni rastni dejavniki in njihovi vezalni proteini, IGF in IGFBP₁) so v današnjem času v ospredju raziskav, ki preučujejo patofiziologijo PCO.

Sindrom PCO je danes in bo verjetno še dolgo časa izziv za številne raziskovalce. Morda že kmalu ne bo več veljalo stališče, ki prevladuje pri prikazju PCO kot genetsko motnjo proizvodnje ovarijskih androgenov, ki jo inducirajo zunaj ovarijski dejavniki: insulinska rezistenca, hiperinsulinemija in biokemične posledice obeh. Zato lahko le ponovimo uvodno misel: zdravljenje sindroma PCO je simptomatsko in odvisno od kliničnih znakov.

Zahvala

Zahvaljujem se Mojci Pirc za revizijo, ter Sabini Nograšek in Milici Trenkič za končno oblikovanje besedila.

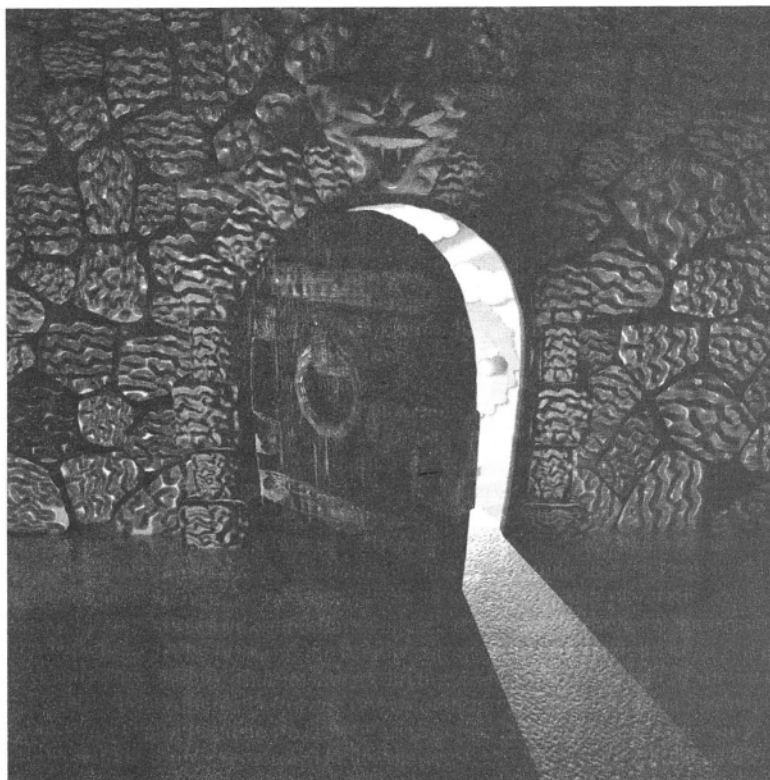
Literatura

- Chereau A. *Memoires Pour Servir à l'Étude des Maladies des Ovaires*. Fortin, Masson and Cie, Paris 1844.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181–91.
- Rebar R, Judd HI, Yen SCC, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterisation of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57: 1320–9.
- Khan CR, Flier IS, Bar RS, Archal JA, Gordon P. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: Insulin receptor disorder in man. *New Engl J Med* 1976; 294: 739–45.
- Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N et al. Multifollicular ovaries: Clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin releasing hormone. *Lancet* 1985; ii: 1375–8.
- Eden JA. Which is the best way to detect the polycystic ovary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1988; 28: 221–4.
- Saxton DW, Farquhar CM, Rae T, Beard RW, Anderson MC, Wadsworth J. Accuracy of ultrasound measurements of female pelvic organs. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 695–99.
- Shoham Z, Pariente C, Lunenfeld B. Ovulation induction with clomiphene citrate: A reassessment. In: Genazzani AR, Petraglia IF, Volpe A eds. *Progress in Gynecology and Obstetrics*. Camforth and New Jersey: Parthenon Publishing Group, 1990: 539–44.
- Blankstein J, Mashiach S, Lunenfeld B. Ovulation induction and in vitro fertilization. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1986: 122–9.
- Rust LA, Israel R, Mishell DR. An individualized graduated therapeutic regimen for clomiphene-citrate. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 785–9.
- Whitelaw MJ, Kalman CF, Grams LR. The significance of the high ovulation rate versus the low pregnancy rate with Clomid. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107: 865–8.
- Raj SG, Thompson IE, Berger MJ, Taymor MI. Clinical aspects of the polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 552–9.
- Jacobs HS, Porter RN, Eshel A, Craft I. Profertility uses of LHRH analogues. In: Vickery BH, Nestor JJ eds. *LHRH and its analogues: contraceptive and therapeutic applications*. Lancaster: MTP Press, 1987; Part 2: 303–22.
- Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinizing hormone concentration on ovulation, conception and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Br Med J* 1988; 297: 1024–6.
- Dodge ST, Strickler RC, Keller DW. Ovulation induction with low doses of clomiphene citrate. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 63–5.
- O'Herlihy C, Pepperell RJ, Brown JR, Smith MA, Snadrti I, McBain JC. Incremental clomiphene therapy: A new method of treating persistent anovulation. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 535–41.
- Macgregor AH, Johnson JE, Bunde CA. Further clinical experience with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1968; 19: 616–20.
- Jen SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980; 12: 177–208.
- Johnson P, Pearce JM. Recurrent spontaneous abortion and polycystic ovarian disease: Comparison of two regimens to induce ovulation. *Br Med J* 1990; 300: 154–6.
- Austin BR. The egg. In: Austin CR, Short RV eds. *Germ cells and fertilization*. Cambridge: Cambridge University Press 1982 (2nd Ed.); Part 1: 46–62.
- Aisaka K, Kaneda S, Tsuzuki H, Tawada T, Kokuho K, Toriya Y, Nojima M, Yoshida K, Mori H. Comprehensive approach to clinical background and effects of bromocriptine administration in patients with endocrinological polycystic ovarian disease. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1990; 66(2): 101–12.
- Buvat J, Buvat-Herbaut M, Marcolin G, Racadot A, Fourlinnie JC, Fossati P. Acute effects of bromocriptine secretion in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1985; 44: 356–61.
- Chetevet A, Dokumov S, Ankov A. Recherches sur la prolactinaemia des malades atteints du syndrome de Stein-Leventhal. *Rev Fr Gynecol* 1981; 76: 221–4.
- Chrousos GP, Louax L, Mann DL, Cutler GB. Late onset 21-hydroxylase deficiency mimicking idiopathic hirsutism or polycystic ovarian disease. *Ann Intern Med* 1982; 96: 143–51.
- New ML, Lorenzen F, Pang S, Gunczler P, Dupont B, Levine LS. Acquired adrenal hyperplasia with 21-hydroxylase deficiency is not the same genetic disorder as congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 356–9.
- Urdl W. Polycystic ovarian disease: Endocrinological parameters with specific reference to growth hormone and somatomedine C. *Arch Gynecol Obstet* 1988; 243: 13–36.
- Hammond MG. Monitoring techniques for improved pregnancy rates during clomiphene ovulation induction. *Fertil Steril* 1984; 42: 499–509.
- Hull MGR, Savage PE, Bromham DR. Anovulatory and ovulatory infertility: Results with simplified management. *Br Med J* 1982; 284: 1681–5.
- Diamant YZ, Evron S. Induction of ovulation by combined clomiphene citrate and dexamethasone treatment in clomiphene citrate nonresponders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981; 11: 335–41.
- Lobo RA, Paul W, March CM, Granger I, Kletzky OA. Clomiphene and dexamethasone in women unresponsive to clomiphene alone. *Obstet Gynaecol* 1982; 60: 497–501.
- Wang CF, Gemzell C. The use of human gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1980; 33: 479–83.
- Kemmann E, Tavakoli F, Shelden RM, Jones JR. Induction of ovulation with menotropins in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynaecol* 1981; 141: 58–64.
- West CP, Baird DT. Induction of ovulation with gonadotropins – A ten-year review. *Scott Med J* 1984; 29: 212–9.
- Evron S, Navot D, Laufer N, Diamant YZ. Induction of ovulation with combined human gonadotropins and dexamethasone in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1983; 40: 183–8.
- Farhi J, Homburg R, Lerner A, Ben-Rafael Z. The choice of treatment for anovulation associated with polycystic ovary syndrome following failure to conceive with clomiphene. *Hum Reprod* 1993; 8: 1367–71.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 87–120.
- Seibel MM, Kamrara MM, McArdle C, Taymor ML. Treatment of polycystic ovarian disease with chronic low dose follicle stimulating hormone: Biochemical changes and ultrasound correlation. *Int J Fertil* 1984; 29: 39–43.

38. Larsen T, Larsen JF, Schioler V. Comparison of urinary human follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53/3: 426-31.
39. Homburg R, Eskel A, Kilborn J, Adams J, Jacobs HS. Combined luteinizing hormone releasing hormone analogue and exogenous gonadotropins for the treatment of infertility associated with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1990; 5/1: 32-5.
40. Garcea N, Campo S, Panetta V, Venneri M, Siccardi P, Dargenio R, De Tomasi F. Induction of ovulation with purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 635-40.
41. McFaul PB, Traub AI, Thompson W. Treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome with pure follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 1990; 53: 792-7.
42. McFaul PB, Traub AI, Thompson W. Premature luteinization and ovulation induction using human menopausal gonadotropin or pure follicle stimulating hormone in patients with polycystic ovary syndrome. *Acta Eur Fertil* 1989; 20: 157-61.
43. Insler V, Lunenfeld B. Pathophysiology of polycystic ovarian disease: New insights. *Hum Reprod* 1991; 6: 1025-9.
44. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 729-33.
45. Buvat J, Buvat-Herbaut M, Marcolin G, Demaene JL, Verbecq P, Renouard O. Purified follicle-stimulating hormone in polycystic ovary syndrome: Slow administration is safer and more effective. *Fertil Steril* 1989; 52(4): 553-9.
46. Thomas AK, Mander J, Hale J, Walstab J, Forrest MS. Induction of ovulation with subcutaneous pulsatile gonadotropin-releasing hormone: correlation with body weight and other parameters. *Fertil Steril* 1989; 51: 786-90.
47. Armar NA, Adams J, Jacobs HS. Induction of ovulation with gonadotrophin-releasing hormone. *Recent Adv Obstet Gynaecol* 1987; 15: 259-62.
48. Geithoevel F, Peters F, Breckwoldt M. Ovarian hyperstimulation due to long-term pulsatile intravenous GnRH treatment. *Arch Gynecol* 1985; 236: 255-9.
49. Ory SJ, London SN, Tyrey L, Hammond CB. Ovulation induction with pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1985; 43: 20-5.
50. Eshel A, Abdulwahid NA, Armar NA, Adams JM, Jacobs HS. Pulsatile luteinizing hormone-releasing therapy in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1988; 49: 956-60.
51. Campagnoli C, Belforte L, Botta D, Disario MM, Lanza MG, Olivero R, Pedrini E, Toninetti P, Peris C. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone by intradermal-subcutaneous route for ovulation induction in cases of hypothalamic amenorrhea or of clomiphene-unresponsive polycystic ovary syndrome. In: Genazzani AR, Petraglia F, Volpe A eds. *Progress in Gynecology and Obstetrics*. Carnforth and New Jersey: Parthenon Publishing Group, 1990: 629-39.
52. Homburg R, Eshel A, Armar NA, Tucker M, Mason PW, Adams J, Kilborn J, Sutherland IA, Jacobs HS. One hundred pregnancies after treatment with pulsatile luteinizing hormone releasing hormone to induce ovulation. *Br Med J* 1989; 298: 809-12.
53. Porcelli A, Surico N, Ferraris G. Pulsatile GnRH use in the therapy of ovarian polycystosis. In: Genazzani AR, Petraglia F, Volpe eds. *Progress in Gynecology and Obstetrics*. Carnforth and New Jersey: Parthenon Publishing Group, 1990: 551-9.
54. Jansen RPS, Handelsman DJ, Boylan LM, Conway A, Sherman RP, Fraser IS. Pulsatile intravenous gonadotropin-releasing hormone for induction in infertile women: Safety and effectiveness with outpatient therapy. *Fertil Steril* 1987; 48: 33-40.
55. Leyendecker G, Wildt L. Pulsatile administration of GnRH in hypothalamic amenorrhea. *Uppsala J Med Sci* 1984; 89: 19-32.
56. Loucopoulos A, Ferin M, Vandewiele RL, Dymforth I, Links D, Yeh M, Jewelwicz R. Pulsatile administration of gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 895-8.
57. Saffran D, Siebel MM. Ovulation induction with subcutaneous pulsatile gonadotropin-releasing hormone for various ovulatory disorders. *Fertil Steril* 1986; 45: 475-80.
58. Blunt SM, Butt WR. Pulsatile GnRH therapy for the induction of ovulation in hypergonadotropic hypogonadism. *Acta Endocrinol* 1988; 119: 58-65.
59. Wilson JM, Traub AI, Sheridan B, Thompson W, Atkinson AB. Conventional dose intravenous pulsatile GnRH therapy does not induce ovulation in polycystic ovarian disease. *Acta Endocrinol* 1988; 117: 289-94.
60. Tanbo T, Abyholm T, Magnus O, Henriksen T. Gonadotropin and ovarian steroid production in polycystic ovarian syndrome during suppression with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28: 147-51.
61. Fleming R, Coutts JRT. LHRH analogues for ovulation induction with particular reference to polycystic ovary syndrome. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1988; 2: 677-81.
62. Chang RJ, Mandel FP, Lu JKH, Judd HL. Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estril in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 490-5.
63. Fleming R, Black WP, Coutts JRT. Effects of LH suppression in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1985; 23: 683-8.
64. Mongioi A, Maugeri G, Macchi M, Calogero A, Vicari E, Coniglione F, Alfili A, Sipione C, D'Agata R. Dynamics of plasma gonadotropin and sex steroid in polycystic ovarian disease after pituitary-ovarian inhibition with an analogue of gonadotropin releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 980-5.
65. Faure N, Lemay A. Acute pituitary-ovarian response during chronic luteinizing hormone-releasing hormone agonist administration in polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol* 1988; 29: 403-10.
66. Di Carlo C, Mastrocinque M, Affinito A, Nappi C. The use of buserelin in the treatment of polycystic ovarian disease. In: Genazzani AR, Petraglia F, Volpe A (eds). *Progress in Gynecology and Obstetrics*. Carnforth and New Jersey: Parthenon Publishing Group, 1990: 583-90.
67. Rittmaster RS. Differential suppression of testosterone and estradiol in hirsute women with the superactive gonadotropin releasing hormone agonist leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 651-5.
68. Meden-Vrtovec H. GnRH analog administration in patients with polycystic ovarian disease. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 50: 179-83.
69. Lipitz S, Ben-Rafael Z, Dor J, Shalev J, Elenbogen A, Levran D, Serr DM, Mashiach S. Suppression with gonadotropin-releasing hormone analogues prior to stimulation with gonadotropins: Comparison of three protocols. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28: 31-4.
70. Fleming R, Yates RWS, Haxton MJ, Coutts JRT, Hamilton MRP, Conaghan C. Ovulation induction using the combination of buserelin and exogenous gonadotropins in women with functional pituitaries. *Br J Clin Pract* 1987; 41: 34-9.
71. Dodson WC, Hughes CL, Whitesides DB, Haney AF. The effect of leuprolide acetate on ovulation induction with human menopausal gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 95-9.
72. Charbonnel B, Krempf M, Blanchard P, Dano F, Delage C. Induction of ovulation in polycystic ovary syndrome with a combination of a luteinizing hormone-releasing hormone and exogenous gonadotropins. *Fertil Steril* 1987; 47: 920-5.
73. Fleming R, Haxton MJ, Hamilton MRP, McCune GS, Black WP, Macnaughton MC, Coutts JRT. Successful treatment of infertile women with oligomenorrhea using a combination of an LHRH agonist and exogenous gonadotropins. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 369-74.
74. Tanbo T, Dale PO, Kjekshus E, Haug E, Abyholm T. Stimulation with human menopausal gonadotropin versus follicle stimulating hormone after pituitary suppression in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53: 798-803.
75. Fleming R, Hamilton MP, Conaghan C, Black WP, Coutts JRT. Ovarian sensitivity to gonadotropins in patients with PCOD is unaffected by suppression of LH. *Clin Endocrinol* 1990; 32(1): 33-8.
76. Homburg R. Polycystic ovary syndrome - From gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod* 1996; 2: 29-39.
77. Shaw RW. Use of nafarelin to investigate the pathophysiology of the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 1989; 34: 1039-43.
78. Salat-Baroux J, Alvarez S, Antoine JM, Cornet D, Tibi CH, Plachot M, Mandelbaum J. Results of IVF in the treatment of polycystic ovary disease. *Hum Reprod* 1988; 3: 331-5.
79. Dor J, Menashe Y, Shulman A, Ben Rafael Z, Levran D, Rudak E, Mashiach S. In vitro fertilization treatment in polycystic ovarian syndrome. In: Genazzani AR, Petraglia F, Volpe A (eds). *Progress in Gynecology and Obstetrics*. Carnforth and New Jersey: Parthenon Publishing Group, 1990: 565-8.
80. Geršak K, Meden-Vrtovec H, Tomažević T. The effects of gonadotrophin-releasing hormone agonist on follicular development in patients with polycystic ovary syndrome in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. *Hum Reprod* 1994; 9: 1596-9.
81. Sagle M, Bishop K, Ridley N, Alexander FM, Michel M, Bonney RC, Beard RW, Franks S. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *Br Med J* 1988; 297: 1027-8.
82. Remorgida V, Venturini PL, Anserini P, Lanera P, De Cecco L. Administration of pure follicle-stimulating hormone during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in patients with clomiphene-resistant polycystic ovarian disease: Hormonal evaluation and clinical perspectives. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 108-13.
83. Gjoenness H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1984; 41: 20-5.
84. Armar NA, McGarrigle HHG, Honour J, Holownia P, Jacobs HS, Lachelin GCL. Laparoscopic ovarian diathermy in the management of anovulatory infertility in women with polycystic ovaries: Endocrine changes and clinical outcome. *Fertil Steril* 1990; 53: 45-9.
85. Sakata M, Tasaka K, Kurachi M, Terakawa N, Miyake A, Tanizawa O. Changes of bioactive luteinizing hormone after laparoscopic ovarian cautery in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53: 610-3.
86. Kovacs G, Buckler H, Bangah M, Outch K, Burger M, Healy D, Baker G, Phillips S. Treatment of anovulation due to polycystic ovarian syndrome by laparoscopic ovarian electrocautery. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 30-5.
87. Naether OGJ, Fischer R, Weise HC, Geiger-Kotzler L, Delfs T, Rudolf K. Laparoscopic electrocoagulation of the ovarian surface in infertile patients with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1993; 60: 88-94.
88. Greenblatt EM, Casper RF. Adhesion formation after laparoscopic ovarian cautery for polycystic ovary syndrome: Lack of correlation with pregnancy rate. *Fertil Steril* 1993; 60: 766-70.
89. Greenblatt E, Casper RF. Endocrine changes after laparoscopic ovarian cautery in polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 279-85.
90. Van der Weiden RM, Alberda AT, De Jong FH, Brandenburg H. Endocrine effects of laparoscopic ovarian electrocautery in patients with polycystic ovarian disease resistant to clomiphene citrate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; 32: 157-62.
91. Daniell JF, Miller W. Polycystic ovaries treated by laparoscopic laser vaporization. *Fertil Steril* 1989; 51: 232-6.
92. Kojima E, Yanagibori A, Otaka K, Hirakawa S. Ovarian wedge resection with contact Nd: YAG laser irradiation used laparoscopically. *J Reprod Med* 1989; 34: 444-6.

93. Gurgan T, Yarali H, Urman B. Laparoscopic treatment of polycystic ovarian disease. *Hum Reprod* 1994; 9: 573-7.
94. Donesky BW, Adashi EY. Surgically induced ovulation in the polycystic ovary syndrome: Wedge resection revisited in the age of laparoscopy. *Fertil Steril* 1995; 63: 439-63.
95. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: A current survey. *Fertil Steril* 1978; 30: 255-7.
96. Rabau V, Serr OM, David A et al. Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 96: 92-8.
97. Meden-Vrtovec H. A new approach to treatment of the patients with PCOD. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55: 36-7.
98. Magnus O, Tanbo T, Henriksen T, Abyholm T. Severe ovarian hyperstimulation syndrome. Case report. *Acta Eur Fertil* 1988; 19: 89-92.
99. Van der Merve JP, Michell WL, Kruger IE. Severe ovarian hyperstimulation after follicular aspiration. *S Afr Med J* 1988; 73: 426-7.
100. Keckstein J. Laparoscopic treatment of polycystic ovarian syndrome. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 563-81.
101. Forman RG, Frydman R, Egan D, Ross C, Barlow DH. Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin-releasing hormone for in vitro fertilization. A European series and a proposal for prevention. *Fertil Steril* 1990; 53: 502-9.
102. Meden-Vrtovec H, Tomažević T. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in the IVF-ET programme. *ARTA* 1992; 3: 345-54.
103. Meden-Vrtovec H, Tomažević T. Preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in an in vitro fertilization/embryo transfer program. *J Reprod Med* 1995; 40: 37-40.
104. Tomažević T, Meden-Vrtovec H. Early timed follicular aspiration prevents severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Assisted Reprod Genet* 1996; 13: 282-6.
105. Mahboudi E, Eyler N, Wynder EL. Epidemiology of cancer of the endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25: 17-25.
106. Tramier D. Cancer de l'endometre. Evaluation des hauts risques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1979; 8: 223-8.
107. Sherman IA, Brown S. The precursors of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 947-51.
108. Eichner E, Aballera M. Endometrial hyperplasia treated by progestin. *Obstet Gynecol* 1971; 38: 739-43.
109. Meden-Vrtovec H, Hren-Božić M. Glandular cystic hyperplasia of the endometrium in the perimenopausal years. *Acta Eur Fertil* 1988; 19: 49-52.
110. Jasonni VM, Francheschetti F, Ciotti P, Bulletti C, Vignudelli A, Marabini A, Naldi S, Flamigni C. Treatment of endometrial hyperplasia with cyproterone acetate: Histological and hormonal aspects. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 685-7.
111. Prelevič GM, Wurzbürger MI, Balint-Peric L, Puzigaca Z. Effects of a low-dose estrogen-antiandrogen combination (Diane-35) on clinical signs of androgenization, hormone profile and ovarian size in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1989; 3/4: 269-80.
112. Ekoe JM, Burckardt R, Ruedl B. Treatment of hirsutism, acne and alopecia with cyproterone-acetate. *Dermatologia* 1980; 160: 398-404.
113. Dewis P, Petsos P, Newman M, Anderson DC. The treatment of hirsutism with a combination of desogestrel and ethinyl estradiol. *Clin Endocrinol* 1985; 22: 29-36.
114. Commengos-Ducos M, Latapie JL. Les antihormones. La receptivité hormonale, les principales antihormones. *Gynecologie* 1988; 39/6: 491-5.
115. Kuttan F, Rigan C, Wright F, Marvais-Jarvis J. Treatment of hirsutism by oral cyproterone acetate and percutaneous estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1107-11.
116. Neumann F. The physiological actions and pharmacological effects of progestone - a short review. *Postgrad Med J* 1978; 54/2: 11-3.
117. Koksai A, Pubuccu R, Akyurek C. Spironolactone in the treatment of hirsutism. *Arch Gynecol* 1987; 240: 95-100.
118. Preželj J, Kocijančič A, Andolšek L. Dexamethasone and spironolactone in the treatment of non-tumorous hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 1989; 3/4: 281-4.
119. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 105-11.
120. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries - A common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1/8590: 870-2.
121. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 235-45.
122. Hague W, Adams J, Reeders S, Jacobs MS. Familial polycystic ovaries. *J Endocrinol* 1986; 108 Suppl: Abstract 108.
123. Carey AH, Chan KL, Short D, White F, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene defect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 653-8.

Izhod iz depresije...



Portal[®]

fluoksetin

*primeren za zdravljenje depresij vseh vrst
in obsesivno kompulzivnih motenj*

*selektiven in močan zaviralec privzema serotonina v presinaptičnih nevronih
brez antiholinergičnih in kardiotoksičnih stranskih pojavov
varen pri predoziranju*



 **Slek**

Natančno navodilo o zdravlilu lahko dobite pri proizvajalcu

Pismo uredništvu

O OSNUTKU PREDPISOV O OPLODITVI Z BIO-MEDICINSKO POMOČJO

Karel Zupančič, Helena Meden-Vrtovec, Tomaž Tomaževič

1. V Sloveniji je svobodno odločanje o rojstvu otrok zagotovljeno z ustavo (55. člen). Imamo tudi zakon o zdravstvenih ukrepih pri uresničevanju pravice do svobodnega odločanja o rojstvih otrok iz leta 1977. Ta ne zadostuje več, ker od ukrepov za omogočanje spočetja urejuje samo umetno osemenitev, ne pa tudi novejših, učinkovitejših postopkov pomoči neplodnemu človeku. Zato smo v delovni skupini, ki jo je imenoval Zdravstveni svet RS konec leta 1995, pripravili osnutek novih predpisov, s katerimi bo omenjeni zakon dopolnjen.

2. Predpisi o oploditvi z bio-medicinsko pomočjo nastajajo v času velikega napredka, ki ga je v zdravljenje neplodnosti prinesla tehnologija oploditve z bio-medicinsko pomočjo (OBMP). Poleg strokovnih dognanj smo pri oblikovanju teh predpisov upoštevali tudi določene posebnosti slovenske populacije.

Podatki iz registra prebivalstva Republike Slovenije za leto 1993 kažejo, da je bilo v Sloveniji 840.111 žensk, od tega 388.092 starejših od 45 let (46,2%). Glede na relativno majhno število žensk v rodnem obdobju je zakonska ureditev postopkov OBMP za slovensko družbo zelo pomembna.

Približno 10% prebivalcev ima težave z neplodnostjo in sodimo, da je na milijon prebivalcev potrebnih 1000 ciklusov OBMP. Glede na dosedanje izkušnje zdravljenja neplodnosti v Republiki Sloveniji smo omenjeno število ciklusov sposobni opraviti v dveh večjih slovenskih bolnišničnih centrih, pooblaščenih za izvajanje OBMP. Glede na to je čas nedvomno pokazal daljnovidnost zakonodajalca, ki je v zakonu o zdravstvenih ukrepih ... 1977, določil, da lahko opravljajo umetno osemenitev (ki je bila tedaj, kot rečeno, edini ukrep za omogočanje spočetja) samo posebej pooblaščen zdravstvene ustanove.

To naj bi veljalo tudi po novem zakonu. Mnenja smo namreč, da tudi navidezno preprosti postopki OBMP ne sodijo v ginekološko ordinacijo. Pri OBMP gre za delo s spolnimi celicami, ki so v primerjavi z drugimi tkivi dragocenejše zato, ker nosijo dedno zasnovo in edine lahko celovito replicirajo človekove individualne lastnosti. Tudi zaradi narave skupnega dela in možnih zapletov, sodijo postopki OBMP v specializiran bolnišnični center z ustreznimi strokovnimi kadri in opremo ter možnostjo notranjega nadzora.

Čas, v katerem nastaja zakon, prinaša mnoge novosti v tehnologijo OBMP. Uresničujejo se napovedi raziskovalcev, da bo 50% neplodnosti mogoče razrešiti s pomočjo postopkov OBMP.

Velike spremembe nastajajo na področju zdravljenja moške neplodnosti. Stari načini zdravljenja so danes preživeli.

Klasični ter najnovejši postopki zunajtelesne oploditve s pomočjo mikromanipulacije obetajo, da bo znotrajtelesna oploditev s semenom darovalca postala redka izjema. Sprememba je prišla v pravem času. Zaradi nevarnosti spolno prenosnih bolezni (AIDS) so

postopki oploditve s semenom darovalca postali nevarnejši in je postopke zaradi varnosti treba prilagoditi novim razmeram. Na drugi strani pa osemenitev s semenom moža izgublja svoje mesto med postopki zdravljenja moške neplodnosti. Oploditev s spolnim odnosom je namreč v pogojih kontrolirane hiperstimulacije ovulacije pri ženski, pri blagih oblikah moške neplodnosti enako uspešna kot v istih pogojih umetna osemenitev s semenom moža. Rezultati novega biotehnološkega postopka prenosa semena v maternico dajejo ugodnejše rezultate. Zato sodi sodobno zdravljenje moške neplodnosti s postopki OBMP v pooblaščen bolnišnične centre.

Za žensko neplodnost postopki OBMP niso več novost. Biotehnologija ravnanja s spolnimi celicami je na eni strani omejila potrebo po darovalstvu moških spolnih celic, na drugi strani pa je omogočila, da je danes možno zanositi tudi s pomočjo darovanja ženskih spolnih celic. To je ravno tako kot pri moški neplodnosti le redkokdaj indicirano. Slovenska medicina na tem področju še nima izkušenj. Glede na zgoraj povedano menimo, da je treba oba postopka OBMP tako zunajtelesne kot tudi znotrajtelesne OBMP obravnavati enakopravno. Prav tako je treba enakopravno obravnavati tudi oba spola. V dilemi, ali naj darovalstvo (seveda le iz zdravstvenih razlogov) omogočimo za oba spola ali pa naj ga sploh ne dovolimo, smo se odločili za prvo rešitev.

Kljub očitkom kolegov, ki se ukvarjajo z zdravljenjem razvojnih nepravilnosti roditelja, da nismo poskrbeli za ženske, ki jim lahko s kirurško pomočjo omogočimo spolno funkcijo, rodne pa ne, smo se iz etično-pravnih razlogov v osnutku zakona izrekli proti možnosti bio-medicinskega sodelovanja pri nadomestnem (surogatnem) materinstvu.¹

3. Pri oblikovanju osnutka novega zakona sta nas vodili dve osnovni načeli. Prvo je formuliral za ameriško pravo John Robertson s stavkom: »Freedom to have sex without reproduction does not guarantee freedom to have reproduction without sex.«² Drugo načelo, ki smo ga upoštevali, je izrazil profesor prava Alojzij Finžgar z reklom: »Procreatio artificialis imitatur naturam.«³ Treba je posnemati naravo, omogočiti ljudem (samo) tisto, za kar jih je narava prikrajšala; nenavadni in nenaravni postopki ne pridejo v poštev. Ob upoštevanju teh dveh načel daje osnutek zakona pravico do oploditve z bio-medicinsko pomočjo (OBMP) samo parom različnega spola, zakoncem ali zunajzakonskim partnerjem⁴, ki zaradi neplodnosti ne morejo imeti otrok. Ker po naravni poti iz mrtvega oz. pri mrtvem človeku ne more priti do spočetja, ni dovoljena (zavestna) posthumna uporaba spolnih celic. Prepovedano je tudi bio-medicinsko sodelovanje pri nadomestnem (surogatnem) materinstvu.

Postopki OBMP so po osnutku zakona znotrajtelesna oploditev ter zunajtelesna oploditev in vnos zarodkov v spolne organe ženske.

¹ Pojem v najširšem smislu zajema vse primere, ko se ženska s pogodbo zaveže, da bo za plačilo ali neodplačno nosila in rodila otroka in ga po rojstvu »izročila« sopogodbeniku. Ni pomembno, kako do nosečnosti pride; najbolj tipična načina pa sta znotrajtelesna (umetna) oploditev in zunajtelesna oploditev z vnosom zarodka.

² Robertson J. A., Procreative Liberty and the Control of Conception. *Pregnancy and Childbirth*, Virginia Law Review 69 (1983), str. 406.

³ Finžgar A., Svobodno odločanje o rojstvih otrok in umetno omogočanje rojstev, *Pravnik* 1992/9-10, str. 354.

⁴ Čeprav obstajajo tudi drugačna stališča, najbrž ne kaže odrekati možnosti OBMP številnim zunajzakonskim parom, katerih skupnost je po našem pravu v mnogih posledicah (zlasti na družinskopravnem področju) izenačena z zakonsko zvezo.

Naštevane postopkov ni taksativno; to pomeni, da ni izključena možnost izvajanja drugih postopkov, ki jih bo razvila bio-medicinska znanost.

Za OBMP je potrebna pisna zavestna (infimirana) in svobodna privolitev para.

Paru se lahko praviloma pomaga samo s homolognimi postopki oploditve. Izjemoma so dovoljeni tudi heterologni postopki: če ni izgledov, da pride do spočetja iz spolnih celic para, ali če obstaja nevarnost, da bo imel otrok hudo dedno bolezen, se lahko uporabi bodisi semenske celice darovalca, bodisi jajčne celice darovalke. Prepovedana pa je uporaba obojih, tj. semenskih celic darovalca in jajčnih celic darovalke. Prepovedano je uporabiti darovani zarodek. Prepovedano je tudi uporabiti mešanico ženskih ali moških spolnih celic.

Postopek se lahko opravi samo na podlagi pisne zavestne in svobodne privolitve darovalca ali darovalke.

V načelu je zagotovljena anonimnost vseh udeležencev postopka (podatki o njih so poklicna skrivnost). Sporno je (tudi v delovni skupini), ali naj velja anonimnost darovalca ali darovalke tudi v razmerju do otroka, ki je bil z darovalsko OBMP spočet. Nekateri menimo, naj zakon otroku ne bi omogočal zvedeti za identiteto darovalca ali darovalke, ampak samo za podatke, ki so pomembni za njegovo zdravje. Po drugem mnenju naj zakon ne bi vseboval omejitve informacije na zdravstveno pomembne podatke.

Spolne celice in zarodke se lahko uporabi samo za OBMP; z njimi se sme ravnati in jih preiskovati le, kolikor je v skladu z namenom OBMP: omogočiti nosečnost. Določena ravnanja so dovoljena samo, če se z njimi lahko odvrne hude dedne bolezni. Prepovedano je kloniranje, ustvarjanje hibridov, himer in zunajtelesno razvijanje zarodka, daljše od 14 dni. Prepovedano je tudi uporabiti tkivo zarodka, ki je nastal z OBMP.

Zunaj telesa ženske se lahko oplodi vse jajčne celice, ki se jih pridobi v enem ciklusu, vnese pa se lahko največ tri zarodke. Morebitne preostale zarodke se shrani.

Spolne celice in zarodke lahko shranjuje samo zdravstvena ustanova, ki je za to posebej pooblaščen, in sicer največ tri leta, izjemo pa pet let.

Raziskovalno delo na spolnih celicah in zarodkih se lahko s posebnim dovoljenjem opravlja samo v zdravstveni namen ob pogoju, da ne škoduje zarodku.

Postopke OBMP lahko izvajajo samo zdravstvene ustanove, ki imajo za to dejavnost dovoljenje ministra za zdravstvo. Osnutek zakona jih imenuje centri za OZP. Dovoljenje lahko dobi samo zdravstvena ustanova, ki ima ustrezne strokovnjake in opremo za izvajanje OBMP v skladu z zahtevami sodobne bio-medicinske znanosti in izkušenj. Darovalske postopke lahko opravlja samo tisti center (eden ali več), ki ga (jih) minister posebej določi.

V centru opravi posamezni postopek OBMP skupina bio-medicinskih strokovnjakov. Vodilno vlogo ima zdravnik (specialist ginekolog in porodničar). Za vsak postopek je potrebno soglasje zdravniškega konzilija, razširjenega z drugimi strokovnjaki, za darovalski postopek pa je potrebno tudi dovoljenje posebne državne komisije za OBMP.

Že omenjena državna komisija za OBMP, ki jo bodo sestavljali medicinski in drugi strokovnjaki, ima po osnutku zakona obsežne pristojnosti. Izrecno je določeno, da daje ministru za zdravstvo mnenja (npr. o dovoljenju za opravljanje OBMP) in da samostojno izdaja nekatera dovoljenja (npr. za opravljanje konkretnega darovalskega postopka OBMP). Druge naloge komisije izhajajo predvsem iz njene funkcije nadzora nad delom centrov in svetovalne funkcije. Komisija bo tudi odločilno vplivala na kreiranje zdravstvene politike v zvezi z OBMP.

Nekrologi

IN MEMORIAM

PROF. DR. ANTON ŠIRCA

Dean Ravnik

Sredi avgusta smo se na ljubljanskih Žalah poslovili od dolgoletnega predstojnika Inštituta za anatomijo, rednega profesorja Medicinske fakultete in zaslužnega profesorja Univerze v Ljubljani dr. Antona Širca.

Rojen je bil 13. 6. 1925 v Ljubljani, kjer je končal klasično gimnazijo in leta 1952 diplomiral na Medicinski fakulteti. Takoj zatem se je zaposlil kot zdravnik pripravnik na Inštitutu za anatomijo. Anatomija ga je prevzela še pred diplomom, saj je na inštitutu delal že kot študent-pomožni asistent. V naziv docenta je bil izvoljen leta 1960, izrednega profesorja 1967 in rednega profesorja leta 1970. Anatomiji, Inštitutu in Fakulteti je posvetil vse svoje plodno ter bogato delo.

Strokovno in raziskovalno je deloval na treh področjih: na področju žilja, s katerega je doktoriral leta 1960, na področju nevroanatomije in na področju histokemije skeletne mišice. V številnih člankih, ki jih je objavil v tujini in doma, sta se pokazali njegovi pronicljivost in težnja po iskanju novega, njegovo neprecenljivo strokovno znanje pa kaže citiranost v almanahu svetovnega anatomskega slovnice – Grayevi anatomiji. V objavljenih delih se kaže želja po sodelovanju teoretičnih inštitutov s kliniko, saj je perspektivo anatomije videl ravno v sodelovanju s kliničnimi kolegi.

Kljub nespornim strokovnim in raziskovalnim dosežkom je večino dela, energije in dobre volje posvetil študentom. Učil je več kot 40 generacij zdravnikov in zobozdravnikov ter številne generacije farmaceutov, diplomantov VŠZ in podiplomskih študentov. Vedno se je držal pravila, da smo učitelji in sodelavci na fakulteti ne samo zato, da raziskujemo, ampak da učimo, predvsem pa vzgajamo bodoče zdravnike, zobozdravnike in diplomante drugih šol. Plod njegovega bogatega pedagoškega dela so številni učbeniki in skripta ter strokovni članki, ki jih je napisal. Ni bilo šole oziroma fakultete, kjer je predaval anatomijo (včasih skupaj s fiziologijo), ne da bi študenti v najkrajšem času dobili v roke kvalitetno študijsko gradivo. Vsa so izhajala v številnih dopolnjenih izdajah, ponatisov pa je toliko, da njihovega števila niti ne poznamo.

Na obiskih anatomskega inštituta po Evropi je pozorno beležil slabe in dobre strani pouka, izkušnje pa z veliko mero preudarnosti prenašal na Fakulteto in Inštitut. Na fakulteti je bil 17 let predstojnik Inštituta za anatomijo, 17 let član in od tega 9 let predsednik Študijske komisije, 6 let predstojnik Odseka za splošno medicino in 9 let predstojnik Oddelka za dodiplomski študij. Posledica njegovih organizacijskih sposobnosti, premišljenosti in preudarnosti, s katero je opravljal vse omenjene funkcije v tem času, je bila, da fakulteta in študij na njej nista zapadla v radikalne in včasih od zunaj vsiljevane nepotrebne reforme, pač pa se je z njegovo pomočjo dogradila in izpopolnila od znotraj.

Pod njegovim vodstvom so bili objavljeni programi predmetov ter izdani katalogi znanja s seznamami praktičnih storitev, ki jih morajo obvladati diplomanti naše fakultete. Tri leta je bil predsednik Statutne komisije in takrat so bila spremenjena zlasti določila o izpitih, ki so jih v tistem času mnogi imeli za izrazito proštudentsko naravnana. Morda je bilo to res, res pa je tudi, da je bil profesor Širca vedno izrazito proštudentsko naravnani in se ga bodo zato z veseljem in spoštovanjem kljub njegovi strogosti spominjale številne generacije študentov. V skrbi za vzgojo diplomanta in lep slovenski jezik je mnogo časa posvetil slovenjenju medicinskega, posebej še anatomskega izrazoslovja. Vrsto let je sodeloval pri nastajanju Slovarja Slovenskega Knjižnega Jezika, Medicinskega Terminološkega Slovarja in Pravopisa Medicinskih izrazov.

Kako rad je delal s študenti in za njih, se je pokazalo, ko se je upokojil, saj je, dokler je le mogel, predaval in sodeloval pri ustnih

preverjanjih znanja. Skripta Nevroanatomija so bila prav po njegovi zaslugi pred kratkim ponatisnjena v novi, razširjeni in s slikami dopolnjeni izdaji.

Zaradi vsega, kar je naredil za Inštitut, Fakulteto in Univerzo, mu je bila že leta 1985 podeljena Zlata plaketa Univerze v Ljubljani, leta 1992 pa naziv zaslužnega profesorja Univerze v Ljubljani.

Zdaj izjemnega pedagoga in spoštovanega profesorja Širca ni več. Smrt, kadarkoli že pride, pride zmeraj prezgodaj. Učil nas je živeti z njo, edina stvar, ki nas je ni naučil, pa je, da se s smrtjo sprijaznimo. Sprejmemo morda, sprijaznimo pa ne.

Upam, da je ta dobri človek, univerzitetni učitelj v najtoplejšem pomenu besede, vsaj nekaj svojih lastnosti uspel prenesti tudi na nas, svoje študente in sodelavce. Potrudili se bomo, da bo spomin nanj ostal živ predvsem v našem delu, saj ga bomo vsi, tako na Inštitutu kot Fakulteti, močno pogrešali.

DR. MARTA GOSTIČ-KUMAR

Miloš Kobal

Utrnilo se je bogato, še posebej duševno bolnemu človeku posvečeno življenje dr. Marte Gostič Kumar. Rojena je bila 12. julija 1920 v Poljanah nad Škofjo Loko. Medicinsko fakulteto v Ljubljani je dokončala 2. marca 1956. leta. Takoj se je zaposlila v Bolnišnici za duševne in živčne bolezni Ljubljana-Polje. Specialistični izpit iz nevropsihiatrije je opravila 9. decembra 1968. Bila je vodja delovne terapije in šef oddelka do upokojitve leta 1983. Umrila je 5. septembra 1996.



Tako govore o njej trdni biografski podatki. Naj si jo v spomin priključim bolj osebno, vendar v imenu mnogih, kot našo Marto. Vem, da bi rada sprejela takšen nagovor. Saj smo skupaj preživeli dolgo obdobje, polno pretresov in tudi ustvarjalnosti, zatorej lepo obdobje. Že po prvih srečanjih z njo je razumela zahtevo, da mora čimprej zaključiti svojo strokovno izobrazbo, potem pa prevzeti nove dolžnosti v zapletenem preoblikovanju Klinične bolnišnice za psihiatrijo, kot smo kar na svojo roko preimenovali takratno ljubljansko psihiatrijo. Morda bi kdo v tem videl Martino ubogljivost. Dvomim. Marta je bila predolgo s psihiatričnimi bolniki, da se ne bi takoj in z vso odločnostjo odzvala skupnemu trudu za humanizacijo takratnih razmer. Preživela je z bolniki še kot študentka nekaj strašnih vojnih let, ko zanje ni bilo dovolj hrane, pozimi pa ne ogrevanja. Na lastne oči je videla, kako so bolniki umirali v nekakšnem podaljšanem »evtanazijskem programu« zaradi gladi in še zlasti razsajajoče tuberkuloze.

Tedaj, v letu 1968, pa je bilo potrebno toliko storiti: odpreti vrata oddelkov, odstraniti rešetke, porušiti zidove, predvsem pa spremeniti odnos do bolnika. Potrebno je bilo zagotoviti celodnevni program dejavnosti. Kot oporo temu smo določili zlasti delovno terapijo. Marta je prevzela organizacijsko in strokovno skrb za njeno

razprostrte po vseh oddelkih in še posebej za ustanovitev proizvodnih delavnic. Zнала je povedati včasih prav pretresljive zgodbe dolgoletnih bolnikov: ko so se odprle delavnice, se ji je eden od bolnikov zahvaljeval, ker mu je omogočila, da spet »hodi v službo«. Podobnih zgodb je bilo na stotine.

Opis tega obdobja se zdi z oddaljenosti let že kar romantičen. Vendar je bilo potrebno premagovati tudi tiste ovire, ki delijo med seboj ljudi in celo posamezne oddelke. Marta se je ob prizadevanjih za poenotenje in medsebojno uravnoteženje dela brez ugovora preselila z »boljše« strani bolnišnice k moškim bolnikom in prevzela enega od oddelkov, ki takrat ni bil ravno visoko na vrednostni lestvici hišne organizacije. Skupaj s sodelavci ga je oblikovala postopoma, vendar vztrajno in s strokovno poštenostjo v običajen oddelek: takšnega, kot morajo biti vsi standardni psihiatrični oddelki, ne oziraje se na kraj in čas. Trpkih bivalnih razmer in še vedno nizkega standarda psihiatričnih bolnišnic, zlasti pa še tiste v Polju, sama sicer ni mogla spremeniti. Vendar ostaja prav njeno delo kot klic mlajšim, da še bolj odločno zahtevajo spremembe. Še ob eni Martini dejavnosti se mi ustavi spomin. Na njej ni bilo nič »političnega«, vendar je voljno sprejela tudi nekatere dolžnosti, za strokovnjaka nikakor prijetne, v upravljanju bolnišnice. Vedela je sama in drugi z njo, da je v tem veliko navideznega, da služimo bolj zunanjim ritualom kot lastnemu napredku, vendar je bilo nujno, da se na teh mestih najdejo pravi ljudje. Saj bi jih sicer lahko zasedli tisti, ki bi obrnili voz v razsulo in dehumanizacijo. Marta se je znašla na čelu bolnišnice prav v času hudih notranjih in zunanjih pritiskov. Bila je dragocen človek, ki je s svojo osebo in zunanjim mirom pomagala ohraniti tisto dobro, ki smo ga v nekaj letih že dosegli in kar je obetalo nove spremembe, zlasti v skrbi za bolnike in sodelovanju z njimi.

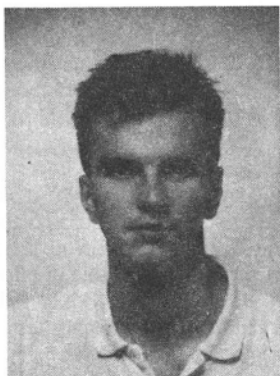
Poštena in pogumna osebnost naše Marte, dr. Marte Gostič Kumar, ostaja tako ne le v našem spominu, marveč tudi kot spodbuda za napredek stroke, ki take vzpodbude potrebuje verjetno bolj kot vse druge.

IN MEMORIAM

MATEJ ŽLE

12. 6. 1966–13. 3. 1996

Marko Pokorn



Rodil se je 12. junija 1966 v Ljubljani. Živel je v Trnovem, kjer je tudi obiskoval osnovno šolo. Bil je odličen smučar, a ga je hud padec med smukom na Kobli zaustavil na uspešni športni poti in mu ver-

jetno preprečil udeležbo na zimskih olimpijskih igrah v Sarajevu. Med šolanjem na bežigradski gimnaziji je bil član gledališke skupine Kud Koseski, še posebej pa se je proslavil v nepozabni vlogi Kekca v priredbi Vandotovih zgodb. Kot pravi športnik je vse, česar se je lotil, izpeljal do konca. Tudi študij stomatologije. Postal je odličen zobozdravnik. Sprva se je zaposlil v ZD Bežigrad, kasneje pa v zobni ambulanti Srednje šole za zdravstvo in farmacijo. Svoj poklic je opravljal skrbno in z ljubeznijo, zato njegova ordinacija nikoli ni bila prazna. Kljub napornemu delu ni zanemarjal strokovnega izpopolnjevanja. Udeležil se je zadnjih dveh svetovnih stomatoloških kongresov v Vancouvru in Hongkongu.

Kogar ljubijo bogovi, umre mlad, pravijo. Iz našega, človeškega stališča pa je smrt Mateja Žleta izguba in bolečina. Bolečina za vse nas, ki smo ga osebno poznali, prepričan pa sem, da tudi izguba za slovensko stomatološko vedo.

Strokovna srečanja

POROČILO O UDELEŽBI NA SEMINARJU IPOKRaTES

UMETNA VENTILACIJA NOVOROJENČKOV IN DOJENČKOV

Budimpešta, 6.–8. marca 1996

Lilijana Kornhauser-Cerar

IPOKRaTES (The International Postgraduate Organisation for Knowledge Transfer, Research, and Teaching Excellent Students) je mednarodna znanstvena organizacija s sedežem v avstrijskem Kremasu, ki od leta 1980 prireja nekajdnevne seminarje, posvečene izbranim poglavjem iz medicine in biomedicine. Zanimanje za udeležbo na njih je vedno veliko, saj so predavatelji svetovno znani raziskovalci in zdravniki – kliniki. In ker je med pokrovitelji organizacije tudi Ministrstvo za znanost Slovenije ter se zato lahko seminarja udeležita dva ob plačilu le ene (sicer drage) kotizacije, smo Slovenci na seminarjih IPOKRaTES praviloma dobro zastopani.

Umetni ventilaciji novorojenčka so bila srečanja posvečena že večkrat – nazadnje v Budimpešti leta 1994, ko so glede na rezultate ankete predavatelji dobili najvišje ocene. Zato so bili letos ponovno povabljeni, da bi nam – neonatologom, ki zdravimo novorojenčke z dihalno stisko, obnovili temeljno znanje o patofiziologiji ter kliničnem poteku, kot tudi najnovejših možnosti zdravljenja dihalne odpovedi v prvih tednih življenja. Seminar v Budimpešti je trajal tri dni – predavanja v od središča mesta precej oddaljenem (in nekoliko zanemarjenem) študentskem centru Csilleberc so trajala vsak dan od jutra do večera; celo premori za kosilo so minili v »temperamentnem« obnavljanju snovi. In če bi upoštevali priporočila organizatorja, profesorja Georga Simbrunerja (ki zadnja leta dela kot profesor pediatrije v Münchnu), bi o patofiziologiji dihal razmišljali še ponoči... Poleg njega so nam predavali še Angležinja Anne Greenough iz King's College Hospital v Londonu, Američan Ivan Frantz s Tufts University v Bostonu ter Nemec Peter Schaller iz Dresdna; prvo, ki je uvedla številne novosti v zdravljenje novorojenčka z dihalno stisko, smo v Ljubljani na pobudo profesorice Metke Derganc že spoznali kot odlično predavateljico. Priložnost za praktično predstavitev respiratorjev ter dela z njimi so dobili tudi predstavniki nekaterih proizvajalcev, kot npr. Sechrista ter Stephana, s prikazom primerov pa smo lahko sodelovali na seminarju tudi sami.

Iz osmih držav (Avstrije, Švice, Nemčije, Madžarske, Slovaške, Ukrajine, Grčije in Slovenije) se nas je zbralo skoraj 50 zdravnikov. Med seboj smo se razlikovali ne le po materinem jeziku ter razumevanju angleščine predavateljev, temveč tudi po starosti in znanju ter izkušnjah na področju umetne ventilacije novorojenčka. Kar osem nas je bilo iz Slovenije – polovico z dveh ljubljanskih enot za intenzivno terapijo novorojenčka (Porodnišnice ter Pediatričnega oddelka kirurških strok Kliničnega centra), štiri udeleženke pa iz Bolnišnice Maribor.

»Strokovni« program seminarja je pričel G. Simbruner s predavanjem o patofiziologiji respiratorne odpovedi. Poudaril je raznolikost mehanizmov njenega nastanka (hipoventilacija, neskladje med perfuzijo in ventilacijo, ovirana difuzija prek alveolokapilarne membrane, intra- ter ekstrapulmonalni spoji – obvoji ter kombinacije teh štirih mehanizmov), katerih poznavanje je odločilno za naše ukrepanje. Spomnil nas je tudi na fiziološke pojme in enačbe (npr. $AaDO_2$), ki so nam bili »bliže« v času študija na fakulteti, njihovo razumevanje in praktična uporaba pa nam olajšata oceno vrste ter stopnje respiratorne odpovedi novorojenčka ter uspešnosti naših ukrepov.

Naslednje predavanje o mehaniki ventilacije je bilo sicer popestreno z enostavnimi mehanskimi modeli, a so v naših zapiskih kljub temu prevladovala matematične formule in enačbe, ki jih bomo mnogi že po nekaj dneh ali tednih verjetno pozabili...

Prispevek o mehanizmi izločanja CO_2 je profesor Simbruner pričel s pojmom mrtvega prostora, ki je vsota fiziološkega (alveolarnega), anatomskega (dihalne poti, pribl. 2 ml/kg telesne teže) ter zunanega (tubus, pnevmotahograf) – predvsem na slednjega naj bi pogosto pozabili. Zaradi velikega upora (zlasti v tubusih z majhnim premerom) lahko ob neustreznem načinu ventilacije (npr. frekvenci pod 10/min. ali celo dovajanju stalnega pozitivnega pritiska prek endotrahealnega tubusa pri otroku, ki diha spontano) povzročimo t.i. nozokomialno ali iatrogeno dihalno odpoved. Nekaj časa je namenil še danes zelo »sodobni« temi – permisivni hiperkapniji, ki prek manj agresivne ventilacije izboljša končni izid zdravljenja. Seveda ob tem ne smemo zanemariti slabosti visoke ravni CO_2 v krvi – acidoze, otrokovega nemira ter povečane obremenitve obtočil.

Anne Greenough je govorila o mehanizmi nastanka kronične pljučne bolezni (KPB). V uvodu je opozorila na natančno opredelitev – diagnoza »bronhopulmonalna displazija« naj bi veljala le za bolnike s cističnimi spremembami na rentgenogramu pljuč (4. stopnja po Northway). Za vse ostale novorojenčke, ki so po 4. tednu življenja oziroma po 36. tednu postmenstrualne starosti odvisni od dodatka kisika ter imajo manj izrazite spremembe na rentgenogramu, pa moramo uporabiti diagnozo »kronična pljučna bolezen«. Naštela je številne dejavnike, ki sodelujejo pri njenem nastanku – tako genetsko predispozicijo, nižjo gestacijsko starost, opustitev dajanja deksametazona za dozorevanje pljuč ob pričakovanem prezgodnjem porodu, nepravilnosti v sestavi in tvorbi surfaktanta, agresivnost umetne ventilacije ter dodanega kisika, prisotnost okužb, odprtega Botallovega voda ali pljučnega edema. Poudarila je vlogo preobremenitve s tekočino – po rezultatih finske študije (Tamella 1992) ter glede na lastne raziskave naj bi z omejitvijo vnosa tekočine (v prvih dneh celo na 40–60 ml/kg telesne teže dnevno, do konca 1. meseca pa naj dnevni vnos ne bi presegel 150 ml/kg) bistveno znižali pojav ter stopnjo KPB. Mnogi izmed nas, ki smo ob številnih drugih težavah naših nedonošenčkov v prvih dneh (zlasti s strani obtočil in vzdrževanja krvnega pritiska) »radodarni« s tekočinami, smo bili ob razmišljanju o »posušeni hrustki« (»dried crisps«) je bila oznaka Anne Greenough za te otroke) precej nejeverni. Pospeševanje diureze naj bi ne glede na uporabljeno zdravilo (npr. furozemid, klorotiazid v kombinaciji s spironolaktonom) imelo le kratkotrajen ugoden vpliv, pri daljši uporabi zdravil pa so v ospredju njihovi nezaželeni stranski učinki. Glede na rezultate doslej narejenih študij ni jasnega dokaza, da način ventilacije bistveno vpliva na razvoj kronične pljučne bolezni – med novjšimi načini naj bi bila le uporaba oscilacij (HFO) povezana z zmanjšanjem incidence, a le pod pogojem, da je otrok

z njo zdravljen ves čas in ne le v najtežjem obdobju dihalne odpovedi. Omenila je tudi vlogo kisika ter raziskave možnosti preprečevanja poškodbe pljučnega tkiva s prostimi radikali (vitamina E in A se nista izkazala za učinkovita, morda bo več pokazala uporaba encima superoksidne dismutaze, ki jo v študiji dajejo podkožno v odmerku 0,25 mg/kg vsakih 12 ur).

Drugo predavanje Anne Greenough je bilo namenjeno osnovnim smernicam pri odločanju za umetno ventilacijo. Pokazala je merila, ki veljajo v njeni bolnišnici in ki se od naših razlikujejo po hitrejšem odločanju za ta način zdravljenja, saj npr. ne glede na stopnjo dihalne stiske takoj po rojstvu intubirajo vse nedonošenčke s težo manj kot 1000 g oziroma gestacijsko starostjo manj kot 28 tednov. Med novjšimi načini umetne ventilacije je več časa posvetila sinhronizirani ventilaciji, kjer pričetek spontanega vdih sproži aparatov mehanski vpih in ki se ji zdi idealen način podpore za večjega nedonošenčka z dihalno stisko, ki se »tepe« z aparatom ob klasični ventilaciji. Ker najbolj nezreli dihaajo celo s frekvenco nad 100 vdihov na minuto ter zaradi slabe zmogljivosti večine aparatov (nizke občutljivosti senzorja za vdih ter dolgega časa odgovora – t.i. trigger delay), zanje ta način podpore dihanja ni vedno primeren v prvih dneh življenja. Ker Anne Greenough na svoji enoti v King's College Hospital preizkuša in ocenjuje številne tipe respiratorjev (kar sem imela priložnost spremljati ob ogledu tega centra), je lahko natančno predstavila tehnične značilnosti in zmožnosti nekaterih respiratorjev, ki omogočajo tudi ta način zdravljenja (npr. SLE 250, Sechrist IV, InfantStar, BearCub II ter Dräger 8000).

V predavanju o odklapanju z respiratorja nam je predstavila tako lastne izkušnje kot podatke iz literature. Zaradi nizke občutljivosti in specifičnosti se meritve pljučnih funkcij kot merila za odločanje o sposobnosti samostojnega dihanja niso izkazale.

Za medikamentozno podporo je svetovala uporabo metilksantinskih zdravil (teofilin, kofein), ki izboljšajo odgovor dihalnih refleksov in delovanje dihalnih mišic ter povečajo sproščanje surfaktanta – tako dajejo kofein v nizkem dnevnem odmerku (3–6 mg/kg) celo do 3. meseca korigirane starosti.

V času odklapanja je najbolj naklonjena sinhroniziranemu načinu ventilacije – »patient triggered ventilation« z omejitvijo časa vdih (na 0,3 do 0,4 sekunde) ter največjega pritiska (12–14 cm H_2O). Žal seveda takih – sodobnejših aparatov nimajo v vseh centrih ali pa – kot pri nas – dajeta to možnost le eden ali dva aparata, ki sta zato tudi ves čas v uporabi. Pri ostalih (tako imenovanih konvencionalnih načinih ventilacije) ostaja pravilo skrajševanja časa vdih ter nižanja frekvence in/ali pritiskov.

Dovajanje stalnega pozitivnega pritiska (CPAP) pri intubiranem (kar se je v preteklosti uporabljalo za preizkus sposobnosti otroka za spontano dihanje po ekstubaciji) pa je zaradi zelo velikega upora tubusa nevarno in mora biti zato opuščeno.

Nemec Peter Schaller z Univerze v Dresdnu nam je predstavil način ventilacije, ki je šele v obdobju poskusov na živalih, v prihodnosti pa bo morda še izboljšal izid našega zdravljenja – Proportional Assist Ventilation (PAV) ali »Negative Impedance Respiratory Assistance«. PAV s pomočjo mreže senzorjev, prevmotahografa ter računalniško podprtega sistema nadzora med spontanim dihanjem zmanjša dihalno delo za premagovanje upora ter elastičnih sil in s tem omogoča popolno usklajenost aparata ter otroka skozi ves respiratorni cikel, torej – kot je vzneseno rekel Schaller – »respirator postane otrokov suženj«.

V »odgovor« je predstavnik ameriške tvrdke Sechrist Pirmin Zehner predstavil nov respirator, ki vključuje sistem SAVI (Synchronized Assisted Ventilation of Infants) in je prvenstveno namenjen zdravljenju nedonošenčkov s težo manj kot 1500 g. Njegova osnova je transtorakalna – impedančna pnevmografija s pomočjo EKG elektrod ter modula na običajnem monitorju, ki je povezan z respiratorjem. Ker gre za prenos električnega impulza, je zakasnitev (trigger delay) skoraj zanemarljiva; za razliko od večine respiratorjev prepreči napihovanje do dokončane izdiha in s tem omogoča odlično usklajenost otroka ter aparata ter zmanjša nihanje intratorakalnih pritiskov. Metoda je bila že uspešno uporabljena v zdravljenju več kot 100 nedonošenčkov s težo med 450 in 1250 gramov.

Njena majhna slabost je nezanesljivost ob nepravilnih impulzih z EKG elektrod (nepravilen položaj, odlepljenje...), velika pa visoka cena aparata.

Američan Ivan Frantz nam je osvežil znanje o surfaktantu – tako o njegovih nalogah kot nastajanju, sestavi ter nadomestkih, med katerimi imajo največjo bodočnost sintetični preparati, ki bodo vsebovali rekombinantne beljakovine ali sintetične peptide. Prikazal je tudi rezultate številnih nam bolj ali manj znanih študij zdravljenja hialinsko-membranske bolezni pljuč s surfaktantom (tudi OSIRIS ter primerjalno študijo naravnih in sintetičnih surfaktantov NICHDD).

Med navodili, ki naj bi bila v pomoč pri odločanju za to drago zdravljenje, je prikazal lastna – protokol Bostonskega perinatalnega centra. Tu dajejo surfaktant Surfacta profilaktično takoj po rojstvu vsem nedonošenčkom z gestacijsko starostjo manj kot 27 tednov; novorojenčki z gestacijo 27–30 tednov ga dobijo v porodni sobi le, če so intubirani zaradi drugih razlogov. Zrelejši nedonošenčki pa so z njim zdravljeni, če so intubirani in potrebujejo več kot 40% kisika.

Med načini dajanja surfaktanta ima prednost neposredno dajanje v bolusu prek endotrahealnega tubusa, pri čemer naj položaj otroka (torej dajanje v štirih različnih legah) ne bi imel nobenega vpliva na uspešnost delovanja zdravila. Na živalih so v teku poskusi z nebulizacijo, ki ne zahteva (včasih tudi travmatske) intubacije novorojenčka. Uporaba nadomestkov za zdravljenje drugih bolezni, pri katerih je pomanjkanje surfaktanta večinoma sekundarno (kot so diafragmalna kila, sindrom mekonijske aspiracije, sepsa, pljučnica, astmatični status ter ARDS) pa se (še) ni izkazala za učinkovito. Američanovo drugo predavanje je bilo namenjeno visokofrekventni ventilaciji, torej tisti ventilaciji, kjer je prostornina mrtvega prostora večja od dihalnega; s tem načinom povezano minimalno nihanje pritiskov v distalnih delih pljuč naj bi pomembno zmanjšalo poškodbo ter s tem pogostnost kronične pljučne bolezni. Ker imamo tudi na naši enoti respirator (Dräger 8000), s katerim na ta način v zadnjem času zdravimo vse več nedonošenčkov (zlasti s hipoplastičnimi pljuči ter kopičenjem zraka izven dihalnih poti), nam ni bilo težko slediti tehničnim podatkom o posameznih različicah ventilatorjev ter posebnostim fizikalnih zakonitosti izmenjave plinov v pljuči.

Indikacije, ki jih je zbral na osnovi podatkov iz novejša literature (predvsem rezultatov multicentričnih študij v ZDA), se tudi ne razlikujejo bistveno od naših, le da se lahko zaradi tehničnih razlogov (dovolj aparatov za visokofrekventno ventilacijo na enoti) odločijo za način zdravljenja resnično pri vseh, ki izpolnjujejo kriterije.

V zaključnem predavanju je G. Simbruner povzel postopke za zmanjšanje poškodbe pljuč – tako najbolj enostavnih, ki pa so pogosto zanemarjeni (npr. lega na trebuhu z dvignjenim zgornjim delom telesa, prepoznavanje anatomske ali funkcionalne zapore v zgornjih dihalih, klinično ocenjevanje uspešnosti umetne ventilacije) kot tudi takih, ki bodo mogoče v pomoč v prihodnosti (dajanje nadomestka surfaktanta že »in utero«).

Ko po povratku domov prelistavam zapiske, pa tudi ko se med delom na intenzivni enoti odločam o zdravljenju novorojenčka z dihalno stisko, spoznavam, da mi je seminar IPOKRaTES – bodisi z »uradnimi« predavanji in vajami bodisi med opoldanskimi in večernimi pogovori – ne le osvežil znanje ter pokazal nekatere uporabne novosti, ampak mi je v pomoč tudi pri predvidevanju in razumevanju odzivanja otroka na svojo nezrelost in bolezen ter na postopke zdravljenja. Zato sem hvaležna Ginekološki kliniki Kliničnega centra v Ljubljani in fundaciji Soros – Zavodu za odprto družbo Slovenije za finančno podporo. Hkrati tudi upam, da bomo ob pomoči profesorja Simbrunerja (kot starega prijatelja Slovenije, ki je v Ljubljani že večkrat kot predavatelj sodeloval na simpozijih za intenzivno terapijo otroka) organizirali enega od bodočih seminarjev iz neonatologije pri nas. Dokaz, da se da tudi v naši majhni srednjeevropski državi gostiti ugledne predavatelje in zbrati številne poslušalce, je zanimanje za že tradicionalni seminar IPOKRaTES »Science Writing«, ki ga na Bledu jeseni organizira doc. dr. Saša Markovič.

XV. EVROPSKI KONGRES PERINATALNE MEDICINE

Glasgow, od 10. do 13. septembra 1996

Borut Bratanič

Na nekoliko daljših potovanjih z letali, posebno pri nekajkratnih prestopanjih, je v zadnjem času dokaj upravičena skrb, da prtljaga ne bo pristala na istem letališču kot popotnik. Ob septembrskem torkovem večeru, ko je majhna skupina kolegic in kolegov iz Slovenije z »Adrijo« pristala na že dokaj nočno pustem glasgovskem letališču, se je za vso našo prtljago srečno izteklo. Seveda tedaj nismo vedeli, da bo pot nazaj in domači pristanek na Brniku prinesel neljuba presenečenja in tesnobno bolščanje v hrupno se vrteči prtljažni tovorni trak, na katerem se na koncu, ko so že vsi ostali potniki pobrali svoje kovčke in torbe, vrti le še samotna škata za kitaro in blede rumen kovček nekega potnika iz Kruševca (naše prtljage pa ni od nikoder).

Zaradi neugodne letalske povezave med Ljubljano in Glasgowom smo v tork žal zamudili uradno otvoritev kongresa in tako tudi začetek prireditve, ki je imela zaradi okrogle obletnice verjetno posebno svečan značaj.

Evropska zveza za perinatalno medicino (European Association of Perinatal Medicine) je bila osnovana na prvem evropskem kongresu perinatalne medicine 30. marca 1968 v Berlinu. Med 1287 registriranimi udeleženci je bilo 17 prijavljenih tudi iz bivše Jugoslavije (s pripisom v oklepaju, da se vsi niso mogli udeležiti kongresa). Za prvega predsednika evropske zveze je bil tedaj izvoljen E. Saling (Berlin), za podpredsednika L. S. Prod'hom (Laussane), tajnik pa je postal P.J. Huntingford (London). Pričelo se je uspešno delo evropske zveze, ki združuje strokovnjake različnih medicinskih specialnosti s skupnimi cilji – ohraniti ali povrniti zdravje materi in njenemu novorojenemu otroku (1).

Redna evropska strokovna srečanja so si od tedaj sledila na vsaki dve leti: v Londonu (1970), Laussani (1972), Pragi (1974), Uppsali (1976), Dunaju (1978), Barceloni (1980), Bruslju (1982), Dublinu (1984), Leipzigu (1986), Rimu (1988), Lyonu (1990), Amsterdamu (1992), Helsinkih (1994) in Glasgowu (1996) vse do naslednjega srečanja, ki bo v Zagrebu leta 1998 (2).

Jubilejni, petnajsti kongres je v Glasgowu, ki je zadnjih 40 let mednarodno središče za klinično in eksperimentalno raziskovanje ultrazvočne preiskovalne metode, obiskalo več kot 2000 udeležencev z vsega sveta. Predsednik kongresa je bil profesor F. Cockburn, škotski pediater, ki je v galščini zaželel vsem sodelujočim »Failte gu Glaschu« (dobrodošli v Glasgowu). Glasgow je bilo nekdanje drugo mesto v angleškem združenem kraljestvu. Znano je bilo po industriji in trgovini. Še v tridesetih letih je štel več kot milijon prebivalcev, danes pa ne more skriti številčnega in tudi siceršnjega upada vitalnosti. Samevajo obalni privezi na kalni reki Clyde in mesto daje nekako splošni vtis zaprašene votlosti. Kljub temu so očitni poizkusi revitalizacije in prestrukturiranja (kako znano zvenita besedici uporabljani veliko tudi v nekoliko bolj vzhodno-južnih provincah Evrope!) Tako je na mestu bivšega rečnega pristanišča in dokov nastal kongresni center (SECC) s hotelom razkošne kategorije (Moat House), ob katerem raste kovinska konstrukcija nove kongresne dvorane za 3000 obiskovalcev, ki bo predvidoma odprta v letu 1997.

Med številnimi udeleženci je bilo tudi slovensko zastopstvo. Imeli smo 8 aktivnih udeležb s predstavitev plakatom (Blejec T, Bratanič B, Ilijaš Trofenik A, Lovšin B, Novosel Sever M, Pajntar M, Velikonja V, Verdenik I, vsi s sodelavci)(3). Dozdevno je to majhen delež v skupni kvoti 650 izbranih predstavitev na kongresu, kamor je bilo poslano doslej največje število prispevkov iz perinatologije in neonatologije (4). Vendar, v primerjavi z večjimi državami Evrope, ostajamo nekeje v zlati sredini.

Razen po množici prispevkov, je bil kongres izjemen tudi po prvih aktivnih udeležbah perinatalnih medicinskih sester in babic.

Jedro dogajanja, kot je bil v uvodu poudaril F. Cockburn, so bili prosti prispevki in razprave ob plakatih, kjer se je predstavila pisana paleta raziskovalnega in kliničnega dela dinamičnega, multidisciplinarnega področja perinatalne medicine.

Zanimiva in zelo dobro so bila obiskana predavanja v oddelku »Nasprotja«, kjer sta ob zelo aktivnem sodelovanju publike, po dva priznana strokovnjaka predstavila svoje poglede »za« ali »proti« določeni metodi ali načinu zdravljenja.

Vsak od treh kongresnih dni se je pričel in tudi zaključil s plenarnimi predavanji renomiranih profesorjev.

Organizacija kongresa je bila v celoti zelo dobra. Registracija udeležencev je potekala razmeroma gladko. V velikem prostoru je bila bogata razstava izdelkov medicinskih tvrdk, povezanih s perinatalno medicino. Med premori za kavo ali čaj so bili v isti dvorani postavljeni na ogled plakati, dobro dostopni prebiranju in razpravi z avtorji.

Prvi dan

Prvo plenarno zasedanje je bilo namenjeno »Fetalnim anomalijam«. O nastajanju anomalij pri plodu je spregovoril J.A. Goodship (Velika Britanija), o EUROCAT registru in anomalijah plodov v Evropi je poročala H. Dolk (Belgija). J. De Prest (Belgija) je prikazal dosežke pri kirurškem zdravljenju plodov z video posnetki intrauterinih operacij na fetalnem uretru. Seveda so za splošni strokovni okus prisotnih, posebno neonatologov, take tehnike dokaj futuristične, kar se je pokazalo tudi med živahno razpravo po predavanju.

Dopoldanski del se je nadaljeval s prostimi temami v 5 dvorinah sosednjega hotela Moat House. Možno je bilo izbirati med enim perinatalnim in po dvema porodičarskima ali pediatričnima zasedanjima. V dvorani »C« so govorili o relativni vrednosti šestih mediatorjev vnetja pri zgodnji neonatalni sepsi – CRP je med učinkovitejšimi (H. Doellner, Norveška). C. Costalos (Grčija) je predstavil plazemsko in urinsko anionsko vrzel pri donošenih in nedonošenih novorojencih. Rezultati so podobni kot pri starejših otrocih. Avtorji so ugotovili velike variacije dobljenih vrednosti. A. Whitelaw (Združene države Amerike) je s sodelavci prikazal, da je pri otrocih s hidrocefalusom, ki imajo povečano vrednost inhibitorja plazminogenskega aktivatorja-1 v cerebrospinalnem likvorju, večja verjetnost, da bo potrebno kasneje opraviti operativno drenažo. F. McGuire (Portugalska) je s sodelavci študirala okužbe novorojencev z Ureaplazmo urealitikum. V njihovem vzorcu so bili okuženi izključno nedonošenčki, ki so jih uspešno zdravili z Eritromicinom. Značilna je bila povezanost okužbe s kasnejšo bronhopulmonalno displazijo. G. Boehm (Nemčija) je s sodelavci raziskoval vpliv zgodnje popolne parenteralne prehrane (PPP) na jetra in eksokrini del trebušne slinavke pri nedonošenčkih med 28 in 32 tedni gestacijske starosti. S trajanjem PPP so se vrednosti žolčnih kislin značilno zniževale, prav tako so se nižale vrednosti lipaze in tripsina. Avtorji zato priporočajo zgodnje, vsaj minimalno enteralno hranjenje nedonošenčkov.

Med 11.30 in 12.30 so nato vsak dan potekala »Nasprotja«, vsakokrat na dveh področjih (porodniško in neonatalno). Prva tema je bila o »Kratkotrajnih koristnih učinkih epiduralne anestezije na porod, ki naj bi prevladali nad dolgotrajnimi poslabšanji«. »Za«: P. Juppila (Finska), »proti«: J. Thorburn (Velika Britanija). V drugi dvorani, ki je bila pretesna za vse, ki jih je zanimala tema, so razpravljali o: »Profilaktični uporabi surfaktanta pri nedonošenčkih«. »Za«: C. Morley (Velika Britanija), »proti«: H. Halliday (Velika Britanija). Obe temi sta razvneli, ne samo poročevalce, temveč tudi vse prisotne, ki so aktivno prispevali k razpravi. Seveda ni bilo končnih zmagovalcev, mislim pa, da smo na dinamičen način vsi izvedeli mnogo zanimivega.

Med časom za kosilo so bili razstavljeni plakati (200 na dan) ob stenah velike dvorane. Tako smo lahko z malico v rokah (sendvič v papirni vrečki, kava ali čaj in sadež ali sladica) prebirali množico različnih raziskovalnih in strokovnih sporočil z vsega sveta in med dvema grizljajema razpravljali o temah z avtorji, ki so navadno malico shranili za kasnejši odmor.

Popoldanski del se je pričel s simpoziji, ki so potekali hkrati v 6 dvorinah. Predavatelji na simpozijih so bili praviloma mednarodno priznani strokovnjaki na svojih področjih. V sredo je popoldanski program obsegal naslednje teme: otroci z zelo nizko porodno težo; ultrazvok pri oceni plodov in novorojencev; nadzor plodove zasičenosti s kisikom; vplivi okolja na zametek in plod; materine bolezni, ki lahko vplivajo na izid nosečnosti; in pre- ter perinatalna diagnostika in obravnava prirojenih presnovnih motenj. Zadnji simpozij o prirojenih motnjah presnove (PMP) sta vodila M. Giovaninni in F. Cockburn. A. Green (Birmingham) je predavala o pre- in ponatalnem presejanju na PMP. Večina razvitih držav ima dokaj različno število in izbiro presejalnih testov v neonatalni dobi. Vendar skoraj povsod testirajo novorojence na prisotnost kongenitalne hipotireoze in fenilketonurije. Z uvajanjem novih biokemičnih metod (tandemska masna spektrometrija) in z metodami molekularne biologije se odpirajo nove možnosti presejanja veliko večjega števila PMP. To podpirajo tudi nove terapevtske možnosti, ki so bile pred nedavnim še nedosegljive (ortoptična transplantacija jeter, genska terapija). Predavateljica je posebej obravnavala tirozinemijo, ki ima po svetu dokaj različno prevalenco: Quebec 1:1.846, Birmingham 1:21.000, Norveška 1:50.000. V Birminghamu so pri 7 pacientih z omenjeno boleznijo izvedli transplantacijo jeter, od teh je 5 po posegu zdravih. V zadnjem času razmišljajo o presejalnih testih za nekatere nove bolezni, kot so: cistična fibroza, motnje pri oksidaciji maščob, organske acidemije, tirozinemija (tip I) in druge motnje z jetno disfunkcijo. Seveda mora biti kakršno koli širjenje neonatalnih presejalnih testov strokovno ustrezno utemeljeno, uvedeno in spremljano. H.S.A. Heymans (Amsterdam) je med svetovno znanimi raziskovalci perokisomalnih bolezni. Opisal je zgodovino odkrivanja bolezni od leta 1964, ko so prvič odkrili bolezen pri opicah. V didaktično lepo izdelanem predavanju je predstavil značilnosti in nekaj primerov bolezni, kjer je možna prenatalna diagnostika. O liposomskih motnjah je govoril W. Endres (Innsbruck). Tudi tu je pri večini bolezni možna prenatalna diagnoza. Neonatalni presejalni testi za te bolezni še niso vpeljani, čeprav so v določenih etničnih skupinah dokaj pogoste. J.E. Wraith (Velika Britanija) je predstavil neonatalno obravnavo PMP. Poudaril je, da je končni izhod bolezni velikokrat odvisen od hitrosti, s katero je postavljena diagnoza. Najpomembnejše je, da zdravnik pomisli na možnost prisotnosti PMP, saj so klinični znaki v neonatalnem obdobju neznačilni. Pomembna je anamneza družine in nosečnosti ter značilni podatki, kot so n.pr.: predhodna mrtvorojenost ali smrt v obdobju novorojenčka, konsangviniteta staršev, normalni interval in nato poslabšanje kliničnega stanja, poslabšanje ob kataboličnem dogodku, poslabšanje ob hranjenju. Intaruterino je plod zaščiteno zaradi anabolične faze, v kateri se nahaja, ščiti ga placenta in ni direktnih vplivov okolja. Po rojstvu se običajno po 24 do 48 urah pojavijo znaki dihalne stiske, kasneje hipotonija, arefleksija, koma in smrt. Potrebna je ustrezna diagnostika v specializiranih laboratorijih, pri čemer je opozoril na ustrezno shranjevanje in prevoz bioloških vzorcev. Pri terapiji niso več na mestu nespecifične mega doze vitaminov, saj so sodobne možnosti diagnostike zelo napredovale. V razpravi je še poudaril, da je pomembna strokovna oseba pri obravnavi PMP subspecialist, pediater za presnovne bolezni, ki lahko odločilno pripomore k zgodnjem odkrivanju PMP. I. Smith je podala pregled rezultatov nosečnosti pri materah s fenilketonurijo v Veliki Britaniji. Register za fenilketonurijo je bil v tej državi vzpostavljen leta 1964, od leta 1978 pa sistematično slede izidom nosečnosti, kjer so matere imele fenilketonurijo. Sledili so 195 materam, ki so imele 388 nosečnosti. Živorojenih otrok iz teh nosečnosti je bilo 225 (58%). 71 mater je bilo brez terapije, 40% pa pred konceptijo zdravljenih.

V zaključku simpozija o PMP je prof. F. Cockburn ponovno poudaril, da je pomembno misliti na PMP predvsem pri novorojencih z nejasno simptomatiko. Tako so lahko otroci z dihalno stisko, intrauterino asfiksijo ali sumom na sepsa pravzaprav otroci s PMP. Prvi dan kongresa je zaključil pionir ultrazvočne preiskovalne metode v porodništvu, prof. Stuart Campbell, z »Ian Donald Memorial«

predavanjem o rutinskem ultrazvočnem presejalnem pregledovanju med nosečnostjo.

Večer se je nadaljeval z ekskluzivnim nakupovanjem v trgovini Burberry's, na Buchanan street. Trgovina je založena s klasičnimi angleško-škotskimi tekstilnimi artikli visoke kvalitete (in cen). Trgovci so v dogovoru s prireditelji za udeležence kongresa podaljšali delavnik preko 18. ure. Pričakovali so nas ob rahlem trgovskem vznemirjenju in v prvem nadstropju smo lahko opazili na mehki talni oblogi značilni madež politega belega vina, ki se je sicer leskotalo ponujeno ustrezno ohlajeno v visokih kozarcih na srebrnem pladnju v bližini. Takoj po nakupih je sledil kulturni zalogaj s kombinacijo mladinskega zborovskega petja in musicala v Royal Concert Hall. Nastopil je Forefront Youth Theatre z znanimi svetovnimi uspešnicami in priložnostno koreografijo ter masko, ki je večini otrok dajala ambivalentno odrasel izgled. Vsekakor pa je k temu vtisu pripomogel tudi izjemen glasovni razpon zelo mladih solistk.

Po napornem prvem kongresnem dnevu je bila neposredna bližina hotela prav dobrodošla.

Drugi dan

Plenarno zasedanje je bilo v znamenju »Intrauterinega življenja in poroda«. Y.W. Loke (Velika Britanija) je obravnaval novejša dogajanja o imunologiji implantacije oplojenega jajčeca. V teku raziskav se je pojavila zanimiva vzporednost med hematopoezo in implantacijo. Pri obeh CSF (colony stimulating factors) kontrolirajo rast, diferenciacijo in proliferacijo celic, v kostnem mozgu krvnih, v uterusu pa trofoblastnih. Ugotovljeno je, da imunologija implantacije nikakor ni podobna imunologiji transplantacije organov. Podobnost intrauterinega imunskega odziva se nakazuje predvsem v smeri primitivnih mehanizmov nevretenčarjev v obliki zaviranja odziva, ne pa v obliki bolj zapletenih mehanizmov vretenčarjev z zavračanjem tujkov. A. Kurjak (Hrvaška) je v bogato ilustriranem predavanju opisal ultrazvočno raziskovanje zgodnjega življenja. Že v 8. ali 9. tednu nosečnosti je možno s sodobno aparaturo z opazovanjem venskih in arterijskih pretokov krvi z Dopplerjevo metodo, opaziti vrsto značilnosti zgodnjega življenja. J. Challis (Kanada) je spregovoril o mehanizmihih prezgodnjega poroda. Seveda je za prezgodnji porod mnogo možnih vzrokov. Velikokrat je lahko vzrok okužba in sprožena tvorba prostaglandinov, ki so predhodniki povečane miometrične kontraktilnosti.

Proste teme so tudi drugi dan potekale v petih dvoranah. V eni so bile porodničarske, v dveh pa perinatalne in pediatrične teme. F.T.H. Frans (Nizozemska) je s sodelavci raziskoval možnosti implantacije matičnih celic v človeške plodove kot terapijo kongenitalnih hematoloških in presnovnih bolezni. Pri 14- do 22-tedenskih plodovih, ki so bili splavljeni, so določali podskupine limfocitov. Našli so nizke absolutne številke T limfocitov in endogenih matičnih celic, kar bi teoretično omogočalo transplantacijo zgodaj v nosečnosti. B. A. Lupton (Kanada) je s sodelavci obravnaval 60 nedonošenčkov s povprečno porodno težo 1052 g in gestacijsko starostjo 27,4 tedna. Vsi so imeli z ultrazvokom ugotovljeno periventrikularno levkomalacijo (PVL). Pri vseh je analiziral placente in ugotovil značilno povečan odstotek horioamnionitisa v primerjavi s kontrolno skupino 90 nedonošenčkov brez PVL. P. Gray (Avstralija) je s sodelavci ugotovil pri kohorti 189 porodov med 24 in 29 tedni nosečnosti, da vzrok prezgodnjega poroda (prezgodnji razpok ovojev, horioamnionitis, krvavitev, povišan krvni tlak med nosečnostjo) vpliva na neonatalno morbiditeto, toda nima vpliva na kasnejši nevrološki razvoj otrok.

Cerebralno paralizirano so pri tej skupini otrok opazili v 7,5%, 19% otrok je imelo nevrološko razvojne motnje. Spremljali so lahko 122 otrok (98%).

»Nasprotja« so tokrat prinesla razprave o temah: »Stališča Svetovne zdravstvene organizacije do moderne perinatalne prakse so bila učinkovita«. »Za« M. Wagner (ZDA), »proti« S. Campbell (Velika Britanija) in »Porod v vodi«. »Za« M. Selke (Nemčija), »proti« J.J. Walker (Velika Britanija). Porod v vodi je popolnoma nov način porajanja, ki ga doslej ljudje ali primati nikoli niso prakticirali. Zato

je morda metoda še nekoliko premalo raziskana, da bi postala splošno uporabna.

Po pregledu naslednje skupine plakatov, so se po kosilu pričeli popoldanski simpoziji s predavanji v 6 dvoranah. Teme so bile: zaščita plodovih/otrokovih možganov; raziskovanje, zdravljenje in rezultati pri fetalnih anomalijah; nadomestna terapija s surfaktantom; porod in fetalni monitoring; perinatalna sestrška oskrba in transport; perinatalna medicina in poklicno izobraževanje v Evropi. V prvi dvorani je temo o zaščiti možganov ploda in novorojenca pričel R. Laurini (Švica). S stališča patologa je prikazal možganske krvavitve, nehemoragične lezije možganov in kombinacije obeh stanj. Zanimive so bile primerjave histoloških z ultrazvočnimi izvidi, kjer je opozoril na prehodne periventrikularne zgostitve (ob ultrazvočnih pregledih), ki imajo pogosto kasnejše neugodne klinične posledice. Po lezijah navadno nastane patološka glijoza, ki izpodrine normalno mielinizacijsko gliozo. Zadnja je važna kot pomoč pri migraciji celic v osrednjem živčevju. Prikazal je tudi neugodno povezavo, ki jo ima lahko horioamnionitis in posledično PVL ter možganska krvavitev, kar končno lahko privede do cerebralne paralize pri otroku. O. Saugstad (Norveška) raziskuje vpliv prostih kisikovih radikalov na možgane novorojenca. Prosti radikali nastajajo v organizmu med normalno presnovo, ob presnovi arahidonske kisline in ob aktivaciji fagocitov. Antioksidativni sistemi so pri novorojencih manj učinkoviti, vendar se jim po rojstvu učinkovitost hitro povečuje (SOD, katalaze, glutation). V poteku dogajanja hipoksija-reoksigenacija je možno, da v možganovini nastajajo prosti radikali tudi v sistemu ksantin-hipoksantin, s pomočjo ksantinske oksidaze. Povečana je tudi koncentracija eksitatornih aaminskih kislin, kar privede do vstopanja kalcija v celice in s tem do indukcije mnogih encimov v nevronih. Med njimi je tudi sintaza za nitrični oksid, ki lahko deluje kot antioksidant, reagira pa tudi s kisikovimi radikali in tvori peroksinitritne radikale (ONOO⁻). Teoretično je na voljo nekaj eksperimentalnih substanc, ki bi preprečevale take reakcije in zaščitile možgane novorojenca pred prostimi radikali (n.pr. alopurinol). J.S. Wyatt (Velika Britanija) je predstavil neinvazivno raziskovanje možganske oksigenacije z metodo NIRS (near infrared spectroscopy). Na živalskih modelih so ugotovili, da je možno meriti redox stanje možganske citokrom oksidaze, ki odraža celično koncentracijo visoko energetske fosfatov, s čimer bi dobili vpogled v celično presnovo energije. P. Temesvari (Madžarska) s sodelavci raziskuje krvno-možgansko pregrado in vivo, na modelih mikrocirkulacije, v žilah pia mater novorojenih prašičev in podgan. Eksperimentalno simulirajo neonatalno afiksijo in meningitis. V »kranialnem oknu« nato s pomočjo spektrofotometrije in fluorescenčno označenega natrija in dekstrana študirajo motnje v krvno-možganski pregradi. Zanimivo je bilo njihovo opazovanje povečanih koncentracij insulina v možganskem žilju, ki naj bi nastajal v možganih, ter deloval kot rastni faktor. H. Hagberg (Švedska) je na bogatem eksperimentalnem gradivu raziskoval pri podganah učinkovita sredstva za možgansko zaščito. Taka zdravila naj bi bila: zdravila, ki zmanjšujejo vzpodbujevalne aminske kisline, (NMDA-receptorski antagonisti, zaviralci sproščanja glutamata), zaviralci peroksidacije lipidov (aminosteroidi), zaviralci privzema adenoze (propentofilin) in antagonisti pro-vnetnega citokina IL-1.

Drugi dan je zaključil profesor J. Robinson iz Avstralije, ki je na plenarnem »Overseas Founder's Lecture« spregovoril o svojem obsejnem eksperimentalnem delu na intrauterinem zastoju rasti pri živalih.

Tretji dan

Kljub čudovito jasnemu in sončnemu jutru ter petku, 13. dne v mesecu, se je nezmanjšana množica poslušalcev udeležila plenarnih predavanj na temo »Prehrana mater in otrok«. T.K.A.B. Eskes (Nizozemska) je s stališča porodničarja opisal vpliv materine hormocistinurije na rast plodu. L. Weaver (Velika Britanija) je v zanimivem predavanju o otrocih in entero-mamarni osi, nakazal tresno povezavo med intrauterinim in ektrauterinim življenjem. V prvem delu oskrbuje plod posteljica, po rojstvu nadaljujeta oskrbo dojki.

Na duhovit način je prikazal tesno prilagojenost in komplementarnost otrokovega črevesnega epitela histološki zgradbi materinih dojk (in mleka). M. Renfrew (Velika Britanija) je predstavila »Dojenje v Evropi«. Z dojenjem se srečujejo vsi strokovnjaki, ki delajo z materami in otroki. Kljub temu je relativno malo zanesljivih podatkov o razširjenosti tega naravnega načina prehrane dojenčev. Banka podatkov Svetovne zdravstvene organizacije je v Ženevi. Mnoge države imajo že nacionalne programe in odbore za promocijo dojenja (med njimi je tudi Slovenija), vendar so pri zbiranju podatkov problem opredelitve in ponekod njihova dosegljivost. Kot pri mnogih drugih zdravstvenih kazalcih tudi tukaj vodijo skandinavske države, kjer pričanja z dojenjem takoj po porodu, več kot 98% žena (Finska 99%, Danska 99%, Švedska 98%). Na dnu lestvice so Irska s 34%, Francija 55%, Nizozemska 59%, Velika Britanija 63%, Italija 72%. Podatki so različno stari in morda je trenutna pogostnost dojenja danes že dokaj drugačna. Razen na severu Evrope, povsod drugod dojenje po prvih mesecih dokaj hitro upade. Kljub temu pa je, posebno v urbanih predelih, v zadnjih desetih letih dojenje v stalnem porastu. Naloga zdravstvenih delavcev je stalna dostopnost za pravičen nasvet doječim materam, odstranjanje ovir za dojenje v porodnišnicah in v družbi nasplah ter vzpodbujanje socialnih in političnih sprememb v korist dojenju. Tako je pred nekaj leti nastala tudi iniciativa Svetovne zdravstvene organizacije in UNICEFa za »Otrokom prijazno porodnišnico/bolnišnico« (BFHI), kateri se je priključilo doslej 17 evropskih držav. V teh je bilo, po zelo strogem postopku preverjanja, doslej 115 porodnišnic proglašanih za »Otrokom prijazne«. V Sloveniji je v postopku nekaj porodnišnic, uradno pa še nimamo »Otrokom prijazne porodnišnice«, kjer naj bi materam omogočili in vzpodbujali izključno samo dojenje novorojencev.

Proste teme so bile: po ena perinatalna in po dve porodničarski ter pediatrični. J. S. Forsyth (Škotska) je s sodelavci raziskal vpliv dolgotrajnih nezasičenih maščobnih kislin (DNMK) na otroško kognitivno delovanje. 58 donošanih otrok so razdelili na dve skupini. Prvi so dajali DNMK, drugi pa identično prehrano brez DNMK. Pri 9 do 10 mesecih so ocenjevali kognitivne funkcije otrok. Ugotovili so, da imajo otroci, ki so slabše hranjeni po rojstvu, večjo verjetnost za kasnejše motnje vzdrževanja pozornosti. Pri takih otrocih bi lahko prehrana z DNMK izboljšala stanje. R. Hagan (Avstralija) je s sodelavci pri nedonošenčkih (33 tednov nosečnosti) meril inteligenčni kvocient in hiperaktivnost, v primerjavi z donošanimi otroki. Dojenje ima na oba parametra ugoden učinek, zato je tak način hranjenja tudi za nedonošenčke zelo pomemben. L. M. Daniel (Singapur) je raziskovala vpliv parenteralne uporabe maščob na retinopatijo nedonošenčkov z ekstremno nizko porodno težo. Med študijo ni bila ugotovljena povezava med obema opazovanima parametroma. D. L. McCulloch (Škotska) je s kolegi ugotovila, da so ventrikularne krvavitve, razširjeni ventrikli in/ali stalno napredovanje periventrikularne povečane ehogenosti povezane z nenormalnim razvojem vida, kar so ugotavljali z merjenjem vzburjenih vidnih potencialov.

»Nasprotja« so potekala na porodniškem področju o – »Univerzalni pravici do asistiranе reprodukcije«. »Za« R. Winston (Velika Britanija), »proti«: J.-P. Relier (Francija) in na pediatričnem področju o – »Nujni rutinski analgeziji pri umetno ventiliranih novorojencih«. »Za«: N. McIntosh (Škotska), »proti«: A. Wolf (Velika Britanija). Na koncu živahne razprave, je bila večina prisotnih proti rutinski analgeziji. Verjetno so jo prepričali argumenti o škodljivih vplivih opioidov na umetno ventilirane novorojence.

Po opoldanskem ogledu plakatov in kratkem, sončnem sprehodu ob reki Clyde, so se približala zadnja predavanja v oddelku simpozijev. V 5 predavalnicah so potekala predavanja o naslednjih temah: perinatalna kardiorespiratorna podpora; etika in medikolegalni vidiki perinatalne prakse; preprečevanje prezgodnjih porodov; učenje in vedenje plodov in novorojencev; ter biotehnologija in perinatalno raziskovanje. P. Nathanielsz (ZDA) je opisal pomen živalskih modelov in primerjalne fiziologije za razumevanje fiziologije fetusa in pričetka poroda. Iz obsežnega eksperimentalnega dela na brejih ovcah ponovno prihaja v ospredje pomen estroge-

nov za pričetek poroda. W. Holzgreve (Nemčija) se ukvarja z analizo kromosomov fetalnih celic iz matrine krvi. Prve optimistične ocene so bile, da je v materini krvi vsaj ena fetalna celica na 1500 materinih. Z novimi tehnikami se je to razmerje občutno spremenilo – ena fetalna celica pride najverjetneje na 10^6 materinih. Med trofoblastnimi celicami, limfociti in nukleiranimi eritrociti so se odločili za spremljanje in analizo slednjih. Posebne težave predstavlja analiza matrine krvi pri dvojčkih. G. C. Di Renzo (Italija) je opisal aplikacijo teorije kaosa v perinatologiji. To teorijo so uporabili za analizo kardiokografskih posnetkov, saj je po njegovem krivulja fetalnih srčnih utripov značilen predstavnik kaotičnih signalov, katere matematični opis je možen le z nelinearno sistemsko teorijo. N. Fisk (Velika Britanija) je opisal praktično uporabo »telemedicine«. S pomočjo računalnikov in visoko zmogljivih povezav med njimi, so center v Londonu združili z oddaljeno manjšo perinatalno ambulantno. Povezava je zasnovana tako, da lahko zdravnik, ki z ultrazvokom pregleduje nosečnico, hkrati sliko odpošilja v center in se preko istega zaslona tudi posvetuje s specialistom, ki sliko sočasno analizira v centru. V dveh letih so tako opravili 39 telekonzultacij. Zanimivo je, da je novi način dela prinesel več napotitev nosečnic v center. Metoda je zaenkrat še zelo draga in žal nedostopna prav tam, kjer bi bila najbolj potrebna. N. McIntosh (Škotska) je predstavil računalniško opremljeno enoto za intenzivno terapijo novorojencev v Edinburgu. Že 10 let imajo v tej enoti monitorje povezane z računalniki. Analizirajo trende fizioloških parametrov pri novorojencih in iz teh izdelujejo programe, ki bodo inteligentno pomagali pri nadzoru bolnikov. Zadnje plenarno predavanje je imel predsednik kongresa prof. F. Cockburn (Škotska). Strnil je svoje bogate strokovne in življenjske izkušnje v dinamičnem in zanimivem predavanju o otroških možganih, ki so občutljiv organ, katerega moramo skrbno čuvati, saj le bistri otroški možgani lahko prinesejo človeštvu boljšo prihodnost.

Na koncu: zahvale in predaja predsedniškega klavirca prof. A. Kurjaku, ki bo vodil naslednji kongres čez dve leti v Zagrebu. Pozdravi, stiski rok, vmes pa že osebe pospravlja dvorane, podirajo razstavne prostore. Še kratek sprehod ob reki Clyde, ki prav počasi odteka proti Atlantiku, ki je tiho prisoten na zahodu. Sonce zahaja, konec tedna je v zraku, kot tudi konec poletja in prve slutnje jeseni. V knjigarni »Dillons« sem med dolgim obiskom na policah zagledal knjigo »Glasgow, the city that refused to die«. Stare slike delavskih četrti, upokojitev tramvaja, otvoritev podzemске železnice (leta 1902!), obiski znanih osebnosti z veliko sliko Elvise Presleya v vojaški uniformi in pripisom njegovih besed ob prihodu v Glasgow: »Where am I?«. Škotska zgodovina, škotska poezija in proza na policah velike knjigarne, zunaj po cestah prah, veliko ljudi, ameriška »hitra hrana«, takoj ob centru mesta samotne ozke ulice in hiše umazanih pročelij z razbitimi stekli, tam nikjer žive duše. Let domov preko Londona je bil miren, vreme idealno. Na Brnik seveda v nedeljo ni bilo naše prtljage, a v osebni opremi smo vseeno prinesli velik »paket« zanimivih vtisov.

Literatura

1. Saling E. Foreword. In Saling E, Di Renzo GC eds. Perinatal care in Europe – a history of the European association of perinatal medicine. The Parthenon Publishing Group. London 1996: 1–3.
2. Huntingford PJ. The foundation of the European association of perinatal medicine. In Saling E, Di Renzo GC eds. Perinatal care in Europe – a history of the European association of perinatal medicine. The Parthenon Publishing Group. London 1996: 10–7.
3. Di Renzo GC ed. Prenatal and Neonatal Medicine 1996; 1, (suppl 1), Abstracts.
4. Anon. XVth European congress of perinatal medicine. Final Programme. 10–13 september 1996, Glasgow, Scotland.

POROČILO S SVETOVNEGA KONGRESA ORTOPEDOV IN TRAVMATOLOGOV – SICOT

Amsterdam 1996

Srečko Herman

V dneh od 16. 8. do 23. 8. 1996 sta v Amsterdamu potekala dva kongresa: kongres svetovnega združenja ortopedov in travmatologov SICOT ter Svetovnega združenja za raziskave v ortopediji in travmatologiji SIROT. SIROT kongres je bil od 16. do 19. 8. 1996, SICOT pa od 18. do 23. 8. 1996.

Na SIROTU smo imeli Slovenci dvoje predavanj in en poster. Kolega Ratko Komadina s travmatološkega oddelka v Celju je imel predavanja z naslovom Histomorphometric characteristics of Cancellous Bone in Fracture of Proximal Femur.

S. Herman in V. Antolič ter sodelavci pa predavanje: Shape Analysis of Human pelvis in male and female ter poster Hip Joints Stress distribution in painful Dysplastic Hip. Effect of the body inclination.

Na SICOTU pa smo imeli dvoje posterjev, kolega Koglot, travmatolog iz Šempetra pri Gorici je imal lep poster z naslovom Treatment of Refractures and new Fractures near DHL – DCS Osteosynthesis on Proximal Femur, New Technical Suggestion.

Antolič, Herman in sodelavci pa poster z naslovom: Hip Joint Contact Pressure after Varisation Osteotomy in Perthes Disease. S. Herman je bil tudi delovni predsednik enega od simpozijev, in sicer z naslovom Onkologija bazični principi zdravljenja.

Kongres je privabil v Amsterdam 3600 udeležencev. Potekal je v tako imenovanem RAI centru, kjer so tudi sicer številni velesejmi, razstave in kongresi. Letos je bilo prvič, da je bil poudarek na posterjih in ne na ustni prezentaciji posameznih predavanj. Poleg posterjev so bila vabljena predavanja, ki so potekala v obliki simpozijev. Organizacija samega kongresa je bila izredno dobra. Organizator je tudi poskrbel, da so bili udeleženci nastanjeni v hotelih, ki so blizu kongresnega centra, tako da je večina udeležencev lahko dnevno hodila peš na kongres. Med kongresom je bila organizirana tudi razstava medicinskih inštrumentov, aparatur, knjig in različnih endoprotez. Kongres je potekal istočasno v več dvoranah, zato je bilo nemogoče, da bi se en udeleženec udeležil vseh simpozijev in predavanj. Osebnost sem se udeležil simpozijev o lumboishialgijah, kostnih tumorjih, endoprotezah ter biomehaniki v ortopediji. Na področju lumboishialgij me je presenetilo, da so ameriški kirurgi predlagali 6- do 12-tedensko intenzivno konzervativno zdravljenje, preden nekoga operiramo, razen v primeru kavdekvina sindroma. Poudarili so, da v kolikor bolečine ni mogoče objektivizirati, potem tak pacient ni za operativno zdravljenje.

Avtorji na simpoziju o tumorjih so predlagali, naj bi biopsije in pa punkcije delal pač tisti, ki bi v slučaju potrebe kasneje lahko tudi operiral. Zanimiva je bila ugotovitev ameriškega kolega, ki je na podlagi obsežne študije v Ameriki ugotovil, da je edina stvar, ki jo je potrebno upoštevati, funkcionalnost zdravljenja. V kolikor dobro funkcionalnost uda dosežemo z implantacijo endoproteze, implantiramo endoprotezo, sicer amputiramo. Implantacija endoproteze na silo v že naprej znane slabe okoliščine in pogoje pa odsvetuje. Ta raziskava je tudi pokazala, da so številni amputiranci tako psihično, kot funkcionalno veliko bolj zadovoljni kot pa pacienti z vstavljenimi manj funkcionalnimi endoprotezami.

Na področju endoprotez se vedno bolj zahtevata točno spremljanje in registracija, kajti le velike serije, dolgoletno spremljanje in kontrole pacientov z endoprotezami pokažejo, katera endoproteza je funkcionalnejša od druge. Tu prednjačijo Švedi, ki so pokazali svojo dolgoletno študijo na več kot desetisoč endoprotezah. Bil sem tudi na simpoziju o osteotomijah v predelu kolena. Zaključek je bil, da je osteotomija v predelu kolena še vedno ena od načinov zdravljenja pri zgodnejših oblikah artroze. S točno analizo pa je treba ugotoviti ali napraviti osteotomijo pod kolonom, se pravi na

tibiji ali nad kolonom, se pravi v distalni metafizi femorja. Treba je doseči vodoravni kontakt sklepnih površin med femorjem in tibijo in v kolikor ena osteotomija ne da zaželenega efekta, je potrebno napraviti dvojno osteotomijo, na femurju in na tibiji.

Število aktivnih udeležencev iz Slovenije se mi zdi odločno premajhno, kajti kongres SICOT, ki je vsaka 3 leta, je le nek pregled dela v posameznih ustanovah kot tudi v posameznih deželah. Zato se mi zdi, da smo imeli Slovenci na tem kongresu premalo »aktivnih« udeležencev. Pasivnih udeležencev iz Slovenije je bilo nekoliko več, skupaj 17.

Med kongresom je bil tudi celodnevni sestanek mednarodnega komiteja SICOT-a. Le tega sem se udeležil kot nacionalni delegat Slovenije. Na tem sestanku mi je uspelo pridobiti za Slovenijo organizacijo »Trainee meetinga«.

Konkurenca je bila huda, kajti kandidatov za organizacijo takšnega srečanja je bilo več. Gre za mini kongres, namenjen mlajšim ortopedom in travmatologom. Kongres bo septembra 1999 v Portorožu. Teme in predavatelje izbira organizator, deloma pa tudi predsedstvo SICOT-a. Ker se ime kraja in organizatorja objavi v številnih uglednih mednarodnih strokovnih revijah in to večkrat, se mi zdi za promocijo slovenske medicine in Slovenije to zelo pomembno. Naslednji svetovni kongres bo čez 3 leta, aprila 1999, v Sydneyu v Avstraliji.

SICOT je edino svetovno združenje, ki združuje ortopede in travmatologe z vsega sveta. Vsa ostala združenja so regionalna ali pa predstavljajo posamezna ozka strokovna področja.

Aktualni pogovori

AKTUALNI POGOVOR S PROF. DR. JOŽETOM TRONTLJEM

ZV: Znano je, da si bil med najaktivnejšimi zdravniki ljubljanskega Kliničnega centra, ki so sodelovali v Kuvajtu. Kaj so KC in njegovi zdravniki pri tem prispevali in kaj so pridobili?

JT: Sodelovanje se je začelo že sredi sedemdesetih let; prvi predstavnik KC v Kuvajtu je bil pokojni primarij Koršič. Teklo je na treh podočjih: kot *ekspertna pomoč* naših zdravnikov, biomedicinskih inženirjev, nefrofizioloških asistentov in višjih medicinskih sester (inštrumentark in sester za nego opeklinskih bolnikov) v Kuvajtu, *izobraževanje kuvajtskih zdravnikov* v KC in *zdravljenje kuvajtskih bolnikov* na klinikah KC (tu ne govorim o področju rehabilitacije, kjer je bilo kuvajtskih bolnikov na zdravljenju pri nas še največ). Sodelovanje je zajelo 12 strok, samo do iraške okupacije Kuvajta se je tam zvrstilo 114 strokovnjakov KC na skupno 218 večinomoma 4-mesečnih obiskih. Vsa ta aktivnost je potekala v medicinsko visoko razvitem okolju in v ozračju mednarodne konkurence, saj je bilo delo ljubljanskih strokovnjakov ves čas izpostavljeno ocenam ne samo najboljših kuvajtskih specialistov, ampak tudi številnih gostujočih profesorjev in konzultantov iz zahodnoevropskih dežel in ZDA. Nekatere stroke po kvaliteti kadra in dela niso prav nič zaostajale za KC ali celo vrhunskimi centri na Zahodu. Tako je bilo delo v Kuvajtu za mnoge naše strokovnjake tudi velik strokovni izziv in priložnost za izpopolnjevanje.

Naši zdravniki so vodili tudi več *raziskav* ali sodelovali pri njih; rezultat je vrsta skupnih publikacij. Popolnega pregleda nad tem nimam; po približni oceni pa gre za blizu 50 objav v revijah.

V KC se je v letih pred okupacijo zdravilo nekaj nad 800 bolnikov iz Kuvajta; iz tega in nekaterih drugih virov je KC zaslužil nekaj nad 9 milijonov US\$. Tako za KC kot za Zavod za rehabilitacijo je bil Kuvajt dolgo časa najpomembnejši zunanji partner.

Nazadnje pa je prav omeniti še to, da so v tem programu udeleženi sodelavci KC pridobili ne samo bogate strokovne izkušnje, ampak ob stiku s popolnoma drugačno kulturo tudi širši duhovni razgled.

Po pogodbi so prihajali v pošte le visoko kvalificirani, izkušeni strokovnjaki, česar se je KC v glavnem držal. Skoraj vsi so se odlično obnesli, se nadpovprečno angažirali in so dostojno zastopali svojo ustanovo in deželo. Mnogim je udeležba v teh programih pomagala rešiti stanovanjski ali kak drug eksistenčni problem, kar se je posredno poznalo tudi v ugodnejšem ozračju med osebjem na sodelujočih ustanovah. Kriteriji za udeležbo so pomenili motivacijo za strokovno rast mlajših sodelavcev. Po Zalivski vojni je sodelovanje bolj ali manj zastalo; zdaj se zanimanje zlasti s kuvajtske strani obnavlja.

ZV: Iz Zdravniškega vestnika in številnih strokovnih prireditvev vemo kar precej o razvoju in dometu klinične neurofiziologije. Manj pa je širši medicinski javnosti znano, kakšna je zasnova slovenske neurologije, predvsem na področju najpogostejših nevroloških bolezni, kot sta možganska kap in poškodbe živčevja.

Slovenska klinična neurofiziologija je strokovno res precej »glasna«. Pri ocenjevanju vlog za naziv klinika ali inštitut se je ob seštevjanju točk na posameznega zdravnika znašla prav na prvem mestu. Enako se je zgodilo raziskovalni skupini inštituta za klinično neurofiziologijo pri zadnjem razvrščanju vlog za raziskovalne projekte pri Ministrstvu za znanost. Tvoje vprašanje pa se nanaša na neurologijo.

V zdravstveni politiki lahko veliko naredijo *razširjeni strokovni kolegiji*. Ti v organizacijskem smislu predstavljajo vrh stroke v državi, posebno dragocen za ministra za zdravstvo. Prepričan sem, da bi bilo treba ta instrument skrbno gojiti, mu dajati najodgovornejše naloge in odgovornost tudi zahtevati, ob tem pa mu seveda dati ustrezno veljavo in avtoriteto. Na področju neurologije imamo odlični RSK, ki je dal ministru že vrsto dobrih pobud. Med drugim je pripravil dober razvojni dokument, ki naj bi pomagal usmerjati zdravstveno politiko na tem področju. Za posamezna večja področja neurologije, kot so možganske žilne bolezni, poškodbe živčevja, multipla skleroza, živčno-mišične bolezni, nevrorehabilitacija in druga, imamo delovne skupine, ki sledijo svetovnemu in domačemu razvoju, zaznavajo probleme in potrebe in periodično poročajo. Nadvse pomembna je skrb za stalno izobraževanje specialistov nevrologov; tudi to imamo že kar lepo urejeno.

ZV: Katere razvojne in raziskovalne smeri v neurologiji se Ti zdijo najbolj plodne še v najinem aktivnem strokovnem obdobju?

JT: Torej v naslednjem desetletju. Na to bi težko na kratko odgovoril. Rajši bi omenil, da smo se odločili, da bomo pri nas ta čas kot eno od razvojnih prioritet nekoliko bolj podprli *somnologijo*, medicino motenj spanja. Malo je znano, da so v Zahodni Evropi med vzroki najhujših prometnih nesreč na hitrih cestah na prvem mestu bolezenske motnje spanja, predvsem sindrom nočne apnee. Osupljivo velik odstotek primerov takojenotne esenciale hipertenzije ni nič drugega kot posledica obstruktivne nočne apneje, ta pa je tudi vzrok visokemu odstotku možganskih kapi. Posebno pomembno je, da gre za ugotovljive in zdravljive motnje. Slovenija bi potrebovala vsaj 2, bolje 3 laboratorije za spanje; zdaj ima dva, če smem tako reči, v fazi zametka, zaenkrat še brez zadovoljive opreme, kadrovske zasedbe in prostorov.

Med področji, ki bi jih želeli izdatneje podpreti, so še *epileptologija* (kjer potrebujemo center, ki bi prevzel diagnostiko in terapijo (tudi kirurško) refraktarnih bolnikov, *spremljanje funkcij živčevja med operativnimi posegi*, *nevrogenetika* in *nevroimunologija*, pa *nevrorehabilitacija* in še zlasti *otroška neurologija*. Seveda to ni vse. Potrebno bi bilo podpreti *preventivno dejavnost*, n.pr. na področju žilnih bolezni možganov.

ZV: Dobro, solidno klinični delo je osnova medicine in zdravstva. Kako do profesionalnosti, odličnosti v kliničnem delu? katerim smerem so sledili v svetu? Katere se Ti zdijo obetavne za naše razmere?

JT: Profesionalnost v medicini je možno in treba pospeševati in opogumljati na več načinov. Eden je gotovo institucija stalnega izobraževanja (izpopolnjevanje je slaba beseda, saj popoln stro-

kovnjak ne bo nikoli nihče). Tu smo po mojem mnenju že dosegli pomemben korak naprej. Samo poglej zelene strani v Zdravniškem vestniku ali rumene in rjave v Izidi, pa se lahko prepričaš, da je ponudba izobraževanja celo večja, kot jo lahko večina zdravnikov izkoristi. Seveda je pomembna spodbuda zdravnikom potreba po dokazilih za obnovitev njihove licence. Vendar vsi ti simpoziji, konference in kongresi niso samo zelo dobro obiskani, kolegi sedijo na predavanjih prav do konca. Kako drugače je to v primerjavi z obdobjem nekdanje Jugoslavije, ko so se posebno kolegi iz »Južnih republik« pojavili samo pri pultu za registracijo, potem pa nadaljevali pot po nakupih v Celovec ali Trst.

Mislim, da bi pomembno nalogo lahko odigrali tudi strokovni nazivi. Namen naziva *svetnik* oz. *višji svetnik* je bil ta, da spodbuja in nagradi strokovno ambicioznost tistih odličnih zdravnikov, ki jih akademska kariera zanima manj kot vrhunsko delo z bolniki. Že bežen pogled v pravilnik (ki bi ga gotovo bilo treba nekoliko popraviti in dopolniti) pove, kaj si je sestavljalec želel, da bi v svoji klinični karieri počeli najbolj nadarjeni, najbolj vestni in najbolj poštvalni zdravniki.

Drugo je, da je treba zdravnikom priskočiti na pomoč. Tu ima veliko vlogo in odgovornost državni strokovni vrh. Pred nekaj leti so se v medicinski literaturi začela pojavljati strokovna priporočila (*practice guidelines*). Gre za navodila praktičnemu zdravniku, kako ravnati v določeni klinični situaciji, n.pr. pri sumu srčnega infarkta ali možganske smrti. Kazalo je, da bo to postala »nova realnost v medicini«, pomoč pri zdravnikovem odločanju, pa tudi obramba pred možnimi očitki strokovne napake. Vendar je medicina prezapletena, da bi vso zajeli v zbirko priporočil. Tako se niti izbrani vrhunski kardiologi niso mogli zediniti o tem, kakšna naj bi bila »priporočila« za ravnanje pri svežem srčnem infarktu. Vseeno pa mislim, da bo pot morala iti v to smer. Na kliničnih oddelkih pričakujem vsaj izdelavo »protokolov« za specializante in mlajše specialiste. Ti so v dežurstvu večkrat soočeni s hudo odgovornostjo, kakršni njihove izkušnje še niso kos.

Tretje so praktična pravila *strokovne zdravniške etike*. Zdravniki se moramo ob vsakem neugodnem poteku bolezni, ob vsakem zapletu in vsaki smrti bolnika vprašati, ali je bilo vse, kar je bilo storjeno (ali opuščeno), res prav in v najboljšem interesu bolnika. Zato bi morali večjo skrb posvetiti vestni strokovni analizi vsakega od teh primerov posebej. Zaplete bi morali bolj skrbno kot sedaj vpisovati v knjige zapletov in jih potem temeljito osvetliti na oddelčnih kliničnih konferencah. Mnogo bolj bi morali uporabljati čudovito prednost dela v teamu oz. veliki ustanovi – kjer so skoraj ves čas na razpolago izkušeni kolegi za konsultacije ali za sklic zdravniškega konzilija.

ZV: V kolikšni meri raziskovalno delo plemeniti klinično delo?

JT: Moje opažanje, da imamo izvrstno kakovost kliničnega dela navadno prav tam, kjer gojijo tudi odlično raziskovalno delo, seveda ni nič novega. Mislim, da ne gre za naključno koincidenco oz. dva vzročno nepovezana pojavi. Dober klinik pri svojem delu pogosto uporablja prvine metodike raziskovalnega dela. Potrebno kritičnost do »zdravniške intuicije« in »osebnih praktičnih izkušenj«, sicer povsem legitimnih elementov kliničnega razsojanja, je najlažje pridobiti med sodelovanjem v dobri raziskovalni skupini. To je seveda možno v mladih letih, pozneje je prepozno.

Iz tega je sledil logičen sklep, da deficitarnim kliničnim področjem najlažje pomagamo tako, da vzgojimo dobre mlade raziskovalce, ki se tudi klinično specializirajo za to področje. Kot raziskovalca bi kandidata priključili uspešni skupini s »sosednjega« področja, magistriraj in doktorat bi vsaj deloma opravil v tujini, kjer bi bil izpostavljen tudi kliničnemu uku, doma pa bi imel svojega formalnega mentorja za specializacijo. Po 7–8 letih takega usposabljanja bi imeli novo kristalizacijsko jedro odličnosti v tej stroki. Taka poteza seveda zahteva trden dogovor vseh prizadetih. Ne sme se zgoditi, da projekt propade zaradi tako banalnega vzroka, kot je poklicna ljubosumnost. Če pogledaš razvojni dokument za področje medicinskih znanosti, ki smo ga lani pripravili za Ministrstvo za znanost, boš videl, da je ta ideja tam zapisana in sprejeta.

O pravilnosti te usmeritve sem se prepričal pred meseci, ko sem kot predstavnik SAZU in Slovenske znanstvene fundacije prisotvoval zasedanju Stalnega odbora evropskih svetov za raziskave v medicini (EMRC). Zastopnik Nacionalnih inštitutov za zdravje ZDA v Bethesda, g. Eis, je govoril o krizi financiranja medicinskih raziskav. Na 5–6 predlaganih projektov dobi denar le eden. Tako je prišlo do novega pojava »subkulture brezposelnih mladih doktorjev znanosti«. Logična posledica je, da je ugled znanstvene kariere pri diplomantih fakultet katastrofalno upadel. Na moje vprašanje, kje vidi Amerika bodočnost na področju medicinskih raziskav, je Eis odgovoril med drugim tole: ZDA so se zavele, da potrebujejo novo generacijo dobro izšolanih raziskovalcev, ki bodo šli v klinično kariero.

ZV: Je sistemska organiziranost raziskovalnega dela v Sloveniji ustrezna? Še posebej me zanima ustreznost ali neustreznost pri organizaciji medicinskih raziskav, od predlogov in financiranja do ocenjevanja in uporabe izsledkov.

JT: Ko sem letos (začasno, za eno leto) prevzemal dolžnost vodenja področnega sveta za medicino pri Ministrstvu za znanost in tehnologijo, sem si seveda zastavljal prav ta vprašanja, in to z večjo zaskrbljenostjo kot poprej. Jasno je, da gre predvsem za dve vprašanji: ali je denarja za raziskave dovolj, in ali je ta razdeljen pravilno in pravično. Dovolj ga seveda ni; letos prijavljeni projekti bodo dobili (skupno) komaj polovico denarja, za katerega prosijo predlagatelji. Med vsemi vedami na Slovenskem ima samo medicina izdelana merila za ocenjevanje kvalitete raziskovalnih skupin in njihovih vodij, in samo medicina ta merila dosledno uporablja kot (poleg domačih in mednarodnih recenzij praktično edini) kriterij za odobritev projekta in količino odobrenih raziskovalnih ur (= denarja). To (v nekoliko manj izdelani obliki) velja že vrsto let, zato je tekmovanje med skupinami že doseglo svoje: veliko kvaliteto skupin in izjemno veliko skupno znanstveno produkcijo. Žal je državno financiranje raziskovalne dejavnosti zadnja leta v stalnem upadanju: tako je letos le še 60% od vsote v letu 1992. Medicina ima v tem denarju približno stalen 10% delež. To je manj kot v zahodnem svetu (v Nemčiji 28% oz. celo 37%, če se upoštevajo še povezane raziskave s področja biologije; v Vel. Britaniji 22%; v Italiji 15–16%). Gotovo pa čas, ko se vsem vedam drastično krči državni denar za raziskave, ni primeren za bitko za drugačno razdelitev.

Delitev raziskav na temeljne in aplikativne je v precejšnji meri umetna in za medicino večinoma nesmiselna. Najmanj, kar je možno reči, je, da gre za kontinuum, kjer prave ločnice ni. Mnoge raziskave »bazičnega značaja« neverjetno hitro privedejo do praktične uporabe. Po drugi strani »naročnikov« aplikativnih raziskav, ki bi bili svoj interes zmožni in pripravljeni dokazati finančno, v medicini praktično ni, saj gredo skoraj vsi dosežki neposredno v svetovno zakladnico znanja. Po svetu se je že večkrat pokazalo, da je politika dajanja prednosti aplikativnim raziskavam kratkovidna in da se maščuje.

Moj osebni dvom pa je tale: Prav udobno je, prepustiti odločitev o odobritvi financiranja oz. zavrnitvi projekta formalnim kriterijem, ki jih lahko izraziš kot šolske ocene od 1 do 5, ali pa točke oz. odstotke. Vendar ali je to prav? Življenje se ne da vkalupiti v birokratska merila. Razpisni pogoji in kriteriji Ministrstva za znanost so resda videti strokovno dognani, dajo se zagovarjati. Vendar, če pogledamo zgodovino znanosti, bi mnogi »genialci« s svojimi projekti na današnjih razpisih ministrstev za znanost propadli. Kaj sledi iz tega? Da je poleg meril treba upoštevati še kaj drugega. Vseh vrst projektov se ne da meriti z enim samim vatlom. Najbrž bi bilo prav celo, da bi del denarja namenili tveganim projektom, ki imajo majhne možnosti za uspeh. Potem je tu vprašanje mladih, neuveljavljenih skupin. In vprašanje vsaj približno enakomerne podpore vsaj večini medicinskih strok. Žal je taka stališča težko uveljaviti nasproti etabliranim ustanovam in skupinam. Težko se je zagovarjati pred očitki, da so odločitve opre na nedopustno subjektivne ocene. Osebna odgovornost za odločanje mimo uveljavljenih kriterijev, čeprav z najboljšim namenom, je velika, pri majhnem navedu z majhnimi denarji je še večja. Nevarno je, da bi prizadeli

sistem ocenjevanja, potem ko je bil z velikim naporom izdelan in uveljavljen. Edina primerna pot bi bila, da bi za »nестandardne« projekte izločili manjši del denarja, ki bi ga potem razdelili po drugačni presoji. A tako novost je težko uvesti takrat, ko se celotna vsota iz leta v leto manjša. Vem, da vse to zveni nekam apologetično. Vendar je prav, če kolegi vedo, da taka razmišljanja v Svetu za raziskave v medicini so in da so tudi tehtni razlogi, zakaj jih je težko uveljaviti.

ZV: Kakšne so koristi in kakšne omejitve pri vključevanju zdravniškega raziskovalca v uspešne raziskovalne skupine v svetu?

JT: Če gre raziskovalec v res dobro skupino, so koristi velike. Nevarnosti pa sta predvsem dve: da raziskovalec ostane zunaj, ker mu je tam pač lažje ustvarjati naprej; in da ga njegova matična ustanova zaradi »človeških vzrokov«, n.pr. poklicne ljubosumnosti, ne mara nazaj. Za oba primera imamo Slovenci številne, obžalovanja vredne primere.

ZV: Ali je raziskovalno delo možno ocenjevati kvantitativno?

JT: Ne popolnoma. Vendar je skupina prof. Štefana Adamiča na Inštitutu za biomedicinsko informatiko razvila in uveljavila sciencimetričen sistem, ki zajema poleg objav v znanstvenem tisku (te so v medicini pač osnovni dokaz uspeha znanstvenega dela) še vrsto drugih parametrov uspešnosti, med ostalimi podatke, kolikokrat kako objavo citirajo drugi avtorji; to veliko pove o odmevnosti rezultatov raziskovalnega dela. Vse te parametre pa je treba uporabljati previdno, saj primerljivost med področji ni stoodstotna. Nekatera ožja področja nimajo revij z visokim faktorjem vpliva, v nekaterih je citiranje manj v navadi. Razen tega se največ citirajo »modne« raziskave, ki niso vedno najpomembnejše. Vendar so podatki vsaj za orientacijo brez dvoma koristni in v medicini jih uporabljamo kot eno od meril za financiranje bodočih projektov. Precej manj se opiramo na recenzije projektov, saj so te veliko manj zanesljive; predvsem pa so med seboj skorajda neprimerljive.

ZV: Ali je mogoče in morda celo potrebno usmerjati raziskave in še posebej medicinske raziskave? Kaj naj vpliva na raziskovalno politiko: morda epidemiološka slika, materialna sredstva; ali naj imajo prednost aplikativne ali bazične raziskave? Kolikšen del bi morala za raziskave prispevati industrija, ki povzroča škodo na zdravju?

JT: Ni modro usmerjati osnovne raziskave. Tu je treba do skrajnosti spoštovati princip svobode znanstvenega ustvarjanja. Celo med aplikativnimi raziskavami je lahko samo del projektov naročenih za potrebe znanega plačnika. V medicini se poudarja princip, da naj projekt ponudi raziskovalec, ne pa fundacija ali n.pr. kakšna druga skupina, ki »naroči« del svojega projekta drugje. V ZDA velja, da naj bi bilo prvih vrst projektov velika večina. Seveda pa bo preudaren minister za zdravstvo ali strokovni svet zavarovalnice pogosto naročil raziskavo, ki naj bi osvetlila določen problem javnega zdravstva. Vendar bo največkrat šlo bolj za ekspertno študijo kot za pravo znanstveno raziskavo. V principu pa naj bi država financirala predvsem osnovne raziskave. Evropa je že spoznala, kaj bi pomenilo, ko bi dali prednost aplikativnim raziskavam: postala bi tehnološka kolonija ZDA in Japonske. Børge Diderichsen, predsednik »strateške uprave za raziskave« izjemno uspešne danske farmacevtske firme Novo Nordisk, pravi: Od države pričakujemo samo to, da nam dobro izšola mlade raziskovalce. To pa lahko stori le tako, da jih vključi v bazične raziskave.

Ne bom rekel, da je ta recept primeren za vsako državo. Tam, kjer je industrija šibka, je tudi za aplikativne projekte potreben državni denar, da se premosti tako imenovana »vrzel Doline smrti« (Death Valley gap) med novim znanstvenim spoznanjem in njegovo uporabo v industrijski proizvodnji. Vendar je dobro, če je to popolnoma drug fond.

Gotovo bi bilo prav, ko bi industriji, ki povzroča škodo na zdravju, predpisali, da nekaj svojega profita oddeli za namene medicinskih raziskav. To bi morala storiti tobačna industrija, tovarne koncentri-

ranih alkoholnih pijač, pa tudi druga industrija, ki obremenjuje življenjsko okolje, n.pr. proizvajalci pesticidov. Mimogrede, tem bi bilo sploh treba predpisati, da izdajajo svoje najhujše strupe le na »recept« oz. na tak način, da kupec ne bi mogel priti do nerazumno velikih količin.

ZV: Dve leti bo, kar si bil imenovan za predsednika državne Komisije za medicinsko etiko (KME). Kaj je medicinska etika? Je to samostojna veda ali je to del stroke? Ali je mogoče presojati etičnost nekega posega ali raziskave, če ne razumeš podrobnosti področja?

JT: Etika je predvsem zbirka principov, ki človeku olajšajo moralno presojo in mu pomagajo, da se odloči tako, kot je prav, in v soglasju s svojo vestjo. Seveda je definicij etike več in beseda se včasih uporablja tudi neprimerno, pač v skladu s splošno inflacijo in devalvacijo »lepo zvenceh in imenitnih« besed. Gotovo pa lahko govorimo tudi o poklicnih etikah, kot je zdravniška ali novinarska. Medicinska etika je nekoliko širši pojem, po svetu se vse bolj uveljavlja beseda biomedicinska etika ali celo bioetika. O etični neoporečnosti raziskave ne moremo govoriti, če ne razumemo njene znanstvene strani. Do tega se opredeljuje nova evropska *»Konvencija o varovanju človekovih pravic in človekovega dostojanstva v zvezi z uporabo biologije in medicine«*, (z okrajšanim imenom *»Konvencija o varovanju človekovih pravic in biomedicini«*); po tej in tudi drugih mednarodnih deklaracijah je biomedicinska raziskava na človeku neetična in neupravičena že po tem, če je znanstveno nesmiselna. Pomemben del presoje etične neoporečnosti raziskave je torej ocena njene znanstvene vrednosti.

ZV: Kako specifična je medicinska etika v razmerju s splošno človeško etiko? Ali potrebujemo Slovenci svojo medicinsko etiko, Nemci ali Britanci svojo, ali obstaja nekaj, kar bi lahko imenovali evropska medicinska etika?

JT: Medicinska etika je gotovo le del splošne človeške etike, oz. dedukcija njenih principov za področje »uporabe biologije in medicine«, kot je rečeno v omenjeni evropski konvenciji. Medicinska etika prav zdaj doživlja izjemno obdobje razvoja. Ne samo da se mora odzivati na vedno nova vprašanja, ki jih zastavlja vse hitrejši razvoj medicine in biomedicinske tehnologije, tudi merila se nekoliko spreminjajo. Skorajda osepljivo je, da gre javno mnenje pred tem, na kar bi bili pripravljeni pristati zdravniki, ti pa gredo velikokrat precej korakov pred tem, kar bi bilo sprejemljivo glede na danes veljavna načela etike. Vprašanje upravičenosti *»evtanazije oz. samomora z zdravniško pomočjo«* je vsilil napredek medicine, ki podaljšuje življenje tudi tedaj, ko je njegova »kvaliteta« za bolnika nesprejemljiva. V zahodnem svetu so približno štiri petine ljudi za to, da bi se evtanazija legalizirala. Za to je tudi že kakšna polovica zdravnikov. Med ljudmi, ki so dejavni v medicinski etiki, pa je takih zelo malo. Evropske dežele se nekoliko razlikujejo po tem, koliko so glede vprašanj medicinske etike konservativne oz. liberalne. Britanija je liberalna glede zdravniške pomoči pri spočetju, zelo konservativna pa glede zdravniške pomoči pri samomoru. Slovenija in n.pr. Irska sta konservativni glede obeh, Nemčija pa je ekstremno konservativna glede skoraj vseh vprašanj medicinske etike. Najbolj so se razlike pokazale med 6-letnim pripravljanjem teksta že omenjene Konvencije, ki je maksimalni možni konsenz 39 dežel članic Sveta Evrope o teh vprašanjih.

ZV: Kako ocenjuješ stanje glede spoštovanja človekovih pravic v Sloveniji? Manj me zanima normativna dodelanost, bolj resnično stanje.

JT: Govoril bi le o pravicah glede uporabe biologije in medicine. Glede raziskav sem zadovoljen, saj moramo komajda kakšno raziskavo zaradi etične nesprejemljivosti v celoti zavrniti. To je pač posledica dolgoletne odlične tradicije tovrstnega dela pod vodstvom pokojnega akademika Janeza Milčinskega in prejšnjega dolgoletnega predsednika KME prof. Srečka Rainerja. Manj pregleda imam nad dogajanjem v praktični medicini. Lahko pa rečem, da je eklatantnih kršitev zdravniške etike malo in da je tudi v tem Slove-

nija verjetno na zavidljivi ravni. Seveda to ne pomeni, da smo lahko že kar zadovoljni. Veliko bo še treba postoriti glede odnosa med zdravnikom in bolnikom. Premalo je pojasnjevanja, premalo skupnega odločanja o ukrepih diagnostike in terapije. Preveč je še paternalizma in premalo spoštovanja pacientove avtonomije, njegovega dostojanstva, osebnosti, integritete. Preslabo so zavarovani podatki osebne narave. Ko zbolí znan ljubljčan, pogosto že naslednji dan ljudje, ki ga osebno niti ne poznajo, razpravljajo o njegovih izvidih. To je popolnoma nesprejemljivo. Tudi kartoteke in datoteke niso varne pred namernim kriminalnim vdorom z namenom, da se podatki zlorabijo proti interesom bolnika. Nedvomno se dogajajo tudi zdravniške napake, o njih pa redko slišimo in še redkeje pacient oz. svojci doživijo opravičilo in vsaj do neke mere pravično kompenzacijo. Čaka nas torej še dolg boj za boljše uveljavitev človekovih pravic.

ZV: Kako gledaš na šolanje otrok, njihovo obremenjevanje s podatki, memoriranjem; na nekatere dileme, ki so se pojavile ob Waldorfski šoli, na zgodnje usmerjanje otrok?

JT: Na sodobno slovensko šolstvo kot oče treh otrok gledam precej kritično. Vsi trije so sicer nadpovprečno uspešni, ko pa sem gledal njihove knjige, zvezke in »kontrolke«, sem se večkrat prijel za glavo. Po mojem prepričanju je naše šolstvo na vseh treh nivojih dober zgled katastrofalno napačno pojmovane vloge šole. Namesto *»spodbujanja samostojnosti, ustvarjalnosti, znanja o tem, kako se pridobijo nova znanja in nove spretnosti«*, prevladuje faktografija, prisila, da se memorira ogromna količina podatkov. To je škandalozna neumnost v dobi, ko si s pritiskom na tipko priklješ malo-dane vsak potreben podatek z računalniškega diska. V srednji šoli učijo marsikaj na univerzitetni ravni zahtevnosti. Strmel sem nad tem, koliko je moj sin v gimnaziji moral vedeti n.pr. na področju genetike. Seveda potem zmanjka časa za vzgojo v vrednotah. Razen predpisanih knjig tudi nadpovprečno uspešen dijak ne utegne prebrati del svetovne književnosti ali doživeti dovolj drugih umetnin, ki bi ga oblikovale kot mislečega, etično občutljivega človeka. Namesto tega šole tekmujejo med seboj, katera bo s svojimi dijaki dosegla boljši uspeh pri maturi. Kar poglej si katalog znanja za maturo. Sprašujem se, koliko gimnazijskih profesorjev *»ne bi padlo iz predmetov«*, ki jih ne poučujejo. Pametni srednješolski profesorji so že ugotovili, da je glavni cilj 4-letnega napornega dela nedopustno izrazljiv kot čim višje povprečje od 34 možnih točk. Rezultat je za mnoge otroke neznošen pritisk, ki v skrajnem primeru vodi tudi do suicida. Nekoč smo obsojali Japonce, ki so imeli epidemijo otroških samomorov ob vsakem koncu šolskega leta. Zdaj smo mi skoraj na istem. Posebna tragika te situacije je v tem, da utrpijo pogubno škodo tudi najuspešnejši dijaki in študentje: te njihov uspeh v šoli prepriča, da so osvojili odlično znanje, in to v veliki količini. To je sicer res, vendar to znanje strašno hitro zastareva. Ko se tak človek znajde na odgovornem položaju, z neupravičenim zaupanjem v svoje zastarelo znanje lahko naredi več škode kot koristi. Seveda to ni samo značilnost naših šol. Sir Graham Hills, rektor univerze Strathclyde v pokoju, se je kot predavatelj na lanskem zasedanju Foruma Bled slikovito izrazil takole: *»Knowledge is luggage. Travel light!«* Bodočnost ne le naroda ampak človeštva je odvisna od tega, ali bomo znali prihajajočim generacijam dati poleg potrebnih teoretičnih in praktičnih znanj tudi tisto, kar je bistveno: kulturo duha, tolerantnost do različnosti, umetnost sožitja in tega, da se naučijo *»biti«* v žlahtnem smislu filozofije Ericha Fromma: do največje možne mere razviti in uveljaviti svoje duševne zmožnosti, neodvisno razsojati, prevzemati osebno odgovornost, sprejemati kulturne in družbene vrednote. Surova tekma te vrednote v ljudeh ubija. Posebno hudo je, če se to dogaja v času, ki je za oblikovanje osebnosti ključnega pomena. V tem so napake šolstva tudi etični problem, ki ga je zaznala in obravnavala tudi naša državna Komisija za medicinsko etiko.

Waldorfska šola je uspešna zato, ker zna obvarovati otroke pred surovo tekmo, in v tem ji je gotovo treba izreči priznanje. Psevdoznanstvene »antropozofske« filozofije, na kateri temelji, pa seveda ni mogoče zagovarjati. Tako tudi ni mogoče dovoliti, da bi zaradi

nazorov utemeljitelja te šole Rudolfa Steinerja, ki so bili čudaški že v dvajsetih letih tega stoletja, otrok ne pustili cepiti proti nalezljivim otroškim boleznim, jim odrekli antibiotike in druga zdravila, kadar so resno bolni, levičarje silili pisati z desnico, kratkovidnim prepovedali rabo očal.

Zgodnje usmerjanje otrok je bilo temeljno geslo »usmerjenega izobraževanja«, jugoslovanske reformne norosti na področju šolstva iz sedemdesetih let. Unescova komisija, ki je prav letos prišla s svojim poročilom, priporoča ravno nasprotno: pozno usmerjanje, šele po 3 letih *skupnega univerzitetnega študija*, ki naj bi ga opravilo nekako 60–70% vseh mladostnikov. Ta študij naj bi pomagal mladim ljudem razviti osnovne sposobnosti, ki so pogoj za njihovo zaposljivost v široki vrsti poklicev. Te sposobnosti so »pismenost« v naravoslovnih vedah, tehnologiji, humanističnih vedah in poslovnosti. Šele po taki široki splošni izobrazbi, v približno 21. letu starosti, je čas za usmerjanje v študij za poklic. Unescov dokument, ki je ravnokar preveden tudi v slovenščino, je v marsičem inovativen in se odziva na velike spremembe, ki se že dogajajo in še večje, ki nas čakajo v bližnji prihodnosti. Zares, za prenovo vzgoje in izobraževanja je že zadnji čas.

ZV: Kot predsednik KME se srečujete z vprašanji zdravniške pomoči pri spočetju. Kakšne rešitve predvideva predlog slovenskega zakona? Kaj je po tem predlogu dovoljeno, sprejemljivo, kaj pa ne? Kakšne so pravice bioloških staršev, otroka in krušnih staršev?

JT: KME je komentirala osnutek slovenskega *»Zakona o zdravljenju in odpravljanju neplodnosti in zmanjšane plodnosti«*, ki ga je zadnji dve leti pripravljala delovna skupina pod vodstvom prof. Karla Zupančiča. Pred dnevi je bil ob 1. slovenskem kongresu ginekologov in perinatologov simpozij o etičnih vprašanjih v ginekologiji in porodništvu. Ena od tém je bila zdravniška pomoč pri spočetju. Ugledni britanski strokovnjak Sir Malcolm Macnaughton je ocenil slovenski zakon kot izjemno konservativen. Naši komisiji je bil prav zato všeč, saj bo pomagal, da se že *a priori* izognemo resnim etičnim problemom, ki jih imajo v deželah z liberalno prakso. Slovenski predlog zakona med drugim ne dovoljuje darovanja embrijev niti darovanja obeh vrst gamet neplodnemu paru. Prepoveduje nadomestno materinstvo, oplojevanje žensk po naravni menopavzi in oplojevanje samskih žensk, ki ne živijo niti v stabilni zunajzakonski zvezi z moškim partnerjem. KME je celo razpravljala o možnosti, da bi pomoč pri spočetju rezervirali za poročene pare. Zdravnik, ki pomaga pri spočetju, prevzema vsaj del odgovornosti za blaginjo bodočega otroka, in to je gotovo tudi odraščanje v stabilni družini. Partnerja, ki brez dobrega vzroka zavračata poroko, ne dokazujeta resnosti svojega namena, da bosta osnovala trajno družinsko zvezo. Pravniki nam dopovedujejo, da je status zunajzakonskih zvez izenačen s statusom družine. Mi odgovorjamo, da to ni čisto res, saj n.pr. neporočena partnerja po zakonu ne moreta posvojiti otroka.

Darovalci gamet morajo po večini zakonov v svetu ostati anonimni, in to stoji tudi v predlogu slovenskega zakona. Kategorična prepoved utegne biti kdaj krivična do otroka in biološkega starša. KME je menila, da bi vsaj v izjemnih primerih, n.pr. če otroku umre oba legalna starša, sodišče lahko razkrilo biološkega očeta (ali mater), seveda z njegovim oz. njenim pristankom.

ZV: Vprašanje splava se največkrat zlorablja kot politično vprašanje, predvsem v predvolilnem obdobju. Ali ocenjujete, da je trenutna zakonska rešitev splava in načrtovanja rojstev ustrezna in primerljiva z razvitim svetom?

JT: Zakonska ureditev splava je primerljiva z nekaterimi evropskimi državami. Umetna prekinitev nosečnosti iz nemedicinskih razlogov je pri nas dovoljena le do 10. tedna, kar je veliko strožje kot n.pr. v Britaniji, kjer je ta meja 24 tednov. Splav iz nemedicinskih razlogov pa je hudo zlo, ki ga mnogi zdravniki z obžalovanjem, a vendar sprejemamo zato, ker se z njim preprečuje še hujše zlo, smrt premnogih žensk zaradi ilegalnih, mazaških splavov. Po svetu je teh smrti vsak dan približno 500 (po podatkih WHO), pri nas pa vsaj tega ni. Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja je bila v

Sloveniji zadnja smrt zaradi mazaškega splava leta 1983. Legalnih umetnih prekinitev nosečnosti v bolnišnici, ki so danes zelo varne, je bilo lani le 10.700. To je le še polovica številke izpred 15 let, in skozi vsa ta leta je vidno stalno in enakomerno upadanje. Število splavov na 1000 žensk v rodni dobi je tako že blizu zahodnoevropskemu povprečju. Vsak splav je seveda žalostna zgodba zase, mnoge porajajo tudi hude moralne dvome, vendar zakonska dopustitev splava pomeni izbiro manjšega zla.

Etično problematično je tudi splavljanje okvarjenega zarodka. Metode predrojstne diagnostike, zlasti pregled z ultrazvokom in genska preiskava z amniocentezo pridobljenih celic zarodka so odprle to možnost in pri bodočih starših ustvarile prepričanje, da so od medicine upravičeni pričakovati, da jim pomaga do »normalnega« otroka. Odbor za smernice v bioetiki pri Svetu Evrope se zavzema za to, da bi predrojstno diagnostiko omejili na primere, kjer obstaja možnost res hude dedne okvare. Drugače bo polagoma nastala družbena klima, v kateri bodo vsi invalidni in bolni ljudje veljali za manj vredne, nezaželene. Treba je storiti vse, da se tak razvoj prepreči.

V nekaterih deželah, kjer so dobrodošli le moški novorojenci, se medicina zlorablja za predrojstno ugotavljanje spola in splavljanje normalnih ženskih zarodkov. Danes je tehnično možno uporabiti tudi metode spočetja z zdravniško pomočjo za izbiro spola bodočega otroka. Že omenjena evropska Konvencija o človekovih pravicah v zvezi z biomedicino to prepoveduje. Osnutek je dovoljeval izjemo: kadar gre za hudo, na kromosom X vezano dedno bolezen. Ko je osnutek obravnavala Parlamentarna skupščina Sveta Evrope, je črtala tudi to izjemo, »saj so bolniki s hemofilijo izjavili, da so čisto zadovoljni, da so na svetu«. Vendar je temu prav te dni nasprotoval Sekretariat Komiteja ministrov Sveta Evrope, saj bi prepoved te pridobitve medicine ponovno postavila zakonski par pred mučno izbiro ene od dveh neugodnih možnosti: imeti hudo prizadetega otroka ali se odločiti za splav.

ZV: Genska tehnologija tako v medicinski kot nemedicinski rabi je hkrati veliko upanje in velik strah. V zgodovini smo ljudje vsakršen napredek hitro tudi zlorabili. Kako etično in z zakoni in predpisi usmeriti to področje raziskovanja in uporabe v korist človeka – posameznika in vrste – za zdaj in v prihodnje?

JT: Akademik Andrej O. Župančič je nekoč dejal, da ne ve za nobeno pomembno znanstveno odkritje, ki ga človek še ne bi bil zlorabil. Verjetno največji znanstveni projekt v zgodovini medicine ima naslov Človeški genom. Biologija in medicina sta dobili z modernimi genskimi tehnikami v roke možnost, da razvozlata eno zadnjih velikih skrivnosti narave, genetsko determiniranost človekovih bioloških in duševnih lastnosti in celo njegove usode. Kaj vse to pomeni za človeštvo, komajda začenjamo slutiti. Skorajda v olajšanje nam je lahko ocena, da bo za to razvozlanje potrebnih 150 ali celo 250 let.

Vendar so nekatere revolucionarne novosti že tu. Možnost, da z gensko analizo napovemo verjetnost ali celo gotovost nastopa hude bolezni (n.pr. Huntingtonove horee), tedaj ko je preiskovanec še zdrav, je odprla razvoj nove stroke – napovedovalne medicine. Ta bo imela opraviti s hudimi etičnimi težavami. Ali je na primer prav, zdravemu mlademu človeku povedati, da bo pri 40. letu dementen in motorični invalid najhujše stopnje? In to danes, ko nimamo za to bolezen nobenega zdravljenja ali profilakse? Podobno sporno je napovedovanje bolezni, ki so povezane z delovanjem več genov hkrati, ali genov v kombinaciji z dejavniki okolja. Druga huda nevarnost je neupravičena uporaba osebnih genskih podatkov v nemedicinske namene, n.pr. pri sklenitvi zdravstvenega ali življenjskega zavarovanja, najemanju posojil, kandidiranju za delovno mesto in izbiri življenjskega partnerja. Iz ZDA poročajo o primeru, ko je zavarovalnica zavrnila pogodbo o *zdravstvenem* zavarovanju s klientom, ki ima lomljiv kromosom X in zato sindrom podaljšanega intervala Q-T. Mimogrede, ko bi bilo šlo za *življenjsko* zavarovanje, bi zavrnitev pogodbe še razumeli, za zdravstveno zavarovalnico pa je tak človek, ki mu grozi nevarnost nenadne srčne smrti, celo idealen klient!

Evropska konvencija o človekovih pravicah v zvezi z biomedicino prepoveduje diskriminacijo na osnovi genske dediščine in celo eksplicitno prepoveduje nemedicinsko rabo genskih podatkov za namene, ki sem jih naštel. O tem, kako mukoma si je to določilo utrla pot, bi lahko povedal zanimive zgodbe, ki pa nama jih prostor ne dopušča. Rečem naj le to, da je Parlamentarna skupščina Sveta Evrope, ko je konec prejšnjega meseca Konvencijo sprejemala, omenjeno določilo označila kot »najbolj bleščeč biser« tega izjemno pomembnega dokumenta.

ZV: Kako opredeljuje etične vidike genske tehnologije osnutek slovenskega zakona?

JT: Zadnji dve leti sem imel kot predsednik KME »po položaju« dolžnost sodelovati pri nastajanju tega zakona. Lahko rečem, da je osnutek povsem skladen z omenjeno Konvencijo, pa tudi z nekoliko podrobnejšimi priporočili Sveta Evrope iz let 1982, 1990 in 1992. Tako je do nadaljnjega prepovedana genska terapija kličnih celic in nediferenciranih celic zarodka. Možnost, da bi n.pr. zarodek »ozdravili« juvenilnega diabetesa, se zdi vabljiva, vendar bodo taki posegi še dolgo povezani s tveganjem nenamernih sprememb dedne snovi z nepredvidljivimi posledicami. »Somatsko« gensko zdravljenje je načeloma dovoljeno le, kadar ni nevarnosti, da bi se genske spremembe prenesle na potomstvo. Genska preiskava v zdravstveni namen je dovoljena le v povezavi z izčrpnim svetovanjem pred preiskavo in po njej. Zaukazano je posebno skrbno varovanje osebnih genskih podatkov, saj ti zadevajo tudi sorodstvo preiskovanca. Zakon omejuje tudi rabo genskih podatkov v preiskavi zaradi kaznivega dejanja. Znanstvene raziskave so dovoljene praviloma le na anonimnih vzorcih, sicer se zahteva rigorozno varovanje identitete lastnika vzorca. Delodajalci in zavarovalnice nimajo pravice zahtevati genske podatke pred sklenitvijo pogodb.

ZV: Včasih slišimo, da postaja Slovenija poligon za medicinske raziskave zdravil tujih proizvajalcev. Nedavno tega smo slišali podobno za kontracepcijska sredstva. V kolikšni meri to drži? Ali to zahteva državna regulativa ali pa prav zdravniki izsiljujejo raziskave zaradi svojega materialnega interesa? Evropska zakonodaja teži k poenotenju, upoštevanju kakovostnih raziskav iz drugih držav in zmanjševanju raziskav ne le na ljudeh ampak tudi na živalih.

JT: Kot predsednik KME imam pregled nad vsemi predkliničnimi in kliničnimi raziskavami zdravil na ljudeh, ki tečejo pri nas. Tvoje vprašanje se nanaša predvsem na tako imenovane multicentrične raziskave zdravil na bolnikih. Te raziskave so izredno skrbno načrtovane in nadzorovane, za varnost vključenih bolnikov je zelo dobro poskrbljeno. Naša komisija je po predpisih dobre klinične prakse glede preizkušanja zdravil obveščena o vseh zapletih, do katerih pride bodisi pri nas ali v kateri od sodelujočih ustanov v zamejstvu. V dveh letih nismo izvedeli niti za en primer resne komplikacije pri nas.

Očitek, da postaja Slovenija poligon za etično sporne medicinske raziskave, neizvedljive v deželi naročnika, poznam. Tudi obtožbe članka novinarja Andreja Dvoršaka v Nedelu 13. 10. letos z naslovom Slovenke – poskusne zajčice (ki govori sicer o raziskavah izpred 25–30 let, namiguje pa na možnost neetičnih raziskav dandanes) sem raziskal. Vsaj v Sloveniji se ni dogajalo nič etično spornega. Projekt o kontracepciji je tekel kot multicentrična študija pod pokroviteljstvom in nadzorom Svetovne zdravstvene organizacije, enako velja tudi za raziskavo o varnih postopkih prekinitve nosečnosti.

Oba dobro veva, da napredka medicine brez raziskav na zdravem in bolnem človeku preprosto ni. Slovcem in Slovenkam je bilo prihranjenega veliko nevarnega raziskovanja v časih, ko načela medicinske etike o poskusu na ljudeh še niso bila niti splošno znana, še manj pa splošno uveljavljena. In vendar zdaj vsi uživamo sadove teh tveganih raziskav. Neetično bi bilo, ko bi zavrnili našo udeležbo v multicentričnih raziskavah danes, ko je tveganje zmanjšano na minimum in je za varnost maksimalno poskrbljeno. – Po drugi strani pa se bomo žal morali navaditi na moralno uma-

zana podtikanja rumenega tiska. Svojevrsten absurd je, da nam novinarji tega tiska solijo pamet o etiki!

S približevanjem novim evropskim predpisom bo odpadla potreba po lastnih kliničnih raziskavah zdravil samo zaradi formalnih razlogov. Take raziskave seveda ne zdržijo niti kritike zdrave pameti ne etične presoje.

ZV: Kaj je s stališča KME spornega v osnutku novega zakona o varnosti v cestnem prometu?

JT: Osnutek je predvidel za zdravnike povsem novo dolžnost: Ko pregledujejo ali zdravijo bolnika in posumijo, da je zaradi svoje bolezni postal telesno ali duševno nezmožen voziti motorno vozilo, morajo to sporočiti upravnemu organu za notranje zadeve. KME je protestirala, saj bi to hudo pokvarilo občutljivi odnos med bolnikom in zdravnikom, ki temelji na zaupanju in je bistven pogoj za uspešno zdravljenje. Bolniki bi skušali prikriti za diagnozo in zdravljenje pomembne podatke ali pa bi se celo odpovedali sicer nujnemu obisku pri zdravniku. Država si ne more dovoliti takega vmešavanja v odnos med bolnikom in zdravnikom in v svobodo zdravnikovega odločanja. Seveda pa ima zdravnik dolžnost, da bolnika opozori na njegovo nesposobnost in na možne posledice, in to tudi dokumentirati. Zdravniku je treba prepustiti, da pri tehtanju med dolžnostjo varovanja zaupnosti in dolžnostjo varovanja najboljšega interesa bolnika in drugih ljudi oceni, kdaj je treba neuvidevnega in nevarnega voznika vseeno prijaviti za komisijski zdravniški pregled. Prijava policiji prihaja v poštev le v izjemnih primerih.

ZV: Ali ima policija pri nas preveč ali premalo pooblastil? Kdaj je upravičena odrediti prisilen odvzem krvi pri osumljencu kaznivga dejanja?

JT: Vprašanje, ali je zdravnik na ukaz policije dolžan opraviti prisilen odvzem krvi preiskovancu, ki se temu upira, so lani zastavili mariborski travmatologi. KME je menila, da policija sama takih odredb ne sme dajati. Zaukazati invaziven poseg na osumljencu je v pristojnosti preiskovalnega sodnika. Zdravnik ima pravico, da poseg zavrne, če ga zaradi upiranja preiskovanca ni mogoče opraviti po pravilih stroke in brez tveganja poškodbe preiskovanca in zdravnika samega. KME je menila, da bi bilo prav, ko bi zavrnitev predlaganega odvzema krvi v preiskovalnem postopku, n.pr. za določitev vsebnosti alkohola pri povzročitelju prometne nesreče, ustrezno sankcionirali. V Britaniji takih zavrnitev ni, ker oseba že zaradi odklonitve izgubi voziško dovoljenje, strogo pa je kaznovana tudi za upiranje uradnemu dejanju. Posledice so torej hujše, kot bi bile v primeru neoviranega dokaza alkoholiziranosti.

Z etičnega vidika gre za prisilno medicinsko intervencijo in s tem za poseg v človekove pravice, ki pa je dovoljen, kadar gre za preprečevanje hujših kaznivih dejanj, varovanje javnega zdravja ter varstvo pravic in svoboščin drugih.

ZV: Človekove pravice v zvezi z medicino in medicinskim raziskovanjem še posebej so urejale številne deklaracije, posebno Helsinška z več poznejšimi dopolnitvami. Kakšne novosti prinaša Evropska konvencija, ki si jo omenjal? Kako je nastajala, kakšen je bil slovenski in Tvoj osebni prispevek?

JT: Zadnji dve leti sva se kolegom v KME, dr. Vojkom Flisom, izmenjevala pri zasedanjih Odbora za smernice v bioetiki (Steering Committee on Bioethics, CDBI) pri Svetu Evrope. Ta odbor je dobil nalogo, da izdela osnutek Konvencije o varstvu človekovih pravic in človekovega dostojanstva z ozirom na uporabo biologije in medicine. Sprejem te Konvencije danes Svet Evrope šteje za svoje najpomembnejše poslanstvo. Bistvena razlika nasproti Helsinški deklaraciji in številnim drugim deklaracijam, priporočilom in smernicam je ta, da je Konvencija dokument z močjo zakona. Ko ga bodo države članice podpisale in ratificirale, bodo morale svojo notranjo zakonodajo in prakso prilagoditi določilom Konvencije. Predlog Konvencije je nastajal skoraj 6 let; v začetku se je delo naloga skoraj neizvedljiva. Treba je bilo doseči konsenz o etičnih

normah, na katere lahko pristanejo vse države članice Sveta Evrope, to je danes že 40 držav. Odboru ni bil cilj, da poišče najmanjši skupni imenovalec, sprejemljiv za vse različne zakone članic; njegova ambicija je bila, da uveljavi maksimum etičnih principov. Že zdaj je očitno, da bo marsikje treba začeti precej drugače, kot smo bili vajeni. Zlorabe genske tehnologije, pridobivanje človeških zarodkov za namene raziskav, prodaja človeških organov za presajanje, nespoštovanje avtonomije zdravega človeka in bolnika pri raziskovanju in zdravljenju bodo ne le etično nesprejemljiva ampak tudi kazniva dejanja. Medicinska in pravna praksa se bosta morali spremeniti celo v deželah Zahodnega sveta, ki so danes še ponosne na svoje dosežke pri varstvu človekovih pravic. Zato je razumljivo, da je Konvencija nastajala tako počasi. Pogosto smo porabili dolge ure, pa se nismo premaknili naprej niti za eno samo besedo. Vendar je zdaj po mnogih tednih zasedanj Odbora pred nami izdelek, ki smo ga po pravici veselili, saj bo po soglasnem mnenju mejnik v razvoju sodobne medicinske etike. Osnutek je že sprejela Parlamentarna skupščina Sveta Evrope, zdaj čaka le še na potrditev Komiteja ministrov, kar pa je bolj ali manj formalnost.

Sprašuješ po slovenskem prispevku. Nekaj dikcij je v Konvenciji res slovenskih. Najpomembnejša je v 17. členu, ki smo jo dosegli s posebnim amandmajem slovenske KME, tiče pa se medicinskih raziskav na osebah, ki niso zmožne dati svobodnega in zavestnega pristanka, še zlasti takih raziskav, ki zdravju vključenih oseb ne morejo koristiti. To je verjetno najbolj občutljivejši del Konvencije. Zelo vplivno mnenje Evropskega zdravniškega združenja in mnogih drugih je bilo, da je treba take raziskave v celoti prepovedati. Naša misel je bila, da bi s tem malodane ustavili napredek pediatrije in psihiatrije. O tem me je prepričal že bežen pregled 5 števil ugle dni pediatrskih revij; po takšni prepovedi bi bila kakšna tretjina člankov neobjavljiva zaradi etične nesprejemljivosti raziskav. V CDBI smo dosegli, da so dovoljene raziskave, ki predstavljajo minimalno (ne pa zanemarljivo) tveganje in minimalno obremenitev za sodelujoče bolnike. Še po tem, ko je bil slovenski amandma z veliko večino izglasovan, je bilo nekaj poskusov, da bi te raziskave prepovedali, a so bili neuspešni.

V naslednjem letu naj bi bili na osnovi Konvencije izdelani »protokoli«, ki bodo podrobno predpisali zadevno zakonodajo držav članic. Protokoli bodo štirje: za medicinske raziskave na človeku, za uporabo genske tehnologije, za presajanje organov in za varstvo človeškega zarodka. Kot priznanje slovenskemu deležu pri nastajanju Konvencije je treba šteti moje imenovanje v 7-člansko delovno skupino za izdelavo protokola o medicinskih raziskavah na človeku.

ZV: V Sloveniji imamo sicer skromne, pa več kot 25-letne izkušnje s presajanjem organov, s presajanjem tkiv pa celo daljše. Kako ste rešili najpomembnejše dileme v novem zakonu o presajanju organov zaradi zdravljenja?

JT: Mogoče ni čisto prav reči, da so izkušnje skromne. Število res ni veliko, dosežki pa so nedvomno na svetovni ravni.

Glede živih dajalcev organov za presajanje je predlog zakona v skladu z določili Evropske konvencije. Še več, na predlog KME bo morala vsak primer odvzema prej obravnavati in odobriti ad hoc komisija za etično oceno nameravanega posega. Dajalci (npr. kostnega mozga, ledvice) se morajo namreč pogosto odločati pod pritiskom. Glede odvzema organov iz trupla možgansko mrtvega dajalca pa je KME priporočila zakonodajalcu, da predpiše obveznost soglasja: bodisi predsmrtna izjave umrlega ali odobritve najbližjih svojcev. Pripravljalci predloga so se bolj nagibali k načelu »domnevne privolitve« (če umrli oz. svojci izrecno ne nasprotujejo, se šteje, da soglašajo). Izkušnje v Zahodnem svetu (kjer večinoma prosijo svojce za soglasje) kažejo, da je zavrnitev razmeroma malo: 10–30%, odvisno od tega, kako je javnost seznanjena. Tudi pri nas je na tako plemenitost možno računati. Mnogim celo pomaga preboleti izgubo ljubljene osebe. Po drugi strani bo s takim zakonskim določilom in prakso vsa dejavnost dobila v javnosti mnogo čistejšo podobo.

ZV: Spoštovanje človekovih pravic se bo zagotovo poglobljalo. Ali je mogoče kot obrambo teh pravic do absurda šteti tudi kriminaliziranje obdukcije, odvzemu tkiv za preiskavo in znanstvene študije, odvzem kože, kosti ali roženic iz trupla za presajanje?

JT: Pravni status trupla je pri nas žal še nedefiniran. Tako ni jasno, kakšne pravice imajo do njega svojci, kakšne pa bolnišnica, v kateri človek umre, ali država. Glede obdukcije (sodnomedicinske ali diagnostične) zaenkrat ni spora. Svojci nimajo pravice, da bi obdukcijo prepovedali, lahko pa prosijo, da se od nje odstopi, in kolikor mi je znano, se to spoštuje, če obdukcija ni nujna. Manj je opredeljeno, kaj se sme storiti v namene znanstvenega raziskovanja, kako je s poukom anatomije in patologije za študente medicine in kaj smejo storiti s truplom mladi kirurgi, ki se učijo operativnih tehnik. Še manj je jasno, ali se sme truplu odvzeti organ ali tkivo v namen presaditve zaradi zdravljenja. Novi slovenski Kazenski zakonik v 1991. členu prepoveduje odvzeme brez privolitve osebe oz. njenih zakonitih zastopnikov. Ni gotovo, ali je tu mišljen le živi ali tudi mrtvi dajalec. KME je menila, da gre za prvo, in je zaprosila slovenski parlament kot zakonodajalca za obvezno pravno razlago. Na odgovor še čakamo, stojijo pa žal tudi človekoljubne dejavnosti te vrste. Trenutno ne smemo odvzeti kože, ki bi opečencu rešila življenje, ne roženic, ki bi oslepelemu vrnila vid. Zdravniku, ki bi se pregrešil zoper to določilo, grozi do pet let zapor! Seveda bo zadevo dokončno lahko uredil le zakon, ki bo definiral pravni status trupla.

ZV: Eutanazija – prijazna smrt – dopustitev oz. celo povzročitev smrti pri neozdravljivo bolnem, ki neznosno trpi, je tema, ki je zbudila razprave, strasti in spore po vsem svetu, presenetljivo malo pri nas. Nekaj v zvezi s tem je bilo napisanega tudi v Zdravniškem vestniku. Med bolj radikalnimi so Nizozemci. Prosim, da komentiraš njihova stališča in prakso ter reakcije nanje po svetu.

JT: Izraz eutanazija bi omejil na usmrtnitev iz usmiljenja. Pravno (in nekoliko tudi etično) drugačna je zdravniška pomoč pri samomoru. Spet nekaj drugega je opustitev, prekinitev ali omejitev zdravljenja, ki bi na smrt bolnemu le podaljševalo predsmrtno trpljenje. Končno je tu še takoimenovana terapija z dvojnimi učinki, ko zdravnik predpiše zadostne količine analgetikov in sedativov, da olajša trpljenje, ne glede na to, da so doze blizu letalnim. Zadnji dve kategoriji etično nista sporni. Zanimanje za te reči se je močno povečalo letos poleti, ko je v avstralskem Severnem teritoriju stopil v veljavo prvi zakon na svetu, ki dovoljuje zdravniško pomoč pri samomoru. Več o tem sem napisal v dveh avgustovskih Sobotnih prilogah Dela. Prevod zelo korektnega članka o tem iz *Die Zeit* (Hamburg) pa je priobčila Sobotna priloga Dela oktobra.

Nizozemci so res šli precej daleč v tem, kar ocenjujejo kot etično in pravno sprejemljivo. Takó eutanazijo kot zdravniško pomoč pri samomoru zakon sicer prepoveduje, v praksi pa ju tolerirajo že 20 let. Zadnja leta je bilo v povprečju kakih 2300 primerov eutanazije in 400 primerov samomorov z zdravniško pomočjo (zahtev pa je bilo celo 3-krat več). Leta 1991 je bila po anonimni anketi skoraj polovica primerov eutanazije (1041) opravljena brez veljavne privolitve bolnika! Torej je v teh primerih vsaj s pravnega vidika šlo za neprostovoljno eutanazijo. Vendar Nizozemsko kraljevo zdravniško društvo zagotavlja, da so uveljavili vsa potrebna varovala proti poljubnim, neupravičenim usmrtnitvam in da eutanazijo brez pridržkov zagovarja večina nizozemskih zdravnikov. Po anketi iz februarja letos je za eutanazijo 86% Nizozemcev. Med anketiranimi zdravniki je 54% enkrat ali večkrat opravilo eutanazijo ali pomagalo bolniku pri samomoru. Po veljavnih pravilih za eutanazijo, uzakonjenih leta 1993, sme prihajati zahteva le od bolnika samega, ki mora biti seveda razsoden in zmožen svobodne odločitve. Kot sem omenil, se to pravilo krši pri skoraj vsakem drugem bolniku! To zgovorno dokazuje, da glede osnovnih prepovedi, kakršna je prepoved ubijanja, pač ne smemo niti odskrniti vrat zakona. Že takoj nato bodo na široko odprta. Razen tega se bodo bolni, stari, socialno prikrajšani, depresivni ljudje kmalu znašli pod pritiskom, rešničnim ali umišljenim, da sami zahtevajo svojo usmrtnitev.

ZV: Ali se stališča zdravnikov pomembno razlikujejo od stališč cerkve in pravnikov ter sodnih organov?

JT: Evtanazija je globoko razdelila strokovno in laično javnost. Tudi na Nizozemskem je društvo zdravnikov (Liga nizozemskih zdravnikov), ki ugovarja dovoljevanju evtanazije in navaja vrsto dobrih argumentov. Pravila, ki jih mora upoštevati zdravnik, preden dejanje opravi, ne varujejo bolnika pred napako ali zlorabo. Razpoložljivost evtanazije deluje proti razvoju dobre paliativne nege.

Nizozemskim pravnikom ni všeč »anomalija« zakonodaje, po kateri je evtanazija prepovedana, a se v sodni praksi dopušča. Sodnih pregonov pa je malo, 4 ali manj na leto. Samo en zdravnik je dosedaj sedel v zaporu zaradi evtanazije, pa še tega so izpustili, ker je policija zagrešila tehnično napako v preiskavi.

Stališče Katoliške cerkve do evtanazije in zdravniške pomoči pri samomoru je seveda odklonilno. Cerkev pa izrecno dopušča opustitev ali omejitev aktivnega zdravljenja, kadar bi samo podaljševalo predsmrtno trpljenje, in če obremenitev bolnika ni v sorazmerju s pričakovano koristjo. Enako dopušča tudi terapijo z dvojnim učinkom.

Po svetu se odstotek laikov in zdravnikov, ki odobravajo evtanazijo in si želijo legalizacije, polagoma večja. Tudi nekateri sodniki v ZDA so razsodili, da pomoč neozdravljivo bolnemu in hudo trpečemu bolniku, da stori samomor, ni v nasprotju z ustavnimi pravicami in svoboščinami. Najvišje instance v medicinski etiki pa evtanaziji odločno nasprotujejo. Med temi sta izjemno tehtna dokumenta napisala Izbrana komisija za medicinsko etiko britanske Lordske zbornice in Ameriško zdravniško združenje. Veliko podobnih argumentov navaja nedavna enciklika papeža Janeza Pavla II. z naslovom *Evangelium vitae*. Eden najmočnejših argumentov je, da je umirajočemu bolniku skoraj vedno mogoče pomagati, da umre brez neznosnih bolečin in trpljenja. Bolniki, ki so zahtevali usmrtitev, so bili presenetljivo pogosto v nezdravljeni depresiji ali so po nepotrebnem trpeli zaradi obvladljivih bolečin. Možnosti paliativne nege nedvomno ne izkoriščamo dovolj. Tu nas čaka še veliko dela, ki je gotovo boljše naložba kot prizadevanje za legalizacijo evtanazije.

ZV: Kaj je novega na področju kriterijev možganske smrti?

JT: Po svetu je še vedno precej razlik glede diagnostičnih kriterijev. Pomembno pa je, da so vsa diagnostična priporočila glede možnosti napak na varni strani. Večja razlika je ta, da se po nekaterih pravilnikih (predvsem britanskem) že smrt možganskega debla enači s smrtjo človeka. Večina drugih, med njimi tudi slovenski, za diagnozo smrti zahteva dokaz o ireverzibilnem prenehanju delovanja celotnih možganov. Nihče namreč ne more vedeti, kakšne funkcije utegnejo biti še ohranjene v živih hemisferah nad mrtvim možganskim deblom. Res je, da prej ali slej zmeraj odmreta tudi hemisferi. Vendar sem prepričan, da infavstne prognoze ne gre enačiti s smrtjo.

Zadnja leta se pojavljajo kriteriji tretje generacije, ki so v primerjavi s prejšnjimi nekoliko bolj izdelani, v posameznostih pa celo poenostavljeni. Podrobneje sem pisal o tem v letošnji aprilsko-majski številki Zdravniškega vestnika. Tudi pri nas sva z doc. Antonom Mescem pripravila novo verzijo slovenskih kriterijev, prav zdaj pa Ministrstvo za zdravstvo pripravlja ustrezen pravilnik. Tudi to je eden od korakov, potrebnih za nov zagon dela na področju presajanja organov, ki sta si ga zastavila kot eno nujnih nalog Ministrstvo za zdravstvo in Zdravstveni svet.

ZV: Ali je možganska smrt kot smrt človeka-posameznika sprejeta med zdravniki in ljudmi? Če ne, zakaj ni?

JT: V zvezi s smrtjo ima skoraj vsakdo med nami napol podzavestne, iracionalne predstave, mnoge še iz otroštva, navadno povezane s tesnobo in strahom. Zdravniki nismo izjema. Mnogim je še po vsakdanjih izkušnjah s smrtjo intimno in na iracionalni ravni težko sprejeti dejstvo, da v trupu, ki daje videz nezvestnega bolnika, toplega, z utripajočim srcem, ni več ničesar, kar povezujemo s člo-

veškim bitjem kot osebo. Nadvse pomembno je, da imajo zdravniki in drugo osebje, ki delajo na oddelkih intenzivne nege in kakorkoli prihajajo v stik z možgansko mrtvimi, tudi globoko v sebi te pojme razčiščene. Pisal sem že o tem, kako jih marsikateri še nima. Odklop respiratorja po diagnozi možganske smrti celo zdravnik še vedno doživljajo travmatično, nekateri ga na zahtevo svojcev pustijo delovati do dokončnega zastoja srca. Novi pravilnik bo to prepovedoval, saj se s tem samo podaljšuje mučna agonija svojcev, slabo je za osebje oddelka, do trupa pa je nespodobno.

Zdravniki intenzivnih oddelkov razen tega doživljajo nekakšen konflikt vesti: v najbolj nevarno bolnem morajo videti pacienta, ki potrebuje vso njihovo pomoč. Naslednjo uro pa naj bi ga prijavi kot možnega dajalca organov. Tudi to je eden od razlogov, zakaj mora biti vsa transplantacijska dejavnost strogo ločena od intenzivne terapije.

Vendar je treba reči, da je laična javnost koncept možganske smrti in enačenje možganske smrti s smrtjo človeka kot bitja presenetljivo hitro sprejela. To velja tudi za vse velike religije in pravne sisteme. Seveda je to dobro za transplantacijsko dejavnost. Prizadevati si moramo, da bodo ljudje čim širše razumeli in sprejeli tudi plemenitost darovanja organov. V tem jih ne smemo podcenjevati.

ZV: Kakšne etične dileme po Tvoje čaka slovensko medicino v bližnji prihodnosti?

JT: Velike dileme so že tu: vse bolj se širi vrzel med tem, kar medicina zna in lahko ponudi na eni strani in tistim, kar narod lahko kupi in plača na drugi. Racionalna raba denarja tudi za zdravstvo je življenjska realnost v vseh razvitih družbah. Ko postaja medicinska tehnologija vse bolj zapletena in dražja, je treba sprejemati težavne in večkrat sporne odločitve o prioritetah. Novi Zdravstveni svet se je pametno zavedel tega rastočega konflikta in načrtuje posebno študijo o tem, kako najbolje razporediti tistih 1000 »zdravstvenih« dolarjev na Slovenca na leto (mimogrede, še pred 5 leti je to bilo le 330 dolarjev!). To je vprašanje zdravstvene politike, ki ima tudi resno etično dimenzijo. Neizogibno je, da se bodo pojavljali primeri neupravičene neenakosti. Nova (in draga) metoda zdravljenja bo spočetka na razpolago le maloštevilnim bolnikom, vendar ob upanju, da bo sčasoma odprta tudi za druge.

Posvariti je treba pred tem, da bi odločitve te vrste prepuščali v breme vesti zdravnikov kar med njihovim vsakdanjim kliničnim delom. Ti se morajo posvečati čim boljšemu zdravljenju svojih bolnikov, ne da bi se pri tem ozirali na finančne omejitve. Odločitve o tem, kakšno zdravljenje si družba zmore in želi privoščiti, morajo biti sprejete zunaj bolnišnice in zdravstvenega doma. Potem pa mora biti to zdravljenje dosegljivo vsem, ki ga potrebujejo.

Pogovor je v imenu društva vodil Jože Drinovec.

Delo SZD

POROČILO VOLILNE KOMISIJE

Volilo je 98 elektorjev, veljavnih je bilo 98 glasovnic.

Izvoljeni so bili:

	Število glasov
Za predsednika SZD: prof. dr. Pavel Poredoš, dr. med.	77
Za podpredsednika: Zoran Zabavnik, dr. med.	50
prim. Janez Vrbošek, dr. stom.	84
Za general. sekretarja: Matija Cevc, dr. med.	84
V nadzorni odbor: prim. Jelka Gorišek, dr. med.	97
prof. dr. Srečko Herman, dr. med.	94
Mitja Šircelj, dr. stom.	91
Za častno razsodišče: Majda Gaberšek, dr. med.	94
prim. Oton Herman, dr. stom.	91
Kamilo Lukanovič, dr. med.	92
Ivan Zupanc, dr. med.	92
Stjepan Žiger, dr. med.	88

Volilna komisija:

Danica Rotar-Pavlič, dr. med., predsednica

Drago Mugoša, dr. med., član

Gustav Weilguny, dr. med., član

generalni sekretar: dr. Matija Cevc

nadzorni odbor: prim. dr. Jelka Gorišek
prof. dr. Srečko Herman
dr. Mitja Šircelj

častno razsodišče: dr. Majda Gaberšek
prim. dr. Oton Herman
dr. Kamilo Lukanovič
dr. Ivan Zupanc
dr. Stjepan Žiger

Sklep 5

Razreši se prejšnje vodstvo SZD.

Sklep 6

Kongres apelira na Državni zbor Slovenije za celovito ureditev zakonodaje na področju statusnih vprašanj:

- a) zdravnika kot nosilca zdravstvene dejavnosti
- b) SZD kot nosilca podiplomskega izpopolnjevanja in usposabljanja glede na vlogo njegovih strokovnih sekcij, društev in združenj
- c) medsebojne pristojnosti in razmerja med SZD in zbornico ter Ministrstvom za zdravstvo in Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

Sklep 7

Teme, obravnavane v okviru IX. kongresa Slovenskega zdravniškega društva (Organiziranost zdravnikov v okviru SZD, Zdravnik in družba, Zdravniški vestnik kot nacionalna medicinska revija, Odnos med zdravnikom in plačnikom, ter Zdravnik, mediji in javnost) so pokazale na številne dileme. Da bi našli nanje tudi odgovore, jih je potrebno poglobljeno obravnavati v okviru posameznih društev ali Srečanj v Domu slovenskih zdravnikov.

Komisija za sklepe IX Kongresa Slovenskega zdravniškega društva in 133. rednega letnega srečanja slovenskih zdravnikov:

Doc. dr. Anton Prijatelj

Prof. dr. Martin Janko

Prof. dr. Matjaž Rode

V Portorožu, 19. oktobra 1996

SKLEPI IX. KONGRESA SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA IN 133. REDNEGA LETNEGA SREČANJA SLOVENSКИH ZDRAVNIKOV

Sklep 1

Sprejme se statut SZD z amandmaji.

Sklep 2

Vsi organi društva stalno spremljajo na svojem področju statutarna določila novega statuta in predlagajo eventualno potrebne spremembe.

Sklep 3

Podana so poročila:

- predsednika
- generalnega sekretarja
- nadzornega odbora
- blagajnika
- gospodarja
- predsednika častnega razsodišča
- uredništva ZV
- predsednikov komisij:
 - strokovne komisije
 - komisije za informacije
 - komisije za zveze z zamejstvom in inozemstvom.

Pročila so soglasno sprejeta.

Sklep 4

Izvoli se novo vodstvo SZD v sestavi:

predsednik: prof. dr. Pavel Poredoš
podpredsednika: prim. dr. Janez Vrbošek
dr. Zoran Zabavnik

PREDSTAVITEV KNJIG

Bogdan Leskovic

12. septembra 1996 so na informacijski komisiji SZD predstavili prvič v tej sezoni dvoje novih medicinskih knjig, ki pa sta namenjeni prvenstveno širšemu bralstvu in spadata zato v sklop poljudno zdravstvenih knjig.

Družinska enciklopedija zdravil. Britansko zdravniško združenje. Glavni strokovni urednik dr. John Henry. Urednik dr. Tony Smith. Več avtorjev. Prevedel dr. Jaro Lajovic. Strokovno pregledal, dopolnil in priredil za slovenske prilike prof. dr. sci. Franc Kozjek. Založnik DZS. Ljubljana 1996. 456 strani.

Gre za abecedni priročnik z več kot 2000 zdravili na recept in v prosti prodaji, vključno z vitamini in minerali. Številne skice in pregledne tabele omogočajo razumljiv pregled vsebine. Ustne informacije, ki jih bolnik dobi na koncu obiska pri zdravniku, si je marsikdaj težko zapomniti. Ta knjiga pa bo bolnikom in njihovim družinam pomagala bolje doumeti predpisano zdravljenje.

nje, usmerjala naj bi jih na zgodnje opozorilne znake neželenih pojavov in hkrati postala dosegljiv priročnik z informacijami, ki se jih sicer pogosto pozabi. S tem se bo izboljšalo razmerje med bolniki in njihovimi zdravniki, priročnik pa bo lahko prispeval tudi k učinkovitosti in varnosti zdravil, ki jih bolniki jemljejo. Ne nazadnje bo priročnik lahko koristil pri pojasnjevanju tudi zdravnikom, farmacevtom, medicinskim sestram in drugemu zdravstvenemu osebju, ki se ukvarja z zdravljenjem z zdravili.

Knjiga ima naslednja poglavja: Razumevanje in uporaba zdravil. Imenik zdravil. Glavne skupine zdravil. Zdravila od A do Ž. Nujno ukrepanje ob zastrupitvi z zdravili. Slovar pojmov. Abecedno kazalo.

Priročnik koristno zapolnjuje vrzel v poljudni medicinski literaturi.

Vodnik po telesu. Uredil dr. Tony Smith. Več avtorjev. Prevedla Andreja Bricelj. Založnik DZS. Ljubljana 1996. 240 strani, večji format.

Gre za ilustrirani priročnik o zgradbi, delovanju in boleznih človeškega telesa, ki je namenjen laičnemu bralcu. Vsebuje več kot 1000 slikovnih ponazoritev. Običajne razlage anatomije in delovanja človeškega telesa so obogatili s prikazi in opisi; za mnoge bolezni in okvare pa podali vzroke, simptome, pot do diagnoze in načine zdravljenja, katerim so dodali še številne običajne operativne posege.

Knjiga je razdeljena po organskih sistemih: Celice, koža, epitel. Okostje. Mišičje. Živčevje. Endokrini sistem. Srce in ožilje. Imunski sistem. Dihala. Prebavila. Sečila. Spolovila. Živiljski cikel. Dodan slovar pojmov omogoča boljše razumevanje, abecedno kazalo pa hitro orientacijo.

Priročnik bo lahko koristno služil vsem članom družine, zato spada v družinsko knjižnico.

Odmevi

GASTROEZOFAGEALNI REFLUKS V OTROŠKI DOBI

(Sedmak M. in Logar-Car G. Zdrav Vestn 1996;
65: 399–406)

Dražigost Pokorn

Avtorici članka na strani 401 opisujeta dietno zdravljenje Gastroezofagealnega refluksa. Med drugim sta zapisali: »Nekateri (?) priporočajo formule, ki vsebujejo manj maščob in več ogljikovih hidratov. V tem primeru pri dojenčku nastopi hitreje praznjenje želodca, a skrajšan čas za puferiranje kisle želodčne vsebine. Torej bo refluksov manj, vendar bo sorazmerno več kislih refluksov... Obrok hrane z manj maščob in več ogljikovih hidratov ima skoraj enako hitrost praznjenja želodca kot obrok z veliko maščob in malo ogljikovih hidratov, seveda enake energijske vrednosti in gostote. Večja kislost želodca ne more torej biti zaradi skrajšanega časa puferiranja oziroma hitrega praznjenja želodca. Vzrok za večjo kislost lahko iščemo v spremenjenem energijskem razmerju med maščobami in ogljikovimi hidrati (več ogljikohidratov).

Zanimivo je vedeti

OB IZIDU ZBORNIKA SLOVENSKI PSIHIATRI

Zvonka Zupanič-Slavec

Arbiviranje je akt civilizacije!

Ne zgodi se vsak dan, da slovensko zdravstvo dobi knjigo, ki se s svojo vsebino ozira nazaj in poskuša zanamcem ohraniti živ spomin na minuli čas in dogajanja v njem. Hiter tempo nas v glavnem usmerja v sedanost in prihodnost, preteklost tone v pozabo. Le redki se zavedajo, da je spomin minljiv, da s časovno odmaknjenostjo obrzi in dogodki bledijo in da številnih pomembnih stvari ne dokumentiramo. Veda brez svoje preteklosti je kot človek brez spomina! Nihče si pa ne želi biti brez tradicije, brez predhodnikov, nezakorenjenjen.

Slovenski psihiatri so negovali svež spomin na težko in v skromnih razmerah nastalo skrb za duševno bolne na Kranjskem. Zapisi so nastajali posamično in samoiniciativno, med prvimi vidnejšimi knjižica dr. Karla Bleiweisa »Blaznice, kakoršne morajo biti, in kaj je njih namen« leta 1878, druga izpod peresa dr. Frana Göstla, 1924. Najobsežnejša in najbolj sistematična študija o razvoju slovenske psihiatrije in njenih vodilnih osebnosti je nastala ob stoletnici obstoja Slovenskega zdravniškega društva s sodelovanjem kolegov psihiatrov Kanonija, Borštnarja, Kostnapfla, Magajne, L. Milčinskega in Vončine v zborniku Poslanstvo slovenskega zdravnika (Slovenska matica, 1965).

Delo Slovenski psihiatri je plod daljših priprav in prizadevanj prof. dr. Janka Kostnapfla; k sodelovanju je pritegnil več sodelavcev, večinoma psihiatrov: Meto Flegar, Antona Prijatlja, Slavka Zihlerla, Jožeta Felca, Vanjo Rejca, Jurija Zalokarja, Avgusto Čukovo in Milana Ličino. Dodal je še prispevka pokojnega profesorja A. Maklečeva in prim. B. Magajne. Skupno so predstavili življenje in delo šestnajstih pokojnih kolegov, delujočih med Slovenci. Niso bili vsi naše krvi, kot pravi urednik prof. Kostnapfel med uvodnimi vrsticami, so pa slovenskim bolnikom posvetili svoje ustvarjalno delo in trud za humanizacijo v medicini ter še posebej psihiatriji.

Prikazani psihiatri so razporejeni kronološko, od Karla Bleiweisa do Frana Göstla, znanih psihiatrov s preloma prejšnjega stoletja, sledijo jima Stevo Divjak, Ivan Robida, Alfred Šerko, Franc Gerlovič in Mihael Kamin. Slednjima se je zgodil v žalostno končala življenjska pot kot žrtvama druge svetovne vojne. Podoba dr. Mihaela Kamina, zdravnika in forenzičnega psihiatra, je skupno z lanskoletno knjigo o njem izpod peresa akad. prof. Leva Milčinskega zaokrožena celota. Ob mislih na zanimivega pisatelja in psihiatra Bogomirja Magajno so se v prof. Kostnapflu zganili žlahtni spomini na velikega človeka in strokovnjaka. Ime prof. Kanonija, izjemne osebnosti med Slovenci, je podobno kot Magajnovu dobro poznano in je na tem mestu zgodovinskega spomina vredno predvsem njegovo strokovno delo. Orisi psihiatrov Nika Vončine, Dušana Berceta, Janeza Zlokarnika, Milana Miklavčiča, Jožeta Munde, Marijana Borštnarja in Momčila Vitoroviča predstavljajo za zgodovino slovenske psihiatrije obogatitev, saj o njih najverjetneje razen v nekrologih doslej ni bilo veliko zapisano. Prve štiri je predstavil prim. Jurij Zalokar, bili so začetniki novih strokovnih prijemov v povojni psihiatriji, zaposlitvene terapije (Berce – Vojnik, Miklavčič – Idrjia), terapije alkoholizma (Zlokarnik – Škofljica) in uvajanja medikamentozne terapije. Hitremu napredku socialne psihiatrije in biološke terapije, mentalne higijene in preventive so bili priča in njihovi aktivni usmerjevalci prof. Borštnar in prof. Vitorovič v Ljubljani ter dr. Munda v Mariboru.

Tukaj se vsebinski del knjige Slovenski psihiatri konča. Avtor pa je dodal še poglavja iz zgodovine slovenske psihiatrije, mariborske, begunjske in idrijske (F. Göstla, J. Kostnapfla, M. Miklavčiča) ter članka Alkoholizem pri nas (D. Berceta) in V kraljestvu meskalina (B. Magajne).

Urednik ima namen v prihodnje predstaviti še pokojne prim. Leo Svetlič-Pleiweisovo, dr. Srečka Vogrina in dr. Vanjošo Breganta. Avtorji posameznih poglavij so svoje učitelje poskušali predstaviti po strokovni (citiranih precej virov) in človeški plati, pogosto so zadeli tudi njihovo čustveno noto. Tako se mi je ob prebiranju prispevka dr. Ličine dozdevalo, da je moj učitelj psihiatrije prof. Vitorović zaživel v vsej svoji biti. Na podoben način verjamem, da bodo kolegi med branjem podoživljali opisane osebnosti, svoje kolege in učitelje ter njihove usode, si priklicali v spomin podrobnosti, ki so že skoraj zbledele... Jezikovna dorečenost večine prispevkov, plastičnost izražanja in bogata metaforika pričajo o izrazni moči slovenskih psihiatrov; nekateri med njimi so bili in so pisatelji, Fran Göstl, Stevo Divjak, Ivan Robida, Bogomir Magajna, Jože Felc... Tako izpod peresa slednjega predstavitev prof. Alfreda Šerka zasluži posebno priznanje.

Historia docet! Upamo, da bodo zapisane izkušnje minulih rodov psihiatrov, ki so utirali pot sodobni slovenski psihiatriji, trdno vodilo sedanjim in prihajajočim generacijam, saj strah, ki veje iz Puškinove pesmi »Ne daj mi, da zblaznim, Gospod!« in jo je urednik izbral za moto knjige, še plaši med ljudmi.

Čestitke in zahvala prof. dr. Kostnapflu in njegovim sodelavcem za dobro opravljeno delo.

Knjiga je vezana, malega formata in obsega 236 strani. Vsako poglavje je opremljeno s črno-belimi portretom predstavljenega psihiatra oz. prispevki iz zgodovine nekaterih slovenskih psihiatričnih bolnišnic z njihovimi fotografijami. Posebno pozornost pritegnejo risbe s psihiatrično vsebino, delo slikarja in karikaturlista Hinka Smrekarja, nastale najverjetneje leta 1937. Po oblikovni plati je knjiga tenkočutno zamišljena in izdelana (oblikovalec Ranko Novak). Njen izid so omogočile nekatere slovenske psihiatrične bolnišnice (Begunje, Idrija, Ormož, Splošna bolnišnica Maribor – Psihiatrija), Ministrstvo za zdravstvo, Bayer Pharma, d.o.o., Ljubljana, Klinični center Ljubljana in Medicinska fakulteta. Založila jo je Didakta iz Radovljice, natisnjena je bila v Tiskarni Ljubljana, cena izvoda znaša 5000 tolarjev.

SVETOVNO ZDRAVNIŠKO ZDRUŽENJE

DEKLARACIJA O TELESNIH PREISKAVAH ZAPORNIKOV

45. skupščina SZZ, Budimpešta, Madžarska, oktober 1993

Anton Dolenc

V mnogih državah zaporniški sistem zahteva preiskavo telesnih odprtih zapornikov. Takšne preiskave, kamor spada tudi preiskava rektuma in medenice, izvajajo, ko posameznik pride med zapornike in vsakič, ko mu je dovoljen osebni stik z osebo zunaj zapore ali kadar obstaja verjetnost kršitve varnostnih ali zaporniških predpisov. Npr. ko zapornika odpeljejo na sodišče na zaslišanje ali v bolnišnico zaradi zdravljenja ali na delo zunaj zapore, ga/jo, ko se vrne v ustanovo, podvržejo preiskavi telesnih odprtih, kar obsega vse telesne odprtine. Namen teh preiskav je predvsem varnost in/ali preprečevanje tihotapljenja orožja ali drog v zapor. Te preiskave izvajajo zaradi varnostnih in ne zaradi zdravstvenih razlogov. Ne glede na to pa naj bi jih opravljala izključno zdravstveno dovolj usposobljena oseba. Ta nemedicinski postopek lahko opravi zdravnik, da bi zaščitil zapornika pred škodo, ki bi lahko nastala, če bi preiskavo izvajal medicinsko neizobražen preiskovalec. Zdravnik naj to pojasni zaporniku, pa tudi, da se običajna zdravniška molčečnost na ta postopek ne nanaša in da bo rezultate preiskave sporočil oblastem. Če oblasti zdravnika ustrezno po-

oblastijo, da opravi preiskavo telesnih odprtih zapornika in se zdravnik z njo strinja, naj bodo oblasti seznanjene z nujnostjo, da se preiskava opravi na human način.

Preiskavo naj opravi zdravnik, ki ni zadolžen za zdravstveno oskrbo zapornika.

Zdravnikove dolžnosti zagotavljanja zdravstvenega varstva zaporniku, ne bi smela zmanjševati dolžnosti, da zdravnik sodeluje v varnostnem sistemu zapore.

SZZ poudarja, da bi morale vse vlade in javne organizacije, ki so odgovorne za javno varnost, spoznati, da so takšne invazivne preiskave resen napad na posameznikovo zasebnost in dostojanstvo ter tudi, da imajo za posledico določeno tveganje za nastanek telesne ali duševne poškodbe. Zaradi tega SZZ opozarja, da bi v obsegu, ki še ne ogroža javne varnosti, morali:

– uporabljati alternativne metode za rutinski screening zapornikov in se preiskav telesnih odprtih posluževati le kot skrajno možnost;

– če se mora izvesti preiskava telesnih odprtih, mora pooblaščen javni uradnik zagotoviti, da preiskavo izvede osebje z zadostnim medicinskim znanjem in rutino, kar zagotavlja varnost preiskave; – ista odgovorna oseba mora poskrbeti, da je zagotovljena zasebnost posameznika in njegovo dostojanstvo.

Končno se SZZ obrača na vse vlade in odgovorne javne uradnike, da zagotovijo za takšno preiskavo zdravnika, kadarkoli je to upravičeno zaradi telesnega stanja posameznika. Posebno zahtevo za pornika, da preiskavo opravi zdravnik, naj bi spoštovali v največji možni meri.

SZZ sprejema to stališče kot vodilo nacionalnim zdravniškim združenjem pri sprejemanju etičnih smernic za zdravnike, člane združenj.

Komentar:

Telesne preiskave oseb so postale v današnjih dneh rutinske preiskave, ker so telesne odprtine postale skrivališča v najrazličnejše namene: od mamil do orožja in drugega v mednarodnem prometu in ne nazadnje v zaporih. Vse te preiskave so namenjene varnostnim, ne pa zdravstvenim razlogom. Za te preiskave bi moralo biti pooblaščen izključno zdravstveno osebje, pri tem pa ne bi smel biti udeležen »lečeči« zdravnik.

SZZ opozarja vlade in javne organizacije, da bi takšni pregledi mogli prizadeti telesno ali duševno neokrnjenost preiskovane osebe. Iz takega gledišča pa sledi, da je treba za preiskave najti drugačne oblike, tako da bi čimbolj zmanjšali število preiskav v zaporih, ki pomenijo (pa čeprav so še tako potrebne), vseeno nasilje nad posameznikom in njegovim osebnim dostojanstvom ter nedotakljivostjo.

SVETOVNO ZDRAVNIŠKO ZDRUŽENJE

DEKLARACIJA O SLABEM RAVNANJU IN ZANEMARJANJU OTROK

35. skupščina SZZ, Singapur, oktober 1984, dopolnjena na 41. skupščini SZZ, Hongkong, september 1989 in 42. skupščini SZZ, Rancho Mirage, Kalifornija, ZDA, oktober 1990 in na 42. skupščini SZZ, Marbella, Španija, september 1992 in na 47. generalni skupščini, Bali, Indonezija, september 1995

Ena najhujših oblik nasilja v družini je zanemarjanje otrok in slabo ravnanje z njimi. Preprečevanje, zgodnje odkrivanje in ustrezno zdravljenje otrok – žrtev slabega ravnanja ostaja izziv za svetovno zdravniško skupnost.

Definicija slabega ravnanja z otroki se spreminja od okolja do okolja. Žal pogosto preveč zlahka sprejemamo argumente, da kulturne in civilizacijske posebnosti opravičujejo nasilniško vedenje do otrok, češ da v danem okolju ne velja kot takšno. Npr. delo otrok v vsakodnevnem družinskem življenju in v skupnosti lahko dopuščamo in spodbujamo tako dolgo, dokler pripomore k otrokovemu razvoju. Nasprotno pa izkoriščanje otrok na trgu delovne sile lahko otroke odtegne od otroštva, možnosti za šolanje in celo ogrozi njegovo sedanje in prihodnje zdravje. SZZ smatra takšno izkoriščanje otrok za resno obliko zlorabe in zanemarjanja otrok. Po tej deklaraciji štejejo kot slabo ravnanje z otroki vse oblike telesnega, spolnega in čustvenega nasilja. Za zanemarjanje, kot ga razumemo po deklaraciji, štejejo nesposobnost staršev ali osebe, ki je po zakonu odgovorna za dobro otroka, da bi zadovoljila njegove potrebe in mu nudila ustrezno nego.

SZZ ugotavlja, da je slabo ravnanje z otroki medicinski problem svetovnih razsežnosti in nacionalnim zdravniškim združenjem priporoča, da sprejmejo za zdravnike tele smernice:

1. Zdravniki imajo edinstveno in posebno vlogo pri odkrivanju in pomoči otrokom, ki so žrtve slabega ravnanja in njihovim motenim družinam.
2. Zdravniki potrebujejo osebno izobrazbo, ki naj jim omogoči odkrivati ogrožene otroke. Takšno specializirano znanje si lahko zdravniki pridobijo v okviru številnih programov stalnega izobraževanja na tem področju.
3. Priporočamo, da se naj zdravniki vključijo v multidisciplinarne ekipe. Takšne ekipe naj bodo sestavljene iz zdravnikov, socialnih delavcev, psihiatrov, ki delajo z otroki in odraslimi, specialistov za razvoj otroka, psihologov in pravnikov. Če zdravnik ne more ali mu ni omogočeno sodelovati v takšni ekipi, se mora vsaj posvetovati z drugimi zdravniki ali socialnimi in pravnimi službami ter osebjem, ki skrbi za mentalno zdravje.
4. Zdravniki v primarnem zdravstvu (družinski zdravniki, internisti, pediatri), specialisti za nujno pomoč, kirurgi, psihiatri in drugi specialisti, ki se ukvarjajo z otroki, si morajo pridobiti ustrezno znanje in izkušnje za oceno telesnega stanja zlorabljenega in zanemarejenega otroka; oceno telesnega razvoja in sposobnosti starševstva; za oceno porabe skupnih sredstev in pravne odgovornosti zdravnikov.
5. Zdravniška ekspertiza o otroku, s katerim so telesno slabo ravnali, mora vsebovati: (1) anamnestične podatke o poškodbi, (2) izvid telesnega pregleda, (3) rezultate rentgenskega pregleda poškodb, (4) rezultate testov za ugotavljanje motenja strjevanja krvi, (5) barvno fotografijo otroka, (6) izvide pregleda bratov ali sester, s katerimi ima otrok vsaj enega skupnega starša, (7) uradno zdravniško poročilo v pisni obliki, (8) vedenjski test, (9) za dojenčke in predšolske otroke podatke o razvoju.
6. Ekspertiza o otrocih, ki so bili spolno zlorabljeni, mora vsebovati podatke o: (1) zdravljenju duševnih in telesnih okvar, (2) zbiranju in pridobivanju dokaznega gradiva, (3) zdravljenju in/ali preprečevanju spolnih bolezni in nosečnosti.
7. Zdravniki morajo ugotoviti, kakšna je družina, v kateri otrok živi in kako se družina do njega vede. Pomembno je, da zna zdravnik tankočutno oceniti, kako na družino vplivajo odnosi med zakoncem, način vzgoje, gmotne razmere, čustveni problemi ali nasilniško vedenje pod vplivom alkohola, zdravil in drugih farmakoloških snovi, kakor tudi druge oblike napetosti, ki povzročajo slabo ravnanje z otrokom.
8. Za zdravnika je odločilno, da je dobro obveščen o zlorabljanju in zanemarjanju otrok. Večkrat ni materialnih dokazov, zato lahko zdravnik le z natančnim pogovorom z otrokom in njegovimi starši ugotovi in oceni neskladja med anamnestičnimi in objektivnimi podatki.
9. Če zdravnik sumi, da gre za primer slabega ravnanja z otrokom, mora nemudoma: (1) o tem obvestiti pristojne službe, (2) hospitali-

zirati otroka, ki je zaradi posledic slabega ravnanja potreben zdravstvene oskrbe že med ugotavljanjem njegovega splošnega stanja, (3) o diagnozi obvestiti starše, o poškodbah, ugotovljenih pri otroku, pa socialno službo.

10. Otrok je zdravnikov bolnik in zato zdravnikova prva skrb. Zdravnikova dolžnost je zaščititi otroka pred vsem, kar bi ga lahko ogrozilo. Zakon zahteva, da je treba v obravnavanje takšnih primerov pritegniti tudi socialne službe. V nekaterih primerih je nujna tudi hospitalizacija otroka.

11. Če je otrok hospitaliziran, je treba takoj ugotoviti, kakšne so njegove telesne in duševne okvare ter stopnjo njegove razvitosti. Če zdravnik, ki je primer odkril, tega ne more opraviti, mora to nalogo prepustiti multidisciplinarnim ekipam bolnišnice ali drugemu zdravniku, ki je specializiran za pomoč otrokom, s katerimi so slabo ravnali.

12. Če obstaja sum, da gre za otroka, s katerim so slabo ravnali, se mora zdravnik pogovoriti s starši in svoja dognanja navesti pri diagnozi. Pomembno je, da ostane zdravnik v teh pogovorih nepristranski in ne obsoja ali obtožuje staršev.

13. Med proučevanjem primera mora zdravnik vse podatke vpisovati v zdravstveni karton. Ta dokument bo pomemben, če bo prišlo do sodnega spora.

14. Zdravniki se morajo vključevati v napore za preprečevanje takšnih primerov. To storijo z nasveti, ki jih v prenatalnem in postnatalnem obdobju otroka dajejo družini. Zasledovati morajo otrokov razvoj in svetovati pri načrtovanju družine in kontrole rojstev.

15. Zdravniki morajo spodbujati starše, da uporabljajo vse možnosti, ki jih dajeta javno in privatno zdravstvo, kot so obiski na domu, ki jih opravljajo patronažne sestre, svetovanja za starše in pregledi otrok in dojenčkov. Programi za izboljšanje splošnega zdravstvenega stanja otroka tudi preprečujejo zlorabe otrok, zato naj jih zdravniki podpirajo.

16. Zdravniki se morajo zavedati, da je zanemarjanje otrok in slabo ravnanje z njimi kompleksen problem, za reševanje katerega je lahko potrebno več različnih zdravljenj, ki naj pomagajo otrokom in njihovim družinam. Izvajanje ustreznega zdravljenja terja sodelovanje številnih strok, kot so medicina, pravo, nega bolnika, pedagogika, psihologija in socialne službe.

17. Zdravniki morajo spodbujati razvijanje novih programov, ki naj omogočijo napredek medicinskega znanja in poznavanja problemov, ki so v zvezi s slabim ravnanjem z otrokom ter zanemarjanjem otrok.

18. V posameznih primerih slabega ravnanja z otrokom, je treba prekršiti določila o zdravniški molčečnosti, saj je zdravnikova prva dolžnost, da zaščiti svojega bolnika, kadar bi ta lahko bil izpostavljen maščevanju. O vseh oblikah slabega ravnanja, pa najsi gre za telesno, spolno ali psihično, mora zdravnik uradno obvestiti pristojne organe.

19. V svojih deželah si morajo zdravniki prizadevati za sprejemanje takšnih zakonskih predpisov, ki omogočajo ugotavljanje in zaščito otrok, s katerimi se slabo ravna in ki urejajo in varujejo pomoč zdravnikov in drugih strokovnjakov pri ugotavljanju in zdravljenju otrok, s katerimi so slabo ravnali.

20. Zdravniki naj podpirajo zakonske postopke, ki omogočajo, da lahko zlorabljen otrok sproži pravne postopke proti domnevemu storilcu v razumnem časovnem obdobju po pridobitvi pravične sposobnosti. Zdravniki naj tudi podpirajo poštene in objektivne pravne postopke v smislu upravičene zaščite pred neutemeljenimi trditvami o zlorabi otrok in o potrebnosti objektivnih dokazov za začetek kakršnegakoli pravnega postopka proti domnevemu storilcu zlorabljenega otroka.

Komentar:

Asocialno obnašanje staršev do otrok vsakodnevno polni časopisne stolpce povsod po svetu. Pri tem ni zanemarljivo to, da prihaja do teh pojavov tudi v industrijsko in ekonomsko visoko razvitih deželah, kot sta npr. ZDA in Nemčija. Tudi na naših tleh smo že v okviru Derčevih dnevov trpinčenju otrok namenili dolžno pozornost.

SZZ pod pojmom slabega ravnanja z otroki razume vse oblike čustvenega, spolnega in telesnega nasilja.

SZZ je razglasila posebno dolžnost zdravnikov in posebno izobrazbo v stalnem izobraževanju, da bi to nalogo ustrezno opravljali kot člani multidisciplinarnih ekip.

Posebne zdravniške ekspertize naj bi pripomogle k objektivnim prikazom tega vprašanja za namene kasnejših analitičnih in zbirnih indeksiranj.

Vsak sum na slabo ravnanje z otrokom pomeni zdravnikovo prijavno dolžnost pristojnim službam, pa tudi odveza zdravnika od dolžnosti molčečnosti. V tem dogajanju pa so zdravniki zavezani tudi za prizadevanja, da bi prišlo do zakonskih predpisov za namene ugotavljanja in zaščite prizadetih otrok.

Čeprav pri nas kompleksne zakonodaje za to področje še ne poznamo, si bodo sekcije SZD, predvsem pediatrična, morale utreti pot k večjemu javnemu vplivu na pozitivna dogajanja, da bi zajezili to »socialno patologijo« sodobnega sveta.

Deklaracija o slabem ravnanju in zanemarjanju otrok pomeni odraz velike skrbi svetovne zdravniške organizacije za ta pereč problem, ki je prisoten v bolj in manj razvitih deželah sveta, še posebej pa je poudarjen v milijonskih metropolah polrazvitih industrijskih držav.

Skoraj da ni deklaracije, ki bi jo SZZ kar petkrat sprejemala in dopolnjevala na generalnih skupščinah, zato pa je tudi dodelana kot pravilnik, ki zdravniku naroča ravnanje in mu daje točna navodila, kako naj ravna v spornih primerih, saj v kar 20 točkah strne naloge zdravnika, ker je otrok njegov bolnik in zato tudi njegova prva skrb.

Kot delovni pravilnik je potrebno upoštevati zahtevo o zdravnikovi ekspertizi o otroku, ki so ga fizično trpinčili, v devetih podtočkah, ki zdravniku podrobno nalagajo celoten postopek, ki je temelj za nadaljnjo analizo, pa tudi oporo za penalizacijo storilca. To navodilo je tako temeljito, da bi ga lahko jemali kot temeljnega za analizo in registracijo vsakršne telesne poškodbe, kar omogoča v kasnejših fazah obravnave odlično ter objektivno podlago za objektivno razsodbo primera. Obvezna prijavna dolžnost za vsak primer trpinčenega otroka presega tudi zdravniško molčečnost zaradi zaščite malega bolnika. Pri tem pa mora biti zdravniku v oporo sodobna pravna regulativa, ki mu nalaga, da uradno obvesti pristojne organe, pa naj si gre za fizične, spolne ali psihične posledice zlorabljenega otroka.

SVETOVNO ZDRAVNIŠKO ZDRUŽENJE

DEKLARACIJA O MEDICINSKI ETIKI V PRIMERU KATASTROF

46. generalna skupščina SZZ, Stockholm, Švedska, september 1994

1. Definicija katastrofe po tem dokumentu je osredotočena predvsem na medicinske vidike.

Katastrofa je nepričakovan pojav nesrečnega dogodka, navadno nenaden in uničujoč, ki povzroči občutno materialno škodo, znatno selitev prebivalstva in/ali veliko število žrtev in/ali znaten razdor skupnosti ali kombinacijo teh posledic. Definicija v tem kon-

tekstu izključuje stanja, ki izvirajo iz sporov in vojn, bodisi mednarodnih ali notranjih, in povzroča še druge probleme poleg obravnavanih v tem besedilu. Z medicinskega stališča je za katastrofo značilno nenadno in nepredvidljivo nesorazmerje med kapaciteto ter obsegom zdravstvenega osebja in potrebami žrtev ali ljudi z ogroženim zdravjem v določenem časovnem obdobju.

2. Katastrofe, bodisi naravne (npr. potres), tehnološke (npr. jedrske ali kemične nesreče) ali nezgodne (npr. iztiranje vlaka) označujejo določene posebnosti, iz katerih izhajajo specifični problemi:

- nenaden pojav, ki zahteva takojšnjo akcijo;
- nezadostnost medicinskih sredstev, ki so prilagojena za normalne razmere;
- veliko število žrtev zahteva učinkovito uporabo razpoložljivih sredstev, tako da se reši čimveč življenj;
- materialna in naravna škoda otežuje in/ali spravlja v nevarnost dostop do žrtev;
- škodljivi učinki na zdravstveno stanje zaradi onesnaženja in nevarnosti epidemij;
- povezano stanje negotovosti zahteva posebne ukrepe policije in vojske za zagotavljanje reda;
- uničenje sredstev javnega obveščanja.

Skladno z navedenim katastrofe zahtevajo ukrepanje na več ravneh z vključevanjem različnih služb – od transporta in oskrbe s hrano do zdravstvene oskrbe, ob nezadostnem varovanju (policija, gasilci, vojska...). Takšno delovanje zahteva učinkovito in centralizirano vodenje za koordinirano delovanje javnih in zasebnih sil. Reševalci in zdravniki so soočeni z izjemnim stanjem, v katerem se osebna etika pomeša z etičnimi zahtevami skupnosti zaradi izrazitega čustvenega naboja teh okoliščin.

Etična pravila, že vnaprej določena in naučena, lahko dopolnjujejo osebno etiko zdravnikov.

Nezadostna in/ali razdeljena medicinska sredstva na eni strani in veliko število poškodovancev na drugi strani predstavlja specifičen etičen problem.

Zagotavljanje zdravstvenih storitev v takšnih pogojih poleg etičnih nejasnosti dodatno vpleta tudi tehnične in organizacijske nejasnosti. SZZ zato priporoča za delo zdravnikov v primeru katastrofe naslednje etične smernice.

3. Triaža

3.1. Triaža predstavlja zaradi omejenih sredstev za zdravljenje prvi etični problem, ki so na voljo za zdravljenje velikega števila ljudi z različnimi stopnjami okvare zdravja. Triaža je medicinski postopek za določanje vrstnega reda zdravljenja in obravnavanja bolnikov, ki temelji na postavitvi diagnoz in formuliranju prognoze. Preživetje bolnikov je odvisno od triaže. Triaža mora biti izvedena hitro, mora upoštevati zdravstvene potrebe, možnosti medicinske intervencije ter razpoložljiva sredstva. Postopki oživljanja se morajo izvajati sočasno s triažo.

3.2. Triaža naj bo zaupana uglednemu in izkušenemu zdravniku, ki mu pomaga usposobljeno osebje.

3.3. Zdravnik naj razporeja žrtve po sledečem:

- a) žrtve, ki jih lahko rešimo in katerih življenje so v neposredni nevarnosti ter zahtevajo takojšnje zdravljenje ali po prioriteti v naslednjih nekaj urah;
- b) žrtve, katerih življenje niso v neposredni nevarnosti in potrebujejo hitro, vendar ne takojšnjo zdravstveno oskrbo;
- c) poškodovanci, ki potrebujejo le manjše zdravljenje in lahko počakajo ali jih lahko oskrbi razpoložljivo osebje;
- d) psihološko prizadete žrtve, ki jih je potrebno pomiriti in ne potrebujejo individualne zdravstvene oskrbe, ampak le pomiritev ali sedacijo pri akutni motnji;
- e) žrtve, katerih stanje presega razpoložljiva terapevtska sredstva in so zadobile skrajno resne poškodbe, kot so obsevanje ali opekline v takšnem obsegu in stopnji, da jih ni mogoče rešiti v posebnih razmerah na določenem prostoru in času ali kompleksni kirurški primeri, ki narekujejo posebno zahtevne operacije, ki bi tra-

jale preveč časa in zato nalagajo zdravniku, da izbira med takšnimi in ostalimi pacienti. Zaradi navedenih razlogov se te žrtve razvrščajo v primere »izven nujne medicinske oskrbe«. Odločitev o »zapustitvi poškodovane osebe« na račun prednostnih primerov, ki jih zahteva stanje katastrofe, se ne sme razumeti kot »nenudenje pomoči osebi v smrtni nevarnosti«. Opravičeno je, kadar se skuša rešiti kar največje število žrtev;

f) zaradi nenehnega spreminjanja posameznih primerov in s tem tudi kategorij je nujno, da stanje redno ponovno vrednoti oseba, zadolžena za triažo.

3.4.

a) Z etičnega stališča je problem triaže in sprejeto vedenje proti žrtvam »izven nujne medicinske oskrbe« ustrezno z gledišča razporejanja razpoložljivih sredstev v posebnih okoliščinah, ki so izven človeškega nadzora. Za zdravnika je neetično, da vztraja za vsako ceno pri ohranjanju življenja pacienta brez upanja na ozdravitev in s tem troši pičla razpoložljiva sredstva, ki so potrebna drugje. Seveda pa mora zdravnik pokazati ustrezno spoštovanje do zasebnosti takšnega pacienta in ga ločiti od ostalih, mu dajati ustrezna sredstva proti bolečinam in sedative.

b) Zdravnik mora delovati skladno s svojo vestjo ob upoštevanju razpoložljivih sredstev. Truditi se mora vzpostaviti takšen vrstni red oskrbe, da bo zagotovljena rešitev največjega števila resnih primerov, ki imajo možnost ozdravitve in zmanjšati obolevnost na najmanjšo možno mero, ob upoštevanju omejitev, ki so nastale zaradi razmer.

c) Zdravnik naj posebej upošteva dejstvo, da imajo lahko otroci posebne zahteve.

4. Odnosi do žrtev

4.1. Vrsta oskrbe žrtev naj bo prva pomoč in nujna medicinska pomoč. V razmerah katastrofe naj zdravnik nudi medicinsko pomoč sleherni žrtvi brez razlikovanja in brez čakanja na njeno prošnjo za pomoč.

4.2. Pri izbiranju pacientov, ki jih je potrebno rešiti, naj zdravnik upošteva le stanje nujnosti in naj izključi vsa druga nemedicinska merila.

4.3. Vodilo za odnose z žrtvami naj bo medicinska pomoč in vrste potreb s ciljem, da se zaščitijo interesi bolnika, če je možno s privolitvijo bolnika za nujno pomoč. Seveda se naj zdravnik prilagodi kulturnim razlikam prizadete populacije in deluje v skladu z zahtevami stanja. Vodi naj ga/jo načelo kar najboljše skrbi, ki vključuje tehnološko oskrbo in čustveno podporo s ciljem, da se reši čimveč življenj in zmanjša obolevnost na minimum.

4.4. Odnosi z žrtvami vključujejo tudi vidike, povezane z žalovanjem za izgubljenimi, ki se precej razlikujejo od tehničnih, medicinskih postopkov in vključujejo prepoznavanje in podporo pri psihičnih stresih. Vključuje tudi spoštovanje dostojanstva in morale žrtev ter njihovih družin ob nujenju opore preživelim.

4.5. Zdravnik mora spoštovati navade, običaje in vero žrtev ter ostati nepristranski.

4.6. Če je mogoče, je potrebno vse težave pri obravnavanju in identifikaciji žrtev zabeležiti zaradi medicinskega spremljanja pacientov.

5. Odnosi s tretjimi osebami

Dolžnost zdravnika je, da vsakemu pacientu zagotovi tajnost in zaupnost pri obravnavanju v javnosti ter da ravna pazljivo in objektivno ter s spoštovanjem zaradi posebnega čustvenega in političnega vzdušja, ki spremlja katastrofo.

6. Dolžnosti paramedicinskega osebja

Etična načela, ki se nanašajo na zdravnike, veljajo tudi za osebje, ki deluje po navodilih zdravnika.

7. Usposabljanje

SZZ priporoča, da je usposabljanje za katastrofno medicino vključeno v programe dodiplomskega in podiplomskega medicinskega izobraževanja.

8. Odgovornost

SZZ se obrača na države članice in na zavarovalnice, da bi oblikovala pravila zmanjšane odgovornosti za splošno odgovornost in vsako osebo škodo, ki bi jo imel zdravnik pri delu v pogojih katastrofe ali nujne pomoči.

SZZ prosi vlade, da:

a) nudijo pomoč in zaščito tujim zdravnikom in sprejmejo njihovo delovanje in prisotnost (npr. Rdeči križ, Rdeči polmesec) brez razlikovanj na podlagi rase, vere itd.

b) dajo prednost izvajanju medicinskih storitev pred obiski duhovnikov.

Komentar:

Medicinske smernice, ki jih je SZZ potrdilo na redni skupščini v Stockholmu, pomeni prvi tovrstni »pravilnik« za področje katastrof, ki so v zadnjih desetletjih zahtevale tisoče in tisoče žrtev, s strani zdravstvene službe pa katastrofam ustrezno usposabljanje zdravstvenega osebja in vzpostavitev organizacije katastrofnih služb. Deklaracija opredeljuje katastrofo, opozarja na etično problematiko zdravnika, ki deluje v tako izpostavljenem stanju, s tem da ga opozarja na odnos do žrtev, in do tretjih oseb in ustrezno usposabljanje, da bi člani reševalnih in identifikacijskih ekip bili kos občutljivim in mnogoterim nalogam, pred katere jih postavlja katastrofno stanje in mobilizacija kot posledica takega dogodka.

Izredno pomembno je 3. poglavje deklaracije, ki vsebuje doktrino triaže in s tem tudi vrednotenje zdravnikove vloge in odločitev. Deklaracija je drugačen pripomoček za nacionalna zdravniška združenja pri organizaciji in poučevanju zdravstvenih ekip za morebitne katastrofe.

Nanj se lahko zanesem!



V eni kapsuli Naklofena duo je:

25 mg
diklofenaka v
acidorezistentnih
peletah

in 50 mg
diklofenaka
v retardnih
peletah.

*galenska oblika
diklofenaka s takojšnjim
učinkom in
podaljšanim
delovanjem*

olajša bolečino in vnetje

Doziranje:

1 kapsula

1-krat do 2-krat
na dan.

Skrajšano navodilo:

Lastnosti in delovanje: Naklofen spada v skupino nesteroidnih protivnetnih in analgetičnih zdravil. **Indikacije:** Vnetne, degenerativne, zunaj sklepne, metabolične revmatične bolezni in druga bolečinska stanja. **Kontraindikacije:** Peptični ulkus. Preobčutljivost za diklofenak. Diklofenak je kontraindiciran pri bolnikih, pri katerih je predhodno jemanje salicilatov ali drugih zdravil z inhibicijskim delovanjem na sintezo prostaglandinov povzročilo napad astme, urtikarijo ali akutni rinitis. Zadnji trije meseci nosečnosti. Otroci, mlajši od enega leta. **Opozorila:** Bolnike s hudimi okvarami jeter ali ledvic je potrebno večkrat kontrolirati in prilagoditi odmere zdravila. **Stranski učinki:** Lahko se pojavijo prebavne motnje. Redko se pojavijo peptični ulkus ali krvavitve v prebavilih. Izjemoma lahko pride do preobčutljivostne reakcije, perifernih edemov in neznatnega povečanja vrednosti transaminaz. **Oprema:** 20 duo kapsul po 75 mg.

®
naklofen
dikalofenak
kapsule 75 mg

Podrobnejše informacije so
na voljo pri proizvajalcu.

KRKA
SLOVENIJA

kapsule po 20 mg

ULTOP[®]

omeprazol

Za lažje zmage!

- ♠ **hitro pozdravi razjedo**
- ♦ **hitro odpravi simptome ulkusne bolezni**
- ♣ **nepogrešljiv pri odstranitvi *H. pylori***
- ♥ **varen**

Ultop je zanesljivo zdravilo za zdravljenje razjed na želodcu in dvanajstniku, odpornih razjed in hujših oblik refluksnega ezofagitisa. Skupaj s Hiconcilom in Efloranom ali Fasigynom je nepogrešljiv sestavni del kombinacije zdravil za odstranitev bakterije *Helicobacter pylori*.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.



NADZOROVANO URAVNAVANJE HOLESTEROLA

Lescol®, sintetični inhibitor reduktaze HMG-CoA. **Sestava:** 1 kapsula vsebuje 21,06 mg ali 42,12 mg fluvastatin natrija, kar ustreza 20 mg oziroma 40 mg fluvastatina kot proste kisline. **Indikacije:** Primarna hiperholesterolemija pri bolnikih, kjer dieta ni dovolj učinkovita.

Doziranje: Pred začetkom zdravljenja z Lescolom mora bolnik prejemati standardno dieto, ki znižuje nivo holesterola. Dieta se mora nadaljevati tudi med jemanjem zdravila. Priporočen dnevni odmerek je 20 do 40 mg 1x dnevno, med večernim obrokom. Če so vrednosti holesterola zelo visoke, lahko odmerke povečamo na 40 mg 2-krat dnevno. Glej celotno navodilo. **Kontraindikacije:** Znana preobčutljivost za fluvastatin ali katerokoli sestavino Lescola; bolniki z aktivnimi jetrnimi boleznimi, kjer vzrok povišanih serumskih transaminaz ni pojasnjen; nosečnost, dojenje, ženske v rodni dobi, ki ne prejemajo kontracepcijske zaščite. Glej celotno navodilo.

Previdnostni ukrepi: Previdnost je potrebna pri dajanju Lescola bolnikom z anamnezo o jetrni bolezni, hudim alkoholikom; pri bolnikih z nepojasnenimi bolečinami v mišicah, šibkostjo in občutljivostjo mišic z znatnim povišanjem kreatinin fosfokinaze; pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco. Glej celotno navodilo. **Interakcije:** Izmenjevalci žolčnih kislin; cimetidin; ranitidin; omeprazol; rifampicin. Glej celotno navodilo. **Stranski učinki:** Dispepsija, slabost, nespečnost, bolečine v trebuhu, glavobol, blažji prebavni simptomi. Povečane vrednosti transaminaz. Glej celotno navodilo. **Oprema:** 28 kapsul po 20mg, 28 kapsul po 40mg.

Informacije in literatura so na voljo pri Sandoz Pharma Services Ltd. Basel,
Predstavništvo v Sloveniji, Dunajska 107, 1000 Ljubljana, tel. 061/168 14 22, faks 061/34 00 96.

LESCOL®
FLUVASTATIN

 **SANDOZ**

Nova zvezda

Novo zdravilo za zdravljenje blago in zmerno zvišanega krvnega pritiska

Cynt

moksonidin
selektivni agonist
imidazolinških
receptorjev



CYNT® 0,2/0,3/0,4. Učinkovina: moksonidin

Sestava: Filmska tableta vsebuje 0,2, 0,3 ali 0,4 mg moksonidina – aktivne učinkovine. Ostale sestavine: laktoza, polividon, krosipovidon, magnezijev stearat, metilhidroksipropilceluloza, etilceluloza, makrogol, talk, rdeči železov oksid, titanov dioksid.

Klinična farmakologija: Vezava moksonidina na 11-imidazolinške receptorje zavre aktivnost simpatičnega živčnega sistema. Zmanjšana simpatična aktivnost ima za posledico zmanjšanje perifernega žilnega upora. Zaradi tega se zniža krvni tlak. Moksonidin se razlikuje od drugih centralno delujočih antihipertenzivnih zdravil po manjši afiniteti do centralnih alfa-2 receptorjev in po visoki selektivnosti za 11-imidazolinške receptorje. Zato so neželeni učinki, kot sta med drugimi tudi utrujenost in suha usta, ki jih pripisujejo interakciji z alfa-2 receptorji, pri moksonidinu manj izraženi.

Indikacije: Esencialna arterijska hipertenzija.

Odmerjanje: Odmerjanje je individualno. Zdravljenje začnemo z 0,2 mg moksonidina dnevno, terapevtski odmerek pa največkrat znaša od 0,2 do 0,4 mg moksonidina dnevno. Cynt 0,2: če ni drugače predpisano, začnemo zdravljenje z najnižjim odmerkom moksonidina, in sicer z 0,2 mg moksonidina dnevno oz. 1 tableto Cynta 0,2 zjutraj. Če učinek ni zadovoljiv, lahko šele po treh tednih zvečamo odmerek na 0,4 mg moksonidina dnevno oz. na 2 tableti Cynta 0,2 zjutraj ali dvakrat po eno tableto dnevno (zjutraj in zvečer po eno tableto). Cynt 0,3: zdravljenje pričnemo z 0,3 mg moksonidina dnevno oz. 1 tableto Cynta 0,3 zjutraj. Če učinek ni zadovoljiv, lahko šele po treh tednih zvečamo odmerek na 0,6 mg moksonidina dnevno oz. na dvakrat po eno tableto dnevno (zjutraj in zvečer po eno tableto). Cynt 0,4: zdravljenje pričnemo z 0,4 mg moksonidina dnevno oz. 1 tableto Cynta 0,4 zjutraj. Ne priporočamo prekoračitev enkratnega odmerka 0,4 mg moksonidina in dnevnega odmerka 0,6 mg moksonidina. Pri bolnikih z zmerno prizadetim ledvičnim delovanjem (GFR nad 30 ml/min in pod 60 ml/min) ne bi smeli prekoračiti enkratnega odmerka 0,2 mg moksonidina in dnevne doze 0,4 mg moksonidina.

Kontraindikacije: bolezen sinusnega vozla; sinoatrialne prevodne motnje in AV-blok II. in III. stopnje; bradikardija v mirovanju s frekvenco pod 50 na minuto; maligne aritmije; hudo srčno popuščanje (NYHA IV); akutni miokardni infarkt in nestabilna angina pectoris; huda jetrna bolezen; zmanjšanje

ledvičnega delovanja v razvitem štadiju (GFR pod 30 ml/min, koncentracija kreatinina v serumu višja od 159,1 µmol/l); angioedem. Cynta zaradi pomanjkljivih terapevtskih izkušenj ne priporočamo pri intermitentni kladikaciji, Raynaudovi bolezni, Parkinsonovi bolezni, epilepsiji, glavkomu, duševni depresiji, nosečnicam, doječim materam, otrokom, mlajšim od 16 let.

Interakcije z drugimi zdravili: Sočasna uporaba drugih zdravil za zniževanje krvnega tlaka krepi delovanje Cynta. Če pri kombiniranem zdravljenju s Cyntom in blokatorji beta najprej prenehamo dajati Cynt, lahko pride do protiregulacije krvnega tlaka (rebound). Cynt okrepi delovanje alkohola, pomirjeval in uspaval.

Stranski učinki: Na začetku zdravljenja se pogosteje pojavljajo suha usta, utrujenost in glavobol, občasno pa omotice, motnje spanja ter občutek šibkih nog. Največkrat ti pojavi prenehajo že v prvem tednu zdravljenja. Redkokdaj prihaja do želodčnih in črevesnih motenj. Pri posameznikih so se pojavile kožne alergične reakcije. **Opozorilo:** Bolnikom z zmerno zmanjšanim ledvičnim delovanjem (GFR nad 30 ml/min in pod 60 ml/min, koncentracija kreatinina v serumu nad 106,1 µmol/l in pod 159,1 µmol/l) je treba zlasti na začetku zdravljenja pogosto kontrolirati krvni tlak. **Opozorila za udeležence v prometu:** Med zdravljenjem visokega krvnega tlaka z zdravilom Cynt je potrebna redna zdravniška kontrola. Zaradi različnih reakcij pri posameznikih lahko zdravilo vpliva na sposobnost aktivne udeležbe v cestnem prometu ali pri delu na strojih. To zlasti velja za začetek zdravljenja in za prehod na zdravljenje z drugim zdravilom ter v kombinaciji z alkoholom.

Način in trajanje zdravljenja: Priporočamo jemanje zdravila med obrokom ali po jedi z malo tekočine. Če se med kombiniranim zdravljenjem z blokatorjem beta pokaže potreba po prekinutvi jemanja, najprej prenehamo jemati blokator beta in šele nekaj dni kasneje Cynt. Čeprav doslej niso opazili prekomernega zviševanja krvnega tlaka po prekinutvi zdravljenja s Cyntom, ne priporočamo nagle prekinitve zdravljenja. Trajanje zdravljenja določa zdravnik.

Oblika in pakiranje: 30 filmskih tablet po 0,2 mg moksonidina; 30 filmskih tablet po 0,3 mg moksonidina; 30 filmskih tablet po 0,4 mg moksonidina

Način izdajanja: Samo na zdravniški recept.

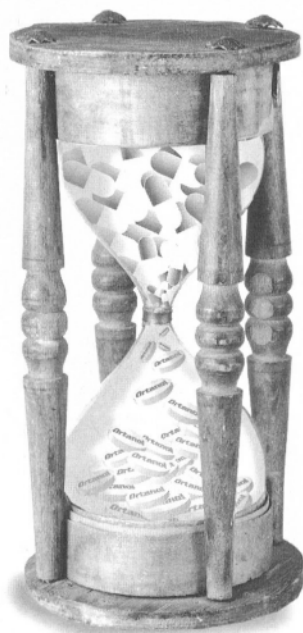
Izdeluje: Beiersdorf-Lilly GmbH, 20253 Hamburg.



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

Ortanol^{omeprazol}®

Najučinkovitejši zaviralec izločanja želodčne kisline



**kapsule
in
sedaj
tudi
tablete**

Izbira je vaša!

Indikacije:

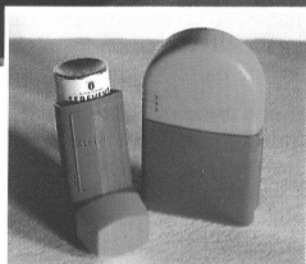
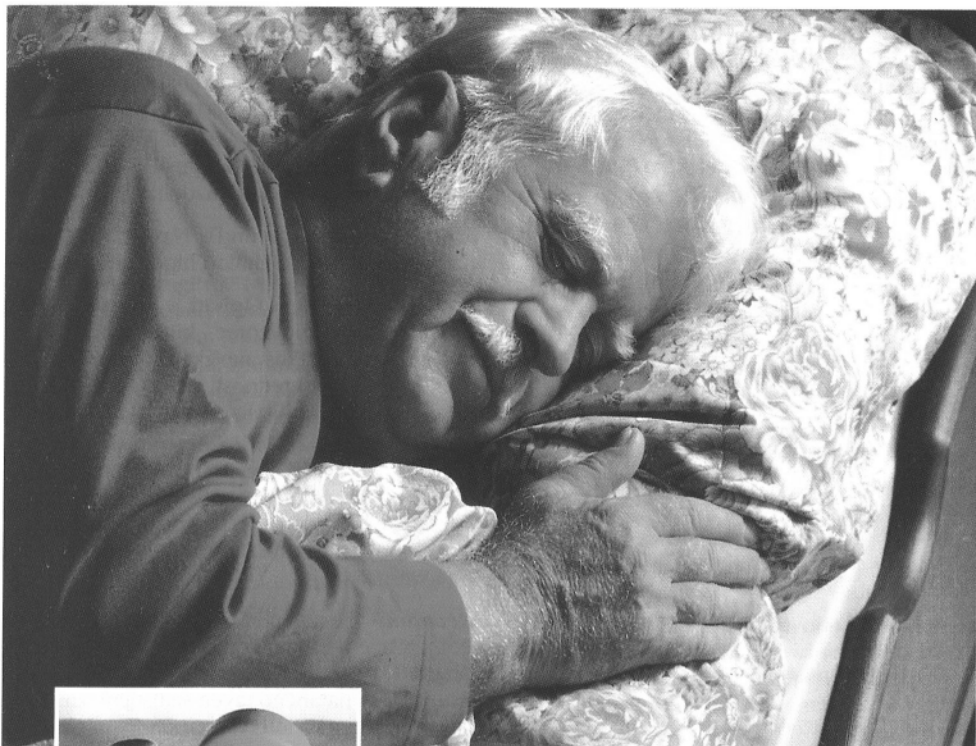
dvanajstnikova razjeda
želodčna razjeda
refluksni ezofagitis
Zollinger-Ellisonov sindrom
eradikacija bakterije *Helicobacter pylori* v kombinaciji z antibiotikom

Hitro olajša bolečino in izboljša kakovost življenja.

Želodec ne pusti, da bi nanj pozabili.



Podrobnejše navodilo dobite pri proizvajalcu.



**Za kvalitetno
življenje
bolnikov z astmo**

SEREVENT®

salmeterol ksinafoat

- Visokoselektivni agonist adrenergičnih receptorjev β_2 z dolgotrajnim delovanjem
- Ob rednem in dolgotrajnem jemanju izboljša kvaliteto bolnikovega življenja, ker omogoča
 - ponoči miren spanec
 - podnevi pa nemoteno opravljanje vsakodnevnih aktivnosti
- Enostavno in zanesljivo doziranje
- Dobro prenašanje

GlaxoWellcome

Glaxo Wellcome Export Ltd., Podružnica Ljubljana
Cesta v Mestni log 55, 1001 Ljubljana, p.p. 4296
Telefon: (061) 123 10 70, 123 20 97
Fax: (061) 123 25 97

NAVODILA SODELAVCEM ZDRAVNIŠKEGA VESTNIKA

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

Splošna načela

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Spremni dopis

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

Tipkopis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabele

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

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

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

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

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

Literatura

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

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

Primeri citiranja

– primer za knjigo:

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

– primer za poglavje iz knjige:

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

– primer za članek v reviji:

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

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

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

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

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

– primer za članek iz suplementa revije:

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

– primer za članek iz zbornika referatov:

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

Sodelovanje avtorjev z uredništvom

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

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

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

Rokopisov in slikovnega materiala uredništvo ne vrača.

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

Navodila za delo recenzentov

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

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

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

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

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

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

Recenzij ne plačujemo.



Zdravniški vestnik

JOURNAL OF SLOVENE MEDICAL SOCIETY, ZDRAV VESTN, YEAR 65, OKTOBER 1996, Page 541–622, Number 10

ISSUE OF MEDICAL FACULTY IN LJUBLJANA

CONTENTS

LEADING ARTICLES

- At the 9th Congress and 133th Annual Meeting of Slovenian Medical Association,**
P. Poredoš, M. Cevc 54

RESEARCH ARTICLES

- Collateral sprouting of cutaneous sensory afferents,** F. Bajrović, J. Sketelj 543

PROFESSIONAL ARTICLES

- The determination of alpha-1-antitrypsin phenotypes by isoelectric focusing,**
Ž. Joković, K. Babič, G. Logar-Car, J. Osredkar 549

- Chronic hepatitis C,** B. Luzar, V. Ferlan-Marolt, G. Lešničar 553

- Functional surgical anatomy of the liver,** E. M. Gadžijev, D. Ravnik 557

REVIEW ARTICLES

- Transplantation treatment of neural disorders,** M. Bresjanac 563

- Drug treatment of Parkinson's disease,** M. Janko, Z. Pirtošek 573

- Mini mental state and assessment of dementia syndrom,** J. Jensterle,
J. Mlakar, D. B. Vodušek 577

- Treatment of polycystic ovarian disease,** H. Meden-Vrtovec 583

LETTER TO THE EDITOR

NEWS AND VIEWS